

Behandlungsstandard (SOP)

Intravenöse Thrombolyse (IVT) bei zerebraler Ischämie

1. Ziel und Zweck

Ziele dieses Standards sind (1) eine einheitliche Indikationsstellung zur IVT bei Patienten mit behinderndem Defizit infolge einer zerebralen Ischämie unter Berücksichtigung der Zulassungskriterien und der Leitlinienempfehlungen sowie (2) eine rasche und sichere Durchführung der IVT.

2. Geltungsbereich

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

3. Verantwortlichkeit

Ärzte und Ärztinnen der Klinik für Neurologie

4. Abkürzungen

ASPECTS	Alberta stroke programme early CT score
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
EMA	European Medicines Agency
INR	International Normalized Ratio
IVT	intravenöse Thrombolyse
KI	Kontraindikation(en)
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
SITS	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke
SOP	Standard Operating Procedure
TE	Thrombektomie
TVT	tiefe Venenthrombose
VKA	Vitamin K-Antagonist(en)
ZNA	Zentrale Notaufnahme

5. Hintergrund

5.1 IVT nach Zulassungskriterien

Die Zulassung des rekombinant hergestellten Gewebefibrinolyseaktivators (rtPA) Alteplase [Actilyse®] zur intravenösen Thrombolyse- (IVT-)Behandlung des ischämischen Schlaganfalls erfolgte durch die EMA im Jahr 2002. 2012 wurde die Zulassung erstmals erweitert (Zeitintervall von 3 auf 4,5 Std. erhöht), 2018 ein zweites Mal (untere Altersgrenze von 18 auf 16 Jahre reduziert). Viele in der Zulassung festgeschriebene Kontraindikationen für Alteplase beruhen daher auf dem Kenntnisstand der 1990er Jahre und haben das Ziel, das Risiko einer Blutungskomplikation zu reduzieren und eine IVT von sog. Stroke Mimics zu verhindern. Blutungskomplikationen waren in den 1990er Jahren für zahlreiche Abbrüche von Studien verantwortlich, in denen die Wirksamkeit der IVT beim akuten Schlag-

anfall untersucht worden war, und Stroke Mimics konnten mit dem Nativ-CT als damaliger Routine-diagnostik oft nicht von einer akuten Ischämie differenziert werden.

Seit 12/2023 ist auch Tenecteplase (TKN-rPA) [Metalyse®], ein ebenfalls rekombinant hergestellter, Plasminogenaktivator, zur IVT-Behandlung des ischämischen Schlaganfalls im Zeitintervall bis 4,5 Std. nach dem letzten Zeitpunkt ohne Schlaganfallsymptome ($\leq 4,5$ Std. nach „last seen well“) zugelassen. Der Austausch von 3 Aminosäuren – Threonin (T), Lysin (K), Asparagin (N) – führt gegenüber Alteplase zu einer 15-fach höheren Fibrinbindung und einer etwa 4-fach längeren Halbwertszeit (20 min vs. 5 min). Im Unterschied zu Alteplase ist Tenecteplase erst ab einem Alter von 18 Jahren zugelassen und soll sein Einsatz bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 60 kg aufgrund eines möglicherweise erhöhten Blutungsrisikos sorgfältig abgewogen werden. Eine IVT mit Tenecteplase kann auch bei antikoagulierten Patienten in Erwägung gezogen werden, wenn keine klinisch relevante Aktivität des Antikoagulanz auf das Gerinnungssystem nachgewiesen wurde (INR $\leq 1,3$ bei VKA, entsprechendes Ergebnis eines Gerinnungstests auf DOAK-Aktivität). Für Alteplase ist letzteres Vorgehen eine Off-Label-Anwendung (s.u.), da die Einnahme eines Antikoagulanz eine formale Kontraindikation darstellt.

