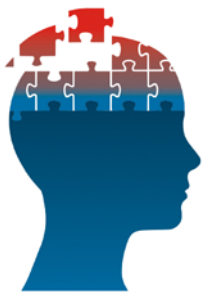


Positionspapier

Tenecteplase beim akuten ischämischen Schlaganfall



Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft

Autor*innen:

Marko M., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Fandler-Höfler S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz
Kiechl S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck
Gattringer T., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz

Begutachtet und freigegeben: ÖGSF-Vorstand

Brainin M., Department für Klinische Medizin und Präventionsmedizin und Zentrum für Klinische Neurowissenschaften, Donau-Universität Krems
Enzinger C., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz
Ferrari J., Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien
Greisenegger S., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Haidegger M., Abteilung für Neurologie, Klinische Abteilung für allgemeine Neurologie, Medizinische Universität Graz
Knoflach M., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck
Lang W., Facharzt für Neurologie, Wien
Matz K., Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Baden-Mödling
Mutzenbach S., Universitätsklinik für Neurologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Noisternig G., Facharzt für Neurologie, Klagenfurt
Tesar S., Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus, Klagenfurt
Serles W., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Staykov D., Abteilung für Neurologie, KH Barmherzige Brüder, Eisenstadt
Vosko M., Neurologie 2, Kepler Universitätsklinikum, Linz
Werner P., Neurologie LKH Rankweil und LKH Feldkirch
Willeit J., Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Einleitung

Seit mehr als 20 Jahren leistet die intravenöse Thrombolyse einen wesentlichen Beitrag zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls mit einem substanzialen Benefit für betroffene Patient*innen. Im zeitlichen Verlauf gab es dabei kontinuierliche Ausweitungen der Indikationen zur Lysetherapie und Adaptierungen der Empfehlungen und Guidelines zur Anwendung der intravenösen Thrombolyse in immer mehr Patienten-Subgruppen (u. a. betreffend das Alter der Patient*innen¹, Komorbiditäten wie Diabetes mellitus², Zeitfenster der Lysetherapie³ oder Patient*innen mit Wake-up Stroke⁴). Basierend auf den initialen positiven Studien^{5–7} lag das Wirkstoffmonopol dabei bisher bei Alteplase, einer rekombinanten Version des gewebspezifischen Plasminogen-Aktivators. In den letzten Jahren wurde ein wissenschaftlicher Fokus aber auf die Evaluierung alternativer Thrombolytika – und hier in erster Linie Tenecteplase – gelegt. Dies führte mittlerweile zur Publikation mehrerer randomisierter kontrollierter Studien, die sich mit dem direkten Vergleich von Alteplase und Tenecteplase bei Patient*innen mit akutem ischämischen Schlaganfall im Allgemeinen und in spezifischen Subgruppen beschäftigten. In weiterer Folge führten diese Studien im Januar 2024 zur Indikationserweiterung von Tenecteplase durch die European Medicines Agency spezifisch für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.⁸ Dieses Positionspapier der Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft gibt einen Überblick über die derzeitige Studienlage sowie Empfehlungen zur Anwendung von Tenecteplase in der klinischen Routine.

Tenecteplase

Tenecteplase ist eine genetisch modifizierte Variante des gewebspezifischen Plasminogen-Aktivators, die – wie auch die native Version – über eine Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin zu einer Aufspaltung von Fibrinstrukturen und damit zur Auflösung von Thromben führt.⁹ Im Vergleich zu Alteplase bestehen in der molekularen Struktur von Tenecteplase Modifikationen der Aminosäuresequenz an insgesamt drei Positionen.¹⁰ Diese führen zu einer deutlichen Verlängerung der Halbwertszeit (20 Minuten im Vergleich zu 4 Minuten bei Alteplase), wodurch eine alleinige Bolus-

gabe ohne anschließende Infusion ermöglicht wird – nachteilig ergibt sich hier allerdings keine Möglichkeit einer Unterbrechung der Therapie im Falle des Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen. Der modifizierte Molekülstruktur wird zudem eine vergleichsweise stärkere Lysepotenz (vor allem bei thrombozytenreichen Thromben) zugeschrieben, bedingt durch die deutlich höhere Resistenz gegenüber dem Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1, der direkt die Funktion von tPA hemmt. Des Weiteren besteht bei Tenecteplase im Vergleich zu Alteplase eine höhere Fibrin-Spezifität sowie eine geringere systemische Fibrinogen-Depletion, die mit einer geringeren systemischen Koagulopathie und einer reduzierten Rate an Blutungskomplikationen assoziiert sind.^{9–12} Eine Übersicht der Unterschiede zwischen Tenecteplase und Alteplase ist in der **Tabelle** angeführt.

