

# 2025台灣腦中風學會急性缺血性腦中風靜脈血栓溶解治療指引更新

王淳民<sup>1</sup>、謝孟倉<sup>2</sup>、陳志昊<sup>3</sup>、湯頌君<sup>3</sup>、張育銘<sup>1</sup>、蔡欣熹<sup>3</sup>、林浚仁<sup>4</sup>、黃虹瑜<sup>5</sup>、顏尚易<sup>6</sup>、劉濟弘<sup>7</sup>、蔡力凱<sup>3</sup>、謝鎮陽<sup>8</sup>、陳志弘<sup>1</sup>、連立明<sup>9</sup>、陳龍<sup>10</sup>、鄭建興<sup>3</sup>、宋碧姍<sup>1</sup>、急性缺血性腦中風靜脈血栓溶解治療指引共識小組

<sup>1</sup> 國立成功大學醫學院附設醫院神經部暨中風中心

<sup>2</sup> 奇美醫院神經內科暨腦中風中心

<sup>3</sup> 臺大醫院神經部暨腦中風中心

<sup>4</sup> 臺北榮民總醫院神經醫學中心神經內科

<sup>5</sup> 中國醫藥大學附設醫院神經部

<sup>6</sup> 三軍總醫院神經科

<sup>7</sup> 林口長庚神經內科部暨長庚大學醫學系

<sup>8</sup> 台南新樓醫院神經科

<sup>9</sup> 新光吳火獅紀念醫院神經科

<sup>10</sup> 雙和醫院神經科、臺北醫學大學醫學院醫學系

## 前 言

缺血性腦中風為造成國人死亡及失能的主要原因之一，並對病人、家庭、社會帶來極大的負擔。靜脈血栓溶解治療透過溶解阻塞腦血管的血栓，減少缺血性腦中風引起的永久性失能，並改善病人的預後。過去近三十年，多項臨床試驗及真實世界資料證實靜脈血栓溶解治療在急性缺血性腦中風中的療效與安全性。

台灣腦中風學會為了提供一線醫療人員符合臨床實務應用的實證建議，自2003年起多次更新靜脈血栓溶解治療的治療指引，包括在2013年、2019年進行的改版。自2019年後，國際有許多更新的腦中風治療指引發表，如2019年美國心臟學會/腦中風學會急性中風處置指引、2021年歐洲腦中風組織指引、2021年日本腦中風指引、2022年加拿大腦中風指引以及2024年澳洲腦中風指引，這些治療指引納入了

2019年後新發表的實證醫學，對於靜脈血栓溶解治療的使用有許多更新建議。

本次2025年台灣腦中風學會靜脈血栓溶解治療指引，將結合2019年以後各國的最新治療指引以及新發表的試驗研究結果，進一步針對劑量、特殊病患族群、需要銜接動脈取栓術的病人提供新的治療建議，同時也將提供與更新接受靜脈血栓溶解治療後的病人照護。在此指引中，靜脈血栓溶解治療使用藥物以現行台灣核可之溶栓藥物為主（alteplase），同時提供最新溶栓藥物Tenecteplase（TNK）的回顧與治療指引。其中，條列式建議之強度（class of recommendation, COR），以及其證據等級（level of evidence, LOE）將根據表一進行分級。

本指引依據科學實證進行建議，然臨床醫師於進行相關診療時，仍需綜合考量當前的法規、藥品仿單適應症，健保支付政策，以及具備的醫療環境資源後，決定治療方式。

通訊作者：宋碧姍醫師，國立成功大學醫學院附設醫院神經部暨中風中心

E-mail: pishansung@gmail.com

DOI: 10.6318/FJS.202503\_7(1).0001

總表一 建議強度 (class of Recommendation, COR) 以及證據等級 (Level of Evidence, LOE) 依據美國心臟學會 / 美國腦中風學會 (American Heart Association / American Stroke Association) 之規範

建議強度 (Class of Recommendation, COR)	證據等級 (Level of Evidence, LOE)
<b>COR I</b> (益處 >>> 風險)	<b>LOE A</b>
條列式建議所使用之字句： 建議、是有益的	1. 來自大於一個高品質隨機對照試驗的證據 2. 來自高品質隨機對照試驗之統合分析
<b>COR IIa</b> (益處 > 風險)	<b>LOE B-R</b> (randomized)
條列式建議所使用之字句： 是合理的	1. 來自一個或一個以上中等品質隨機對照試驗的證據 2. 來自中等品質隨機對照試驗之統合分析
<b>COR IIb</b> (益處 ≥ 風險)	<b>LOE B-NR</b> (non-randomized)
條列式建議所使用之字句： 可能是合理的、可以考慮的	1. 來自一個或一個以上中等品質證據的非隨機分派試驗、觀察性研究、或登錄研究 2. 來自上述研究之統合分析
<b>COR III</b> (益處 < 風險) 證據等級通常來自 <b>LOE A</b> 或 <b>LOE B</b>	<b>LOE C-LD</b> (limited data)
條列式建議所使用之字句： 不建議、是有害的	1. 來自具有設計或執行有缺陷之研究的證據 2. 來自上述研究之統合分析
	<b>LOE C-EO</b> (expert opinion)
	專家建議與共識

最後，本指引將提出2025年版靜脈血栓溶解治療之檢核表與快速查核表，提供臨床醫師進行快速查核。在指引最後，提供靜脈血栓溶解治療在臨床使用上相關的法律議題，提供醫療人員執行治療時的參考依據。

## 1. 靜脈血栓溶解治療時間窗

### 1.1 中風發生4.5小時內

根據ECASS-III試驗，腦中風發生3-4.5小時內接受治療的病人符合特定條件，包括年齡在80歲以下、未使用口服抗凝劑、NIHSS分數小於25分、影像學顯示缺血範圍不超過中大腦動脈灌注區域的1/3，以及無糖尿病合併中風病史，接受靜脈注射alteplase相對於對照組有較高的優良功能預後 (mRS 0-1分) 的比例

<sup>1</sup>。2014年發表在Lancet及2016年發表在Lancet Neurology的研究，針對9篇臨床試驗的統合分析結果顯示，總共6,756名病人在中風發生後3至4.5小時內使用alteplase治療，和對照組相比，可以顯著提升患者優良功能預後的比例 (alteplase組35.3%，對照組30.1%；OR 1.26, 95% CI 1.05-1.51)，且sICH風險並未顯著高於3小時內治療者 (3-4.5小時3.0%，3小時內3.1%)<sup>2,3</sup>。

此外，GWTG-Stroke和SITS-ISTR等大型回顧研究亦證實，3-4.5小時內接受alteplase治療的病人，其預後與在3小時內接受靜脈注射alteplase者相似，且治療效益具有顯著性 (OR 0.79, 95% CI 0.68-0.92)<sup>4,5</sup>。綜上所述，在符合條件下，4.5小時內的IVT能夠安全且有效地改善急性缺血性腦中風病人的預後。

2019年台灣中風學會的指引建議，針對急性缺血性腦中風病人在發作後4.5小時內，符

總表二 本文使用之共通縮寫及中英翻譯列表

中文	英文	英文縮寫
共通縮寫		
急性缺血性腦中風	acute ischemic stroke	AIS
麩丙酮酸轉胺酶	alanine aminotransferase	ALT
類澱粉相關影像異常	amyloid related imaging abnormalities	ARIA
美國心臟學會/腦中風學會	American Heart Association/ American Stroke Association	AHA/ASA
(校正後)風險比	(adjusted) hazard ratio	(a)HR
(校正後)勝算比	(adjusted) odds ratio	(a)OR
(急性)心肌梗塞	(acute) myocardial infarction	(A)MI
部份凝血活酶時間	activated partial thromboplastin time	aPTT
天門冬氨酸轉胺酶	aspartate aminotransferase	AST
信賴區間	confidence interval	CI
建議等級	class of recommendation	COR
電腦斷層灌注影像	computed tomography perfusion	CTP
雙重抗血小板治療	dual antiplatelet treatment	DAPT
擴散加權影像	diffusion weighted imaging	DWI
直接型口服抗凝血劑	direct oral anticoagulant	DOAC
動脈內血栓移除治療	endovascular thrombectomy	EVT
估算的腎絲球過濾率	estimated Glomerular filtration rate	eGFR
液體衰減反轉恢復	fluid attenuated inversion recovery	FLAIR
腦內出血	intracerebral hemorrhage	ICH
內頸動脈	internal carotid artery	ICA
靜脈血栓溶解治療	intravenous thrombolysis treatment	IVT
磁共振造影	magnetic resonance imaging	MRI
改良雷氏量表	modified Rankin Scale	mRS
非ST段上升心肌梗塞	non-ST-elevation myocardial infarction	NSTEMI
美國國家衛生院腦中風評估表	national Institute of Health Stroke Scale	NIHSS
灌注加權影像	perfusion weighted imaging	PWI
相對風險	relative risk	RR
蜘蛛網膜下腔出血	subarachnoid hemorrhage	SAH
症狀性腦出血	symptomatic intracerebral hemorrhage	sICH
ST段上升心肌梗塞	ST-elevation myocardial infarction	STEMI
暫時性缺血發作	transient ischemic attack	TIA
共通用語及翻譯		
優良功能預後	Excellent functional outcome (mRS 0-1)	
良好功能預後	Favorable functional outcome (mRS 0-2)	
梗塞核心	Ischemic core	
缺血半影區	Penumbra	
灌注影像	Perfusion imaging	

合IVT規範的病人可以考慮靜脈注射alteplase治療。2024年起，台灣健保給付規範正式將IVT適應症開放至4.5小時內。

## 1.2 中風發生4.5-9小時

在中風發作後4.5至9小時內，IVT的適應症需配合腦部灌注影像進行病人篩選。EXTEND試驗使用RAPID軟體輔助CTP或MRI-PWI進行篩選，納入年滿18歲的AIS病人，收案對象包括中風發作後4.5至9小時內（若為睡醒發現中風症狀，則以最後入睡時間至醒來時間的二分之一估算發作時間）且影像需具備以下條件：core體積小於70 mL，penumbra與core體積比率大於1.2，且兩者之間的絕對體積差異超過10 mL。該試驗結果顯示，接受alteplase治療的病人中，有35.4%在90天後達到優良功能預後（mRS 0-1分），優於安慰劑組的29.5%。然而，治療組的sICH發生率為6.2%，高於安慰劑組的0.9%<sup>6</sup>。

TRISP是一項多中心前瞻性研究，評估AIS病人在中風發作後4.5至9小時內接受IVT的療效與安全性。研究共納入15,827名病人，其中663名病人接受了4.5至9小時內的靜脈注射alteplase治療，並與中風發生4.5小時內接受治療的病人進行比較。研究納入年滿18歲、發作時間明確為4.5至9小時內的病人，或為睡醒時發現中風症狀且距離最後正常狀態少於9小時的病人。此外，病人需接受如CTP、MRI-PWI或DWI-FLAIR影像評估penumbra與core之體積及比例。研究結果顯示，經影像輔助篩選後，中風發作後4.5至9小時內接受IVT並未顯著增加sICH的風險，其發生率為3.9%，而4.5小時內治療病人的發生率為4.3%。此外，延長治療時間窗的病人在90天的良好功能預後（mRS 0-2分）比率與標準治療窗內的病人無顯著差異<sup>7</sup>。

綜合以上研究，在灌注影像輔助篩選下，中風發生後9小時內接受IVT，對於特定AIS病人可能帶來臨床益處，但同時需考慮權衡增加ICH的風險。

## 1.3 清醒時發現中風或中風最後正常時間不明

WAKE-UP試驗<sup>8</sup>是一項多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，評估發病時間不明的AIS病人，使用MRI輔助篩選後接受靜脈注射alteplase治療的療效與安全性。研究納入18至80歲、臨床診斷為AIS且發病時間未知的病人，MRI顯示DWI-FLAIR mismatch（即DWI上顯示缺血病灶，而FLAIR影像無相應高訊號），病人被隨機分配至接受標準劑量alteplase（0.9 mg/kg）或安慰劑治療，研究主要結果為90天後的mRS評分，alteplase組有53.3%的病人達到優良功能預後（mRS 0-1分），顯著優於安慰劑組的41.8%，aHR為1.61（95% CI 1.09-2.36,  $P=0.02$ ）。此結果顯示透過MRI影像選擇適合的發病時間不明中風病人進行靜脈血栓溶解治療，可以提高功能性預後。

