

A. Völkel  
R. Haberl

## Thrombolyse mit Alteplase 3 bis 4.5 Stunden nach akutem ischämischen Schlaganfall

### Ergebnisse der European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS III)

#### Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke – Results of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS III)

► **Zusammenfassung** Die intravenöse thrombolytische Behandlung mit Alteplase ist derzeit die einzige zur Verfügung stehende Therapie eines akuten ischämischen Schlaganfalls. Sie ist für ein Zeitfenster von drei Stunden nach Symptombeginn zugelassen.

1995 wurde zu diesem Thema eine Studie vom National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) durchgeführt. In dieser konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die innerhalb von 3 Stunden nach Eintreten der klinischen Symptomatik Alteplase erhielten, eine um 30% größere Wahrscheinlichkeit hatten keine oder eine minimale Behinderung 3 Monate nach der Akutbehandlung zurückzubehalten verglichen mit den Patienten, die ein Placebo

erhielten. Eine Subgruppenanalyse der NINDS-Studie und die kombinierte Auswertung von 6 randomisierten Studien mit insgesamt 2775 Patienten zeigte, dass die Behandlung mit Alteplase verglichen mit Placebo auch innerhalb von 3 bis 4.5 Stunden nach Symptombeginn einen positiven Effekt hatte.

Für Patienten mit Schlaganfall wird in internationalen Richtlinien Alteplase als die Behandlung erster Wahl in einem Zeitfenster von 3 Stunden empfohlen. Trotz dieser Empfehlungen wird geschätzt, dass in den meisten Ländern weniger als 2% der Patienten dieser Behandlung zugeführt werden. Dies liegt hauptsächlich daran, dass die Patienten nicht rechtzeitig in einem Schlaganfall-Zentrum eintreffen.

Die European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III, eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie wurde durchgeführt um zu zeigen, dass eine thrombolytische Therapie mit Alteplase innerhalb eines Zeitrahmens von 3 bis 4,5 Stunden nach Einsetzen des ischämischen Schlaganfalls ohne ein erhöhtes Risiko zu besseren Ergebnissen im Vergleich zu einer mit Placebo behandelten Kontrollgruppe führt.

In die Studie wurden 821 Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall eingeschlossen, die innerhalb von 3 bis 4.5

Stunden nach Symptombeginn behandelt wurden. 418 Patienten wurden in die Alteplase-Gruppe und 403 Patienten in die Placebo-Gruppe eingeteilt. Primärer Endpunkt war der Grad der Behinderung 90 Tage nach dem Akuterereignis, gemessen an der modifizierten Rankin Scale (eine Skala mit 0–6 Punkten, wobei 0 Punkte keiner Behinderung und 6 Punkte dem Tod des Patienten entsprechen). Als günstiges Outcome wurden 0–1 Punkte auf der modifizierten Rankin Scale 90 Tage nach der Akutbehandlung gewertet.

Verglichen mit Placebo führte die intravenöse Therapie mit Alteplase in einem Zeitfenster von 3 bis 4.5 Stunden nach Symptombeginn zu einem signifikant besseren klinischen Outcome. Die Inzidenz für intracranielle Blutungen war bei der Behandlung mit Alteplase größer als bei der Behandlung mit Placebo. Die Mortalität unterschied sich nicht signifikant.

Die Effektivität der thrombolytischen Behandlung ist zeitabhängig. Je eher behandelt wird, desto besser ist das Outcome. Am wichtigsten ist daher nach wie vor ein früher Behandlungsbeginn. Es gibt zudem noch keine Zulassung für die Behandlung mit Alteplase im erweiterten Zeitfenster und kann daher nur als individueller Heilversuch nach ausführlicher Auf-

Eingegangen: 10. November 2008  
Angenommen: 27. November 2008

Dr. A. Völkel (✉) · Prof. Dr. R. Haberl  
Neurology Klinikum München-Harlaching  
GmbH Sanatoriumsplatz 2  
81545 München, Deutschland  
E-Mail: anatina@gmx.de

klärung des Patienten durchgeführt werden.

► **Schlüsselwörter** Thrombolyse · Schlaganfall · Alteplase · ECASS

► **Abstract** Intravenous thrombolysis with alteplase is the only approved treatment for acute ischemic stroke. It is approved to be administered within 3 hours after the onset of stroke.

