

Sicherheit und Effizienz von Tirofiban bei akutem intra- und extrakraniellen Stenting

Rana Garayzade

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Garayzade, Rana. 2025. "Sicherheit und Effizienz von Tirofiban bei akutem intra- und extrakraniellen Stenting." Augsburg: Universität Augsburg.

Nutzungsbedingungen / Terms of use:

licgercopyright

Dieses Dokument wird unter folgenden Bedingungen zur Verfügung gestellt: / This document is made available under these conditions:

Deutsches Urheberrecht

Weitere Informationen finden Sie unter: / For more information see:

<https://www.uni-augsburg.de/de/organisation/bibliothek/publizieren-zitieren-archivieren/publiz/>



Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle
Neuroradiologie des Universitätsklinikums Augsburg

Sicherheit und Effizienz von Tirofiban bei akutem intra- und extrakraniellen Stenting.

Kumulative Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

eingereicht an der

Medizinischen Fakultät der Universität

Augsburg

von

Rana Garayzade

Augsburg, 01.12.2023



Eidesstattliche Versicherung und Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt wurde. Zudem wurden keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet. Außerdem versichere ich, dass die Dissertation keiner anderen Prüfungskommission vorgelegt wurde und ich mich nicht anderweitig einer Doktorprüfung ohne Erfolg unterzogen habe.

Statutory declaration and statement

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources/resources. As well I declare that I have not submitted a dissertation without success and not passed the oral exam. The present dissertation (neither the entire dissertation nor parts) has not been presented to another examination board.

Augsburg, 01.12.2023

Dissertation eingereicht am: 01.12.2023

Erstgutachter (Hauptbetreuerin/Hauptbetreuer):
Herr Prof. Dr.med.Berlis

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr.med. Hyhlik-Dürr

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2025

1. Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Abkürzungen	3
3	Einleitung	4-7
3.1	Einführung in die Thematik	4-6
3.2	Ziele der eigenen Arbeit	6-7
4	Methoden und Liste der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen.....	8-13
4.1	Erste Publikation	8-10.
4.2	Zweite Publikation	10-13
5	Diskussion	13-17
6	Zusammenfassung	17-19
7	Literatur	20-29
8	Danksagung	29

2. Abkürzungen:

AIS	akuter ischämischer Schlaganfall
LVO	large vessel occlusion
ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
TO	Tandemokklusion
mRS	modifizierte Rankin.- Scala
GP IIb-IIIa-Hemmer	Glykoprotein-II b/ IIIa Rezeptorantagonist
MT	Mechanische Thrombektomieverfahren
NIHHS-Score	National Institutes of Health Stroke Scale
sICH	symptomatische intrakranielle Blutung
ASS	Acetylsalicylsäure
ASPECTS	Alberta stroke program early CT score

3. Einleitung.

3.1. Einführung in die Thematik:

Der akute ischämische Schlaganfall (AIS) ist eine schwere und lebensbedrohliche Erkrankung, besonders wenn er durch eine Okklusion großer Blutgefäße (large vessel occlusion, LVO) verursacht wird [1]. Mehrere randomisierte klinische Studien haben die deutlich erhöhte Wirksamkeit der endovaskulären Thrombektomie im Vergleich zur medikamentösen Behandlung bei diesen Patienten nachgewiesen [1,2].

Eine spezielle Patientengruppe benötigt jedoch neben der Thrombektomie zusätzlich noch einen Stent. Diese Subgruppe wiederum kann weiter unterteilt werden.

Die erste Gruppe setzt sich aus Patienten mit zusätzlicher Pathologie der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien, insbesondere der Arteria carotis communis (ACC) und der Arteria carotis interna (ACI) zusammen. Akute ischämische Schlaganfälle aufgrund einer Okklusion großer Blutgefäße in der vorderen Zirkulation mit gleichzeitiger hochgradiger Stenose oder Okklusion der ipsilateralen extrakraniellen ACI (sogenannte duale Pathologien oder Tandemokklusionen, TO) machen bis zu 25% der für eine endovaskuläre Therapie in Betracht gezogenen Patienten aus [2,3]. Diese Patientenpopulation hat ohne endovaskuläre Behandlung eine besonders ungünstige Prognose [4].

Die ideale endovaskuläre Behandlung von akuten zerebralen Okklusionen großer Blutgefäße und gleichzeitigen atherosklerotischen Läsionen der ipsilateralen ACI ist noch Gegenstand kontroverser Diskussionen [5]. Aktuelle retrospektive multizentrische Studien haben gute Ergebnisse bei gleichzeitiger Behandlung beider Okklusionen mit einem guten klinischen Ergebnis

bei bis zu 55% der Patienten gezeigt [6-8]. Darüber hinaus hat eine kombinierte Analyse der retrospektiven internationalen TITAN-Studie und des prospektiven multizentrischen ETIS-Registers gezeigt, dass die akute Stentimplantation in der zervikalen ACI mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines günstigen klinischen Ergebnisses und einer erfolgreichen Reperfusion bei Patienten mit ischämischen Schlaganfällen aufgrund von TO einhergeht [9]. Die Stentimplantation in der ACI erfordert jedoch die Gabe einer Antiaggregation zur Verhinderung von In-Stent-Thrombosen [10]. Es gibt aber derzeit keinen Konsens über die ideale antithrombotische Medikation für diese Patienten [11]. Die medikamentösen Behandlungsstrategien in dieser Patientengruppe variieren stark von Zentrum zu Zentrum [12-15]. Aktuelle Daten legen nahe, dass Tirofiban eine sichere und wirksame Alternative bei neuroradiologischen Interventionen ist [16,17]. Dennoch gibt es hierfür nur begrenzte Daten.

Die zweite Gruppe setzt sich aus Patienten zusammen, bei denen ein akuter Schlaganfall durch eine in-situ-Thrombose an der Stelle einer intrakraniellen atherosklerotischen Stenose verursacht wird. Im Vergleich zu Schlaganfällen, die durch embolische Okklusion verursacht werden, zeigen moderne mechanische Thrombektomieverfahren (MT) in dieser Gruppe nicht die gleiche Wirksamkeit [18]. Trotz zunächst erfolgreicher Rekanalisation können Patienten mit zugrunde liegender Atherosklerose in bis zu 40% der Fälle eine sofortige Reokklusion des Zielgefäßes entwickeln, was mit schlechteren klinischen Ergebnissen verbunden ist [19-22]. In diesen Fällen ist eine notfallmäßige Stent-Angioplastie eine Behandlungsoption, um eine dauerhafte Rekanalisation zu erreichen [23-28]. Retrospektive Daten legen nahe, dass die akute intrakranielle Stentimplantation eine sichere und wirksame Rettungsstrategie bei Patienten mit LVO ist, bei denen die MT versagt, und sie möglicherweise zu besseren funktionellen Ergebnissen und einer niedrigeren Sterblichkeitsrate als bei Patienten mit erfolgloser MT ohne notfallmäßige Stent-Implantation führt [29]. Es gibt jedoch auch bei dieser Gruppe keinen Konsens über die periinterventionelle Verwendung von prophylaktischen

Antiaggregationsmedikamenten während der Stentangioplastie im Rahmen eines akuten Schlaganfalls, und die medikamentösen Strategien zur Blutgerinnungshemmung variieren auch in dieser Patientengruppe erheblich [30-32].