針對發病時間不明的AIS病人，2020年發表於Lancet期刊的系統性回顧與統合分析<sup>9</sup>，納入了四項隨機對照試驗（WAKE-UP、EXTEND、THAWS和ECASS-4），共計843名發病時間不明的AIS病人。這些病人經由影像篩選（MRI的DWI-FLAIR mismatch或CT/MRI灌注影像）確認存在可挽救的腦組織後，被隨機分派至接受靜脈注射alteplase或安慰劑/標準治療。結果顯示，alteplase組在90天後達到優良功能預後（mRS 0-1分）的比例為47%，高於對照組的39%（aOR 1.49, 95% CI 1.10-2.03,  $P=0.011$ ）。然而，alteplase組的症狀性腦出血發生率較高（3% vs. <1%, aOR 5.58, 95% CI 1.22-25.50,  $P=0.024$ ），且死亡率也較高（6% vs. 3%, aOR 2.06, 95% CI 1.03-4.09,  $P=0.040$ ）。儘管如此，alteplase組在整體功能預後上仍優於對照組。另一篇發表於Journal of Thrombosis and Thrombolysis的系統性回顧與統合分析研究<sup>10</sup>，納入了24篇隨機分派臨床試驗和觀察性研究，共計77,398名AIS病人，評估對於發病時間不明的中風病人，施行靜脈注射alteplase的安全性和

療效。其中，3,112名發病時間不明的中風病人接受了靜脈注射alteplase治療，另有3,112名發病時間不明的中風病人未接受此治療，以及71,174名已知發病時間的中風病人在4.5小時內接受了靜脈注射alteplase治療。結果顯示，發病時間不明的中風病人接受靜脈注射alteplase治療後，sICH發生率為3.8%，未接受治療者為0.96%，RR為3.75（95% CI 2.69-5.22）；而中風4.5小時內病人接受靜脈注射alteplase治療的sICH發生率為4.1%，與發病時間不明的中風病人接受治療後相當（RR 1.16, 95% CI 0.94-1.44）。在死亡率方面，發病時間不明的中風病人接受與未接受靜脈注射alteplase治療者之間無顯著差異（RR 1.34, 95% CI 0.60-3.01）。此外，與未接受靜脈注射alteplase治療的發病時間不明的中風病人相比，接受治療者在90天內達到良好功能預後（mRS 0-2分）比例較高（aRR 1.28, 95% CI 1.03-1.60）。

針對睡醒發現AIS的病人，2021發表於Cochrane Database of Systematic Reviews的系統性回顧與統合分析<sup>11</sup>，納入了七項隨機對照試驗，共計980名在睡醒發現AIS的病人。其中，五項試驗（775名病人）評估了靜脈注射alteplase治療，兩項試驗（205名病人）評估了針對前循環大血管阻塞的EVT治療。所有研究均使用影像輔助篩選適合治療的病人。結果顯示，接受靜脈注射alteplase治療的病人中，66%在90天時達到良好功能預後（mRS 0-2分），而對照組為58%（OR 1.13, 95% CI 1.01-1.26,  $P=0.03$ ）。同年發表於European Journal of Neurology的系統性回顧與統合分析<sup>12</sup>，包含16篇隨機分派臨床試驗和觀察性研究，共納入14,017名在睡醒發現AIS病人。其中，1,757名病人（12.5%）接受了靜脈注射alteplase治療。接受靜脈注射alteplase治療的病人中，61%在90天時達到良好功能預後（95% CI 51%-70%），且與未接受靜脈注射alteplase的病人相比，良好功能預後的RR為1.21（95% CI 1.01-1.46）。在安全性部分，接受alteplase治療的病人中，

36小時內發生sICH的比例為3%（95% CI 2.5%-4.1%）。與未接受alteplase的病人相比，sICH的RR為4.00（95% CI 2.85-5.61）。

綜上所述，在影像輔助評估下，發病時間不明或睡醒發現中風的病人接受靜脈注射alteplase治療是安全且有效的，儘管症狀性腦出血風險略有增加，但總體死亡率沒有顯著上升，且功能性預後有所改善。

## 建議與證據等級：

1. 靜脈血栓溶解治療時間窗之建議	COR	LOE
(1) 中風發生於4.5小時內的急性缺血性腦中風病人，若符合靜脈血栓溶解治療（alteplase）規範，建議進行alteplase治療。	I	A
(2) 中風發生於4.5-9小時內的急性缺血性腦中風病人，若符合腦部影像學篩選條件（灌注影像顯示core小於70 mL，penumbra與core體積比率大於1.2，且兩者之間的絕對體積差異超過10 mL）及無其他靜脈血栓溶解治療禁忌症，進行靜脈血栓溶解治療是合理的。*	IIa	B-R
(3) 針對睡醒時發現中風或發病時間不明的急性缺血性腦中風病人，若腦部影像篩選發現具可能存活範圍（如DWI-FLAIR mismatch），可考慮進行靜脈血栓溶解治療。	IIb	B-R

\*針對IVT使用於4.5至9小時內急性缺血性中風病人的條文，目前已有臨床實證支持在符合條件的病人中使用IVT的合理性。然而，根據現行規範，台灣Alteplase的仿單仍限定其使用於發病4.5小時內的病人，且全民健保亦未給付超過4.5小時的中風病人接受IVT治療。

本條文所依據的科學實證與建議等級，並未主張在台灣應對超過4.5小時的急性缺血性中風病人常規施行IVT評估或處置。臨床醫師於進行相關診療時，仍須考量當前的法規、藥品仿單適應症、健保給付政策，以及醫療環境資源，以利治療決策與臨床實務的適切銜接。

## 2. 輕微中風病人

2019年台灣腦中風學會靜脈血栓溶解治療指引建議，在輕微或症狀迅速改善的AIS病人中，靜脈注射alteplase的治療決策需考量病人的神經學功能。對於有明顯失能的病人，即便NIHSS ≤ 5分，若症狀可能導致失能且會影響日常生活，或可能導致長期殘疾，應積極考慮靜脈注射alteplase治療，其中導致失能的症狀包括視野偏盲、失語症、忽視症狀、肢體力量不能抗重力、及醫師認為中風症狀可能導致失能等。相關研究顯示這類病人接受靜脈注射alteplase後可獲得較佳的神經學預後。相對而言，對於無明顯失能的病人，尤其是症狀迅速改善或輕微症狀者，其自然恢復的機率較高，治療的益處可能不如失能病人明顯。此外，靜脈注射alteplase治療雖可提高功能恢復的機率，但會伴隨sICH等風險增加，因此，在臨床決策時，需權衡治療可能帶來的益處與潛在風險，並考量病人的個體化因素，包括影像學特徵及臨床症狀變化，來決定是否施行靜脈注射alteplase治療。

2018年發表於JAMA的PRISMS試驗<sup>13</sup>，針對輕微AIS且未合併失能症狀的病人（定義見表2.1）。試驗共納入了313名病人，隨機分配至兩組：一組接受標準劑量的alteplase（0.9 mg/kg）治療，另一組接受aspirin（325 mg）治療。兩組在90天後優良功能預後（mRS 0-1分）的比例相似（alteplase 78% vs. aspirin 81%）。然而，alteplase組的sICH發生率較高（3.2% vs. 0%），

且任何出血事件的發生率也較高（28% vs. 7%）。因此，PRISMS試驗顯示，對於輕微且非致殘性症狀的AIS病人，靜脈注射alteplase治療相較aspirin治療並無增加優良功能預後比例，且同時伴隨較高的出血風險。

2023年發表於JAMA的ARAMIS試驗<sup>14</sup>，同樣針對輕微AIS且未合併有失能症狀病人（定義見表2.1），比較DAPT（aspirin和clopidogrel）與IVT（alteplase, 0.9 mg/kg）的效果與安全性。結果顯示，在90天內達到優良功能預後的比例，DAPT組為93.8%，alteplase組為91.4%，兩者的風險差異為2.4%（95%CI 1.5-6.2），達到不劣性標準。此外，DAPT組的症狀性腦出血率為0.3%，顯著低於alteplase組的0.9%。總出血事件率在DAPT組為1.6%，也低於alteplase組的5.4%。在早期神經功能惡化方面，DAPT組的風險顯著低於alteplase組（4.6% vs. 9.1%， $P=0.02$ ）。ARAMIS試驗整體結果顯示，DAPT為非失能性輕微中風病人提供與alteplase相當的療效，並且具有更低的出血風險。

表2.1呈現上述兩篇臨床試驗關於輕微中風及失能定義。

根據2024年Zhang等人進行的系統性回顧與統合分析<sup>15</sup>，針對輕微AIS病人（NIHSS ≤ 5）比較IVT（以alteplase為主）與最佳藥物治療（best medical therapy [BMT]，包括雙重或單一抗血小板治療、控制血壓及血糖等），分析了20篇研究，涵蓋13,397名病人，其中IVT組4,972人，BMT組8,425人。結果顯示，IVT組在90天達到優良功能預後的比例與BMT組無顯

表2.1 PRISMS與ARAMIS試驗對輕微中風與失能之定義整理

	PRISMS	ARAMIS
輕微中風	NIHSS總分0-5分	NIHSS總分0-5分且單項評分（如視力、語言、忽略、單側肢體無力）中不超過1分，並且在隨機分配時意識項目的得分為0
失能	如果中風所致缺損不變，會使病人無法執行基本的日常生活活動（例如洗澡、行走、如廁、個人衛生和進食）或回到工作崗位	根據病人的職業和興趣來判斷神經缺損是否會影響患者的日常生活活動和工作

著差異 (82.89% vs. 80.90%; OR 1.10, 95% CI 0.89-1.37)，對於90天死亡率、復發性中風或缺血性中風的發生率，兩組也無顯著差異。然而，IVT組有較高的早期神經功能惡化 (OR 1.81, 95% CI 1.17-2.80)、sICH (OR 7.48, 95% CI 3.55-15.76) 以及出血性轉化 (OR 4.73, 95% CI 2.40-9.34) 風險。此外，針對非失能性輕微中風或已使用抗血小板藥物的病人，IVT沒有帶來顯著功能改善。

另一篇回溯性研究納入339名於中風發生後4.5小時內入院的輕微AIS病人 (NIHSS ≤ 5)，依據TOAST分類法將其分為大動脈粥樣硬化型 (large artery atherosclerosis, LAA) 與非LAA型 (non-LAA) 兩組<sup>16</sup>。其中，LAA組進一步細分為LAA合併串聯阻塞 (LAA with tandem occlusion) 與LAA無合併串聯阻塞 (LAA without tandem occlusion) 兩組，評估病人靜脈注射alteplase治療的效果。在non-LAA病人中，接受alteplase治療與未治療者的功能性預後無顯著差異，而在LAA without tandem occlusion病人中，alteplase治療顯著提高90天優良功能預後的比例 (88.4% vs. 64.4%)。相較之下，LAA with tandem occlusion病人即使接受alteplase治療，其功能性預後並未顯著改善。研究結果支持對於LAA without tandem occlusion的輕微AIS病人，alteplase治療可能帶來明顯的預後改善，而對於LAA with tandem occlusion病人則沒有明顯的預後改善。

### 建議與證據等級：

2. 輕微急性缺血性中風病人接受靜脈血栓溶解劑之建議	COR	LOE
(1) 針對輕微急性缺血性腦中風病人 (NIHSS ≤ 5)，若具有顯著失能症狀 (如視野缺損、嚴重失語、忽視、肢體無法抗重力、影響日常生活等)，建議於中風4.5小時內進行靜脈血栓溶解治療。	IIa	A

(2) 對於無造成失能的輕微急性缺血性腦中風病人，口服抗血栓藥物及控制血壓及血糖等最佳內科治療為優先考量的治療選擇；靜脈血栓溶解治療可由診治醫師評估整體利益及風險後，依個別狀況再做決定。	IIa	B-R
---	-----	-----

## 3. 三個月內有中風病史

2015年發表於Stroke的Safe Implementation of Thrombolysis for Stroke–Eastern Europe registry (SITS-EAST) 登錄資料分析，該研究探討前次中風在3個月內接受alteplase靜脈溶栓治療的安全性與功能預後，並分析2003年10月至2014年7月間來自12個國家的病人數據，比較3個月內有中風病史和首次中風病人的預後，其中249名曾於3個月內發生中風。與首次中風者相比，近期中風病人具有較高比例的高血壓和高脂血症，但sICH發生率及3個月內存活且獨立生活的比例無顯著差異。研究結果顯示，近期中風病人接受alteplase治療的臨床結果並不比首次中風病人差<sup>17</sup>。

2017年發表於Stroke的多中心登錄資料研究發現，在36,599位接受IVT的病人中，有1.6%的病人有3個月內中風病史。相較於無中風病史的病人，sICH的風險並沒有增加 (OR 0.9, 95% CI 0.6-1.4,  $P=0.62$ )，但有較高的死亡率 (OR 1.5, 95% CI 1.2-1.9,  $P=0.001$ ) 與較不好的出院狀況 (OR 1.3, 95% CI 1.0-1.7,  $P=0.04$ )。若更進一步以中風病史的時間來做區分，相較於無中風病史的病人，一個月內中風的病人sICH的風險並沒有特別增加 (OR 1.0, 95% CI 0.6-1.6)，但同樣具有較高的死亡率 (OR 1.6, 95% CI 1.2-2.2) 與較不好的出院狀況 (OR 1.6, 95% CI 1.1-2.2)<sup>18</sup>。