5.2 IVT nach Leitlinienempfehlungen außerhalb der Zulassung/Off-Label-Use

Randomisierte Studien in der Folgezeit nach der Zulassung haben einen Nutzen der IVT mit Alteplase auch für Patienten mit einem Schlaganfallintritt vor bis zu 9 Std. bei einem noch vorhandenen Perfusion-Mismatch und für Patienten mit einem unbekanntem Eintrittszeitpunkt (Wake-up-Stroke) mit noch vorliegendem DWI/FLAIR-Mismatch gezeigt, ohne dass dies Eingang in die Zulassungskriterien fand.

Die von der EMA bei Alteplase-Zulassung geforderte und in Form des SITS-Registers umgesetzte weltweite kontinuierliche Erfassung durchgeführter IVT und deren Komplikationen seit 2002 erlaubt aufgrund der großen Fallzahlen zwischenzeitlich eine differenzierte Einschätzung des Blutungsrisikos der in der Alteplase-Zulassung genannten Kontraindikationen. So waren vorangegangene Operationen, Traumen oder ein Schlaganfall nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko über eine Dauer von 3 Monaten assoziiert. Gleiches galt für Diabetes-Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, und für mit Vitamin K-Antagonisten antikoagulierte Patienten, die einen INR $\leq 1,7$ aufwiesen.

Auch die Erkenntnisse der zwischenzeitlich in der Schlaganfall-Akutdiagnostik routinemäßig durchgeführte Gefäßdiagnostik führten nicht zu einer Anpassung der Zulassungskriterien. Der Nachweis eines die Ischämie verursachenden Gefäßverschlusses erlaubt die Diagnose einer Ischämie auch dann, wenn die Symptomatik ein Stroke Mimic vermuten lässt (z.B. bei einem Immediatanfall).

Die Zulassung der DOAK ab 2011 zog weitere Befundkonstellationen nach sich, die trotz deren Vormedikation eine IVT mit Alteplase möglich machen. Die Antagonisierung einer Vormedikation des DOAK Dabigatran (Pradaxa®) mit dessen spezifischem Antidot Idarucizumab (Praxbind®) zur Durchführung einer nachfolgenden IVT wird durch die Zulassungskriterien des Antidots gedeckt. Publierte Beobachtungsdaten sprechen hierbei für einen klinischen Nutzen einer Alteplase-IVT ohne erhöhtes Blutungsrisiko.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie hat diese Studienergebnisse und Entwicklungen in ihre Leitlinie zur IVT integriert, sodass diese eine Thrombolyse mit Alteplase auch in Situationen empfiehlt, die formale Kontraindikationen darstellen und damit einem Off-Label-Use entsprechen.

Für Tenecteplase gibt es bisher keine über die Ergebnisse der Zulassungsstudien hinausgehende Daten aus der klinischen Praxis. Daher wird dessen Anwendung derzeit ausschließlich im Rahmen der Zulassungskriterien empfohlen.

5.3 IVT bei funktionellem Defizit

Anhand von publizierten Beobachtungsstudien ist es nicht gerechtfertigt, Patienten mit leichtem bzw. sich in Rückbildung befindlichem Defizit, bei fluktuierender Symptomatik und Patienten mit schwerem Defizit prinzipiell von der IVT mit Alteplase auszuschließen und dabei eine Defizitquantifizierung anhand des neurologischen Untersuchungsstatus (z.B. mittels NIHSS-Score) vorzunehmen. Maßgeblich für die Indikation sollte das zum Zeitpunkt der IVT mit Alteplase vorliegende, den Patienten individuell beeinträchtigende funktionelle Defizit sein. So kann z.B. auch die Feinmotorikstörung der rechten Hand ein derartiges Defizit darstellen, auch wenn der o.g. NIHSS-Score in diesem Fall einen normalen neurologischen Status suggeriert.

5.4 Rasche IVT-Durchführung

Der Nutzen der IVT nimmt mit zunehmendem Abstand zum Zeitpunkt des Schlaganfalleintritts ab, weshalb die IVT so rasch wie möglich nach Eintreffen des Patienten in der ZNA durchgeführt werden soll. Die Zeit zwischen dem Eintreffen des Patienten in der ZNA und dem Beginn der IVT in Form der Alteplase-Bolusinjektion bzw. Tenecteplase-Injektion (**door to needle time**) ist das wesentliche Kriterium der Prozessqualität bei der IVT und sollte **30 min** nicht überschreiten.