Tirofiban ist ein seit 1998 in Deutschland zugelassener hochselektiver, schnell wirkender Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der GP IIb/IIIa-Hemmer mit einer kurzen Halbwertszeit, der intravenös verabreicht werden kann. Das Medikament ist bisher nur in der Behandlung der instabilen Angina pectoris und des Non-Q-Wave-Myokardinfarkts als Monotherapie oder in Kombination mit einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) zugelassen. Aufgrund seiner Eigenschaften wird es jedoch zunehmend auch im Rahmen neuroradiologischer Interventionen eingesetzt. Seine Anwendung in der systemischen Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls scheint sicher zu sein [30,33-35], jedoch sind die Daten in dieser Hinsicht ebenfalls spärlich und inhomogen.

3.2.Ziele der eigenen Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, anhand der Auswertung unserer Daten der letzten 10 Jahre das Risikoprofil des Medikaments Tirofiban in einem neuroradiologischen Setting in der Behandlung des akuten Schlaganfalls mit extra- und intrakraniell Notfall-Stenting bis zur endgültigen oralen dualen Antiaggregation zu evaluieren.

Es wurden folgende Studienziele definiert:

1. Untersuchung der Sicherheit einer Therapie mit Tirofiban mit Erfassung der Rate symptomatischer Blutungskomplikationen nach notfallmäßiger Tirofiban-Gabe bei
 - a. intrakraniell Rescue-Stenting nach erfolgloser intrakranieller Thrombektomie und

- b. Carotis-Stenting im Rahmen sogenannter Dualer Pathologien bei gleichzeitig vorliegendem intrakraniellm Verschluss.
2. Untersuchung der Wirksamkeit mit Erfassung des guten Outcomes in diesen beiden Gruppen.
3. Multivariate logistische Regressionsanalyse zur Identifikation von Prädiktoren für symptomatische Blutungen, gutes Outcome und Mortalität.

Einschlusskriterien:

Patienten, die im Zeitraum 2010 - 2019 in der Klinik für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Augsburg im Rahmen einer neuroradiologischen endovaskulären Rekanalisationstherapie einen Stent erhielten (62 Patienten mit extrakraniellen Stenting und 78 Patienten mit intrakraniellm Stenting).

Studiendesign: Es handelt sich um eine retrospektive, nicht interventionelle, monozentrische Studie mit vollständiger Anonymisierung der Patientendaten unmittelbar im Zuge der Akteneinsicht.

Erläuterung zur statistischen Methodik:

Deskriptive Statistiken wurden verwendet, um die Merkmale der Patienten und die Ergebnisse zusammenzufassen. Kontinuierliche Variablen wurden durch den Median und den Interquartilsabstand beschrieben. Kategoriale Variablen wurden als Zahlen und Prozentsätze ausgedrückt. Variablen wurden mittels Wilcoxon-Rangsummentests für kontinuierliche Variablen und einem Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Exact-Tests für kategoriale Variablen verglichen. Um die Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen und den Merkmalen zu untersuchen, wurde für jedes Ergebnis eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Darüber hinaus wurde für jedes Ergebnis eine multivariate logistische Regression mit allen Variablen durchgeführt, die in der univariaten Regression als signifikant erachtet wurden. Alle statistischen Analysen wurden mit R 4.1.1 durchgeführt. Ein p-Wert von weniger als 0,05 galt als

statistisch signifikant.

4. Methoden und Liste der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen.

1. Publikation:

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Garayzade, R., Berlis, A., Schiele, S. *et al.* Comparison of Safety and Efficacy after Emergency Stenting in Patients Exhibiting Intracranial Atherosclerotic Stenosis Associated with Large-vessel Occlusion with and without Intravenous Infusion of Tirofiban. *Cardiovasc Intervent Radiol* 46, 377–384 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00270-023-03372-7>

Abstract

Einleitung:

Die intrakranielle Rescue-Stent-Angioplastie ist eine Rettungsstrategie für Patienten mit akutem Schlaganfall in Fällen erfolgloser endovaskulärer Thrombektomie aufgrund zugrunde liegender atherosklerotischer Stenose. Es besteht jedoch kein Konsens über ein präprozedurales und intraprozedurales Antiaggregationsregime.

Ziel dieser Einzelzentrumstudie war der Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit des Notfallstentings bei Patienten mit intrakranieller akuter Großgefäßokklusion aufgrund einer atherosklerotischen Stenose mit oder ohne peri-interventionelle intravenöse Tirofiban-

Infusion.

Material und Methoden:

Wir führten eine retrospektive Analyse von 78 Patienten durch, die zwischen 2010 und 2019 aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls mit Rettungs-Stent-Angioplastie behandelt wurden. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: diejenigen, die peri-interventionell intravenöses Tirofiban erhielten, und diejenigen, die kein Tirofiban erhielten. Wir verglichen die klinische Sicherheit und funktionellen Ergebnisse in beiden Behandlungsgruppen, wobei die symptomatische Hämorrhagie als primärer Endpunkt diente. Bivariate

	Kein tirofiban n=41 (52.6 %)	Tirofiban n=37 (47.4%)	Adjusted	P value adjusted
3-Monats gutes Outcome	14 (34.1%)	17 (45.9%)	1.84 [0.69-4.92]	0.224
3-Monats-Mortalität	7 (17.1%)	8 (21.6%)	1.79 [0.51-6.26]	0.359
Symptomatische Hämorrhagie	6 (14.6%)	6 (16.2%)	0.96 [0.27-3.44]	0.949
Jede Hämorrhagie	7 (17.1%)	13 (35.1%)	2.36 [0.79-7.08]	0.126

Tabelle 1. Vergleich der Ergebnisse zwischen einer Tirofiban-Gruppe und einer Kontrollgruppe.

und multivariate logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen der Tirofibangabe und den Studienendpunkten zu untersuchen.