2021年一篇系統性回顧與統合分析，評估過去3個月內曾發生AIS的病人接受alteplase的安全性<sup>19</sup>。該研究共納入7篇觀察性研究，分析來自波蘭、美國及歐美其他國家的1,054名有近

期中風病人，並與52,988名無近期中風病史的對照組進行比較。結果顯示，近期中風組接受IVT後，ICH風險並未顯著增加（OR 1.07, 95% CI 0.78-1.47,  $P=0.68$ ）；其進一步分析3篇包含ICH數據的研究，ICH風險也沒有顯著增加（OR 1.00, 95% CI 0.73-1.38,  $P=0.99$ ）。此外，針對3個月內死亡率的分析顯示，近期中風病人與對照組相比，沒有統計學顯著差異（OR 1.27, 95% CI 0.75-2.14,  $P=0.37$ ）。這篇系統性回顧與統合分析研究顯示近期中風病人接受alteplase不會顯著增加出血風險或死亡率。

直至目前為止，此類病人族群的實證尚不充足，無法完全確認IVT的安全性。臨床上仍需根據病人近期中風之影像學變化、嚴重程度、導致的失能程度等各式臨床條件來進行風險評估，做為是否進行IVT的個別化考量依據。若臨床符合大血管阻塞及其他EVT治療適應症，可考慮直接進行EVT。

### 建議與證據等級：

3. 有三個月內中風病史的急性缺血性腦中風病人接受靜脈血栓溶解劑之建議	COR	LOE
(1) 針對一個月內有中風病史的急性缺血性腦中風病人，目前實證尚未充足確認此類病人施打血栓溶解劑之安全性，不建議常規進行靜脈血栓溶解治療。	III	C-LD
(2) 針對一到三個月內有中風病史的急性缺血性腦中風病人，實證尚未確認整體效益與安全性。可由診治醫師評估整體利益及風險後，根據個別狀況進行靜脈血栓溶解治療的考量。	IIb	C-LD

## 4. 靜脈血栓溶解劑的劑量議題

關於alteplase的劑量，在1990年代早期的劑量遞增試驗（dose-escalation studies）曾測試過從0.6 mg/kg到1.1 mg/kg的範圍，並觀察到

隨著劑量增加，療效顯著提高，尤其是0.9 mg/kg，但當劑量進一步增加時，出血風險顯著升高<sup>20</sup>。1995年NINDS試驗首次確立了0.9 mg/kg作為標準劑量<sup>21</sup>，證實在3小時內給予alteplase可顯著改善3個月的良好功能預後，而顱內出血風險（6.4%）被認為在可接受範圍內。此劑量因此被視為溶栓效果與安全性的平衡點。

日本基於臨床與基礎研究的考量，決定採用較低劑量的0.6 mg/kg alteplase，其根據的主要是2006年發表的J-ACT研究。該研究是一項單臂、開放標籤的試驗<sup>22</sup>，評估低劑量alteplase在103名AIS病人的安全性與療效。結果顯示，低劑量alteplase可以達到與NINDS試驗相近的3個月優良功能預後（37% vs. 39%），而sICH發生率為5.8%。因此日本全國皆採用低劑量0.6 mg/kg作為急性中風的治療。後續的兩篇日本觀察性研究（SAMURAI、J-MARS）皆進一步支持0.6 mg/kg低劑量的安全性和療效<sup>23,24</sup>。

台灣在2010年發表的多中心觀察性研究TTT-AIS中，分析標準劑量與低劑量的效果，發現高齡病人使用標準劑量可能會增加sICH的風險<sup>25</sup>；後續2014年的研究進一步指出，71-80歲病人中，低劑量在療效與安全性間平衡表現更佳，因此支持高齡病人優先採用低劑量策略<sup>26</sup>。然而這些研究並沒有收納80歲以上病人。

ENCHANTED試驗作為全球首個比較低劑量（0.6 mg/kg）與標準劑量（0.9 mg/kg）alteplase的隨機對照試驗<sup>27</sup>，納入全球3,297名AIS病人，其中63%來自亞洲。結果顯示，低劑量組別未達療效（3個月mRS 2-6分）的不劣性標準（低劑量組53.2%，標準劑量組51.1%，OR 1.09, 95% CI 0.95-1.25;  $P$  for noninferiority = 0.51），但在降低sICH的風險上具有優勢（SITS-MOST標準：1% vs. 2%,  $P=0.01$ ; NINDS標準：6% vs. 8%,  $P=0.02$ ）。試驗結果強調，低劑量無法全面取代標準劑量，然而可能有較低的sICH風險。目前國際上如歐洲、美國的急性中風治療指引均使用0.9 mg/kg的alteplase作為IVT的標準劑量。

一篇2018年發表的統合分析<sup>28</sup>，納入11篇比較劑量的研究（其中只有ENCHANTED是隨機對照試驗），結果發現對於3個月的優良功能預後（mRS 0-1分）來說，低劑量與標準劑量沒有差異（OR 0.93, 95% CI: 0.78–1.10），而sICH也無差異（OR 1.02, 95% CI: 0.66–1.55）。總結來說，統合分析的結果無法證實低劑量alteplase有較好療效、也看不出能減少出血風險。

在EVT出現後，透過台灣的TREAT-AIS登錄計畫，比較橋接治療中低劑量與標準劑量alteplase的效果，結果顯示標準劑量在良好功能預後上更具優勢，且不會顯著性增加症狀性腦出血，在不同年齡層當中均達到一致的效果<sup>29</sup>。

### 建議與證據等級：

4. 靜脈血栓溶解劑劑量之建議	COR	LOE
(1) 靜脈血栓溶解治療施打alteplase的標準劑量建議為0.9 mg/kg。	I	A
(2) 低劑量的alteplase（0.6 mg/kg）對於病人功能預後，並無法證實其不劣於標準劑量，但症狀性腦出血比例可能較標準劑量低。若有臨床特殊考量，施打低劑量靜脈血栓溶解治療是可考慮的。	IIb	B-R

## 5. 正在使用DOAC的急性中風病人接受靜脈血栓溶解治療的考量

心房顫動會增加中風的風險，DOAC相較於warfarin能有效減低出血風險，且預防中風及全身性栓塞的效果相當或甚至更好。然而，有效的預防栓塞不等同於不會發生栓塞。根據瑞士伯恩醫院2024年發表在歐洲中風雜誌的資料<sup>30</sup>，心房顫動病人因為急性中風到院，且正在使用DOAC治療的比例從2015年的5%上升

到2022年的18%，顯示目前每5到6位心房顫動的中風病人即可能有一位正在使用DOAC，而這個比例隨著DOAC在心房顫動使用的推廣普及，預期將持續增加。

根據2021年歐洲心律學會（EHRA）及心臟學會（ESC）的建議<sup>31</sup>，DOAC治療期間若發生急性中風，應先確認病人於中風症狀發生48小時內是否曾使用DOAC，並考慮檢測DOAC血中濃度。若最後一次服用DOAC超過48小時以上，或DOAC濃度小於30 ng/mL，即可使用alteplase治療。針對dabigatran治療的病人，則建議先以idarucizumab反轉dabigatran藥效後，再進行alteplase治療。美國AHA/ASA的建議也是類似<sup>32</sup>。

然而，48小時內曾服用DOAC，是否應列為IVT的絕對禁忌症，近年來有許多討論。主要的論點在於（1）過往研究顯示，使用DOAC的中風病人約有四成的藥物順從性不佳，單就最後使用DOAC時間或藥歷有DOAC處方紀錄即排除alteplase治療並不合理。（2）DOAC半衰期短，約8-12小時，定義48小時內用藥做為排除alteplase的條件或許過為嚴苛。（3）於DOAC治療的病人施打alteplase，最令人擔憂的考量是可能增加腦部出血的風險。然而，alteplase治療後發生ICH，更重要的風險因子是中風阻塞範圍較大或延遲性血管再通。目前針對大血管阻塞的標準處置為alteplase治療後橋接EVT，有極高的機會能夠於短時間打通大血管阻塞。反之，若為中小型血管阻塞，單用alteplase通常能有效的達到再灌注。

針對時間的議題，2019年的日本腦中風治療指引建議<sup>33</sup>，考量DOAC藥物的尖峰濃度落在用藥後1-4小時間，4小時內曾使用DOAC的病人不建議使用alteplase。另外，由於DOAC的半衰期約12小時，因此12小時內曾使用DOAC的病人建議應謹慎考量alteplase的使用，包括其可能帶來的益處或出血風險，而非完全禁忌。針對服用dabigatran的病人，應考慮先以idarucizumab反轉dabigatran藥效後再給予

alteplase治療。值得一提的是，目前並未有根據此建議給予alteplase治療後的大規模個案系列報告或臨床試驗結果佐證根據此指引進行的明確療效及安全性。

2019年發表的德國單一中心研究，則提出該中心使用第十因子抑制劑（factor Xa inhibitor, FXaI）濃度檢測來輔助決定48小時內曾使用DOAC的病人是否接受alteplase治療。該院的標準作業流程如下：當活化FXaI濃度低於50 ng/ml時，反應DOAC的抗血栓作用較低或無作用，此時可建議使用alteplase；當FXaI濃度超過100 ng/ml時，反應有效甚至偏高的抗血栓作用，則應排除alteplase治療；若FXaI濃度介於50-100 ng/ml之間，則需根據病人中風的嚴重程度，進行是否使用alteplase治療的考量，並評估是否有其他可替代的治療方式，如EVT等。該研究提出，根據此濃度檢測流程進行alteplase治療的24位病人中，僅1例出現sICH（占4.2%），而三個月後達到良好功能預後（mRS≤2分）的病人比例則為33.3%<sup>34</sup>。

2024年瑞士伯恩醫院腦中風網絡（Bern Stroke Network）發布的急性中風治療指引<sup>35</sup>，則帶入了涵蓋FXaI濃度檢測的完整DOAC中風處置流程，在第一時間辨識是否有大血管阻塞適合直接進行EVT，並針對使用FXaI的病人進行快速濃度檢測。若確認48小時內曾服用DOAC，排除其他凝血功能異常或alteplase使用之禁忌症後，於dabigatran治療的病人則使用idarucizumab。使用FXaI治療的病人，則根據個案狀況決定直接使用alteplase，或等待藥物濃度報告，並依據報告結果與病人或家屬說明利弊後共同決定。值得注意的是，流程原始設定DOAC濃度超過100 ng/mL不建議alteplase治療，但後期則認為濃度檢測並非進行alteplase治療的必要考量。整個流程中，最重要的是強調執行的時間效率，以及醫病共同討論的決策過程（shared decision making, SDM），比如直接進行EVT的建議時間為到院後三十分鐘內，以及FXaI的濃度檢測結果應於15分鐘內回報。

2024年伯恩醫院腦中風中心發表在歐洲中風期刊（European Stroke Journal）的結果顯示，該院隨實證及臨床實務修正的院內急性中風處置流程不但可行，且未增加出血的風險<sup>30</sup>。

近幾年也有幾篇關於使用DOAC的病人接受alteplase的臨床研究發表，其中2023年發表在JAMA Neurology的64個跨國多中心登錄研究<sup>36</sup>，收納3萬多名接受alteplase的病人，其中有832位同時併用DOAC，包括252（30.3%）位服用dabigatran的病人接受idarucizumab反轉劑治療，225（27.0%）位服用FXaI的病人於施打alteplase前測量藥物濃度，與355位則未接受反轉劑治療且中風時DOAC的濃度未知的病人。此外，約有2到3成的DOAC中風個案除alteplase外也接受了EVT。結果顯示與中風前未使用DOAC的病人相比，使用DOAC並未因此增加alteplase治療後出血的風險。另外，2024年使用台灣健保資料庫的分析結果刊登在JAMA Internal Medicine<sup>37</sup>，收納2011到2020年使用alteplase的七千多位個案，其中有302位在健保資料庫顯示2天內有抗凝血劑的處方紀錄。進一步排除多重用藥或使用dabigatran接受idarucizumab反轉劑的個案，分成91位DOAC以及182位warfarin治療的病人兩組，結果顯示不論是否使用抗凝血劑或者與warfarin組相比，同時存在DOAC使用紀錄的中風病人接受alteplase治療並未因此增加出血的風險。

2024年BMJ一篇專家論述文章針對此議題提供了臨床建議路徑參考，強調時間的重要性以及優先考慮EVT在48小時內曾使用DOAC的中風病人的可行性。使用dabigatran的病人可使用idarucizumab反轉藥效後，接續施打alteplase；服用FXaI的病人，則可考慮檢測藥物濃度後考慮施打alteplase。然而，文章也強調在臨床決策中需根據個別情境進行考量，並指出此議題仍存在臨床上的不確定性<sup>38</sup>。