Studienlage zur Anwendung von Tenecteplase beim akuten ischämischen Schlaganfall

Die erste randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum direkten Vergleich von Alteplase und Tenecteplase beim ischämischen Schlaganfall – NOR-TEST – wurde 2017 publiziert. Bei insgesamt 1.100 Patient*innen mit akutem ischämischen Schlaganfall in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn erfolgte eine Randomisierung zu Tenecteplase in einer Dosis von 0,4 mg/kg oder Alteplase 0,9 mg/kg Körpergewicht. Für den primären Outcome-Parameter – exzellentes funktionelles Outcome (Modified Rankin Scale [mRS] 0–1) – zeigte sich hier kein Unterschied bei vergleichbarer Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen.¹³ In zeitlichem Zusammenhang erfolgte 2018 die Publikation der EXTEND-IA-TNK-Studie, in der in einem randomisierten, kontrollierten Studiensetting Tenecteplase in einer Dosis von 0,25 mg/kg mit Alteplase 0,9 mg/kg bei 202

Patient*innen mit proximalem Gefäßverschluss vor geplanter endovaskulärer Therapie in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden verglichen wurde. Der primäre Outcome-Parameter – eine zumindest 50%ige Reperfusion des betroffenen Gebietes bzw. kein nachweisbarer Thrombus zu Beginn der endovaskulären Therapie – wurde signifikant häufiger in der Tenecteplase-Gruppe erreicht (22 % vs. 10 %). Zusätzlich zeigte sich in dieser Gruppe ein besseres funktionelles Outcome nach 3 Monaten (mRS 2 versus 3).

Im Jahr 2022 wurde die ACT-Studie publiziert, gefolgt von der Publikation der TRACE-2-Studie 2023. Beide randomisierten, kontrollierten Studien waren als direkte Vergleichsstudie von Tenecteplase in einer Dosierung von 0,25 mg/kg und Alteplase in einer Dosierung von 0,9 mg/kg in einer wenig selektierten Population von Patient*innen mit akutem ischämischen Schlaganfall innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn und methodisch nach einem Nichtunterlegenheits-(Non-Inferiority-)Design aufgebaut.^{14, 15} Die pragmatisch angelegte ACT-Studie (n = 1.600) bezog sich in ihren Ein- und Ausschlusskriterien auf kanadische Guidelines zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls¹⁶ ohne weitere Einschränkungen in Bezug auf die Schlaganfallschwere, prämorbidem funktionellen Zustand oder die Lokalisation eines Gefäßverschlusses. Die TRACE-2-Studie (n = 1.430) limitierte die Studienpopulation auf Patient*innen mit einem NIHSS von 5–25, einen prämorbidem mRS von 0–1 Punkten und einer nichtgeplanten endovaskulären Therapie. In beiden Studien konnte die Nichtunterlegenheit von Tenecteplase gegenüber Alteplase bei vergleichbaren Raten an symptomatischen intrakraniellen Blutungen, vergleichbarer Rate an schweren Nebenwirkungen und vergleichbarer Mortalität gezeigt werden. In der TRACE-2-Studie zeigte sich zusätzlich in der Subgruppe von Patient*innen > 80 Jahre ein besseres funktionelles Outcome

Tab.: Vergleich von Alteplase zu Tenecteplase

	Alteplase	Tenecteplase
Halbwertszeit	4 min	20 min
Resistenz gegenüber Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1	niedrig	mittelgradig
Fibrinogen-Spezifität	mittelgradig	hoch
Fibrinogen-Depletion	mittelgradig	niedrig

Modifiziert nach Zhu et al., 2022¹¹

Praxisempfehlungen

Basierend auf den angeführten Studien und in Anlehnung an die Guidelines der European Stroke Organisation²⁸ können nun folgende Empfehlungen für die Anwendung von Tenecteplase zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls gegeben werden:

in der Tenecteplase-Gruppe im Vergleich zu Alteplase (im Rahmen der International Stroke Conference 2024 präsentierte, noch nicht publizierte Subgruppenanalyse).^{14, 15} In dieses Bild gliedern sich auch die bereits präsentierten, aber noch nicht publizierten Ergebnisse der ATTEST-2-Studie (ClinicalTrials.gov: NCT02814409, n = 1.776) ein, einer ebenfalls randomisierten, kontrollierten Studie zum direkten Vergleich von Tenecteplase (0,25 mg/kg) und Alteplase (0,9 mg/kg) bei Patient*innen mit akutem ischämischen Schlaganfall innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn. Auch hier konnte die Nichtunterlegenheit von Tenecteplase gegenüber Alteplase in Bezug auf das funktionelle Outcome nach 3 Monaten bei ähnlicher Blutungsrate und Mortalität gezeigt werden. Im Kontrast dazu steht die Folgestudie der NOR-TEST-Studie, NOR-TEST 2A bei Patient*innen mit moderatem bis schwerem Schlaganfall (Einschlusskriterium National Institute of Health Stroke Scale [NIHSS] > 6).¹⁷ Diese Studie zum direkten Vergleich von Tenecteplase in einer Dosis von 0,4 mg/kg zu Alteplase 0,9 mg/kg wurde nach Einschluss von insgesamt 216 Patient*innen aufgrund eines schlechteren funktionellen Outcomes, einer erhöhten Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen und erhöhten Mortalität in der Tenecteplase-Gruppe abgebrochen und vorzeitig beendet.¹⁷