Ergebnisse:

Siebenunddreißig Patienten erhielten intravenöses Tirofiban (47,4%), und 41 Patienten erhielten kein intravenöses Tirofiban (52,6%).

Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied

zwischen den beiden Gruppen in der Rate der symptomatischen Hämorrhagie (16,2% in der Tirofiban-Gruppe gegenüber 14,6% in der Kontrollgruppe, $p = 0,847$). Die 3-Monats-Mortalität (21,6% in der Tirofiban-Gruppe gegenüber 17,1% in der Kontrollgruppe, $p = 0,611$) und gute funktionelle Ergebnisse gemäß der modifizierten Rankin-Skala (45,9% versus 34,1%, $p = 0,289$) waren vergleichbar (siehe bitte **Tabelle 1** aus der ersten Publikation).

Zusammenfassung:

Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass die Anwendung von Tirofiban für die notfallmäßige Stentimplantation nach erfolgloser mechanischer Thrombektomie sicher ist.

2. Publikation:

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Garayzade R, Berlis A, Schiele S, Ertl M, Schneider H, Müller G, Maurer CJ. Efficacy and Safety Outcomes for Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Infusion of Tirofiban After Emergent Carotid Artery Stenting. Clin Neuroradiol. 2023 Oct 5. doi: 10.1007/s00062-023-01350-7.

Abstract

Einleitung: Die notfallmäßige Stentimplantation in die extrakranielle Arteria carotis interna (ICA) bei Schlaganfallpatienten erfordert eine Antiaggregationsbehandlung, um einer In-Stent-Thrombose trotz erhöhtem Risiko für intrakranielle Blutungen vorzubeugen.

Ziel der Studie: Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der notfallmäßigen Carotisstentung mit gleichzeitiger Gabe von

intravenösem Tirofiban bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall.

Methoden: Primärer Endpunkt: symptomatische Blutung. Sekundäre Endpunkte: funktionelles Outcome nach 90 Tagen und Mortalität.

Ergebnisse:

Von den 62 Patienten erhielten 21 (34%) Tirofiban als alleiniges Antiaggregans, und 41 (66%) erhielten eine Kombinationstherapie. Die Vorbehandlung mit Antikoagulanzen und Antiaggreganzen war in der Gruppe mit nur Tirofiban signifikant häufiger. Die Rate symptomatischer Blutungen war in der Gruppe mit nur Tirofiban signifikant niedriger als in der kombinierten Gruppe (4,8% gegenüber 27%, $p = 0,046$). Die Patienten mit alleinigem Tirofiban hatten nach 90 Tagen ein signifikant besseres funktionelles Ergebnis als die kombinierte Gruppe (52% gegenüber 24%, $p = 0,028$). Die Mortalität war in beiden Gruppen gleich (24%). (siehe **Tabelle 2** aus der zweiten Publikation).

Charakteristik	Totalkohorte(n=62)	Nur Tirofiban (n=21)	Kombinierte Gruppe (n=41)	p-Wert
Symptomatische Blutung	12(19%)	1(4.8%)	11(27%)	0.046
3-Monats-gutes Ergebnis	21 (34%)	11(52%)	10 (24%)	0.028
3-Monats-Mortalität	15(24%)	5(24%)	10(24%)	> 0.9

Tabelle 2. Sicherheits- und klinische Ergebnisse.

Der präinterventionelle NIHSS-Score ($p = 0,003$), signifikante Blutdruckschwankungen ($p = 0,012$), Tandemokklusion ($p = 0,023$) und Thrombolyse ($p = 0,044$) zeigten einen relevanten Einfluss auf die Rate symptomatischer Blutungen in der gesamten Patientenkohorte. (siehe bitte **Tabelle 3** aus der zweiten Publikation).

Multivariate logistische Regressionsanalysen für Prädiktoren der Mortalität, des guten Outcomes und symptomatischen Blutungen.		
	Mortalität	P-Wert
NIHSS präinterventionell	1.454 (1.205-1.946)	0,002
Geschlecht w, Referenz m	0.121 (0.007-1.056)	0,089
i/ v Behandlung mit Alteplase, ja, Referenznein	0.236 (0.034-1.304)	0,110
	mRS_0-2_in 3 Monaten	P-Wert
Aspects score präinterventionell	2.424 (1.064-6.369)	0,046
Anzahl der Thrombektomiemanöver	2.483 (0.870-9.033)	0,117
Zeit vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation (min)	0.987 (0.974-0.998)	0,029
Zeit von Punktion bis zur finalen Rekanalisation(min)	0.852 (0.732-0.959)	0,019
	Symptomatische Blutung	P-Wert
NIHSS pärinterventionell	1.581 (1.248-2.320)	0,003
Relevante Blutdruckschwankungen ja, Referenz nein	88.468 (4.622-6733.877)	0,012
Tandemokklusion ja, Referenz nein	537.026 (7.324-558771.866)	0,023
i/v Behandlung mit Alteplase ja, Referenz nein	0.062 (0.002-0.687)	0,044

Tabelle 3. Multivariate logistische Regressionsanalysen für Prädiktoren der Mortalität, des guten Outcomes und symptomatischer

Blutungen.

Zusammenfassung:

Eine alleinige Antiaggregationsbehandlung mit Tirofiban, unabhängig von der Vorbehandlung, kann das funktionelle Ergebnis bei Patienten mit Schlaganfall aufgrund akuter extrakranieller Karotisläsionen und notfallmäßiger Carotisstentung mit niedrigeren Raten schwerwiegender intrakranieller Blutungen verbessern. Bei Patienten mit hohem präinterventionellem NIHSS-Score, Tandemokklusion und nach präinterventioneller Thrombolyse ist Vorsicht geboten. Darüber hinaus sollte während der ersten 72 Stunden nach der Intervention eine strenge Blutdrucküberwachung durchgeführt werden.

5. Diskussion:

Der Verschluss bzw. die hochgradige Stenose der zervikalen ACI stellt eine technische Herausforderung bei der Behandlung von TO durch endovaskuläre Mittel dar [6]. Die notfallmäßige Stentimplantation der extrakraniellen Karotisläsion ist ein Prädiktor für eine erfolgreiche Reperusionsbehandlung und ein günstiges Ergebnis in dieser komplexen Patientenpopulation [36-38].