總結來說，中風發生48小時內曾使用DOAC的病人，應根據最後服藥時間（<4小時、4-24小時、24-48小時）、中風嚴重度（神

經學症狀、大血管阻塞、灌注影像等)、EVT治療可行性、實驗室診斷(檢測FXaI濃度)以及idarucizumab(反轉dabigatran藥效)的可近性,個別化地考量使用alteplase的效益及風險。也期待未來有臨床試驗能夠針對此議題提供更明確的實證,以提升腦中風治療的精準性,及有效改善急性AIS病人的神經學預後。

### 建議與證據等級：

5. 正在使用DOAC的急性缺血性腦中風病人接受靜脈血栓溶解治療之建議	COR	LOE
(1) 已知最後一次服用DOAC時間超過48小時,且腎功能正常,若符合靜脈血栓溶解治療規範,建議進行靜脈血栓溶解治療。	I	B-R
(2) 已知48小時內服用dabigatran,注射idarucizumab後,進行靜脈血栓溶解治療是合理的。	IIa	B-NR
(3) 已知服用Xa抑制劑時間於24至48小時內,且腎功能正常,經過綜合評估凝血功能、治療效益與出血風險後,可考慮靜脈血栓溶解治療。	IIb	C-LD
(4) 已知服用Xa抑制劑時間小於24小時,不建議常規進行靜脈血栓溶解治療。	III	C-LD

## 6. 靜脈血栓溶解治療於內科共病人考量

在為AIS病人評估施打alteplase時,可能會因為病人同時共病其他內外科疾病,使得施打alteplase的考量變得更加複雜。然而,此類共病人施打alteplase的研究為數不多,以下討論內容會參考並整合最新臨床研究以及他國急性中風治療指引,分述各種共病人施打alteplase的治療建議。

## 6.1 共病心臟疾患

### 6.1.1 心肌梗塞(Myocardial infarction, MI)

在alteplase的施打條件中,近3個月內的MI並非施打的排除條件。但在過往的個案報告中,此類病人在施打alteplase後有些神經學預後進步,亦有些產生嚴重的併發症。對於近期經歷MI的病人使用alteplase的主要顧慮是:病人可能存在心室血栓,而IVT可能導致其心室血栓溶成小型栓子,進一步惡化中風;又或者可能心肌梗塞後患有心包膜炎,IVT後可能轉變成心包出血;以及壞死的心肌壁在IVT後產生溶解,進而引發心臟破裂。左心室血栓通常在AMI後數天內形成,且最常見於大範圍的前壁ST-elevation MI(STEMI)、較少見於下壁STEMI,而在非STEMI病人則極為罕見。多項大型研究報告顯示,STEMI後左心室血栓的發生率約為2%至8%<sup>39-43</sup>。

在一篇回溯型世代研究中發現,在40,396名65歲以上接受alteplase的AIS病人中,有241位(0.6%)近期曾患有MI,其中19.5%為STEMI。與無MI病史的病人相比,近期MI病人的中風更為嚴重。近期MI有較高的死亡風險(17.4% vs. 9.0%, aOR 1.60, 95% CI 1.10–2.33,  $P=0.014$ ),但與alteplase相關的併發症方面則未顯示有統計學上的顯著差異(13.5% vs. 9.4%; aOR 1.28, 95% CI 0.88–1.86,  $P=0.19$ )。其中,近期STEMI與較高的死亡風險及alteplase相關併發症風險相關,而近期Non-ST-elevation MI(NSTEMI)則無相關。該研究亦發現,在STEMI病人中,發生於前壁的梗塞具有最高的心臟併發症發生率<sup>44</sup>。

一篇包含102名病人的病例系統性回顧顯示,47名接受alteplase的病人中,有4名(8.5%)因確診或疑似心臟破裂/心包填塞而死亡,這些病人均在中風前一週內有亞急性(>6小時)的STEMI;而在未接受治療組只有1名病人(1.8%)發生此併發症( $P=0.18$ )。而另一

方面，患有NSTEMI的病人在使用alteplase治療後皆未出現心臟併發症<sup>45</sup>。

在美國、歐洲與中國的腦中風治療指引中<sup>32, 46, 47</sup>，皆提到若病人同時發生急性MI與AIS，建議可施打alteplase。對於AIS合併3個月內NSTEMI的病人，治療指引也建議可進行IVT。但若AIS合併3個月內STEMI的病人，各治療指引的建議則開始分歧：美國治療指引建議傾向於給予alteplase治療；歐洲治療指引則建議詳細以時間做區分，AIS合併1星期內STEMI，不建議施打alteplase，而AIS合併1星期至3個月內STEMI者，不確定效益但可視臨床狀況施打alteplase；中國治療指引則是根據不同區域範圍的MI做出建議，AIS合併3個月內STEMI且影響右側或下側心肌，建議可施打alteplase，但若為影響左側心肌，則不確定是否可施打alteplase。

### 6.1.2 急性心包膜炎 (Acute pericarditis)

文獻回顧中，未有研究提及同時患有AIS與急性心包膜炎病人，施予alteplase治療後的療效與安全性。但若參考AMI患者合併急性心包膜炎接受alteplase的相關文獻，其治療安全性亦有分歧。部分病例報告描述了alteplase治療後發生心包積血的情況<sup>48-50</sup>，但也有其他病例報告和小型研究顯示alteplase治療後並未發生併發症<sup>51-53</sup>。

美國的急性中風治療指引建議，若病人同時有急性心包膜炎且有嚴重程度的AIS，給予alteplase治療或許是合理的；但若為輕微程度的AIS，則需權衡其利害關係，且無法確定alteplase可能帶來的好處。但同時可能需要照會心臟科專科醫師以進行急性心包膜炎的治療處置<sup>32</sup>。另一方面，中國治療指引則建議，AIS病患若同時有急性心包膜炎且預期可能將導致嚴重障礙（定義為mRS 3-5分），施打alteplase所能帶來的好處仍未確認<sup>47</sup>。

### 6.1.3 左心房/左心室血栓 (Left atrial / ventricular thrombus) 與心臟黏液瘤 (Cardiac myxoma)

對於左心血栓或腫瘤病人，alteplase治療可能導致心肌內原有血栓的碎裂、轉移和遠端栓塞，但此類研究仍相對稀少。在一項針對5名患有心臟血栓（2例心房血栓，3例心室血栓）並接受alteplase治療AIS的研究中，未觀察到早期腦部或全身性栓塞的發生<sup>54</sup>。然而，其他個案報告仍提及額外腦栓塞、心肌梗塞或下肢栓塞的情況<sup>55-57</sup>。

美國的治療指引建議，若病人同時有左心房/左心室血栓且有嚴重程度的急性缺血性腦中風，給予alteplase治療或許是合理的；但若為輕微程度的急性缺血性腦中風，則需權衡其利害關係，也無法確定alteplase所能帶來的好處。而針對心臟黏液瘤與嚴重程度的急性缺血性腦中風，給予alteplase治療或許是合理的<sup>32</sup>。另一方面，中國的治療指引則建議，AIS病人若同時有左心房/左心室血栓或是心臟黏液瘤，且為可能造成嚴重殘障程度（定義為mRS 3-5分），施打alteplase所能帶來的好處仍未明<sup>47</sup>。

### 6.1.4 感染性心內膜炎 (Infective endocarditis, IE)

中風是IE最常見的神經併發症<sup>58</sup>，而且組織病理學研究還發現，由感染性血栓引起的AIS特別容易發生出血性轉化，這是由於感染性血栓對於血管壁的侵蝕而導致感染性血管炎，進而引起出血風險提高<sup>59</sup>。其中一些研究還顯示，合併IE的病人在施打alteplase後可能會發生多發性的ICH<sup>60</sup>。

一篇大型數據研究比較AIS合併及未合併IE的病人接受alteplase的效益，結果發現，IE病人IVT後sICH發生率顯著高於無IE的病人（20% vs. 6.5%,  $P=0.006$ ）。此外，能夠出院回家或自我照護的病人比例在IE組中顯著較低（10% vs.

37%,  $P=0.01$ )<sup>61</sup>。因此，美國以及歐洲的治療指引皆提及，病人同時合併AIS及IE時，不建議給予alteplase治療<sup>32, 46</sup>。

## 建議與證據等級：

6.1 共病心臟疾患的急性缺血性腦中風病人接受靜脈血栓溶解治療之建議	COR	LOE
(1) 同時發生急性心肌梗塞與急性缺血性腦中風，若符合其他靜脈血栓溶解治療規範，進行靜脈血栓溶解治療是合理的。	IIa	C-LD
(2) STEMI後一週內發生急性缺血性腦中風，不建議進行靜脈血栓溶解治療。	III	C-LD
(3) STEMI後一週至三個月內發生急性缺血性腦中風，需視臨床狀況與個案情形考量靜脈血栓溶解治療的利弊。	IIb	C-LD
(4) NSTEMI後三個月內發生急性缺血性腦中風，進行靜脈血栓溶解治療是合理的。	IIa	C-LD
(5) 同時合併急性缺血性腦中風及已知感染性心內膜炎時，由於出血風險提高，不建議進行靜脈血栓溶解治療。	III	C-LD
(6) 病人若同時發生急性心包膜炎、左心房或左心室血栓、或心臟黏液瘤合併急性缺血性腦中風，由於目前實證尚未充足建議或反對靜脈血栓溶解治療，可考慮諮詢心臟專科醫師進行治療決策。	無建議等級	C-LD

## 6.2 共病動脈剝離

### 6.2.1 主動脈弓剝離 (Aortic arch dissection)

目前僅有零星的病例報告提及主動脈弓剝離病人患有AIS並接受alteplase治療，其併發症包括心包填塞和胸肋膜腔出血<sup>62, 63</sup>。雖有部分病

例報告提及接受alteplase治療後仍有神經學進步，但仍高機率为報告偏差<sup>64-66</sup>。此外對這類病人進行alteplase治療可能會導致延遲進行緊急手術，從而降低存活可能性<sup>60</sup>。因此，過去的文獻綜述中提及，若有升主動脈段剝離疑慮病人，不應給予alteplase治療，而是進一步安排胸腹部CTA或MRI<sup>60, 67</sup>。現有文獻回顧顯示，合併主動脈剝離與AIS的病人都為升主動脈或主動脈弓受影響，進而影響頸動脈系統導致中風。目前尚無單純降主動脈剝離合併急性缺血性腦中風接受alteplase治療的相關文獻報告。在美國與歐洲的治療指引中，皆提及對於已知或疑似主動脈弓剝離相關的AIS病人，給予alteplase治療可能有害，不建議進行IVT<sup>32, 46</sup>。

### 6.2.2 顱外頸部動脈剝離 (Extracranial cervical artery dissection)

在過去NINDS研究中，並未特別將顱外頸部動脈剝離作為排除條件，但此情況臨床相對罕見，參與試驗的病人數量亦極少，且無特定的次族群分析可供參考。以下會列出少數觀察性研究比較接受與未接受alteplase治療的顱外頸部動脈剝離病人的安全性與療效。

CADISP研究中納入616名顱外頸部動脈剝離病人，其中68人接受alteplase治療，在調整中風嚴重程度與大血管阻塞等參數後，接受與未接受alteplase治療者的良好功能預後 (mRS 0-2分) 比率無顯著差異 (aOR 0.95, 95% CI 0.45-2.00)。而ICH發生率在alteplase組為5.9% (均為無症狀)，對照組為0.6%<sup>68</sup>。另一篇單中心研究納入46名顱外頸部動脈剝離引起的AIS病人，其中19人接受alteplase治療，結果發現，接受alteplase治療與否在90天的良好功能預後 (mRS 0-2分) 比率無顯著差異 (95% vs. 82%; aOR 5.49, 95% CI 0.77-39.11)<sup>69</sup>。另一觀察性研究的統合分析中，納入180名ICA剝離病人，其3個月內死亡率與sICH風險和對照組相似 (死亡率: 7.3%, 95% CI 3.7-13.9% vs.