Über diese Studien zur Anwendung von Tenecteplase in Populationen von Patient*innen mit akutem ischämischen Schlaganfall und einer Therapiemöglichkeit innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn hinaus gibt es nun auch zunehmend Daten für spezifische Patienten-Populationen. Die TWIST-Studie untersuchte die Anwendung von Tenecteplase 0,25 mg/kg im Vergleich zu keiner Thrombolyse bei 578 Patient*innen mit Wake-up

Für Patient*innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall, die in einem Zeitfenster von < 4,5 Stunden nach Symptombeginn behandelt werden können, kann Tenecteplase in einer Dosierung von 0,25 mg/kg Körpergewicht (max. 25 mg) als eine effektive und sichere Alternative zu Alteplase eingesetzt werden. Hervorzuheben ist hier der Vorteil der Praktikabilität der Anwendung von Tenecteplase im Vergleich zu Alteplase aufgrund der alleinigen Bolusapplikation ohne Notwendigkeit der Vorbereitung eines Perfusor-Infusionssystems mit einer potenziellen zeitlichen Einsparung im Workflow und einer Erleichterung der (Transport-)Logistik.

Basierend auf diesen Überlegungen wird in einem Experten-Konsensus der European Stroke Organisation die Gabe von Tenecteplase gegenüber Alteplase in diesem Setting (< 4,5 Stunden nach Symptombeginn) favorisiert.²⁸

Für Patient*innen mit einem akuten ischämischen Schlaganfall und nachgewiesenem proximalem Gefäßverschluss (A. carotis interna, M1- und M2-Segment der A. cerebri media, A. basilaris), die in einem Zeitfenster von < 4,5 Stunden nach Symptombeginn mittels Thrombolyse behandelt werden können, wird aufgrund einer zu erwartenden höheren Reperfusionssrate empfohlen, Tenecteplase vor der endovaskulären Therapie in einer Dosierung von 0,25 mg/kg Körpergewicht gegenüber Alteplase vorzuziehen.

Stroke basierend auf einer bildgebenden Selektion mittels lediglich nativer Computertomografie, wobei sich hier keine Unterschiede im funktionellen Outcome sowie in der Rate an intrakraniellen Blutungen und in der Mortalität zeigten.¹⁸ Die ebenfalls randomisierte,

Die Anwendung von Tenecteplase in einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls wird aufgrund eines potenziell erhöhten Blutungsrisikos nicht empfohlen.

Bezüglich der Anwendung von Tenecteplase (in einer Dosierung von 0,25 mg/kg Körpergewicht) als Alternative zu Alteplase in spezifischeren Patientengruppen, insbesondere Patient*innen mit einer Präsentation im erweiterten Zeitfenster von > 4,5 Stunden, Patient*innen mit einem Wake-up Stroke und nachgewiesenem FLAIR-DWI-Mismatch und Patient*innen mit Minor Stroke liegen derzeit keine ausreichenden Studiendaten vor. Basierend auf den vorliegenden allgemeinen Studiendaten ist allerdings auch hier von einer vergleichbaren Effektivität und Sicherheit auszugehen. Ergebnisse weiterführender Studien, die sich mit eben diesen Patienten-Gruppen beschäftigen, sind in den kommenden Jahren zu erwarten.

Für die Therapie von Patient*innen < 18 Jahren gibt es noch unzureichende Daten und klinische Erfahrung für die Anwendung von Tenecteplase, wobei Alteplase bei Patient*innen > 16 Jahren explizit zugelassen ist.²⁹

kontrollierte TASTE-A-Studie beschäftigte sich mit dem direkten Vergleich von Tenecteplase (0,25 mg/kg) und Alteplase (0,9 mg/kg) bei 104 Patient*innen mit akutem ischämischen Schlaganfall im Setting einer mobilen Stroke Unit. Hier konnte ein signifikanter Unterschied im primären Outcome-Parameter (bestehend aus Perfusionsdefizit in der erweiterten Bildgebung nach Eintreffen im behandelnden

Zentrum) zu Gunsten von Tenecteplase (median 12 ml versus 35 ml in der Alteplase-Gruppe) bei vergleichbarer Blutungsrate und Mortalität gezeigt werden.¹⁹ Bezüglich einer Therapie mit Tenecteplase im erweiterten Zeitfenster zeigte die TIMELESS-Studie²⁰ keinen Unterschied im funktionellen Outcome zwischen einer Therapie mit Tenecteplase 0,25 mg/kg und Placebo bei Patient*innen mit proximalen Gefäßverschlüssen in einem Zeitfenster von 4,5 bis 24 Stunden nach Symptombeginn (bei sehr hoher Rate gleichzeitiger endovaskulärer Schlaganfalltherapie), aber eine höhere Rekanalisationsrate in der Tenecteplase-Gruppe.²¹

Weitere Studien zur Anwendung von Tenecteplase in einem erweiterten Zeitfenster (sowohl für proximale als auch nichtproximale Gefäßverschlüsse), bei Patient*innen mit Minor Stroke, bei Verschlüssen in der hinteren Zirkulation, zum Vergleich einer Bridging-Therapie mit Tenecteplase und einer direkten endovaskulären Therapie bei proximalen Gefäßverschlüssen sowie zur intraarteriellen Anwendung von Tenecteplase werden gerade durchgeführt – offene Fragen zur Anwendung von Tenecteplase in diesen spezifischen Subgruppen werden in den kommenden Jahren beantwortet werden.