5.5 Sichere IVT-Durchführung

Präventive Maßnahmen (z.B. **Blutdruckeinstellung $\leq 180/105$ mmHg, Kompression vorbestehender sturzbedingter Hämatome**) und die Verfügbarkeit weitergehender Behandlungsoptionen sollen das Risiko bzw. die Folgen von Blutungen und allergischen Reaktionen als häufigste Nebenwirkungen der IVT so gering wie möglich halten. Besteht die Möglichkeit und Indikation zur endovaskulären TE sollte dies bei der Indikationsstellung zur IVT in der Situation eines möglichen Off-Label-Use berücksichtigt werden.

6. Durchführung

6.1 Indikation zur IVT

Die unter Punkt 5.2 beschriebene Situation führt dazu, dass einige der formalen, d.h. der sich aus der Zulassung ergebenden Kontraindikationen der IVT mit Alteplase in der klinischen Praxis als relative Kontraindikationen angesehen werden und eine IVT mit Alteplase trotz deren Vorliegen empfohlen wird. Rechtlich handelt es sich in diesen Fällen allerdings immer um einen Off-Label-Use (Heilversuch), der einen erhöhten Informations-/Aufklärungsbedarf und eine Dokumentation der Rationale für das gewählte Vorgehen erfordert.

Tenecteplase ist nur entsprechend der Zulassungskriterien indiziert.

Eine IVT, nach Zulassungskriterien oder als Off-Label-Use, soll beim Vorliegen folgender Konstellationen durchgeführt werden:

Indikation zur IVT beim ischämischen Schlaganfall
<p><i>Symptomeintritt vor \leq 4,5 Std. <u>ohne</u> formale KI</i> IVT nach Zulassungskriterien. [Checkliste IVT-Voraussetzungen: ausschließlich ja oder #, kein nein]</p>
<p><i>Symptomeintritt vor \leq 4,5 Std. <u>und</u> relative KI</i> Alteplase-Off-Label-Use. [Checkliste IVT-Voraussetzungen: ja und #, mindestens ein ##, kein nein]</p>
<p><i>Symptomeintritt vor \leq 4,5 Std. <u>und</u> Antagonisierung einer Dabigatran- (Pradaxa®-)Vormedikation mit Idarucizumab (Praxbind®). Zusätzlich keine formale KI und keine Indikation/Möglichkeit einer TE</i> Alteplase-Off-Label-Use. [Checkliste IVT-Voraussetzungen: ja und #, mindestens ein ##, kein nein]</p>
<p><i>Symptomeintritt vor $>$ 4,5 und \leq 9 Std. <u>und</u> Tissue-at-Risk-Nachweis (CT-/MRT-Perfusion). Zusätzlich keine formale KI und keine Indikation/Möglichkeit einer TE</i> Alteplase-Off-Label-Use. [Checkliste IVT-Voraussetzungen: ja und #, mindestens ein ##, kein nein]</p>
<p><i>Unbekannter Zeitpunkt des Symptomeintritts oder letzter asympt. Zeitpunkt $>$ 4,5 Std. vor Wake-up <u>und</u> DWI/FLAIR-Mismatch-Nachweis. Zusätzlich keine formale KI und keine Indikation/Möglichkeit einer TE</i> Alteplase-Off-Label-Use. [Checkliste IVT-Voraussetzungen: ja und #, mindestens ein ##, kein nein]</p>

Diese Konstellationen von Voraussetzungen für die Indikation zur IVT lassen sich, wie auch eine fehlende Indikation, unmittelbar anhand der bearbeiteten *Checkliste IVT-Voraussetzungen* identifizieren (s. 7.1 und Anlage 1).

Eine standardisierte Indikationsstellung kann nicht jede Behandlungssituation abdecken. Begründete Abweichungen nach ärztlicher Einschätzung des individuellen Behandlungsfalls sind selbstverständlich möglich.