In 1995, the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) study group reported that patients with acute ischemic stroke who received alteplase within 3 hours after the onset of symptoms were at least 30% more likely to have minimal or no disability at 3 months than those who received placebo. In a subsequent analysis of the NINDS study and the combined analysis of data from six randomized trials, which investigated thrombolysis treatment for ischemic stroke in a total of 2775 patients, a favorable outcome was observed even if treatment was given between 3 and 4.5 hours.

International guidelines recommend alteplase as a first-line treatment when administered within 3 hours after the onset of stroke. Despite this recommendation, it is estimated that fewer than 2% of patients receive this treatment in most countries, primarily because of delayed admission to a stroke center.

The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial was designed to test the hypothesis that the efficacy of alteplase administered in patients with acute ischemic stroke can be safely extended to a time window of 3 to 4.5 hours after the onset of stroke symptoms.

A total of 821 patients with acute ischemic stroke were assigned to a study group 3 to 4.5 hours after onset of stroke symptoms. 418 patients were randomized assigned to receive alteplase and 403 patients were assigned to receive placebo.

The primary end point was disability at day 90 after stroke, dichotomized as a favorable outcome (a score of 0 or 1 on the modified Rankin scale, which has a range of 0 to 6, with 0 indicating no symptoms at all and 6 indicating death) or an unfavorable outcome (a score of 2 to 6 on the modified Rankin scale).

As compared with placebo, intravenous alteplase administered 3 and 4.5 hours after the onset of symptoms significantly improved clinical outcome in patients with acute ischemic stroke. The incidence of intracranial hemorrhage was higher with alteplase than with placebo. Mortality did not differ significantly. Still the effect size of thrombolysis is time-dependent. Early treatment shows higher efficacy and remains essential.

Until now there is no approval for the treatment with alteplase in the extended time window and therefore it can only be applied as a individual therapeutic option.

► **Keywords** Thrombolysis · Stroke · Alteplase · ECASS

## Klinischer Stellenwert der thrombolytischen Behandlung mit Alteplase

Zeit ist der wichtigste Faktor in der Behandlung des akuten Schlaganfalls. Vor allem die ersten Stunden nach Auftreten der Symptome spielen eine wesentlich Rolle. Schlaganfallpatienten sind immer als medizinischer Notfall zu betrachten, auch wenn die Symptomatik nur mild ausgeprägt ist.

Die intravenöse thrombolytische Therapie mit Alteplase ist die Behandlung der ersten Wahl für Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall [8,9,10]. Die übliche Dosis beträgt 0.9 mg pro kg Körpergewicht, wobei eine Gesamtdosis von 90 mg nicht überschritten werden soll. 10% der Gesamtdosis werden als Bolus und die restlichen 90% über 60 Minuten durch einen Injektomat verabreicht. Alteplase ist in 85 Ländern weltweit registriert und wird von Boehringer Ingelheim außerhalb Nordamerikas und Japans vertrieben.

Die Behandlung führt innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall zu einem signifikant besseren Outcome [4].

Nach den deutschen Zulassungskriterien darf die Behandlung nur innerhalb dieser drei Stunden und nur von einem in der neurologischen Intensivmedizin ausgebildeten und erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

Bei Patienten mit sehr schweren Infarkten (National Institut of Health Stroke Scale > 25 Punkte) und ausgedehnten Infarktfrühzeichen ist die Lysebehandlung wegen des Risikos von Sekundärblutungen kontraindiziert. Bei Patienten mit nicht kontrollierbarer Hypertonie (RR > 180/110 mmHg trotz mehrfacher medikamentöser antihypertensiver Therapieversuche) sollte ebenfalls von der Lysetherapie Abstand genommen werden. Weitere Zulassungsbeschränkungen betreffen Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese und Patienten mit Diabetes und Blutglukosespiegeln unter 50 mg/dl oder über 400 mg/dl. In der Gebrauchsinformation ist als zusätzlicher Warnhinweis formuliert, dass Patienten über 80 Jahre und unter 18 Jahren nicht mit Alteplase behandelt werden sollten. Die Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien der ECASS III sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Die thrombolytische Behandlung mit Alteplase hat sich in den meisten Ländern durchgesetzt. In Europa stimmte die European Medicines Agency (EMA) der