Über randomisierte, kontrollierte Studien hinaus gibt es auch eine zunehmende Anzahl an registerbasierten Observationsstudien zur Anwendung von Tenecteplase in einem Real-World-Setting^{22–25} sowie Metaanalysen randomisierter und nichtrandomisierter Studien.^{26, 27} Zusammengefasst zeigt sich hier bei mit Tenecteplase behandelten Patient*innen ein tendenziell besseres funktionelles Outcome, ein tendenziell niedrigeres Risiko symptomatischer intrazerebraler Blutungen sowie eine zeitliche Einsparung mit kürzeren Door-to-Needle-Zeiten. Hervorzuheben ist in diesem

Zusammenhang die CERTAIN-Kollaboration, eine retrospektive Observationsstudie von über 9.000 Patient*innen, in der sich bei 1.925 Patient*innen, die mit Tenecteplase behandelt wurden, ein signifikant niedrigeres Blutungsrisiko im Vergleich zu Alteplase zeigte (symptomatische intrakranielle Blutung: 1,8 % versus 3,6 %), obwohl die mit Tenecteplase behandelten Patient*innen signifikant älter waren und einen höheren NIHSS aufwiesen.²⁵

In den Anwendungsinformationen von Tenecteplase wird³⁰ – weitgehend analog zu den Anwendungsinformationen bei Alteplase³¹ – eine ausführliche Liste von Kontraindikationen angeführt, die auf den Zulassungsstudien von Alteplase basieren (siehe **Appendix**). Etliche dieser Kontraindikationen werden von verschiedenen Expertengremien inzwischen nicht mehr als strenge Gegenanzeigen zu einer intravenösen Thrombolyse angesehen.^{32, 33}

Während hier spezifische Daten hinsichtlich Tenecteplase weitgehend fehlen, ist basierend auf dem Effektivitäts- und Sicherheitsprofil von Tenecteplase, das gegenüber Alteplase als zumindest gleichwertig angesehen werden kann, eine analoge Verwendung im klinischen Alltag gut begründbar und plausibel.

Praktische Anwendung von Tenecteplase

Für die praktische Anwendung von Tenecteplase für die Therapie des ischämischen Schlaganfalls ist unbedingt der Unterschied in der Dosierung im Vergleich zum Myokardinfarkt hervorzuheben – die Dosis für den ischämischen Schlaganfall liegt bei 0,25 mg/kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis

von 25 mg (im Vergleich zu 0,5 mg/kg und einer Maximaldosis von 50 mg beim akuten Myokardinfarkt).

Die für die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls zugelassene Version der Tenecteplase wird als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung produziert, wobei eine Packung (Handelsname Metalyse®) 25 mg Tenecteplase (entsprechend 5.000 U) enthält. Vor Applikation wird das Pulver mit sterilem Wasser (5 ml) für Injektionszwecke rekonstituiert, 1 ml der Lösung entspricht somit 5 mg (bzw. 1.000 U). Entsprechend dem Körpergewicht der Patient*innen wird die benötigte Dosis über einen intravenösen Zugang über eine Dauer von 5–10 Sekunden verabreicht. Eine Spülung des venösen Zugangs mittels Kochsalzlösung vor und nach Injektion wird empfohlen, um eine vollständige Applikation zu gewährleisten. Eine gemeinsame Gabe mit Glukoseinfusionslösungen bzw. über einen Katheter, der Glukoselösung enthält, ist aufgrund von Medikamenteninteraktionen kontraindiziert.³⁰

Lyseprotokoll

Zur Optimierung der Schlaganfallakutversorgung nehmen SOP, Checklisten und vorgefertigte Protokolle einen wichtigen Spielraum ein. **Diesbezüglich wird empfohlen, dass Kliniken auf die lokalen Begebenheiten abgestimmte Abläufe planen und solche Dokumente in der Routine nutzen.**

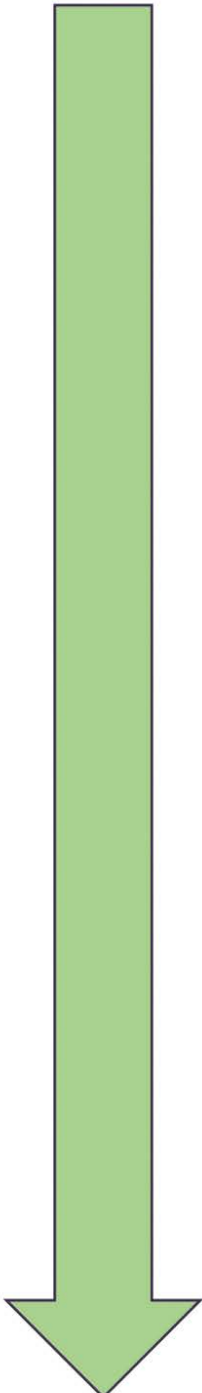
Beispielhaft – und basierend auf den angeführten Empfehlungen zur Anwendung von Tenecteplase in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – wird im Rahmen dieses Positionspapiers das Lyseprotokoll der Universitätsklinik für Neurologie Graz zur Verfügung gestellt (**Abb. 1–4**). ■