6.2 Durchführung der IVT

Durchführung der IVT beim ischämischen Schlaganfall
Vor IVT-Applikation
Anamnese/klinische Untersuchung mit Dokumentation im elektronischen Krankenblatt <ol style="list-style-type: none"> (1) des (wahrscheinlichen) Zeitpunkts des Symptombeginns (2) des neurologischen Status mit NIHSS-Score (3) der gerinnungsrelevanten Vormedikation, unter der die Symptomatik auftrat (4) von zerebrovaskulären Vorereignissen
Monitor-Überwachung mit <ol style="list-style-type: none"> (1) Blutdruck (Zielblutdruck $\leq 180/105$ mmHg) (2) EKG (Vorhofflimmern? \rightarrow VKA-/DOAK-Vormedikation?) (3) Sauerstoffsättigung (Sättigungsziel $\geq 95\%$)
Notfall-Blutlabor mit <ol style="list-style-type: none"> (1) Gerinnungsparametern (Thrombozyten, INR [ggf. KoaguCheck], PTT, HK und ggf. TZ bei möglicher Dabigatran- (Pradaxa[®]-)Einnahme bzw. ggf. Anti-Faktor Xa-Aktivität bei möglicher Apixaban- (Eliquis[®]-), Rivaroxaban- (Xarelto[®]-) oder Edoxaban- (Lixiana[®]-)Einnahme) (2) Glukose (Ziel $> 2,7$ und $< 22,2$ mmol/l)
Natives CT mit <ol style="list-style-type: none"> (1) Ausschluss anderer als ischämischer Ursache (2) Ausmaß Infarkt/Infarktfrühzeichen (ASPECTS)
¹ CT-Angiographie <u>bei</u> <ol style="list-style-type: none"> (1) VKA- oder DOAK-Vormedikation (ggf. endovaskuläre TE als alleinige Akuttherapie) (2) $> 4,5$ Std. oder unbekannter Zeitpunkt (ggf. endovaskuläre TE als alleinige Akuttherapie) ² CT-Perfusion <u>bei</u> <ol style="list-style-type: none"> (1) $> 4,5$ und ≤ 9 Std. (Mismatch-Nachweis)
DWI/FLAIR-MRT <u>bei</u> <ol style="list-style-type: none"> (1) unbekanntes Zeitfenster oder $> 4,5$ Std. nach „last seen well“ (DWI/FLAIR-Mismatch)
Komplettierung der <i>Checkliste IVT-Voraussetzungen</i> , Absatz <i>abschließende Prüfung</i> , mit <ol style="list-style-type: none"> (1) Dokumentation, dass formale KI, die nicht als relative angesehen werden können, ausgeschlossen wurden (2) Dokumentation, dass im Fall relativer KI für Alteplase (Off-Label-Use) eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgte und die IVT im individuellen Behandlungsfall als adäquate Therapie bestätigt wird
Komplettierung <i>Checkliste IVT-Durchführung</i> , Zeile <i>Vorher</i> , mit Dokumentation der dort geforderten Parameter
IVT-Applikation
Dosierung und Dokumentation der Applikationszeiten anhand/mit <i>Checkliste IVT-Durchführung</i>
IVT-Start ohne zeitl. Verzögerung (i.d.R. im Schockraum-CT der ZNA, danach auf Stroke Unit)
Monitor- und klinische Überwachung während der IVT
Bei allergischem orofaziale Angioödem <ol style="list-style-type: none"> (1) IVT stoppen (2) Prednisolon 250 mg i.v. (3) H1-Blocker (z.B. Dimetinden (Histakut[®]) 4 mg i.v. oder Clemastin (Tavegil[®]) 2 x 2 mg i.v.) (4) Überwachung der Respiration
Nach IVT-Applikation
Keine gerinnungsrelevante Medikation in ersten 24 Std. nach IVT (Ausn.: TVT-Prophylaxe mit (LMW-)Heparin)
CT nach 24 Std., vor Beginn der frühen Sekundärprophylaxe

¹ CT-Angiographie (CTA) i.d.R. routinemäßig mit CT. Nennung hier nur für Behandlungsfälle mit Relevanz für IVT