Nach dem Eingriff besteht ein Risiko für thrombembolische Komplikationen aufgrund der Thrombozytenaktivierung und -aggregation an der Stentoberfläche bei gleichzeitig deutlich erhöhtem Blutungsrisiko. Das optimale Antiaggregations-/Antikoagulationsmanagement zur 1) Reduzierung des Risikos postinterventioneller symptomatischer intrakranieller Blutungen (sICH) und 2) Verhinderung der Reokklusion des Stents bei diesen Patienten bleibt umstritten [11].

Wir verwendeten Tirofiban bei insgesamt 99 Patienten (62 Patienten mit extrakraniellen Stenting und 37 Patienten mit intrakraniell Stenting) [39,40]. Das schnell wirkende und schnell wieder deaktivierte

Medikament nach Beendigung der Infusion mit einer kurzen Halbwertszeit (ca. 2 Stunden) antagonisiert die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren der Thrombozyten. Da die Bindung von Fibrinogen an diesen Rezeptor ein notwendiger Schritt für die normale Thrombozytenaggregation bei jedem Induktor ist, gelten die hemmenden Eigenschaften der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren als Ziel zur Unterdrückung der Thrombozytenfunktion [41].

Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren verhindern die Bildung von Thromben und somit schwerwiegende postprozedurale Komplikationen durch Stentverschluss und möglichen nachgeschalteten distalen Emboli [42]. Tirofiban kann intravenös verabreicht werden und hat eine relativ kurze Halbwertszeit. Bislang wurde das Medikament jedoch nur in der Kardiologie zugelassen. Aufgrund seiner günstigen Eigenschaften wird es jedoch auch zunehmend bei neuroradiologischen Interventionen eingesetzt [43-45].

Die Hauptvorteile des Medikaments sind seine einfache Verabreichung, schnelle Wirkungseinsetzung und kurze Halbwertszeit. Darüber hinaus kann die Tirofiban-Infusion bei hämorrhagischen Komplikationen oder vor einer unmittelbar bevorstehenden Operation gestoppt werden. Aufgrund der kürzeren Halbwertszeit ist die Thrombozyteninhibition deutlich schneller reversibel als dies nach oraler Antiaggregationsbehandlung der Fall wäre. Die Thrombozytenaggregation kehrt innerhalb von 4 bis 8 Stunden nach Beendigung einer Tirofiban-Infusion wieder auf nahezu den Ausgangswert zurück, was mit der Eliminationshalbwertszeit des Medikaments von etwa 2 Stunden übereinstimmt [46]. Im Gegensatz dazu verursacht zum Beispiel ASS (Acetylsalicylsäure) eine irreversible Hemmung der Thrombozytenaggregation, die 5–7 Tage nach Absetzen von Aspirin anhält, weshalb vor risikoreichen Blutungsprozeduren eine Absetzung von Aspirin 5 Tage vorher erforderlich ist [47].

Wir haben ein Hochdosis-Tirofiban-Bolusregime verwendet, das aus Interventionen der perkutanen Koronarinterventionen in der Kardiologie übernommen wurde [48]. Tirofiban wurde intravenös als

Bolus von 25 µg/kg innerhalb von 3 Minuten während der Stentimplantation verabreicht, gefolgt von einer Infusion von 0,15 µg/kg/min, dies wurde bis zu 24 Stunden nach dem Eingriff fortgesetzt. Unsere Daten zeigen, dass Patienten mit schwerem ischämischen Schlaganfall aufgrund akuter Okklusion der ACI, die mit Tirofiban-Infusion als alleiniger Antiaggregationstherapie im Rahmen der notfallmäßigen Carotisstentung behandelt wurden, ein besseres funktionelles Outcome (52% vs. 24%, $p=0.028$) mit niedrigeren Raten schwerer intrakranieller Blutungen hatten als Patienten, die Tirofiban in Kombination mit anderen Antiaggreganzien und/oder Antikoagulanzen erhielten (4.8% vs. 27%, $p=0.046$) [40]. Diese Ergebnisse waren mit Ergebnissen einer Meta-Analyse der großen Thrombektomie-Studien (MRCLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME und EXTEND IA) bei dieser Gruppe von Patienten vergleichbar [49]. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass der größte Teil der Patienten, die periinterventionell nur Tirofiban erhielten, bereits mindestens ein Antiaggregant in ihrer vorherigen Medikation hatten, was oft bei Schlaganfallpatienten der Fall ist.

Die multivariaten Analysen zeigten signifikante Auswirkungen bestimmter begleitender Faktoren auf die Raten intrakranieller Blutungen, Outcome und die Mortalität für die gesamte Patientenkohorte. Der präinterventionelle NIHSS-Score ($p = 0,003$), signifikante Blutdruckschwankungen ($p = 0,012$), Tandemverschluss ($p = 0,023$) und Thrombolyse ($p = 0,044$) zeigten einen relevanten Einfluss auf die Rate symptomatischer Blutungen. Faktoren wie der präinterventionelle ASPECTS-Score ($p = 0,046$), die Zeit vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation ($p = 0,029$) und die Zeit von der Leistenpunktion bis zur endgültigen Rekanalisation ($p = 0,019$) hatten einen signifikanten Einfluss auf positive Ergebnisse (mRS nach 3 Monaten). Der präinterventionelle NIHSS-Score beeinflusste die Mortalität ebenfalls signifikant ($p=0,002$) [40].

Das Blutdruckmanagement nach der Stentimplantation in der ACI spielt eine entscheidende Rolle aufgrund von möglichen Reperfusionsschäden [50].

In unserer Studie zeigten 11 Patienten signifikante Blutdruckschwankungen innerhalb der ersten 72 Stunden, die mit schlechten Ergebnissen und/oder relevanten Blutungen korrelierten. Durch engmaschige Überwachung der Patienten auf einer Intensivstation oder Stroke-Unit kann man einen Teil dieser schwerwiegenden Blutungen vermeiden [40].

Obwohl die Verwendung von Tirofiban im Rahmen der akuten Stentimplantation in der ACI vielversprechend erscheint, sind weitere groß angelegte, randomisierte klinische Studien erforderlich, um die Rolle des Medikamentes in diesem Kontext besser zu definieren.

Eine weitere Herausforderung bei mechanischer Thrombektomie ist ein akuter Verschluss auf dem Boden einer intrakraniellen Stenose. Die Versagensrate der MT bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls bei diesen Patienten liegt zwischen 10 und 30% und hat einen stark negativen Einfluss auf das klinische Ergebnis dieser Patienten [51]. Diese Gruppe von Patienten scheint von einer intrakraniellen notfallmäßigen Stentimplantation zu profitieren [30, 33-35].