8.8%, 95% CI 5.1–14.5% ; sICH : 3.3%, 95% CI 1.2–8.5% vs. 5.9%, 95% CI: 3.0–10.9%)<sup>70</sup>。一瑞士多中心研究，比較因內頸ICA剝離或其他原因引起AIS並接受alteplase治療的病人，結果顯示，ICA剝離病人的康復率較低，但這一差異並非由於兩組間ICH或中風復發率的不同所致<sup>71</sup>。另一統合分析收錄了234名接受alteplase的顱內或顱外動脈剝離病人，發現sICH發生率為2%（0–5%），而死亡率為4%（0–8%），顯示alteplase在動脈剝離相關AIS的安全性<sup>72</sup>。

目前觀察性研究顯示，alteplase治療在顱外與顱內動脈剝離相關的AIS中，其安全性與其他中風類型相當，未顯示顯著增加ICH或死亡風險。然而，ICA剝離病人的康復率可能較低，這可能與疾病本身的特性（如遠端栓塞）相關，而非alteplase治療的影響。但由於缺乏大規模隨機分派研究，目前數據支持在疑似顱外頸部動脈剝離的AIS病人考慮使用alteplase，但需謹慎評估風險利弊。故美國及歐洲急性腦中風治療指引<sup>32, 46</sup>，針對顱外頸部動脈剝離之急性缺血性腦中風病人，施打alteplase為合理之治療考量。

### 6.2.3 顱內動脈剝離（Intracranial artery dissection）

自發性顱內動脈剝離極為罕見，已報導的病例少於100例<sup>73</sup>。通常發生於年輕患者，並與纖維肌發育不良（fibromuscular dysplasia）、囊性中層壞死（cystic medial necrosis）及動脈粥樣硬化相關。受影響的病人可能表現為AIS，並可能伴隨SAH<sup>74</sup>。2025年一篇日本回溯性匹配世代研究，使用全國住院患者接受IVT的數據庫，發現顱內動脈剝離與較高的ICH風險相關（OR 3.18, 95% CI 1.26–8.06），且出院時的良好功能性預後可能性較低（OR 0.51, 95% CI 0.37–0.72），但沒有增加住院期間的死亡率（OR 1.09, 95% CI 0.50–2.38）<sup>75</sup>。歐洲治療指引中，專家們提及顱內動脈剝離接受alteplase治療，可能進一步導致血腫向血管外膜延伸，從而增加SAH（特別是發生於後循環）或ICH

的風險<sup>46</sup>。故在美國與歐洲的治療指引中，針對顱內動脈剝離的中風病人，無法給出施打alteplase合適的治療建議<sup>32, 46</sup>。

### 建議與證據等級：

6.2 共病動脈剝離的急性缺血性腦中風病人接受靜脈血栓溶解治療之建議	COR	LOE
(1) 病人同時患有主動脈弓剝離且發生急性缺血性腦中風，不建議進行靜脈血栓溶解治療。	III	C-LD
(2) 病人同時患有顱外頸部動脈剝離且發生急性缺血性腦中風，進行靜脈血栓溶解是合理的。	IIa	C-LD
(3) 病人同時患有顱內動脈剝離且發生急性缺血性腦中風，進行靜脈血栓溶解治療的安全與療效性無法確定。	IIb	C-LD

## 6.3 共病肝腎功能疾患

### 6.3.1 慢性腎臟病（Chronic kidney disease, CKD）與末期腎臟病（End-stage kidney disease, ESKD）

腦中風與CKD不僅有常見的共同傳統危險因子，包括：高血壓、糖尿病、心房顫動、頸動脈疾病、心臟衰竭、肥胖和血脂異常等<sup>76</sup>，CKD本身亦會導致血管內皮功能受損，而尿毒症則使血小板功能失常，進而提高出血風險。由於臨床試驗常將CKD病人排除於收案條件外，相關的證據有限，次族群分析亦不充分。

ENCHANTED試驗的事後分析顯示，CKD本身並未增加90天的不良功能預後（mRS 2-6分）或增加sICH風險，然而eGFR每下降10 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>則顯著增加90天內死亡率<sup>77</sup>。另一方面，其他小型回溯型研究則顯示，腎功能與alteplase治療後的sICH具獨立相關性，且腎功能不全為sICH（無論以NINDS或ECASS II定

義)的獨立預測因子<sup>78</sup>。多篇系統性回顧與統合分析亦顯示,相較於腎功能正常者,CKD患者具有較高的sICH及任何ICH比率、較差的神經學預後及較高的住院中死亡率<sup>79-81</sup>。

其他大型登錄研究亦可做為參考:美國一項大型登錄研究顯示,經過風險校正後,與無CKD病人相比,患有CKD的病人sICH (aOR 1.0, 95% CI: 0.91-1.10)或嚴重全身性出血 (aOR 0.97, 95% CI: 0.80-1.18)的風險無顯著差異。然而,與腎功能正常的病人相比,CKD病人在住院期間死亡的風險可能較高 (aOR 1.22, 95% CI 1.14-1.32),且出院時的預後功能較差 (aOR 1.13; 95% CI 1.07-1.19)<sup>82</sup>。台灣的大型登錄研究則顯示,在接受alteplase治療的AIS病人中,較低的eGFR並非ICH的顯著危險因子<sup>83</sup>。

值得注意的是,上述研究主要比較接受alteplase治療的CKD與無CKD病人預後差異,而非CKD是否為IVT的禁忌症。美國腦中風治療指引中明確指出ESKD或洗腎病患若其aPTT ≤ 40 sec,仍建議進行IVT<sup>32</sup>。一篇回溯型研究顯示,經過傾向分數配對後,合併AIS與CKD之病人接受alteplase治療後,相較於無接受alteplase治療者,有較高比例的3個月良好功能預後 (70.4% vs. 57.6,  $P=0.048$ ),且未增加sICH的發生率<sup>84</sup>。台灣大型登錄研究亦證實,即使eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>的患者,接受alteplase治療仍可降低AIS後6個月不良功能結果的風險 (OR 0.60, 95% CI 0.42-0.87)<sup>83</sup>。

### 6.3.2 肝纖維化 (Liver fibrosis) 與肝硬化 (Liver cirrhosis)

過去研究顯示,AIS病人中肝功能障礙的發生率明顯較高,尤以肝纖維化最為顯著<sup>85</sup>。然而,目前各國腦中風治療指引對於肝纖維化病人接受alteplase治療並未制訂特殊的建議,臨床實務中仍比照一般病人進行處置。

近年來幾篇回溯型研究探究肝纖維化的AIS病人接受alteplase治療的預後,並採用FIB-4指數作為評估工具。該指數原用於評估非酒

精性脂性肝炎 (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis, NASH),以反映肝纖維化的嚴重程度,其計算方式為 [年齡 (歲) × AST (U/L)] / [血小板計數 (10<sup>9</sup>/L) × √ALT (U/L)]。研究發現FIB-4指數高 (FIB-4 > 2.67)的病人,接受IVT後有較高的機率產生sICH、較高的死亡率與較差的功能預後<sup>86-88</sup>。值得注意的是,這些研究主要比較不同肝纖維化程度患者之間的預後差異,研究結果應解讀為肝纖維化病人具有較高的不良預後風險,而非將肝纖維化視為施行alteplase治療的絕對禁忌症。

針對肝硬化病人來說,肝硬化會對內源性促凝與抗凝途徑造成多方面干擾,約有5%至10%的末期肝硬化患者會出現高纖維蛋白溶解狀態 (hyperfibrinolysis)<sup>89</sup>。高纖維蛋白溶解可能延緩止血,理論上可能使末期肝病病人接受alteplase後的出血併發症加劇,但目前仍尚無相關實證研究。整體而言,肝功能衰竭病人的身體狀態可能呈現促凝或抗凝傾向,但對於有末期肝病病史但血小板數目及凝血功能 (PT、INR及aPTT)正常的病人,現有證據並不支持將alteplase治療列為禁忌。

### 建議與證據等級:

6.3 共病肝腎疾患的急性缺血性腦中風病人接受靜脈血栓溶解治療之建議	COR	LOE
(1) 患有末期腎臟病 (CKD 第五期) 或接受透析治療之病人,若發生急性缺血性腦中風,且無凝血功能異常並符合其他溶栓治療規範,進行靜脈血栓溶解治療是合理的。	IIa	C-LD
(2) 患有肝纖維化或肝硬化的病人,若發生急性缺血性腦中風,且血小板計數與凝血功能正常,並符合其他溶栓治療規範,進行靜脈血栓溶解治療是可以考慮的。	IIb	C-LD

## 6.4 血糖異常狀態

AIS發生後，壞死區域的血腦屏障會被破壞並產生氧化壓力，進而導致神經細胞凋亡與發炎反應。高血糖狀態會惡化這些病理變化，因此當AIS病人合併高血糖時接受alteplase治療，可能導致預後惡化甚至增加出血風險<sup>90</sup>。過往的回溯型研究發現，AIS病人接受alteplase治療時，高血糖或較大的血糖波動值皆與較差的神經學預後有關，與出血性轉化也有關係<sup>91, 92</sup>。在SITS-EAST研究中，5,461名參與者中有14人（0.2%）的血糖值超過400 mg/dL，另有1人的血糖小於50 mg/dL。接受alteplase治療的低血糖或高血糖病人發生sICH的風險增加（OR 5.91,  $P=0.030$ ），臨床預後不良的風險亦較高（aOR 8.59,  $P=0.064$ ）<sup>93</sup>。一篇統合分析研究也發現，AIS病人施打alteplase後，高血糖狀態顯著增加sICH的風險（OR 1.80, 95% CI 1.30-2.50）、90天內的不良預後（OR 1.82, 95% CI 1.52-2.19）以及90天內的死亡率（OR 2.51, 95% CI: 1.65-3.82）<sup>94</sup>。

高血糖或低血糖狀態亦可能引起中風模仿疾病（stroke mimics）。先前研究顯示，低血糖引起的stroke mimics在疑似中風病人中的發生率低於1%<sup>95-97</sup>。而在一項大規模研究中，1,460名病人中有4例（0.3%）出現高血糖引發的stroke mimics<sup>96</sup>。但整體來說，AIS病人因糖代謝異常導致的stroke mimics相對罕見，同時糖尿病患者也可能同時發生急性缺血性腦中風合併血糖異常狀態。因此，對於初始血糖< 50或> 400 mg/dL的疑似中風病人，建議先適當調整血糖（如補充葡萄糖或胰島素）並短時間內（約15分鐘）重新評估神經功能。若神經學缺損持續且符合其他靜脈溶栓條件，仍可考慮進行IVT<sup>98</sup>。

各國的治療指引對於血糖與IVT也有明確建議。美國與中國的治療指引均指出，AIS合併低血糖（< 50 mg/dL）時應儘速治療低血糖狀態，而對於初始血糖濃度> 50 mg/dL且符合

施打條件的病人，建議進行IVT<sup>32, 47</sup>。美國與歐洲的治療指引亦指出，AIS發作時若血糖高於400 mg/dL，應緊急控制血糖，待其降回正常範圍後，若神經學缺損持續且符合其他溶栓條件，仍可考慮進行IVT<sup>32, 46</sup>。

### 建議與證據等級：

6.4 共病血糖異常的急性缺血性腦中風病人接受靜脈血栓溶解治療之建議	COR	LOE
(1) 急性缺血性腦中風合併低血糖狀態（< 50 mg/dL），若經矯正後持續維持低血糖，不建議進行靜脈血栓溶解治療。	III	C-LD
(2) 急性缺血性腦中風合併血糖異常（< 50 mg/dL或> 400 mg/dL）時，應儘速治療異常血糖狀態，經臨床處理校正後仍存在神經學缺損且高度懷疑為急性缺血性腦中風而非血糖造成的模仿疾病，也許可考慮進行靜脈血栓溶解治療。	IIb	C-LD

## 6.5 癌症（Cancer）

癌症病人，尤其是惡性腫瘤病人常被排除於臨床試驗之外，因此目前尚無針對癌症患者是否適合alteplase治療的前瞻性研究。而回溯型研究則顯示，相較於非癌症病人，活躍性癌症病人接受alteplase治療後可能有較高sICH風險，但兩者的功能性預後無明顯差異<sup>99, 100</sup>。研究亦發現，同樣是接受IVT，晚期癌症病人在中風後的生存率低於早期癌症病人<sup>101</sup>。

一篇單中心研究中指出，即使是惡性血液腫瘤合併AIS病人接受alteplase治療，仍具有可接受的安全性<sup>102</sup>。然而，另外兩篇大型國家數據庫的研究針對癌症病人施打alteplase治療結果則不盡相同<sup>103, 104</sup>。因此現有資料尚不足以對癌症患者接受alteplase治療的效益與安全性做出明確結論。值得注意的是，這兩項研究均發現惡性腫瘤患者接受alteplase治療的機率顯著降低。

在歐洲治療指引中，把癌症病人涵蓋於多重共病、衰弱等族群中，建議IVT仍應作為此類病人發生AIS的一線治療方法，癌症本身不足以構成排除IVT的唯一條件<sup>105</sup>。

### 建議與證據等級：

6.5 共病癌症的急性缺血性腦中風病人接受靜脈血栓溶解治療之建議	COR	LOE
(1) 有活躍性癌症的急性缺血性腦中風病人，靜脈血栓溶解治療的風險及好處尚不明確，需整體評估治療效益、腫瘤型態與出血風險，綜合考慮靜脈血栓溶解治療的需求性。	Iib	C-LD