**Tab. 1** Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <p>Akuter ischämischer Schlaganfall</p> <p>Alter 18 bis 80 Jahre</p> <p>Beginn der Schlaganfall-Symptome 3 bis 4.5 Stunden vor Erhalt der Studienmedikation</p> <p>Schlaganfall-Symptome bestehen mindestens 30 Minuten vor der Behandlung ohne eine wesentliche Besserung</p>
<p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <p>Intracraniale Blutung</p> <p>Unklarer zeitlicher Beginn der Symptomatik</p> <p>Sehr rasche Besserung der Symptome oder sehr geringe Symptome vor Behandlungsbeginn</p> <p>Schwerer Schlaganfall, der klinisch (z. B. NIHSS Score &gt; 25) oder in einer adäquaten Bildgebung festgestellt wurde (*)</p> <p>Krampfanfall zu Beginn des Schlaganfalls</p> <p>Schlaganfall oder schweres Schädel-Hirn-Trauma innerhalb der letzten 3 Monate</p> <p>Kombination aus vorangegangenen Schlaganfall und Diabetes mellitus</p> <p>Heparingabe innerhalb der letzten 48 Stunden vor Auftreten des Schlaganfalls mit einer PTT-Erhöhung über den oberen Normwert</p> <p>Thrombozytenzahl &lt; 100.000 /<math>\mu</math>l</p> <p>Systolischer Blutdruck &gt; 185 mmHg oder diastolischer Blutdruck &gt; 110 mmHg, oder Notwendigkeit einer aggressiven Blutdruckbehandlung (intravenöse Therapie) zum Erreichen dieser Zielwerte</p> <p>Blutzuckerspiegel &lt; 50 mg/dl oder &gt; 400 mg/dl</p> <p>Verdacht auf Subarachnoidalblutung, auch bei unauffälliger CCT-Untersuchung</p> <p>Orale Antikoagulanzen-Therapie</p> <p>Große Operation oder schweres Trauma innerhalb der letzten 3 Monate</p> <p>Andere schwerwiegende Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen</p>

(\*) Ein schwerer Schlaganfall in der Bildgebung war definiert als Schlaganfall, der mehr als ein Drittel des Medialstromgebietes betrifft. NIHSS entspricht der National Institutes of Health Stroke Scale, bei der 0 bis 42 Punkte erreicht werden können. Je höher die Punktzahl, desto schwerwiegender ist der Schlaganfall.

Zulassung von Alteplase 2002 zu, stellte aber zwei Bedingungen. Zum einen wurde eine Beobachtungsstudie zur Evaluation der Sicherheit der Lysetherapie gefordert. Daraufhin wurde die Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) durchgeführt. Diese Studie belegte, dass die Behandlung mit Alteplase in der klinischen Praxis genauso effektiv und sicher ist wie in den zuvor durchgeführten randomisierten Studien [12].

Die zweite Bedingung war, dass eine randomisierte Studie durchgeführt wird, bei der der Nutzen einer thrombolytischen Behandlung mit Alteplase außerhalb des 3- Stunden-Zeitfensters untersucht wird. Die European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III wurde durchgeführt um zu überprüfen, ob das Zeitfenster ohne erhöhtes Risiko auf 4.5 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls ausgeweitet werden kann.

## Methoden und Ergebnisse der ECASS III

ECASS III war eine doppelblinde randomisierte Studie, in die 821 Patienten aus 130 verschiedenen europäischen Schlaganfall-Zentren zwischen Juli 2003 und November 2007 eingeschlossen wurden. Davon erhielten 418 Patienten Alteplase und 403 Patienten ein Placebo intravenös verabreicht. Im Schnitt wurde die Behandlung mit Alteplase 3 Stunden und 59 Minuten nach Symptombeginn durchgeführt.

Dem Untersucher war nicht bekannt um welche Behandlungsmodalität (Verum bzw. Placebo) es sich handelte. Die Untersuchungen wurden bei Aufnahme, 1, 2 und 24 Stunden nach Verabreichung des Präparats und 7, 30 und 90 Tage nach der Akutbehandlung durchgeführt. Zusätzlich fand innerhalb der ersten 24 Stunden ein Monitoring der Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Temperatur) statt. Die erste Untersuchung schloss eine körperliche Untersuchung und die Quantifizierung der neurologischen Defizite, gemessen an der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ein. Die NIHSS umfasst 15 Unterpunkte. Es können insgesamt bis zu 42 Punkte vergeben werden. Je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter ist der Schlaganfall [13]. Der NIHSS-Score wurde an den Tagen 1, 7, 30 und 90 erhoben.