² CT-Perfusion oft routinemäßig mit CTA. Nennung hier nur für Behandlungsfälle mit Relevanz für IVT

7. Mitgeltende Unterlagen

7.1 Checkliste IVT-Voraussetzungen (Anlage 1)

In der Checkliste sind die zu prüfenden Zulassungs- und Leitlinienkriterien nach der Art ihrer Erhebung gruppiert, zwei Themenkomplexen werden in Form einer sequenziellen Fragestellung anamnestiziert. Mit dieser Strukturierung soll eine rasche Erhebung und ein eindeutiges Ergebnis in Bezug auf das Vorliegen/Nicht-Vorliegen einer Indikation zur IVT sowie der jeweiligen IVT-Konstellation (s. 6.1) unterstützt werden. Den auszuwählenden Parameterwerten „ja“, „#“, „##“ und „nein“ kommt dabei folgende Bedeutung zu:

- ja Kriterium für IVT erfüllt
- # Kriterium für IVT erfüllt, wenn im individuellen Behandlungsfall geprüft und abgewogen
- ## formale KI, die durch Leitlinienempfehlung relativiert wird. Nach Prüfung und Abwägung im individuellen Behandlungsfall IVT mit Alteplase als Off-Label-Use möglich
- nein formale KI

7.2 Checkliste IVT-Durchführung (Anlage 2)

Die Checkliste dient zur Dokumentation besonderer IVT-Umstände (Schwangerschaft, unmittelbar vorangegangene Sturzverletzung), IVT-relevanter Laborparameter (inkl. der Antagonisierung einer Dabigatran- (Pradaxa®-)Vormedikation), der Ermittlung der Dosierung des Thrombolytikums, der Dokumentation der IVT-Prozesszeiten und listet die Notfallbehandlung des allergischen orofazialen Angioödems auf.

8. Referenzen

- Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet neurology*. 2010;9(9):866-74.
- Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, et al. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology*. 2001;56:1015-20.
- Boehringer Ingelheim. Actilyse Packungsbeilage Version 4.4. 2020.
- Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139-47.
- Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-35.
- Group ISTc, Sandercock P, Wardlaw JM, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9834):2352-63.
- Guo S, Qin S, Tan S, Su H, Chen X. Endovascular thrombectomy without versus with different pre-intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol*. 2024;15:1344961.
- Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany-Updated series of 120 cases. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2020;15(6):609-18.
- Keselman B, Cooray C, Vanhooren G, et al. Intravenous thrombolysis in stroke mimics: results from the SITS International Stroke Thrombolysis Register. *Eur J Neurol*. 2019;26(8):1091-7.

Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(2):156-66.

Kohrmann M, Nowe T, Huttner HB, et al. Safety and outcome after thrombolysis in stroke patients with mild symptoms. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(2):160-6.

Mazya MV, Lees KR, Collas D, et al. IV thrombolysis in very severe and severe ischemic stroke: Results from the SITS-ISTR Registry. *Neurology*. 2015;85(24):2098-106.

Mazya MV, Lees KR, Markus R, et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol*. 2013;74(2):266-74.

Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O., et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 01.06.2021)

Rizos T, Herweh C, Jenetzky E, et al. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke*. 2009;40(11):3547-51.

Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2020;396(10262):1574-84.

Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malhotra K, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in the unwitnessed or extended therapeutic time window. *Neurology*. 2020;94(12):e1241-e8.

Wang Y, Cai X, Fang Q, Zhu J. Efficacy and safety outcomes of Tenecteplase versus Alteplase for thrombolysis of acute ischemic stroke: A meta-analysis of 9 randomized controlled trials. *J Neurol Sci*. 2024;458:122912.

Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(4):1080-4.