## 7. 靜脈血栓溶解治療於共病腦部疾病病人之考量

在一些臨床情況下，IVT可能會增加病人額外的出血風險，特別是對於罹患特殊腦部血管疾病的病人，可能使其發生ICH的機率增加。目前雖缺乏專門針對此議題之臨床試驗，但有相當多觀察性研究探討這類病人接受IVT之ICH風險與相關預後情形，因此對於高風險出血個案發生AIS時是否要進行IVT，可能需要評估利弊後進行個人化考量。本節將會分別討論成人毛毛樣腦血管症（Adult moyamoya disease and syndrome）、腦部白質病變（White matter hyperintensity）、腦部微出血（Cerebral microbleed）、及其他特殊腦部血管疾病之狀況。

### 7.1 成人毛毛樣腦血管症（Adult moyamoya disease and syndrome）

毛毛樣腦血管症是一種腦血管狹窄阻塞性疾病，表現為ICA終段部漸進性狹窄，並且伴隨產生腦部不正常且脆弱之側枝循環<sup>106</sup>。毛毛樣腦血管症是成人年輕性中風之重要可能病

因，病人之中風表現可為出血性或缺血性腦中風，而導致其缺血性腦中風的機轉多半為血流動力學變化所導致之腦灌流不足<sup>107</sup>，但也可能為血栓栓塞性來源（Thromboembolic origin）<sup>108</sup>，因此IVT仍可能扮演一定角色，但需特別考量病人發生sICH之風險。

針對成人毛毛樣腦血管症病人發生AIS接受IVT，過去僅有些許案例報告發表，一共包含10位接受IVT或是EVT之病人，年齡介於26至73歲之間，其中有6位進行IVT而2位接受IVT合併EVT。在這些案例報告中，接近一半的病人都有神經學上的進步，且沒有任何一位病人發生sICH<sup>109</sup>，顯示IVT可能可以用於成人毛毛樣腦血管症所發生之AIS。近期從美國住院資料庫的一項較大規模的分析，涵蓋2016至2021年間共3,050位毛毛樣血管症病人，其中214（7%）位病人接受了IVT，而這些病人的ICH發生率與死亡率都與未接受IVT的病人相當，支持IVT於成人毛毛樣腦血管症之安全性<sup>110</sup>。

日本腦中風學會於2021年發表的相關指引中，建議成人毛毛樣腦血管症病人若發生AIS，在考量評估其出血風險後，可考慮進行IVT，唯其建議強度以及證據等級皆不高<sup>111</sup>。

### 7.2 腦部白質病變（White matter hyperintensity）

#### 7.2.1 腦部白質病變對於靜脈血栓溶解治療之影響

腦部白質病變（White matter hyperintensity），又稱腦白質軟化症（Leukoaraiosis），是一腦小血管疾病（Cerebral small vessel disease）之重要影像指標，也代表病人發生ICH併發症之風險較其他病人高。一般來說，評估腦部白質病變之嚴重度可以使用腦部CT上之白質低訊號病灶之範圍來評估（使用van Swieten Scale，從第一級到第四級<sup>112</sup>）。從合併觀察性研究與臨床試驗的統合分析來看，出現任何程度之腦部白質病變會

增加1.5倍IVT後之sICH風險（OR 1.5, 95% CI 1.2-2.1），而若出現嚴重程度之腦部白質病變（定義為van Swieten Scale 3或4級），IVT後之sICH風險則會提升2.5倍（OR 2.5, 95% CI 1.9-3.3），且若只看當中的隨機分派試驗（IST-3、NINDS、ECASS-1、ECASS-2），有腦部白質病變的病人其sICH比例為7.9%，相比未有腦部白質病變的病人僅有1.3%，風險高達5.5倍（OR 5.5, 95% CI 2.5-12.1）<sup>113</sup>；然而，雖然有明顯較高發生sICH風險之狀況，這些病人接受IVT仍能顯著減少中風後3至6個月之不良功能性預後（OR 0.75, 95% CI 0.6-0.95）<sup>113</sup>。

### 7.2.2 Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) 病人之特殊考量

遺傳性腦小血管症之病人，尤其是最常見之CADASIL，在發生AIS時是否要進行IVT尚有爭議，一方面這些病人多半表現小血管腔隙型中風，嚴重度相對輕微，而另一方面則是這些病人也因嚴重小血管疾病可能較容易併發ICH。歐洲神經學會於2020年曾發表一份專家共識指引，裡面針對CADASIL之病人，若發生急性小血管性中風時，並不建議進行IVT<sup>114</sup>。

然而，近年有多篇案例系列報告支持此類病人進行IVT的安全性與療效，包括於2024年台灣日本韓國共同發表之多中心觀察性研究<sup>115-117</sup>；台日韓共同報告了224位發生AIS之CADASIL病人，其中有12位（5%）病人接受了IVT，並且1/3使用低劑量（alteplase 0.6 mg/Kg）之治療，這12位病人皆未發生IVT後之出血併發症，並且超過8成的病人都能有良好的預後<sup>117</sup>；美國的住院資料庫分析中也有類似的發現，在400位發生AIS之CADASIL病人，其中8.5%的病人接受了IVT，沒有任何病人發生出血併發症，且接受IVT的病人有較高的比例達到良好的功能性預後（61.0% vs. 40.3%,  $P=0.035$ ）<sup>116</sup>。

## 7.3 腦部微出血（Cerebral microbleed）

### 7.3.1 腦部微出血對於靜脈血栓溶解治療之影響

當腦部MRI出現微出血時，暗示病人有潛在之腦小血管疾病，且發生ICH之傾向較高<sup>118</sup>，也因此可能會影響是否進行IVT之選擇。在2016年發表的一篇統合分析中，一共納入了9篇觀察性研究，23%的病人在進行IVT之前的MRI中被發現至少有一顆腦部微出血，而這些有腦部微出血的病人進行IVT後發生ICH併發症的風險是沒有腦部微出血病人的2.4倍（OR 2.36, 95% CI 1.21-4.61），並且當微出血數量越多，IVT後ICH風險越高，可見腦部微出血存在劑量效應<sup>119</sup>；另一篇利用個人化資料進行統合分析的研究中，出現超過10顆以上微出血才會顯著增加病人使用IVT後發生不良預後（mRS > 2分）的機率（OR 3.99, 95% CI 1.55-10.22）<sup>120</sup>。

由於以上這些結果，超過10顆以上微出血的病人進行IVT的效益可能較少，而相關的模型分析中也顯示對於這些病人進行IVT會增加死亡風險，特別是對於年紀較大、中風較嚴重且距離其最後正常時間較久的病人<sup>121</sup>，進行IVT更需要審慎考慮；但對於10顆以內微出血的患者，仍可考慮進行IVT。

### 7.3.2 腦部類澱粉血管症（Cerebral amyloid angiopathy, CAA）病人之特殊考量

CAA典型表現為多處皮質微出血或sICH，且這些病人因血管病變，本身即具有高度sICH的風險，因此這些病人若發生AIS時，是否進行IVT仍有一些爭議與討論。CAA病人常會表現暫時性神經學缺損（Transient focal neurological episode, TFNE），在急性發作時需要與AIS或TIA進行鑑別診斷<sup>122</sup>，而發生這些暫時性神經學缺損的原因通常都導因為皮質血

鐵沉積 (cortical superficial siderosis) 或局部腦溝之蜘蛛膜下腔出血 (Convexity SAH)，也因此評估腦部CT時要特別注意相關病灶，或檢視其先前腦部MRI。若有出血性病灶 (包括sICH、瀰漫性血鐵沈積、局部腦溝蜘蛛膜下腔出血等臨床或影像學發現) 之病人不應進行IVT。

### 7.3.3 接受類澱粉蛋白抗體治療之阿茲海默氏症病人

阿茲海默氏症近年來的免疫治療進展，雖能有效清除大腦的類澱粉蛋白斑塊，卻帶來相關的腦水腫 (ARIA-E) 與腦出血 (ARIA-H) 副作用<sup>123</sup>，特別是一小部分的病人之ARIA-H可能是sICH，也因此使用類澱粉蛋白抗體治療病人皆須審慎考量併用的抗血栓、抗凝血或溶栓治療。目前FDA核准之兩種類澱粉蛋白抗體治療—Lecanemab與Donanemab，直至今日，分別各有一例因IVT (alteplase及tenecteplase各一例) 而併發嚴重ICH的死亡案例<sup>124, 125</sup>，而使用Lecanemab的病人死後之腦部解剖病理報告顯示其有嚴重的腦類澱粉血管發炎 (CAA-related inflammation)<sup>125</sup>。也因此，對於接受類澱粉蛋白抗體治療之阿茲海默氏症病人，若臨床懷疑AIS時，需謹慎評估是否要進行IVT，也須考慮其症狀是否有可能是抗體引起之腦水腫的局部神經學症狀 (ARIA-E)。

### 7.4 未破裂之腦動脈瘤 (Unruptured cerebral aneurysm)

未破裂之顱內血管瘤一般來說被視為IVT的相對禁忌症，而2019年美國的急性中風處置指引中，對於患有超過10 mm的顱內血管瘤的病人，並不建議給予IVT<sup>32</sup>。過去針對此議題之討論僅有小規模的回溯性世代研究，在這些報告之案例中，幾乎沒有病人因為施打IVT而發生腦動脈瘤破裂之出血狀況；但其中納入較大動脈瘤 (大於10 mm) 的個案數極低<sup>126</sup>。2021年一篇較大型的前瞻性世代研究<sup>126</sup>，納

入132位病人一共155顆未破裂動脈瘤 (141顆囊狀動脈瘤、14顆梭狀動脈瘤、10%為大於10 mm之大型動脈瘤)，8.3%的病人接受IVT後發生sICH，其中只有3位病人 (2.3%) 發生動脈瘤破裂相關之致死性ICH，此三位病人皆罹患基底動脈大型梭狀動脈瘤，動脈瘤破裂時間皆在IVT 24小時以後，且在治療後繼續使用抗凝藥物。因此，對於患有未破裂之腦動脈瘤之病人，除非其類型屬於基底動脈大型梭狀動脈瘤，否則一般情況下仍可考慮進行IVT，但最好避免繼續使用抗凝藥物。

### 7.5 顱內腫瘤 (Intracranial Tumor)

在1995年的NINDS臨床試驗中，顱內腫瘤為一排除條件，可能是因為擔憂顱內腫瘤的存在會增加IVT後顱內出血的風險。顱內腫瘤可進一步分為腦實質腫瘤 (parenchymal tumor, intra-axial intracranial tumor) 或顱內腦外腫瘤 (extra-axial intracranial tumor)。到目前為止，在此類病人進行IVT的報告多為個案報告、系列報告或病例對照研究。以下針對三篇較為大型的研究進行整理。

一篇發表於2015年的研究，使用2002至2011年美國住院檔案施打IVT的所有病人資料 (n=124,083)，其中共有416位病人有顱內腫瘤的紀錄。相較於無顱內腫瘤的病人，顱內腫瘤病人在IVT後有相近的死亡率 (OR 0.98, 95% CI 0.77-1.26, P=0.918) 及出血率 (OR: 0.94, 95% CI 0.62-1.44, P=0.801)。但顱內腫瘤若為惡性腫瘤，相較於無顱內腫瘤的病人，將有較高的住院死亡率 (OR 2.51, 95% CI 1.66-3.79, P < 0.001) 及較高的腦出血風險 (OR 2.33, 95% CI 1.49-3.65, P < 0.001)。另外，在所有顱內腫瘤的病人中，腦實質腫瘤的患者具有較高的死亡率 (OR 2.51, 95% CI 1.20-5.23, P=0.014)<sup>127</sup>。

2022年發表的綜合性文獻回顧，共羅列23篇涵蓋個案報告、系列報告、病例對照研究及

文獻回顧，共計495位病人（其中416位病人來源為上述2015年文獻）。然而文獻歧異度大，且顱內腫瘤同時涵蓋腦實質腫瘤及顱內腦外腫瘤、惡性與良性腫瘤。但整體上，sICH比例為3.8%，出血風險最高為惡性顱內腫瘤或轉移性顱內腫瘤。其中，腦膜瘤患者並無觀察到任何出血個案。不過，需特別注意的是，此類文獻報告將有明顯的報告偏差（publication bias），因此，解讀時需特別注意<sup>128</sup>。