Thrombolyseprotokoll: Akuter ischämischer Schlaganfall

Pat.-Etikett

Datum: _____

Ärztliches Team: _____



Beobachteter Symptombeginn: _____ : _____

Alternativ: Last seen well _____ : _____

Zeitpunkt Eintreffen Notaufnahme: _____ : _____

Zeitpunkt Start CCT/MRT: _____ : _____

Startzeit Thrombolyse: _____ : _____

Door-to-needle-time: _____ : _____

Abtransport Neurointervention: _____ : _____

Door-in to door-out time (Eintreffen bis Abtransport): _____ : _____

Dosierungsschema Metalyse® 0,25 mg/kg Bolus			
Gewicht (kg)	Dosis (mg)	Dosis (U)	Bolus (ml)
50	12,5	2500	2,5
55	13,8	2750	2,8
60	15	3000	3
65	16,3	3250	3,3
70	17,5	3500	3,5
75	18,8	3750	3,8
80	20	4000	4
85	21,3	4250	4,3
90	22,5	4500	4,5
95	23,8	4750	4,8
≥100	25	5000	5

Dosierungsschema Actilyse® 0,9 mg/kg (10% Bolus, 90% Perfusor/1h)			
Gewicht (kg)	Dosis (mg)	Bolus (ml)	Perfusor (ml)
50	45	4,5	40,5
55	49,5	5	44,5
60	54	5,4	48,6
65	58,5	5,9	52,6
70	63	6,3	56,7
75	67,5	6,8	60,7
80	72	7,2	64,8
85	76,5	7,7	68,8
90	81	8,1	72,9
95	85,5	8,6	76,9
≥100	90	9	81

Checkliste Indikation und Kontraindikationen einer systemischen Thrombolyse

Indikationen der intravenösen Thrombolyse: **JA** **NEIN**

Behindernder ischämischer Schlaganfall innerhalb 4,5 Stunden.....

Unklares Zeitfenster/“wake-up-stroke“ (>4,5 Stunden zuletzt normal gesehen) und
entsprechende multimodale Bildgebung

(signifikantes FLAIR-DWI- oder PWI/DWI-Mismatch in MRT oder CBF/Tmax-Mismatch in CTP)

Symptombeginn vor 4,5-9 Stunden und günstiges Profil in multimodaler Bildgebung

(signifikantes PWI/DWI-Mismatch in MRT oder CBF/Tmax-Mismatch in CTP)

Absolute Kontraindikationen: **JA** **NEIN**

Intrakranielle Blutung in akuter Bildgebung.....

Z.n. intrakranieller Blutung in den letzten drei Monaten

Z.n. schwerem Schädelhirntrauma in den letzten drei Monaten

Z.n. intrakranieller/spinaler Operation in den letzten drei Monaten

Endokarditis.....

Bekannte/suszipierte Aortendissektion

OAK mit INR >1.7 (*Labor soll ohne Verdacht auf therapeut. OAK nicht abgewartet werden*)

Gabe von niedermolekularem Heparin in **therapeutischer** Dosis in den letzten

24 Stunden oder PTT-wirksame Vollheparinisierung

Relative Kontraindikationen (= strenge Nutzen/Risiko-Abwägung): **JA** **NEIN**

Z.n. größerer OP / schwerem Trauma in den letzten 14 Tagen

Gastrointestinale, urogenitale, gynäkologische Blutung in den letzten 14 Tagen.....

Z.n. rezenter Punktion nicht-komprimierbarer Gefäße / Lumbalpunktion.....

Einnahme von NOAK in den letzten 48 Stunden bzw. nachgewiesene Wirkung

Bekannte signifikante Gerinnungsstörung

Thrombozyten <100.000 10⁹/L (*Labor soll ohne Verdacht nicht abgewartet werden*)

Schwere Lebererkrankung, Leberzirrhose, Ösophagusvarizen

Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko.....

Blutdruck >185/110 mmHg **trotz Therapie**

Hohe Anzahl an vorbekannten Mikroblutungen (>10 in der MRT)

Z.n. ischämischem Schlaganfall innerhalb der letzten drei Monate

Z.n. intrakranieller Blutung mehr als drei Monate zurückliegend

Bekannte zerebrovaskuläre Malformation mit stark erhöhtem Blutungsrisiko

Ausgedehnte Infarkt**demarkation** (>1/2 ACM-Territorium, *nicht Infarktfrühzeichen!*)...