9. Anlagen

Anlage 1 Checkliste IVT-Voraussetzungen

Anlage 2 Checkliste IVT-Durchführung

Anlage 1 - Checkliste IVT-Voraussetzungen

Checkliste Voraussetzungen zur iv-Thrombolysen bei klinischem V. a. akuten Insult

Neurologische Untersuchung des Patienten

- Klinisch Insult im vorderen oder hinteren Stromgebiet?
- Klinisch **kein** Anhalt auf SAB (akuter Kopfschmerz, Meningismus)?
- Kein sehr schweres Schlaganfalldefizit?
- Kein leichtes oder sich bereits in Rückbildung befindliches Schlaganfalldefizit?

A/T	Alt.	Ten.
ja	nein	nein
ja	nein	nein
ja	##	nein
ja	##	nein

Anamnese vom Patient/Angehörigen

- Patient \geq 16 Jahre?
- Patient \geq 18 Jahre?
- Patient \leq 80 Jahre?
- Zeitpunkt des Insults: Datum _____ Uhrzeit _____
- Aktueller Zeitpunkt: _____ Diff.: _____ Std.
- \leq 4,5 Std.?

ja	nein	
ja		nein
ja	#	#

- $\rightarrow \leq$ 9 Std. und Tissue-at-Risk-Nachweis in CT- oder MR-Perfusionsbildgebung?
- \rightarrow unbekannt/Wake-up-Stroke mit „last seen well“ $>$ 4,5 Std. u. DWI/FLAIR-Mismatch-Nachweis?
- Keine Ösophagusvarizen, arteriovenöse Missbildungen und Aorten-/arterielle Aneurysmen?
- Keine unkontrollierbare schwere arterielle Hypertonie?
- Keine Gerinnungsstörung oder erhöhte Blutungsneigung?
- Keine manifeste o. kurz zurück liegende bakterielle Endokarditis, Perikarditis o. akute Pankreatitis?
- Keine schwere Lebererkrankung (Zirrhose/Versagen, Pfortaderhochdruck, aktive Hepatitis)?
- Keine Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko?
- Keine manifeste o. kurz zurückliegende schwere/lebensgefährliche Blutung?
- Keine traumatische externe Herzmassage und Entbindung $<$ 10 Tage?
- Keine manifeste o. kurz zurückliegende ulzerative Erkrankung im Gastroduodenaltrakt?
- Keine manifeste o. kurz zurückliegende intrakranielle Blutung (einschließlich SAB)?
- Keine Allergie gegenüber Alteplase und Tenecteplase?
- Keine Hirn- oder Rückenmarksoperation in der Vorgeschichte?
- Kein epileptischer Anfall zu Beginn des Schlaganfalls?
- Keine größeren Operationen oder schweren Traumen $<$ 3 Monate?
- Kein zurückliegender Schlaganfall mit begleitendem Diabetes?
- Kein zurückliegender Schlaganfall \leq 3 Monate?
- Keine Schwangerschaft/Stillzeit?
- Keine frische/kürzliche Biopsie, Punktion größerer Gefäße, i.m.-Injektion, kleinere Verletzung?
- Kein sonstig erhöhtes Blutungsrisiko?
- Kein niedriges Körpergewicht $<$ 60 kg?

ja	##	nein
##A	nein	
##A	nein	
ja	nein	nein
ja	nein	nein
ja	nein	nein
ja	nein	nein
ja	nein	nein
ja	nein	nein
ja	nein	nein
ja	nein	nein
ja	##	nein
ja	##	nein
ja	##	nein
ja	#	#
ja	#	#
ja	#	#
ja		#

CCT/MRT

- Keine intrakranielle/intrazerebrale Blutung?

ja	nein	nein
----	------	------

Internistische Befunde/ Laborparameter (auf Durchführungsprotokoll dokumentiert)

- RR \leq 180 (syst.) u. \leq 105 (diast.) mmHg oder RR durch Medikation so zu senken?
- INR \leq 1,7 unter oraler Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) o. **keine** VKA-Einnahme?
- INR $<$ 1,3 unter oraler Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) o. **keine** VKA-Einnahme?
- Keine Einnahme direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK)?

ja	nein	nein
ja	nein	nein
ja	##	nein
ja	##	#

- \rightarrow **Kein** pathologischer DOAK-sensitiver Gerinnungstest (dilutierte Thrombinzeit, Faktor-Xa) oder, bei fehlendem Test, **keine** DOAK-Einnahme \leq 48 Std. bei normaler Nierenfunktion?
- Thrombozyten $>$ 100 000/mm³?
- Glukose $>$ 2,7 und $<$ 22,2 mmol/l ($>$ 50 und $<$ 400 mg/dl)?
- Kein Heparin $<$ 48 Stunden mit persistierender PTT-Verlängerung?