2023年發表於Neurology的另一篇研究，則使用European Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients (TRISP) 多中心登錄共105位有顱內腫瘤的病人，探討接受IVT後的安全性，其中83位為腦膜瘤、4位為腦下垂體腫瘤、18位為腦實質腫瘤（6位為轉移癌症、3位為WHO grade 2 or 3的星狀膠質瘤、6位為多形性膠質母細胞瘤）。在105位病人中，有29人（28%）接受橋接治療EVT。接受IVT的所有顱內腫瘤病人中，有28人（27%）出現任何一種型態的ICH，其中分別有9%與4%出現sICH與ICH死亡的狀況。由於TRISP登錄案一般病人的sICH比率約莫落在4%到6%，因此顱內腫瘤病人接受IVT後的sICH比例似乎較高。若以不同顱內腫瘤來區分，腦膜瘤患者有7%及4%出現sICH與ICH死亡；腦實質腫瘤中有6%與0%出現sICH與ICH死亡；腦下垂體腫瘤中有50%及25%出現sICH與ICH死亡。腫瘤內出血的比例，則在腦膜瘤較低（1%），腦實質腫瘤比例較高（22%，其中包含一例多形性膠質母細胞瘤病人吻合sICH定義）。而進一步分析則顯示，年紀、性別、心血管因子、施打血栓溶解劑時間、腫瘤大小、殘存腫瘤與否、中風嚴重程度、中風前抗血小板藥物使用與sICH風險無顯著關聯，但也許與出血個案數較少無法呈現統計顯著有關。而在sICH的病人中，56%為IVT橋接EVT治療，顯著高於無sICH的病人（ $P=0.043$ ），但受限於個案數，並非為顯著的獨立預測因子<sup>129</sup>。

由於擔憂ICH的風險，美國治療指引將腦

實質腫瘤（intra-axial intracranial neoplasm）列為不建議進行IVT的情況之一<sup>32</sup>，由於相關文獻欠缺，該建議之證據等級列為C，主要根據專家意見（expert opinion）。而對於顱內腦外腫瘤（Extra-axial intracranial neoplasm），則根據2019年以前的資料，專家意見認為可能可考慮進行IVT（Class IIa; LOE C-EO）。但以目前的文獻資料，顱內腫瘤病人進行IVT可能都需要審慎考慮出血風險，其中對於惡性顱內腫瘤、轉移性顱內腫瘤、腦實質腫瘤、及腦下垂體腫瘤病人，更需詳細解釋出血風險與IVT的利弊，來進行個別化考量。

## 建議與證據等級

7. 共病腦部疾患的急性缺血性腦中風病人接受靜脈血栓溶解治療之建議	COR	LOE
(1) 急性缺血性腦中風合併毛毛樣腦血管症，在評估其利弊及出血風險後，可考慮進行靜脈血栓溶解治療。	IIb	B-NR
(2) CADASIL病人發生急性缺血性腦中風，在評估其利弊及出血風險後，可考慮進行靜脈血栓溶解治療。	IIb	C-LD
(3) 急性缺血性腦中風病人合併已知腦微出血超過10處，靜脈血栓溶解治療可能會帶來較高的腦出血風險，需審慎評估其安全性再考慮是否進行治療。	IIb	B-NR
(4) 腦類澱粉血管症並已知曾發生症狀性腦出血、蜘蛛膜下腔出血、或瀰漫性腦皮質血鐵沈積症的病人，不建議進行靜脈血栓溶解治療。	III	C-EO
(5) 急性缺血性腦中風病人合併已知未破裂或未處理之中小型（小於10 mm）顱內動脈瘤，進行靜脈血栓溶解治療是合理的。	IIa	C-LD

(6) 急性缺血性腦中風病人合併腦實質腫瘤 (intra-axial intracranial neoplasm)，不建議常規進行靜脈血栓溶解治療。	III	C-LD
(7) 急性缺血性腦中風病人合併顱內腦外腫瘤 (extra-axial intracranial neoplasm)，需評估治療效益、腫瘤型態與出血風險，綜合考慮靜脈血栓溶解治療的需求性。	IIb	C-LD

## 8. 靜脈血栓溶解治療在動脈內血栓移除治療時代的角色

根據2019年AHA/ASA急性中風治療指引，對於大動脈阻塞的AIS，符合條件的病人應先接受IVT，同時評估是否進行EVT<sup>32</sup>。然而，由於EVT的治療效果顯著，有許多研究團隊開始探討，當病人直接送至可進行EVT的醫院並確診為大血管阻塞時，是否可以跳過IVT直接進行EVT。過去有許多回溯性研究探討此議題，但受限於回溯性研究的特性，結果未有一致性。

近年陸續有6個隨機分派臨床試驗 (DIRECT-MT, SKIP, DEVT, MR CLEAN-NO IV, SWIFT DIRECT, DIRECT SAFE) 探討針對同時符合IVT以及EVT條件的前循環AIS病人，比較標準橋接治療 (bridging therapy) 與直接進行EVT的效果與安全性。這些試驗的收案標準大同小異，且絕大部分 (5/6) 使用非劣性實驗設計，來驗證直接EVT是否非劣於目前標準的橋接治療。若研究結果達到顯著非劣性，則可考慮省略IVT的步驟。值得強調的是，這些研究都是收錄直接進入全方位腦中風中心 (comprehensive stroke center) 接受治療的病人，意即即使接受IVT，也將於同一個醫院進行EVT，並未有接受IVT後轉院的情形。(六個臨床試驗的內容細節與結果可參閱台灣腦中風學會台灣腦中風學會2023年之急性缺血

中風動脈內血栓移除治療指引更新)。在這些臨床試驗當中，只有兩個來自中國的研究 (DIRECT-MT & DEVT) 達到了預設的非劣性標準<sup>130, 131</sup>。其餘四個來自日本、歐美、亞太地區的研究則未能證明單獨EVT可達到不亞於橋接治療的效果<sup>132-135</sup>。此外，這些研究所設定的非劣性邊界嚴謹度仍有爭議。近期一項整合四個試驗 (DIRECT-MT, SKIP, DEVT, MR CLEAN-NO IV) 的統合分析，採用不同嚴謹度的非劣性邊界再次驗證其非劣性。結果發現，若採用較寬鬆的非劣性邊界，單純EVT之表現並不劣於標準的橋接治療。然而，若使用較嚴格且符合最小臨床重要差距 (minimal clinically important difference) 的非劣性邊界，其非劣性顯著性就會消失<sup>136</sup>。2024年一項包含76個研究、共37,658位病人的統合分析顯示，不管是單獨分析觀察性研究、臨床試驗，或是綜合分析，橋接治療在90天的良好功能預後均優於單獨EVT<sup>137</sup>。

2022年歐洲腦中風學會針對這個議題發布了共識聲明，建議對於直接被送往可進行EVT之醫療院所的前循環AIS病人，若同時符合實施IVT以及EVT的條件，仍應先進行IVT，再接續EVT (建議強度：強；證據等級：中)。而該聲明也強調，EVT不應阻礙IVT的實施，IVT也不應延遲EVT的進行<sup>138</sup>。

因此，針對前循環的AIS，目前的證據並不能支持在符合治療條件的情況下常規性地跳過IVT而直接進行EVT。橋接治療仍為目前臨床上的標準流程。然而，有學者提出在學理上仍然有些次族群因為IVT的效果較差或出血風險較高，有可能可以受惠於單獨EVT治療：包括阻塞的血管屬於非常近端、血栓量非常大，離發作之時間相對久，梗塞體積相對大、術前ASPECTS相對低等等<sup>139</sup>。此外，針對後循環中風，尤其是基底動脈大血管阻塞的個案，完整的橋接治療是否優於直接進行EVT也仍屬未知。這個議題有待未來更多設計更細緻的臨床試驗來解答。

**建議與證據等級：**

8. 預計執行動脈內血栓移除治療的急性缺血性腦中風病人接受靜脈血栓溶解治療之建議	COR	LOE
(1) 即使預計接受動脈內血栓移除治療，病人若符合靜脈血栓溶解治療的條件，仍建議儘速進行靜脈血栓溶解治療。	I	A

**9. 靜脈血栓溶解治療後併發症處置建議與其他照護建議****9.1 靜脈血栓溶解治療後併發症狀性腦出血的處置建議**

關於IVT併發sICH的處置建議，主要根據2018年AHA/ASA的急性中風處置指引<sup>140</sup>及2017年AHA/ASA的IVT後出血性轉化共識<sup>141</sup>兩篇文章。這些建議多基於專家意見和小型病例報告。

由於alteplase缺乏專一性反轉劑，根據其作用機制，可考慮使用抑制纖溶酶（plasmin）作用的藥物，如tranexamic acid及aminocaproic acid，或補充含纖維蛋白原（fibrinogen）的血品，如cryoprecipitate。

Tranexamic acid雖然在手術中、月經、生產後出血等情境中具有良好實證支持<sup>142</sup>，但其在自發性ICH的效用仍存在爭議<sup>143, 144</sup>。關於IVT後併發腦出血的相關實證雖相對不足，僅有少數個案報告<sup>145, 146</sup>，然而由於其價格低廉、獲取方便、可快速輸注、較為安全等優點，仍可以考慮於IVT後出血的病人使用。而 $\epsilon$ -aminocaproic acid在腦出血的實證則更為缺乏<sup>147, 148</sup>，在台灣也較少使用，故不列入本次治療指引討論。

Cryoprecipitate是從新鮮冷凍血漿（fresh-frozen plasma, FFP）中提取的血品，主要含有fibrinogen、第八及第十三凝血因子，以及von

Willebrand因子。這些成分可補充消耗的纖維蛋白（fibrin）並啟動內源性凝血途徑<sup>149</sup>。雖然最適輸注劑量仍缺乏實證，但多數醫院血庫以10-12單位製成一包。一項針對多發性創傷病人的研究估計，平均輸注8.7單位可使纖維蛋白原上升 $55 \pm 24$  mg/dL<sup>150</sup>。

關於IVT後fibrinogen低下對出血的影響，可參考一篇義大利多中心前瞻性、觀察性研究。該研究納入1,678位接受IVT的病人，並將fibrinogen低下定義為濃度減少50%或低於200 mg/dL。結果發現在起始fibrinogen濃度相近的情況下，發生sICH及重大出血事件的病人，IVT後2小時的fibrinogen消耗的比例顯著較高，且為獨立的預測因素（sICH：OR 1.55, 95% CI 1.04-2.32；重大出血事件：OR 1.36, 95% CI 1.03-1.8）<sup>151</sup>。值得注意的是，fibrinogen是一種急性期反應蛋白，在急性中風的情況下測得的濃度應謹慎解讀；低濃度結果可信，但正常值可能會具誤導性。目前對於無出血的IVT病人是否需要常規監測並校正fibrinogen仍未被廣泛討論，但指引中建議，若IVT後出血，經輸注cryoprecipitate，若fibrinogen濃度仍低於200 mg/dL，可再輸注10單位的cryoprecipitate<sup>140</sup>。Cryoprecipitate的缺點包括缺乏病原體去活化處理、有輸血相關肺損傷的風險以及需要從-20°C的儲存溫度解凍，導致取得溶液時會有延遲。一篇IVT併發出血需反轉劑的病例系列研究發現，相較於tranexamic acid，cryoprecipitate實際輸注到病人體內的時間可能延遲約兩小時<sup>146</sup>。

在短時間無法取得cryoprecipitate的情況下，FFP或為不得已之替代選項。然而由於其fibrinogen含量相對較低，且需緩慢輸注以預防容積過載，臨床實用性較低。除非患者凝血因子異常，如IVT前曾使用warfarin導致INR異常，才考慮用FFP以校正各項凝血因子。過去僅有一篇早期的英國指引建議於IVT出血後可考慮輸注FFP 12 ml/kg，但僅為專家意見<sup>152</sup>。

除了上述血品，市面上亦有廠商推出纖維蛋白原濃縮物（fibrinogen concentrate），該產

品從人類混合血漿進行純化和凍乾，每份約含900-1,300毫克fibrinogen，需使用時可用生理食鹽水復溶後再輸注。近年有幾篇病例系列報告顯示，使用fibrinogen concentrate於IVT後出血患者，可迅速校正血中fibrinogen濃度，且無嚴重的輸注反應或血栓事件發生<sup>153-155</sup>。惟台灣目前尚無廣泛使用fibrinogen concentrate於IVT併發sICH之經驗，未來還有待更多實證。

除了輸注藥物及血品外，其餘的支持性療法也相當重要，包括監控血壓、監測顱內壓及腦部灌注壓、控制體溫及血糖等，這些部分可參考2023年台灣腦中風學會自發性腦出血治療指引。

表9.1為施打血栓溶解劑後併發症狀性顱內出血的處置建議表。

## 9.2 施打血栓溶解劑併發口腔血管性水腫 (angioedema) 的處置建議

血管性水腫 (angioedema) 為局限性、非凹陷性 (non-pitting) 的皮下組織或黏膜組織水腫，可能影響嘴唇、臉部、頸部、四肢、口腔、喉頭和腸道等位置。當水腫影響口腔、舌頭及咽喉部位時，可能造成呼吸道阻塞而危及性命<sup>156</sup>。在接受alteplase治療的病人中，口腔血管性水腫的發生率約為0.2-7.9%<sup>157</sup>。典型表現為輕度半側面部及唇舌腫脹，且常發