Intrakranieller intraaxialer Tumor

National Institutes of Health Stroke Severity Score (NIHSS)

NIHSS – Item	Definition	<u>V</u> or Lyse	Unmittelbar nach Lyse	Aufnahme Stroke Unit	Folgetag (24h) nach Lyse
1a Bewusstsein	0: wach. 1: somnolent, durch geringe Reize weckbar. 2: soporös, Reaktion auf starken Schmerzreiz. 3: Koma.				
1b Fragen	0: zwei korrekte Antworten. 1: eine korrekte Antwort. 2: keine korrekte Antwort.				
1c Aufforderungen	0: befolgt beide Aufforderungen. 1: befolgt eine Aufforderung. 2: befolgt keine Aufforderung.				
2 Blickrichtung	0: normal. 1: teilweise Blicklähmung. 2: forcierte (komplette) Blicklähmung.				
3 Gesichtsfeld	0: kein Sehverlust. 1: partielle Hemianopsie. 2: komplette Hemianopsie. 3: blind.				
4 Fazialisparese	0: keine. 1: gering ausgeprägt. 2: partielle Lähmung. 3: komplett (untere und obere Gesichtshälfte).				
5a Motorik re. Arm	0: kein Absinken innerhalb von 10 Sekunden. 1: Absinken innerhalb von 10 Sekunden. 2: fällt herab aufs Bett, Anstrengung erkennbar. 3: keine Anstrengung gegen Schwerkraft. 4: keine Bewegung.				
5b Motorik li. Arm					
6a Motorik re. Bein	0: kein Absinken innerhalb von 5 Sekunden. 1: Absinken innerhalb von 5 Sekunden. 2: fällt herab aufs Bett, Anstrengung erkennbar. 3: keine Anstrengung gegen Schwerkraft. 4: keine Bewegung.				
6b Motorik li. Bein					
7 Ataxie	0: keine. 1: einer Extremität. 2: an beiden Extremitäten.				
8 Sensibilität	0: normal. 1: Hypästhesie, Berührung wird noch wahrgenommen. 2: Anästhesie.				
9 Aphasie	0: keine. 1: gering/mäßig (Kommunikation möglich). 2: schwer (Kommunikation sehr stark eingeschränkt). 3: globale Aphasie, stumm.				
10 Dysarthrie	0: normal oder nicht erhebbar. 1: einige Wörter undeutlich. 2: fast unverständlich.				
11 Neglect	0: kein Neglect. 1: eine Modalität (z.B. visuell, taktil oder räumlich). 2: mehrere Modalitäten.				
NIHSS gesamt					

Verlaufsprotokoll Vitalparameter

	Uhrzeit	Blutdruck in mmHg	NIHSS
Start Thrombolyse			
Nach 15 min			
Nach 30 min			
Nach 45 min			
Nach 60 min			
Nach 90 min			
Nach 2 Stunden			
Nach 3 Stunden			
Nach 4 Stunden			
Nach 5 Stunden			
Nach 6 Stunden			
Nach 7 Stunden			
Nach 8 Stunden			
Nach 9 Stunden			
Nach 10 Stunden			
Nach 11 Stunden			
Nach 12 Stunden			
Nach 13 Stunden			
Nach 14 Stunden			
Nach 15 Stunden			
Nach 16 Stunden			
Nach 17 Stunden			
Nach 18 Stunden			
Nach 19 Stunden			
Nach 20 Stunden			
Nach 21 Stunden			
Nach 22 Stunden			
Nach 23 Stunden			
Nach 24 Stunden			

Appendix: Gegenüberstellung der allgemeinen und Schlaganfallspezifischen Kontraindikationen zur Therapie mit Tenecteplase im Vergleich zu Alteplase laut offiziellen Produktinformationen