##A	nein	nein
#T	nein	nein
ja	nein	nein
ja	nein	nein

Abschließende Prüfung

- Keine spontane Remission der neurologischen Symptome (im Sinne einer TIA)?
- Anwendung des rPA, Behandlung von Kompl. (Blutung, Angioödem) u. Überwachung auf Stroke Unit/ITS durch darin und in neurol. Intensivmed. erfahrenen bzw. vertrauten Arzt möglich?
- „#“= Risiko möglicherweise erhöht, Nutzen/Risiko-Verhältnis (indiv.) geprüft und abgewogen?
- „##“= DGN-LL weicht von Kontraindik. der Fachinfo ab, Nutzen/Risiko-Verhältnis abgewogen?
- Kein „nein“ oben angekreuzt („nein“ = Kontraindikation)?

ja	nein	nein
ja	nein	nein
ja	nein	nein
ja	nein	nein

Beginn der intravenösen Thrombolysen nach Durchführungsprotokoll

Anlage 2 - Checkliste IVT-Durchführung

Checkliste Durchführung der iv-Thrombolyse mit Alteplase (A) bzw. Tenecteplase (T) beim akuten Insult																																																					
Vorher	<p>Voraussetzungen zur iv-Thrombolyse (Checkliste) liegen vor bzw. treffen zu <input type="checkbox"/></p> <p>Sturzbedingte Riss-/Quetschwunden und Hämatome komprimiert <input type="checkbox"/></p> <p>Lyseindikation trotz vorliegender/möglicher Schwangerschaft gestellt <input type="checkbox"/></p> <p>Laborwerte Thrombos [$> 100 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$] <input type="checkbox"/></p> <p>INR [$< 1,3$ (T) bzw. $\leq 1,7$ und Nutzen/Risiko-Verhältnis positiv (A)] <input type="checkbox"/></p> <p>PTT [M $< 37,5$ s, F < 35 s] <input type="checkbox"/></p> <p>TZ (Dabigatran-sensitiv) [$< 18,5$ s] <input type="checkbox"/></p> <p>Anti-Xa-Aktivität [Xarelto/Eliquis ≤ 30 ng/ml; Lixiana $\leq 0,3$ U/ml] <input type="checkbox"/></p> <p>HK [%] <input type="checkbox"/></p> <p>Glukose [$> 2,7$ und $< 22,2$ mmol/l] <input type="checkbox"/></p> <p>Blutdruck [syst. ≤ 180 und diast. ≤ 105 mmHg] <input type="text"/> / <input type="text"/></p>																																																				
Pradaxa-einnahme?	<p>Antagonisierung mit 5 g Idarucizumab (Praxbind®) in Form zweier aufeinander folgender Injektionen oder Kurzinfusionen von je 2,5 g/50 ml über jeweils 10 min <input type="checkbox"/></p>																																																				
Alteplase Dosierung	<p>Standard Dosis 0,9 mg/kg Körpergewicht (KG) (maximal jedoch 90 mg), davon 10 % als iv-Bolus, 90 % als iv-Infusion über eine Stunde</p> <p>Individuell KG rechts eintragen. Anhand Tab. unten Gesamt-, Bolus- und 1 h-Infusionsdosis (A) bzw. Bolusinjektionsdosis (T) ermitteln. Dazu zur bzw. von besten 5 kg-Näherung 1 kg-Werte addieren bzw. subtrahieren</p> <p>Körpergewicht [kg] <input type="text"/></p> <p>\cong rt-PA Dosis [mg] <input type="text"/></p> <p>\cong Bolus [mg] <input type="text"/></p> <p>\cong 1 h-Infusion [mg] <input type="text"/></p>																																																				