Ein großes Problem bleibt jedoch auch für diese Patienten das angemessene Antiaggregationsregime. Die medikamentöse Therapie variiert zwischen einzelnen Interventionalisten und verschiedenen Einrichtungen, und es gibt noch keine Standardisierung oder Richtlinie für neuroradiologische Verfahren hinsichtlich der Antiaggregationsbehandlung bei Patienten mit akutem Schlaganfall [32].

Unsere Einzelzentrenstudie mit einer kleinen Kohorte von Patienten, die nach erfolgloser MT eine intrakranielle notfallmäßige Stentimplantation erhielten, legt nahe, dass die periinterventionelle Verabreichung von Tirofiban, hauptsächlich in Kombination mit vorhandener Antiaggregationsbehandlung oder in Kombination mit anderen Antiaggregations- oder Antikoagulationsmedikamenten, das Risiko schwerer Blutungen bei Schlaganfallpatienten mit intrakraniellen Stents nicht signifikant erhöht [39].

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit dem Ergebnis einer kürzlich durchgeführten multizentrischen Studie (RESCUE-BT-Studie) bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall aufgrund eines Verschlusses der großen intrakraniellen Gefäße, die sich einer endovaskulären Thrombektomie unterzogen und mit intravenösem Tirofiban im Vergleich mit einem Placebo behandelt wurden [52]. In dieser Studie wurde kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von symptomatischen intrakraniellen Blutungen zwischen den Gruppen berichtet.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Tirofiban als einziges Antiaggregationsmittel weniger wahrscheinlich schwere Blutungen verursacht, aber zu einem besseren Ergebnis und einem Trend zu einer geringen Mortalität im Vergleich zu den entsprechenden Effekten von ASS-Monotherapie führen kann. Eine statistische Aussage ist jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht möglich [39].

6. Zusammenfassung:

Die vorliegende Dissertation untersucht die Anwendung von Tirofiban bei der endovaskulären Behandlung von extra- und intrakraniellen Stenosen mit Stents beim akuten ischämischen Schlaganfall.

Diese beiden Patientengruppen stellen nicht nur eine technische Herausforderung für die akute Rekanalisation, sondern auch für das postinterventionelle medikamentöse Management dar, wobei die akute Stentimplantation eine herausragende Bedeutung als prädiktiver Faktor für eine erfolgreiche Reperfusionstherapie hat. Nach der Intervention besteht das Risiko thromboembolischer Komplikationen mit Stentverschluss und peripheren Embolien. Leider verwenden aktuell die meisten großen neuroradiologischen Zentren unterschiedliche Protokolle für das periinterventionelle Antiaggregations-/Antiaggregationsmanagement sowohl beim akuten intrakraniellen als auch extrakraniellen Stenting.

Durch die retrospektive Auswertung unserer Daten der letzten 10

Jahre haben wir das Risikoprofil des Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der GP IIb/IIIa-Hemmer, Tirofiban, in einem neuroradiologischen Setting bei intrakraniell Rescue-Stenting nach erfolgloser intrakranieller Thrombektomie und Carotis-Stenting im Rahmen sogenannter Dualer Pathologien bei gleichzeitig vorliegendem intrakraniellen Verschluss analysiert und Risikomodelle in Abhängigkeit von begleitenden Faktoren entwickelt. Unsere Ergebnisse waren vergleichbar mit den bis jetzt bekannten größeren Studien zu diesen zwei Gruppen von Patienten.

Vor allem eine Einzelantiaggregations-Therapie mit Tirofiban, unabhängig von der Vormedikation, kann das funktionelle Ergebnis bei Patienten mit Schlaganfall aufgrund akuter extrakranieller Carotisläsion und notfallmäßiger Carotisstentung verbessern, verbunden mit niedrigeren Raten schwerer intrakranieller Blutungen. Auch beim intrakraniellen Stenting im Vergleich mit ASS - Monotherapie deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Anwendung von Tirofiban für die notfallmäßige Stentimplantation nach fehlgeschlagener mechanischer Thrombektomie sicher ist. Zusätzlich konnten wir durch eine detaillierte multivariate Analyse der Einflüsse begleitender Faktoren (z. B. präinterventioneller Patientenstatus, periinterventioneller Blutdruck) unser hausinternes Protokoll und postinterventionelles Monitoring optimieren, um Blutungskomplikationen in Zukunft minimieren.

Summary:

This dissertation investigates the application of Tirofiban in the endovascular treatment of extra- and intracranial stenoses with stents in acute ischemic stroke. These two patient groups not only pose a technical challenge for acute recanalization but also for post-interventional pharmacological management, with acute stent implantation being a prominent predictor for successful reperfusion treatment. Following the intervention, there is a risk of thromboembolic complications with stent occlusion and peripheral embolisms. Unfortunately, most large neuroradiological centers currently use different protocols for peri-interventional antiplatelet/anticoagulation management for both acute intracranial and extracranial stenting.

Through the retrospective analysis of our data from the last 10 years, we have analyzed the risk profile of the platelet aggregation inhibitor from the group of GP IIb/IIIa inhibitors, Tirofiban, in a neuroradiological setting for intracranial rescue stenting after unsuccessful intracranial thrombectomy and carotid stenting in the context of so-called dual pathologies with concomitant intracranial occlusion and developed risk models depending on accompanying factors. Our results were comparable to the larger studies known to date on these two groups of patients. Especially, single antiplatelet therapy with Tirofiban, regardless of pre-medication, can improve functional outcomes in stroke patients due to acute extracranial carotid lesions and emergency carotid stenting, associated with lower rates of severe intracranial hemorrhage. Also, in intracranial stenting compared to aspirin monotherapy, our results suggest that the use of Tirofiban for emergency stent implantation after failed mechanical thrombectomy is safe.

Additionally, through detailed multivariate analysis of the influences of accompanying factors (e.g., pre-interventional patient status, peri-interventional blood pressure), we were able to optimize our in-house protocol and post-interventional monitoring to minimize bleeding complications in the future.