Tenecteplase ³⁰	Alteplase ³¹
Symptome einer ischämischen Attacke, die mehr als 4,5 Stunden vor der Injektion einsetzten, oder Symptome, bei denen der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens unbekannt ist und mehr als 4,5 Stunden zurückliegen könnte	Symptome einer ischämischen Attacke, die mehr als 4,5 Stunden vor Infusionsbeginn einsetzten, oder bei unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns
akuter ischämischer Schlaganfall ohne einschränkende neurologische Defizite oder mit rascher Besserung der Symptome vor der Injektion	milde neurologische Defizite oder sich schnell bessernde Symptome vor Start der Infusion
schwerer Schlaganfall laut klinischer Beurteilung (z. B. NIHSS > 25) und/oder geeignetem bildgebendem Verfahren	schwerer Schlaganfall laut klinischer Beurteilung (z. B. NIHSS > 25) und/oder geeignetem bildgebendem Verfahren
vorausgegangener Schlaganfall in den letzten 3 Monaten	vorausgegangener Schlaganfall in den letzten 3 Monaten
Patient*innen mit Vorgeschichte eines früheren Schlaganfalls und begleitendem Diabetes	Patient*innen mit Vorgeschichte eines früheren Schlaganfalls und begleitendem Diabetes
Krampfanfall bei Einsetzen des Schlaganfalls	Krampfanfall bei Einsetzen des Schlaganfalls
	Nachweis einer intrakraniellen Blutung im CT
anamnestisch bekannte oder Verdacht auf intrakranielle Blutung	anamnestisch bekannte oder Verdacht auf intrakranielle Blutung
Symptome, die eine Subarachnoidalblutung vermuten lassen, auch wenn der CT-Scan keine Auffälligkeiten zeigt	Symptome, die eine Subarachnoidalblutung vermuten lassen, auch wenn der CT-Scan keine Auffälligkeiten zeigt
	suszipierte Subarachnoidalblutung oder Zustand nach Subarachnoidalblutung aus einem Aneurysma
bekannte hämorrhagische Diathese	bekannte hämorrhagische Diathese
schwerwiegende Blutung (akut oder innerhalb der vergangenen 6 Monate)	manifeste oder rezente schwerwiegende oder bedrohliche Blutung
große Operation, Biopsie eines parenchymatösen Organs oder schweres Trauma in den letzten 2 Monaten	große Operation oder signifikantes Trauma in den letzten 3 Monaten
kürzlich erlittene Kopf- oder Schädelverletzung	Rezente (< 10 Tagen) traumatische Herzdruckmassage, gynäkologische Entbindung oder rezente Punktion eines nichtkomprimierbaren Blutgefäßes (z. B. V. subclavia, V. jugularis)
länger andauernde Wiederbelebungsmaßnahmen (> 2 Minuten) in den letzten 2 Wochen	
Patient*innen mit wirksamer Antikoagulation (z. B. INR > 1,3)	Patient*innen, die eine orale Antikoagulation erhalten
Gabe von Heparin in den vorangegangenen 48 Stunden und eine Thromboplastinzeit, die den oberen Labornormalwert überschreitet	Gabe von Heparin in den vorangegangenen 48 Stunden und eine Thromboplastinzeit, die den oberen Labornormalwert überschreitet
Thrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm ³	Thrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm ³
schwere, nichtkontrollierbare arterielle Hypertonie	schwere, nichtkontrollierbare arterielle Hypertonie
Neoplasma mit erhöhtem Blutungsrisiko	Neoplasma mit erhöhtem Blutungsrisiko
schwere Leberfunktionsstörung einschließlich Leberversagen, Zirrhose, Pfortaderhochdruck (Ösophagusvarizen) und aktive Hepatitis	schwere Leberfunktionsstörung einschließlich Leberversagen, Zirrhose, Pfortaderhochdruck (Ösophagusvarizen) und aktive Hepatitis
aktive peptische Ulzera	dokumentierte ulzerative gastrointestinale Erkrankung innerhalb der letzten 3 Monate, Ösophagusvarizen
arterielles Aneurysma und bekannte arteriovenöse Missbildungen	arterielles Aneurysma, arteriovenöse Malformationen
systolischer Blutdruck > 185 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 110 mmHg, oder es ist eine forcierte Behandlung (intravenöse Pharmakotherapie) erforderlich, um den Blutdruck unter diese Werte zu senken	systolischer Blutdruck > 185 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 110 mmHg, oder es ist eine forcierte Behandlung (intravenöse Pharmakotherapie) erforderlich, um den Blutdruck unter diese Werte zu senken
jede Erkrankung des zentralen Nervensystems (z. B. Neoplasma, Aneurysma, intrakranielle oder intraspinale Operation) in der Anamnese	jede Erkrankung des zentralen Nervensystems (z. B. Neoplasma, Aneurysma, intrakranielle oder intraspinale Operation) in der Anamnese
akute Perikarditis und/oder subakute bakterielle Endokarditis	bakterielle Endokarditis, Perikarditis
akute Pankreatitis	akute Pankreatitis
Blutzucker < 50 mg/dl oder > 400 mg/dl (< 2,8 mM oder > 22,2 mM)	Blutzucker < 50 mg/dl oder > 400 mg/dl
	hämorrhagische Retinopathie, z. B. bei Diabetes (Eine Sehstörung kann auf eine hämorrhagische Retinopathie hinweisen.)