Um eine Gehirnblutung auszuschließen erhielt jeder Patient bei Aufnahme in die Klinik eine cranielle Bildgebung. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um eine Computertomographie, bei einigen Patienten wurde initial eine Kernspinnuntersuchung des Schädels durchgeführt.

Auch Patienten bei denen ein sehr großer Schlaganfall vermutet werden konnte (initialer NIHSS-Score > 25 Punkte bei Aufnahme) wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Die verbleibenden Patienten erhielten in einem Zeitfenster von 3 bis 4.5 Stunden randomisiert entweder das Thrombolytikum Alteplase (0.9 mg pro Kilogramm Körpergewicht) oder ein Placebo intravenös verabreicht.

In 0.5-Stunden-Intervallen aufgeteilt, wurden 10.0% der Patienten zwischen 3.0 und 3.5 Stunden, 46.8% zwischen 3.5 und 4.0 Stunden und 39.2% zwischen 4.0 und 4.5 Stunden nach Symptombeginn behandelt. Addiert ergaben sich keine 100%, da der genaue Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bei 12 Patienten in der Alteplase-Gruppe und bei 15 Patienten in der Placebo-Gruppe nicht exakt bekannt war. Zudem wurde die Behandlung bei einem Patienten der Alteplase-Gruppe und bei 5 Patienten aus der Placebo-Gruppe nach 4.5 Stunden durchgeführt. Die demographischen Parameter und die klinischen Charakteristika der beiden Gruppen waren ähnlich. Nur hinsichtlich der Ausprägung der Schlaganfallsymptome (NIHSS bei Aufnahme 10.7 vs. 11.6 Punkte) und des Vorhandenseins eines Schlaganfalls in

der Vorgeschichte (7% vs. 14%) bestanden signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Placebogruppe.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Grad der Behinderung 90 Tage nach Behandlung. Zur Quantifizierung wurde die modifizierte Rankin Scale angewendet (6-stufige Rankin Scale; 0 Punkte entsprechen keiner Symptomatik und 6 Punkte entsprechen dem Tod des Patienten) [14]. Es erfolgte die Aufteilung in eine Gruppe mit einem guten Outcome (ein Score von 0–1 auf der modifizierten Rankin Scale) und eine Gruppe mit einem ungünstigen Outcome (Score von 2 bis 6 auf der modifizierten Rankin Scale).

Der sekundäre Endpunkt ergab sich aus den Ergebnissen von 4 verschiedenen neurologischen Bewertungsskalen 90 Tage nach der Akutbehandlung (0–1 Punkte auf der modifizierten Rankin Scale; 95 oder mehr Punkte im Barthel Index [15]; 0–1 Punkte auf der NIHSS-Scale; 0–1 Punkte auf der Glasgow Outcome Scale [16]) [1].

90 Tage nach Behandlung hatten 219 der 418 Patienten (52.4%) der Alteplase-Gruppe ein gutes Outcome (0 bis 1 Punkte auf der modifizierten Rankin Scale). In der Placebo-Gruppe galt dies für 182 der 403 Patienten (45.2%). Dies entsprach einer Verbesserung um insgesamt 7.2% (odds ratio 1.34; 95%-Konfidenzintervall 1.02–1.76; relatives Risiko 1.16; 95%-Konfidenzintervall 1.01–1.34;  $P=0.04$ ).