Alteplase Dosierungstabelle	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Körpergewicht [kg]</th> <th>50</th> <th>55</th> <th>60</th> <th>65</th> <th>70</th> <th>75</th> <th>80</th> <th>85</th> <th>90</th> <th>95</th> <th>≥ 100</th> <th>1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dosis [mg]</td> <td>45,0</td> <td>49,5</td> <td>54,0</td> <td>58,5</td> <td>63,0</td> <td>67,5</td> <td>72,0</td> <td>76,5</td> <td>81,0</td> <td>85,5</td> <td>90,0</td> <td>0,9</td> </tr> <tr> <td>\cong 10 %-Bolus [mg]</td> <td>4,5</td> <td>5,0</td> <td>5,4</td> <td>5,9</td> <td>6,3</td> <td>6,8</td> <td>7,2</td> <td>7,7</td> <td>8,1</td> <td>8,6</td> <td>9,0</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>\cong 1 h-Infusion [mg]</td> <td>40,5</td> <td>44,5</td> <td>48,6</td> <td>52,6</td> <td>56,7</td> <td>60,7</td> <td>64,8</td> <td>68,8</td> <td>72,9</td> <td>76,9</td> <td>81,0</td> <td>0,8</td> </tr> </tbody> </table>	Körpergewicht [kg]	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	≥ 100	1	Dosis [mg]	45,0	49,5	54,0	58,5	63,0	67,5	72,0	76,5	81,0	85,5	90,0	0,9	\cong 10 %-Bolus [mg]	4,5	5,0	5,4	5,9	6,3	6,8	7,2	7,7	8,1	8,6	9,0	0,1	\cong 1 h-Infusion [mg]	40,5	44,5	48,6	52,6	56,7	60,7	64,8	68,8	72,9	76,9	81,0	0,8
Körpergewicht [kg]	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	≥ 100	1																																									
Dosis [mg]	45,0	49,5	54,0	58,5	63,0	67,5	72,0	76,5	81,0	85,5	90,0	0,9																																									
\cong 10 %-Bolus [mg]	4,5	5,0	5,4	5,9	6,3	6,8	7,2	7,7	8,1	8,6	9,0	0,1																																									
\cong 1 h-Infusion [mg]	40,5	44,5	48,6	52,6	56,7	60,7	64,8	68,8	72,9	76,9	81,0	0,8																																									
Tenecteplase	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Körpergewicht [kg]</th> <th>< 60</th> <th>60</th> <th>< 70</th> <th>70</th> <th>< 80</th> <th>80</th> <th>< 90</th> <th>90</th> <th>> 90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dosis [mg]</td> <td>15,0</td> <td>17,5</td> <td>17,5</td> <td>20,0</td> <td>20,0</td> <td>22,5</td> <td>22,5</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table>	Körpergewicht [kg]	< 60	60	< 70	70	< 80	80	< 90	90	> 90	Dosis [mg]	15,0	17,5	17,5	20,0	20,0	22,5	22,5	25	25																																
Körpergewicht [kg]	< 60	60	< 70	70	< 80	80	< 90	90	> 90																																												
Dosis [mg]	15,0	17,5	17,5	20,0	20,0	22,5	22,5	25	25																																												
Applikation	<p>Insulteintritt <input type="text"/></p> <p>Bolus-Start [Altepl.] <input type="checkbox"/> Injektionsstart [Tenectepl.] <input type="checkbox"/></p> <p>Infusions-Start [A] <input type="text"/></p> <p>Infusions-Stop [A] (ggf.) <input type="text"/></p> <p>Infusions-Restart [A] (ggf.) <input type="text"/></p> <p>Infusions-Ende [A] <input type="text"/></p>																																																				
Allerg. Angioödem?	<p>(1) IVT stoppen (2) Prednisolon 250 mg i.v. (3) H1-Blocker (z.B. Dimetinden (Histakut®) 4 mg i.v. oder Clemastin (Tavegil®) 2 x 2 mg i.v. (4) Überwachung der respiratorischen Funktion</p>																																																				