- 1 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: 1929–1935. 2014/08/12. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60584-5.
- 2 Reiter M, Teuschl Y, Matz K et al. Diabetes and thrombolysis for acute stroke: a clear benefit for diabetics. *Eur J Neurol*. 2014; 21: 5–10. 2013/10/12. DOI: 10.1111/ene.12263.
- 3 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: 139–147. 2019/05/28. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31053-0.
- 4 Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018; 379: 611–622. 2018/05/17. DOI: 10.1056/NEJMoa1804355.
- 5 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. 1995/12/14. DOI: 10.1056/nejm199512143332401.
- 6 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: 1017–1025. 1995/10/04.
- 7 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: 1245–1251. 1998/10/27. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)08020-9.
- 8 European Medicines Agency. Summary of Opinion – Metalyse, https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-metalyse-ii-70-g_en.pdf (2023, accessed 15-02-2024).
- 9 Davydov L, Cheng JW. Tenecteplase: a review. *Clin Ther*. 2001; 23: 982–997; discussion 981. 2001/08/25. DOI: 10.1016/s0149-2918(01)80086-2.
- 10 Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91: 3670–3674. 1994/04/26. DOI: 10.1073/pnas.91.9.3670.
- 11 Zhu A, Rajendram P, Tseng E et al. Alteplase or tenecteplase for thrombolysis in ischemic stroke: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost* 2022; 6: e12795. 2022/10/04. DOI: 10.1002/rth2.12795.
- 12 Matosevic B, Knöflach M, Werner P et al. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis. *Neurology* 2013; 80: 1216–1224. 2013/03/15. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182897015.
- 13 Logallo N, Novotny V, Assmus J et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 781–788. 2017/08/07. DOI: 10.1016/s1474-4422(17)30253-3.
- 14 Menon BK, Buck BH, Singh N et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (ACT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022; 400: 161–169. 2022/07/03. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01054-6.
- 15 Wang Y, Li S, Pan Y et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023; 401: 645–654. 2023/02/13. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)02600-9.
- 16 Boulanger JM, Lindsay MP, Gubitz G et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018. *Int J Stroke*. 2018; 13: 949–984. 2018/07/20. DOI: 10.1177/1747493018786616.
- 17 Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2022; 21: 511–519. 2022/05/08. DOI: 10.1016/s1474-4422(22)00124-7.
- 18 Roaldsen MB, Eltoft A, Wilsgaard T et al. Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2023; 22: 117–126. 2022/12/23. DOI: 10.1016/s1474-4422(22)00484-7.
- 19 Bivard A, Zhao H, Churilov L et al. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022; 21: 520–527. 2022/05/08. DOI: 10.1016/s1474-4422(22)00171-5.
- 20 Albers GW, Campbell BC, Lansberg MG et al. A Phase III, prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of thrombolysis in imaging-eligible, late-window patients to assess the efficacy and safety of tenecteplase (TIMELESS): Rationale and design. *Int J Stroke*. 2023; 18: 237–241. 2022/03/10. DOI: 10.1177/17474930221088400.
- 21 Albers GW, Juma M, Purdon B et al. Tenecteplase for Stroke at 4.5 to 24 Hours with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2024; 390: 701–711. 2024/02/08. DOI: 10.1056/NEJMoa2310392.
- 22 Ranta A, Tyson A, Lallu B et al. Tenecteplase real-world data: A three phase sequential comparison. *Eur Stroke J*. 2023; 8: 942–946. 2023/07/25. DOI: 10.1177/23969873231187436.
- 23 Tsiwgoulis G, Katsanos AH, Christogiannis C et al. Intravenous Thrombolysis with Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol*. 2022; 92: 349–357. 2022/06/18. DOI: 10.1002/ana.26445.
- 24 Warach SJ, Dula AN, Milling TJ et al. Prospective Observational Cohort Study of Tenecteplase Versus Alteplase in Routine Clinical Practice. *Stroke*. 2022; 53: 3583–3593. 2022/09/24. DOI: 10.1161/strokeaha.122.038950.
- 25 Warach SJ, Ranta A, Kim J et al. Symptomatic Intracranial Hemorrhage With Tenecteplase vs Alteplase in Patients With Acute Ischemic Stroke: The Comparative Effectiveness of Routine Tenecteplase vs Alteplase in Acute Ischemic Stroke (CERTAIN) Collaboration. *JAMA Neurol*. 2023; 80: 732–738. 2023/05/30. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.1449.
- 26 Katsanos AH, Psychogios K, Turc G et al. Off-Label Use of Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022; 5: e224506. 2022/04/01. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.4506.
- 27 Palaiodimos L, Katsanos AH, Turc G et al. Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke in the extended time window: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024; 17: 17562864231221324. 2024/01/09. DOI: 10.1177/17562864231221324.
- 28 Alamoitich S, Turc G, Palaiodimos L et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2023; 8: 8–54. 2023/04/07. DOI: 10.1177/23969873221150022.
- 29 Boehringer-Ingelheim. Actilyse[®]-Fachinformation, <https://pro.boehringer-ingelheim.com/at/medikamente/actilyse> (accessed 23-02-2024).
- 30 Produktinformation – Metalyse[®], https://www.ogsf.at/wp-content/uploads/2024/02/FI-Metalyse-5000_12.01.2024.pdf (2024, accessed 18-02-2024).
- 31 European Medicines Agency. Summary Information on a Referral Opinion Following an Arbitration Pursuant to Article 29 of Directive 2001/83/EC for Actilyse, https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/summary-information-referral-opinion-following-arbitration-pursuant-article-29-directive-2001/83/ec-actilyse-international-non-proprietary-name-inn-alteplase-background-information-annex-i_en.pdf (2002, accessed 14-09-2021).
- 32 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e344–e418. 2019/10/31. DOI: 10.1161/str.0000000000000211.
- 33 Berge E, Whiteley W, Audebert H et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021; 6: 1–xii. 2021/04/06. DOI: 10.1177/23969873211989865.

IMPRESSUM: Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Neurologie, Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger, MBA, Präsident der ÖGN. **Medieninhaber und Verlag:** MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: 01/407 31 11-0. **Coverfoto:** stockdevil - AdobeStock.com. **Print:** Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. **Hinweis:** Abgaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