7. Literatur:

1. Ospel, Johanna M.; Holodinsky, Jessalyn K.; Goyal, Mayank (2020): Management of Acute Ischemic Stroke Due to Large-Vessel Occlusion: JACC Focus Seminar. In *Journal of the American College of Cardiology* 75 (15), pp. 1832–1843. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.034.
2. Chung, Charlotte Y.; Jiang, Liwei; Hui, Ferdinand K.; Baxter, Blaise William (2021): The Tandem Occlusion. In Ferdinand K. Hui, Alejandro M. Spiotta, Michael J. Alexander, Ricardo A. Hanel, Blaise William Baxter (Eds.): *12 Strokes*. Cham: Springer International Publishing, pp. 207–225.
3. Rubiera, Marta; Ribo, Marc; Delgado-Mederos, Raquel; Santamarina, Esteban; Delgado, Pilar; Montaner, Joan et al. (2006): Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. In *Stroke* 37 (9), pp. 2301–2305. DOI: 10.1161/01.STR.0000237070.80133.1d.
4. Assis, Zarina; Menon, Bijoy K.; Goyal, Mayank; Demchuk, Andrew M.; Shankar, Jai; Rempel, Jeremy L. et al. (2018): Acute ischemic stroke with tandem lesions: technical endovascular management and clinical outcomes from the ESCAPE trial. In *Journal of neurointerventional surgery* 10 (5), pp. 429–433. DOI: 10.1136/neurintsurg-2017-013316
5. Behme, Daniel; Molina, Carlos A.; Selim, Magdy H.; Ribo, Marc (2017): Emergent Carotid Stenting After Thrombectomy in Patients with Tandem Lesions. In *Stroke* 48 (4), pp. 1126–1128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016182.
6. Maus, Volker; Behme, Daniel; Maurer, Christoph; Tropine, Andrei; Tritt, Stephanie; Berlis, Ansgar; Psychogios, Marios-Nikos (2020): The ReWiSed CARE Technique: Simultaneous Treatment of Atherosclerotic Tandem Occlusions in Acute

- Ischemic Stroke. In *Clinical neuroradiology* 30 (3), pp. 489–494. DOI: 10.1007/s00062-019-00795-z.
7. Maurer, C. J.; Joachimski, F.; Berlis, A. (2015): Two in One: Endovascular Treatment of Acute Tandem Occlusions in the Anterior Circulation. In *Clinical neuroradiology* 25 (4), pp. 397–402. DOI: 10.1007/s00062-014-0318-2.
 8. Feil, Katharina; Herzberg, Moriz; Dorn, Franziska; Tiedt, Steffen; Küpper, Clemens; Thunstedt, Dennis C. et al. (2021): Tandem Lesions in Anterior Circulation Stroke: Analysis of the German Stroke Registry-Endovascular Treatment. In *Stroke* 52 (4), pp. 1265–1275. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031797.
 9. Anadani, Mohammad; Marnat, Gaultier; Consoli, Arturo; Papanagiotou, Panagiotis; Nogueira, Raul G.; Siddiqui, Adnan et al. (2021): Endovascular Therapy of Anterior Circulation Tandem Occlusions: Pooled Analysis from the TITAN and ETIS Registries. In *Stroke* 52 (10), pp. 3097–3105. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033032.
 10. Gruber, Philipp; Hlavica, Martin; Berberat, Jatta; Victor Ineichen, Benjamin; Diepers, Michael; Nedeltchev, Krassen et al. (2019): Acute administration of tirofiban versus aspirin in emergent carotid artery stenting. In *Interventional neuroradiology: journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 25 (2), pp. 219–224. DOI: 10.1177/1591019918808777.
 11. Da Ros, V.; Scaggiante, J.; Sallustio, F.; Lattanzi, S.; Bandettini, M.; Sgreccia, A. et al. (2020): Carotid Stenting and Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke and Tandem Occlusions: Antithrombotic Treatment and Functional Outcome. In *AJNR. American journal of neuroradiology* 41 (11), pp. 2088–2093. DOI: 10.3174/ajnr.A6768.

12. Heck, Donald V.; Brown, Morry D. (2015): Carotid stenting and intracranial thrombectomy for treatment of acute stroke due to tandem occlusions with aggressive antiplatelet therapy may be associated with a high incidence of intracranial hemorrhage. In *Journal of neurointerventional surgery* 7 (3), pp. 170–175. DOI: 10.1136/neurintsurg-2014-011224.
13. Helgason, C. M.; Bolin, K. M.; Hoff, J. A.; Winkler, S. R.; Mangat, A.; Tortorice, K. L.; Brace, L. D. (1994): Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. In *Stroke* 25 (12), pp. 2331–2336. DOI: 10.1161/01.STR.25.12.2331.
14. Dorado, Laura; Castaño, Carlos; Millán, Mònica; Aleu, Aitziber; La Ossa, Natàlia Pérez de; Gomis, Meritxell et al. (2013): Hemorrhagic risk of emergent endovascular treatment plus stenting in patients with acute ischemic stroke. In *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association* 22 (8), pp. 1326–1331. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.12.006.
15. van der Steen, Wouter; van de Graaf, Rob A.; Chalos, Vicky; Lingsma, Hester F.; van Doormaal, Pieter Jan; Coutinho, Jonathan M. et al. (2022): Safety and efficacy of aspirin, unfractionated heparin, both, or neither during endovascular stroke treatment (MR CLEAN-MED): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. In *Lancet (London, England)* 399 (10329), pp. 1059–1069. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00014-9.
16. Brockmann, Carolin; Dillinger, Daniel; Mpotsaris, Anastasios; Spreer, Annette; Maus, Volker; Waldeck, Stephan et al. (2022): Safety Profile and Complication Rates in Emergency Off-label Use of Tirofiban in Interventional Neuroradiology: An Observational Dual Center Study. In *Clinical neuroradiology*. DOI: 10.1007/s00062-022-01223-5.

17. Marnat, Gaultier; Finistis, Stefanos; Moreno, Ricardo; Sibon, Igor; Pop, Raoul; Mazighi, Mikaël et al. (2022): Aspirin versus aggressive antiplatelet therapy for acute carotid stenting plus thrombectomy in tandem occlusions: ETIS Registry results. In *Journal of neurointerventional surgery*. DOI: 10.1136/jnis-2022-019527
18. Kim, G. E.; Yoon, W.; Kim, S. K.; Kim, B. C.; Heo, T. W.; Baek, B. H. et al. (2016): Incidence and Clinical Significance of Acute Reocclusion after Emergent Angioplasty or Stenting for Underlying Intracranial Stenosis in Patients with Acute Stroke. In *AJNR. American journal of neuroradiology* 37 (9), pp. 1690–1695. DOI: 10.3174/ajnr. A4770.
19. Leischner, Hannes; Flottmann, Fabian; Hanning, Uta; Broocks, Gabriel; Faizy, Tobias Djamsched; Deb-Chatterji, Milani et al. (2019): Reasons for failed endovascular recanalization attempts in stroke patients. In *Journal of neurointerventional surgery* 11 (5), pp. 439–442. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014060.
20. Weyland, Charlotte S.; Neuberger, Ulf; Potreck, Arne; Pfaff, Johannes A. R.; Nagel, Simon; Schönenberger, Silvia et al. (2021): Reasons for Failed Mechanical Thrombectomy in Posterior Circulation Ischemic Stroke Patients. In *Clinical neuroradiology* 31 (3), pp. 745–752. DOI: 10.1007/s00062-020-00950-x.
21. Tsang, Anderson Chun On; Orru, Emanuele; Klostranec, Jesse M.; Yang, I-Hsiao; Lau, Kui Kai; Tsang, Frederick Chun Pong et al. (2019): Thrombectomy Outcomes of Intracranial Atherosclerosis-Related Occlusions. In *Stroke* 50 (6), pp. 1460–1466. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024889.
22. Lee, Jin Soo; Hong, Ji Man; Lee, Kyu Sun; Suh, Hong Il; Choi, Jin Wook; Kim, Sun Yong (2016): Primary stent retrieval for acute intracranial large artery occlusion due to atherosclerotic disease. In *Journal of stroke* 18 (1), pp. 96–101. DOI: 10.5853/jos.2015.01347.