Auch bei Betrachtung des sekundären Endpunktes war das Outcome für die Patienten, die mit Alteplase behandelt wurden besser als das der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

Die Inzidenz intracranieller Blutungen war in der Alteplase-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (27.0% vs. 17.6%,  $P=0.001$ ; davon symptomatische intracraniale Blutungen 2.4% vs. 0.2%;  $P=0.008$ ). Die Inzidenz symptomatischer Blutungen betrug dabei in der Alteplase-Gruppe weniger als 3 Fälle bei 100 Patienten (10 von 418 Patienten (2.4%)), dennoch war die Inzidenz signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (1 von 403 [0.3%]; odds ratio 9.85; 95%-Konfidenzintervall 1.26–77.32;  $P=0.008$ ). Als symptomatische Blutung wurde in ECASS III jegliches sichtbares extravaskuläres Blut im Gehirn, das mit einer klinischen Verschlechterung (definiert als Zunahme um 4 oder mehr NIHSS-Punkte) einherging, definiert. Alle symptomatischen intracraniellen Blutungen traten innerhalb der ersten 36 Stunden nach Behandlungsbeginn auf.

Bezüglich der Mortalität bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (7.7% vs. 8.4%;  $P=0.68$ ). Insgesamt starben 66 Patienten (32 aus der Alteplase-Gruppe und 34 aus der Placebo-Gruppe). 25 der 66 Patienten starben zwischen Tag 1 und 7 (12 [2.9%] in der Alteplase-Gruppe und 13 [3.2%] in der Placebo-Gruppe), 18 zwischen Tag 8 und 30 (10 [2.4%] und 8 [2.0%]) und 16 zwischen Tag 31 und 90 (6 [1.4%

und 10 [2.5%]). Sieben Patienten starben nach 90 Tagen (4 [1.0%] und 3 [0.7%]).

## Diskussion und Schlussfolgerung

Die intravenöse Behandlung von Schlaganfallpatienten mit Alteplase in einem Zeitfenster von 3–4.5 Stunden nach Symptombeginn geht mit einer moderaten aber dennoch signifikanten Verbesserung des klinischen Outcomes 90 Tage nach Behandlung einher. Die Behandlung mit Alteplase führte im Vergleich zu Placebo zu einer höheren Zahl symptomatischer intracranieller Blutungen. Die Rate der symptomatischen Blutungen in der Alteplase-Gruppe war trotz des erweiterten Zeitfensters nicht höher als im bisher üblichen 3-Stunden-Zeitfenster [12].

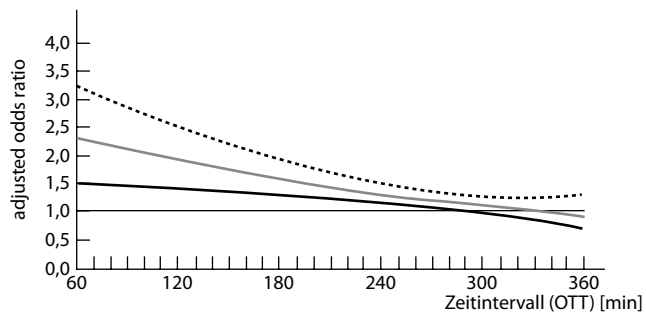
Die Mortalität wurde durch die Behandlung mit Alteplase im erweiterten Zeitfenster nicht beeinflusst. Diese Erkenntnisse decken sich mit denen anderer randomisierter Studien, welche die Thrombolyse bei Patienten mit akutem Schlaganfall untersuchten [1, 5, 17].

Einige der bisherigen Studien zur Behandlung mit Alteplase bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall schlossen Patienten ein, die zwischen 0 und 6 Stunden nach Symptombeginn behandelt wurden. In diesen Studien konnte keine signifikante Verbesserung des Outcomes durch die Behandlung mit Alteplase belegt werden [2, 3, 6, 18]. Ursache hierfür könnte die Wahl eines zu großen Zeitfensters und der Mangel an statistischer Aussagekraft gewesen sein. In der ECASS II [3] und in der Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS)-Studie [6] waren die Patientengruppen die innerhalb von 3–4.5 Stunden nach Symptombeginn behandelt wurden viel kleiner als in der ECASS III. Diese Studien waren daher nicht geeignet eine sichere Aussage über den Benefit der Alteplase-Behandlung in diesem Zeitfenster zu treffen.

Es wird geschätzt, dass in den meisten Ländern weniger als 2% der Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall einer Lysetherapie zugeführt werden. Dies liegt hauptsächlich daran, dass die Patienten nicht rechtzeitig in den Schlaganfall-Zentren eintreffen [11].

Die gewonnenen Erkenntnisse aus ECASS III kämen insbesondere den Patienten zugute, die nicht im Zeitfenster von 3 Stunden im Krankenhaus eintreffen.