23. Baek, Jang-Hyun; Kim, Byung Moon; Heo, Ji Hoe; Kim, Dong Joon; Nam, Hyo Suk; Kim, Young Dae (2018): Outcomes of Endovascular Treatment for Acute Intracranial Atherosclerosis-Related Large Vessel Occlusion. In *Stroke* 49 (11), pp. 2699–2705. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022327.
24. Stracke, Christian Paul; Fiehler, Jens; Meyer, Lukas; Thomalla, Götz; Krause, Lars Udo; Lowens, Stephan et al. (2020): Emergency Intracranial Stenting in Acute Stroke: Predictors for Poor Outcome and for Complications. In *Journal of the American Heart Association* 9 (5), e012795. DOI: 10.1161/JAHA.119.012795.
25. Sweid, Ahmad; Sajja, Kalyan C.; Mouchtouris, Nikolaos; Weinberg, Joshua H.; Shivashankar, Kavya; Saad, Hassan et al. (2022): Rescue stenting for acute ischemic stroke with refractory emergent large vessel occlusion in the modern thrombectomy era. In *Clinical neurology and neurosurgery* 215, p. 107183. DOI: 10.1016/J.CLINEURO.2022.107183.
26. Wareham, James; Flood, Richard; Phan, Kevin; Crossley, Robert; Mortimer, Alex (2019): A systematic review and meta-analysis of observational evidence for the use of bailout self-expandable stents following failed anterior circulation stroke thrombectomy. In *Journal of neurointerventional surgery* 11 (7), pp. 675–682. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014459.
27. Forbrig, Robert; Lockau, Hannah; Flottmann, Fabian; Boeckh-Behrens, Tobias; Kabbasch, Christoph; Patzig, Maximilian et al. (2019): Intracranial Rescue Stent Angioplasty After Stent-Retriever Thrombectomy: Multicenter Experience. In *Clinical neuroradiology* 29 (3), pp. 445–457. DOI: 10.1007/s00062-018-0690-4.
28. Al Kasab, Sami; Almallouhi, Eyad; Alawieh, Ali; Wolfe, Stacey; Fargen, Kyle M.; Arthur, Adam S. et al. (2021): Outcomes of Rescue Endovascular Treatment of Emergent Large Vessel Occlusion in Patients with Underlying Intracranial

- Atherosclerosis: Insights From STAR. In *Journal of the American Heart Association* 10 (12), e020195. DOI: 10.1161/JAHA.120.020195.
29. Mohammaden, Mahmoud H.; Haussen, Diogo C.; Al-Bayati, Alhamza R.; Hassan, Ameer; Tekle, Wondwossen; Fifi, Johanna et al. (2022): Stenting and Angioplasty in Neurothrombectomy: Matched Analysis of Rescue Intracranial Stenting Versus Failed Thrombectomy. In *Stroke*, 101161STROKEAHA121038248. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.038248.
 30. Simonato, Davide; Borchert, Robin J.; Labeyrie, Marc-Antoine; Fuschi, Maurizio; Thibault, Lucie; Henkes, Hans et al. (2022): Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for the neurointerventionalist. In *Interventional neuroradiology: journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 28 (1), pp. 84–91. DOI: 10.1177/15910199211015038.
 31. Maingard, Julian; Phan, Kevin; Lamanna, Anthony; Kok, Hong Kuan; Barras, Christen D.; Russell, Jeremy et al. (2019): Rescue Intracranial Stenting After Failed Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *World neurosurgery* 132, e235-e245. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.08.192.
 32. Goyal, Mayank; Orlov, Kirill; Jensen, Mary E.; Taylor, Allan; Majoie, Charles; Jayaraman, Mahesh et al. (2021): A DELPHI consensus statement on antiplatelet management for intracranial stenting due to underlying atherosclerosis in the setting of mechanical thrombectomy. In *Neuroradiology* 63 (4), pp. 627–632. DOI: 10.1007/s00234-020-02556-z.
 33. Gong, Jinhong; Shang, Jingjing; Yu, Hai; Wan, Qian; Su, Dan; Sun, Zhiqiang; Liu, Guangjun (2020): Tirofiban for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. In *European journal of clinical pharmacology* 76 (4), pp. 475–481. DOI: 10.1007/s00228-019-02817-8].

34. Chang, Yoonkyung; Kim, Byung Moon; Bang, Oh Young; Baek, Jang-Hyun; Heo, Ji Hoe; Nam, Hyo Suk et al. (2018): Rescue Stenting for Failed Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Multicenter Experience. In *Stroke* 49 (4), pp. 958–964. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020072.
35. Baek, Jang-Hyun; Kim, Byung Moon; Ihm, Eun Hyun; Kim, Chang-Hyun; Kim, Dong Joon; Heo, Ji Hoe et al. (2022): Clinical outcomes of rescue stenting for failed endovascular thrombectomy: a multicenter prospective registry. In *Journal of neurointerventional surgery*. DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-018308.
36. Jadhav, Ashutosh P.; Zaidat, Osama O.; Liebeskind, David S.; Yavagal, Dileep R.; Haussen, Diogo C.; Hellinger, Frank R. et al. (2019): Emergent Management of Tandem Lesions in Acute Ischemic Stroke. In *Stroke* 50 (2), pp. 428–433. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021893
37. Papanagiotou, Panagiotis; Haussen, Diogo C.; Turjman, Francis; Labreuche, Julien; Pottin, Michel; Kastrup, Andreas et al. (2018): Carotid Stenting With Antithrombotic Agents and Intracranial Thrombectomy Leads to the Highest Recanalization Rate in Patients With Acute Stroke With Tandem Lesions. In *JACC. Cardiovascular interventions* 11 (13), pp. 1290–1299. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.05.036.
38. Gory, B.; Haussen, D. C.; Pottin, M.; Steglich-Arnholm, H.; Holtmannspötter, M.; Labreuche, J. et al. (2018): Impact of intravenous thrombolysis and emergent carotid stenting on reperfusion and clinical outcomes in patients with acute stroke with tandem lesion treated with thrombectomy: a collaborative pooled analysis. In *European journal of neurology* 25 (9), pp. 1115–1120. DOI: 10.1111/ene.13633].
39. **Garayzade, R.**, Berlis, A., Schiele, S. *et al.* Comparison of Safety and Efficacy after Emergency Stenting in Patients Exhibiting Intracranial Atherosclerotic Stenosis Associated

- with Large-vessel Occlusion with and without Intravenous Infusion of Tirofiban. *Cardiovasc Intervent Radiol* 46, 377–384 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00270-023-03372-7>
40. **Garayzade R**, Berlis A, Schiele S, Ertl M, Schneider H, Müller G, Maurer CJ. Efficacy and Safety Outcomes for Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Infusion of Tirofiban After Emergent Carotid Artery Stenting. *Clin Neuroradiol*. 2023 Oct 5. doi: 10.1007/s00062-023-01350-7.
 41. Kondo, Kazunao; Umemura, Kazuo (2002): Clinical pharmacokinetics of tirofiban, a nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist: comparison with the monoclonal antibody abciximab. In *Clinical pharmacokinetics* 41 (3), pp. 187–195. DOI: 10.2165/00003088-200241030-00003.
 42. Seo, Kwon Duk; Lee, Kee Oog; Kim, Dong Joon; Lee, Kyung-Yul (2008): Rescue use of tirofiban for acute carotid in-stent thrombosis. In *Yonsei medical journal* 49 (1), pp. 163–166. DOI: 10.3349/ymj.2008.49.1.163.
 43. Pearce S, Maingard JT, Kuan Kok H, Barras CD, Russell JH, Hirsch JA, et al. Antiplatelet drugs for neurointerventions: Part 2 clinical applications. *Clinic Neuroradiol*. 2021;31(3):545–58. <https://doi.org/10.1007/s00062-021-00997-4>.
 44. Caroff J, Aubert L, Lavenu-Bombled C, Figueiredo S, Habchi K, Cortese J, et al. Antithrombotic therapies for neurointerventional surgery: a 2021 French comprehensive national survey. *J Neurointervent Surg*. 2022.
 45. Fu Z, Xu C, Liu X, Wang Z, Gao L. Safety and efficacy of tirofiban in acute ischemic stroke patients receiving endovascular treatment: a meta-analysis. *Cerebrovasc Diseases*. 2020;49(4):442–50. <https://doi.org/10.1159/000509054>.

46. McClellan KJ, Goa KL. Tirofiban. *Drugs*. 1998;56:1067–80.
<https://doi.org/10.2165/00003495-199856060-00017>.
47. Le Manach Y, Kahn D, Bachelot-Loza C, Le Satche F, Smadja DM, Remones V, et al. Impact of Aspirin and Clopidogrel Interruption on Platelet Function in Patients undergoing major vascular surgery. *PLoS ONE*. 2014
48. Levine, Glenn N.; Bates, Eric R.; Blankenship, James C; Bailey, Steven R.; Bittl, John A.; Cercek, Bojan et al. (2011): 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. In *Journal of the American College of Cardiology* 58 (24), e44-122. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.007.
49. Goyal, Mayank; Menon, Bijoy K.; van Zwam, Wim H.; Dippel, Diederik W. J.; Mitchell, Peter J.; Demchuk, Andrew M. et al. (2016): Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. In *The Lancet* 387 (10029), pp. 1723–1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
50. Abou-Chebl, Alex; Yadav, Jay S.; Reginelli, Joel P.; Bajzer, Christopher; Bhatt, Deepak; Krieger, Derk W. (2004): Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: risk factors, prevention, and treatment. In: *Journal of the American College of Cardiology* 43 (9), S. 1596–1601. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.039.
51. Premat K, Dechartres A, Lenck S, Shotar E, Le Bouc R, Degos V, et al. Rescue stenting versus medical care alone in refractory large vessel occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2020;62(5):629–37.
<https://doi.org/10.1007/s00234-020-02360-9>.
52. Qiu Z, Li F, Sang H, Luo W, Liu S, Liu W, et al. Effect of Intravenous Tirofiban vs placebo before endovascular

thrombectomy on functional outcomes in large vessel occlusion stroke: the RESCUE BT randomized clinical trial. JAMA. 2022;328(6):543–53.
<https://doi.org/10.1001/jama.2022.12584>.

8. Danksagung:

Ich möchte mich herzlich bei Professor Berlis für seine herausragende Unterstützung während meiner Doktorarbeit bedanken. Ohne seine fachkundige Anleitung und Ermutigung hätte ich diese Herausforderung nicht bewältigen können. Sein Engagement und seine Erfahrung haben mir nicht nur wertvolle Einblicke in das Forschungsfeld gegeben, sondern auch die Grundlage für meine zukünftige akademische Laufbahn gelegt. Die Grundlagen, die ich durch seine Unterstützung erworben habe, werden zweifellos einen bleibenden Einfluss auf meine zukünftigen beruflichen Bestrebungen haben. Mit Zuversicht blicke ich darauf, die erworbenen Kenntnisse und Fähigkeiten in meine künftigen Herausforderungen einzubringen.

Ich möchte mich auch herzlich bei Herrn Dr. Maurer bedanken. Seine ständige Bereitschaft, seine umfangreiche Erfahrung zu teilen und wertvolle Tipps zu geben, war für mich während meiner gesamten Doktorarbeit von unschätzbarem Wert. Seine unterstützende Begleitung und Fachkenntnisse haben dazu beigetragen, dass ich die Herausforderungen erfolgreich bewältigen konnte. Ich bin dankbar, einen Mentor wie ihn an meiner Seite gehabt zu haben. Die Zusammenarbeit mit ihm wird zweifellos einen nachhaltigen Einfluss auf meine berufliche Entwicklung haben. Herzlichen Dank für alles! Besonderer Dank geht desweiteren an Herrn Schiele für die umfassende Betreuung während der Datenauswertung, die dazu beigetragen hat, die statistische Analyse meiner Forschung auf ein höheres Niveau zu heben.