Die Effektivität der Thrombolyse ist aber vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns abhängig. Die Behandlung mit Alteplase ist in den ersten 90 Minuten nach Symptombeginn fast doppelt so effektiv wie in dem Zeitraum zwischen 91 und 180 Minuten (odds ratio für das Gesamt-Outcome 2.81 für das Intervall von 0 bis 90



**Abb. 1** Gemeinsame Analyse von ECASS I und II, Atlantis und NINDS. Globales Outcome (modifizierte Rankin Scale 0–1, Barthel Index 95–100, NIHSS 0–1) an Tag 90, adjustierte odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall; N = 2799 (nach Hacke et al. 2004)

Minute, 1.55 für 91 bis 180 Minuten, 1.40 für 181 bis 270 Minuten und 1.15 für 271 – 360 Minuten [5]; Abb.1).

Um bei einem Patienten durch die Behandlung mit Alteplase innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn ein positives Outcome zu erzielen (0–1 Punkte auf der modifizierten Rankin Scale 90 Tage nach Behandlung) beträgt die number needed to treat (NNT) weniger als 8 [1]. Wenn das erweiterte Zeitfenster von 3–4.5 Stunden genutzt wird beträgt die NNT 14.

Die Ergebnisse der ECASS III Studie sollen daher nicht dazu führen, dass die Behandlung mit Alteplase verzögert durchgeführt wird. Sollte ein Patient jedoch

nicht innerhalb von drei Stunden im Krankenhaus eintreffen, besteht für ihn die Chance, dass das neurologische Outcome durch eine Behandlung mit Alteplase zwar nicht so ausgeprägt wie innerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters aber immer noch signifikant verbessert werden kann.

Die „door to needle time“ muss weiterhin so kurz wie möglich gehalten werden, da dies die Wahrscheinlichkeit für ein positives Outcome erhöht. Ferner muss das Bewusstsein der Bevölkerung durch Aufklärungsarbeit weiter geschärft werden, dass die Symptome eines Schlaganfalls rechtzeitig erkannt werden und rasch gehandelt wird. Obwohl es sich abzeichnet, dass das Zeitfenster für eine intravenöse Thrombolyse mit Alteplase auf 4.5 Stunden ausgeweitet werden kann, darf das nicht bedeuten, dass man sich bei der Behandlung mehr Zeit lässt.

Die Behandlung mit Alteplase ist derzeit nur für das Zeitfenster von drei Stunden zugelassen. Eine Zulassung für das erweiterte Zeitfenster liegt noch nicht vor. Eine Behandlung außerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters kann derzeit nur als individueller Heilversuch nach ausführlicher Aufklärung und mit Einverständnis des Patienten bzw. seiner Angehörigen durchgeführt werden.

► **Interessenkonflikt** Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht

## Literatur

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581–1587
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) *JAMA*. 1995; 274(13):1017–1025.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998; 352(9136):1245–1251.
4. Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. 2000; 55(11):1649–1655.
5. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363(9411):768–774.
6. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:2019–2026.
7. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke*. 2000; 31(4):811–816.
8. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25(5):457–507. Epub 2008.
9. Chung H, Refoios Camejo R, Barnett D. Alteplase for the treatment of acute ischaemic stroke: NICE technology appraisal guidance. *Heart*. 2007; 93(12):1616–17. Erratum in: *Heart*. 2008; 94(2):229. Camejo, R R [corrected to Refoios Camejo, R].
10. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 2007; 115(20):e478–534. Erratum in: *Circulation*. 2007; 116(18):e515.
11. Albers GW, Olivrot JM. Intravenous alteplase for ischaemic stroke. *Lancet*. 2007; 369 (9558):249–250.

12. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369(9558):275–282. Erratum in: *Lancet*. 2007; 369(9564):826.
13. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20(7):864–870.
14. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988; 19(5):604–607.
15. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14:61–5.
16. Jennet B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain injury: a practical scale. *Lancet* 1975; 1:480–484.
17. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24(1):1–10.
18. Savitz SI, Lew R, Bluhmki E, et al. Shift analysis versus dichotomization of the modified Rankin scale outcome scores in the NINDS and ECASS-II trials. *Stroke*. 2007; 38(12):3205–3212 Epub 2007.