生在缺血性腦中風的對側，通常會在24小時內自行消退<sup>158</sup>。目前alteplase引起血管性水腫的確切機轉尚未完全釐清，但研究顯示與補體途徑的活化<sup>159</sup>以及組織胺 (histamine)、緩激肽 (bradykinin) 等介質相關<sup>160</sup>。使用血管收縮素轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI) 的病人產生血管性水腫會增加3-4倍的風險<sup>161, 162</sup>。島葉 (insula) 中風的患者 (尤其是右側) 較易發生此併發症，推測可能與該區域中風導致的自律神經失調，以及其解剖位置較接近控制臉部及舌部的腦區有關<sup>163</sup>。

臨床上遭遇alteplase引起的口腔血管性水腫，應立即停止alteplase輸注並評估呼吸道狀態。若水腫局限於舌尖或嘴唇，可以先採取保守性治療。但若水腫影響鼻咽、軟顎、口腔底部或喉咽部，且於三十分鐘內快速惡化，則須考慮氣道保護措施。依據2018 AHA/ASA急性中風處置指引建議，可優先考慮清醒下內視鏡導引插管 (awake fiberoptic intubation)，但須注意器械進入鼻腔時造成黏膜大量出血的風險。少數情況下會需要緊急環甲膜切開術 (cricothyrotomy)，執行時同樣需要注意傷口出血風險。

在藥物方面，一線藥物可使用靜脈注射類固醇 (如methylprednisolone)、抗組織胺劑 (如diphenhydramine、famotidine等)。若水

表9.1 施打血栓溶解劑後併發症狀性腦出血的處置建議表

立即停止靜脈血栓溶解劑輸注
抽血：至少包含CBC, PT (INR), aPTT, fibrinogen
備血：確認血型及交叉試驗 (cross-typing)
Tranexamic acid 1,000 mg (10分鐘內輸注完畢)
Cryoprecipitate 10-12 Unit (10-30分鐘內輸注完畢)，若fibrinogen濃度仍低於200 mg/dL，可再輸注10-12單位的cryoprecipitate
照會神經外科醫師
若臨床持續惡化可考慮追蹤腦部無造影電腦斷層
支持性療法：控制血壓、體溫、血糖、監測顱內壓及腦部灌注壓等

腫持續惡化可考慮皮下注射0.3 ml或霧化器吸入0.5 ml epinephrine (0.1%)。此外，兩種治療遺傳性血管性水腫 (hereditary angioedema, HAE) 的藥物Icatibant (Firazyr®，一種選擇性bradykinin B2受體拮抗劑) 及C1 esterase inhibitor (Berinert®) 在國外亦有文獻報導成功治療alteplase引起之angioedema<sup>164, 165</sup>。然而，台灣衛福部僅核准這些藥物用於HAE的急性發作，且多數醫院未常備此藥物，故僅考慮用於上述治療皆無效時。

圖9.1呈現施打血栓溶解劑併發口腔血管性水腫 (angioedema) 之處置建議流程圖。

### 9.3 施打靜脈血栓溶解治療後血壓控制建議

根據2018 AHA/ASA急性中風處置指引建議<sup>140</sup>，IVT之血壓控制應參照alteplase臨床試驗設計，治療前需控制在185/110 mmHg以下，治療後則需維持在180/105 mmHg以下。2021年歐

洲中風治療指引僅建議治療前需降壓至185/110 mmHg以下<sup>46</sup>。

一篇涵蓋56,513名病人的觀察性研究統合分析顯示，較高的治療前收縮壓與較高的治療後收縮壓，皆與症狀性腦出血風險增加相關 (治療前收縮壓每升高10 mmHg，sICH：OR 1.08, 95% CI 1.01-1.16；治療後收縮壓每升高10 mmHg，sICH：OR 1.13, 95% CI 1.01-1.25)。較高的收縮壓亦可能導致有較差的三個月功能預後 [治療前血壓每升高10 mmHg，三個月良好功能預後 (mRS 0-2分)：OR 0.91, 95% CI 0.84-0.98；治療後血壓每升高10 mmHg，三個月良好功能預後：OR 0.70, 95% CI 0.57-0.87]<sup>166</sup>。

多項觀察性研究與臨床試驗次族群分析也顯示，IVT後過高的平均血壓或血壓波動可能增加ICH風險或導致預後不佳<sup>167-174</sup>。但更積極的降壓是否可帶來更大的好處，目前最具代表性的臨床試驗為ENCHANTED試驗。ENCHANTED試驗為一個雙臂設計的跨國第三

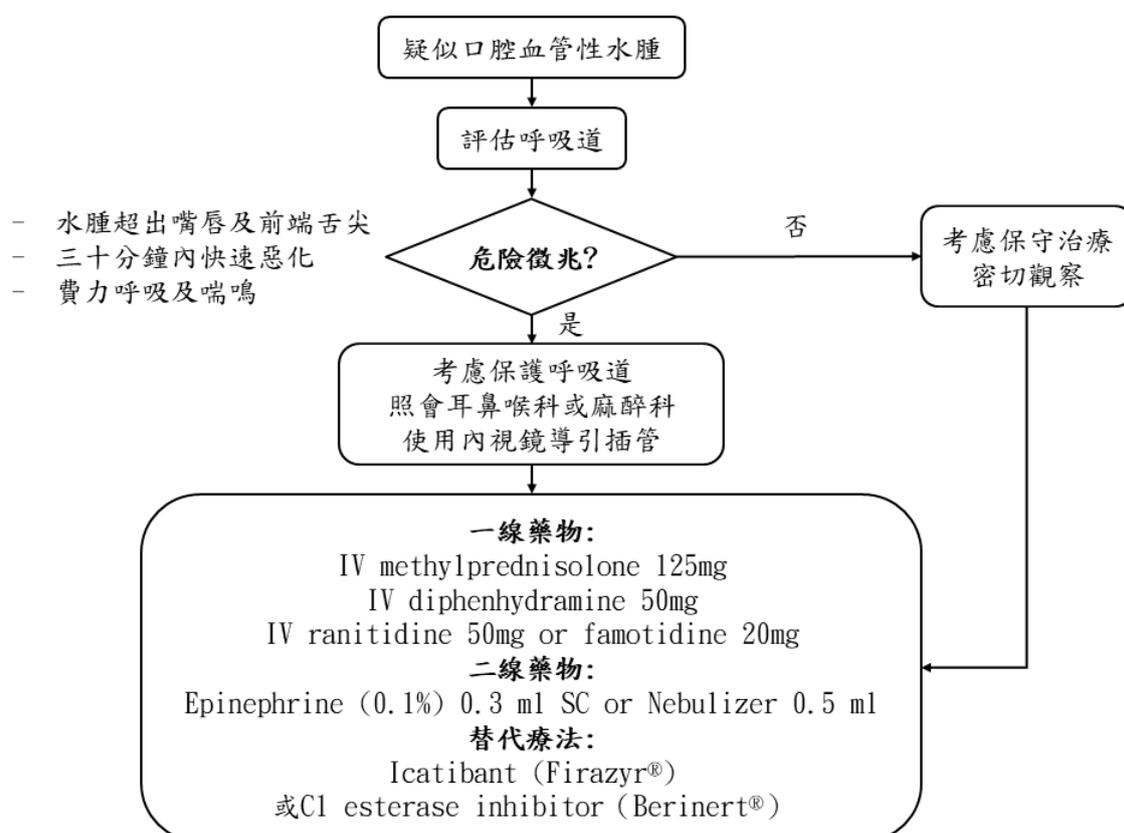


圖9.1 施打血栓溶解劑併發口腔血管性水腫 (angioedema) 時之處置建議流程圖

期臨床試驗，一臂比較高低劑量的alteplase，一臂比較血壓控制。該試驗於2019年發表血壓控制研究結果，納入2,196位收縮壓 $\geq 150$  mmHg且接受IVT的病人，隨機分配為積極控壓組（1,081人，目標收縮壓130-140 mmHg）及一般控壓組（1,115人，目標收縮壓 $< 180$  mmHg）。結果顯示積極降壓組可顯著降低ICH風險（14.8% vs. 18.7%，OR: 0.75, 95% CI 0.60-0.94,  $P=0.0137$ ），各類定義之sICH發生率亦較低（未達統計顯著性），但未能改善病人90天功能預後（mRS分布, OR 1.01, 95% CI 0.87-1.17,  $P=0.8702$ ）<sup>175</sup>。

ENCHANTED試驗之事後分析評估三項血壓指標（24小時內平均收縮壓、收縮壓變異度、首小時收縮壓下降幅度）與預後關係，發現較低的平均收縮壓與較小的血壓變異度與較佳功能預後相關。每降低10 mmHg收縮壓，不良預後機率降低約20%，即使收縮壓降至110-120 mmHg仍顯示較佳預後。血壓變異度越大與ICH風險增加相關（OR 1.22, 95% CI: 1.08-1.37,  $P=0.002$ ），而首小時血壓下降幅度與預後無顯著相關<sup>176</sup>。

針對不同中風型態，ENCHANTED試驗也有相關次族群分析。一篇針對腔隙性中風（lacunar infarction）的次族群分析顯示，是否為腔隙性中風不影響研究結論<sup>177</sup>。然而，針對嚴重腦中風病人（定義為影像確認大血管栓塞或動脈硬化、接受EVT或NIHSS $> 10$ ）的次族群分析則顯示，積極控制血壓組雖可顯著降低ICH風險（OR 0.63, 95% CI 0.43-0.92,  $P=0.016$ ），但死亡率可能顯著提高（OR 1.52, 95% CI 1.09-2.13,  $P=0.014$ ）<sup>178</sup>。

### 建議與證據等級：

9.3 靜脈血栓溶解治療後血壓控制之建議	COR	LOE
(1) 靜脈血栓溶解治療後，應遵循現行治療指引，將治療後血壓維持在180/105 mmHg以下。	I	B-NR

## 9.4 靜脈血栓溶解治療後早期抗血小板藥物使用

過去由於缺乏充分的安全性與療效研究數據，治療指引建議避免在alteplase治療24小時內使用肝素或抗血小板藥物，以降低出血風險。然而，從藥物動力學特性分析，alteplase的初始半衰期約4-5分鐘，終末半衰期約72分鐘；於60分鐘輸注結束後10分鐘內，約八成藥物即被代謝。在開始輸注後3-4小時，血漿濃度已降至纖維蛋白溶解作用可忽略的程度，此時至24小時間可能出現抗血栓能力的空窗期。

在臨床實務中，部分情況可能需要提前使用抗血小板藥物，如IVT後出現早期神經學惡化、進行EVT時遭遇動脈狹窄處持續再阻塞，或EVT同時進行頭頸部支架置放後等情形。本章節旨在針對IVT後早期進行靜脈注射及口服抗血小板藥物之使用，以及IVT合併EVT後進行早期抗血小板藥物使用等臨床情境進行文獻回顧，並提供臨床建議。

### 9.4.1 IVT後進行早期靜脈注射抗血小板藥物的臨床實證

靜脈注射抗血小板製劑包含aspirin及glycoprotein IIb/IIIa阻斷劑，後者包括eptifibatide、abciximab及tirofiban。此類藥物可於數分鐘內發揮作用，其中aspirin與abciximab因具不可逆性結合特性，需數天時間方能恢復血小板功能；而eptifibatide與tirofiban為可逆性結合，血小板功能可於數小時內恢復。<sup>179, 180</sup>

關於靜脈注射aspirin，2012年發表的ARTIS試驗為一隨機開放標記研究，原計畫收案800人，但在收案642人時因安全考量提前終止。該試驗比較alteplase後90分鐘內靜脈注射aspirin 300 mg與標準治療（24小時後口服aspirin）之效果。結果顯示三個月良好功能預後（mRS 0-2分）無顯著差異（aOR 0.91, 95% CI 0.66-1.26,  $P=0.58$ ），但治療組出現較高的sICH（4.3% vs. 1.6%，絕對差異2.8%，95% CI

0.2-5.4,  $P=0.04$ )<sup>181</sup>。

針對eptifibatide的研究方面，2008年發表的CLEAR試驗採用隨機雙盲設計，比較低劑量alteplase (0.3或0.45 mg/kg) 加上eptifibatide (75 ug/kg) 的聯合治療，與標準劑量alteplase (0.9 mg/kg) 的標準治療。結果顯示聯合治療組69名病人中僅有1例 (1.4%) 出現sICH，而對照組25名病人中則有2例 (8.0%) 出現此併發症<sup>182</sup>。後續2013年的CLEAR-ER試驗同樣採用雙盲隨機分派設計，比較中等劑量alteplase (0.6 mg/kg) 加上eptifibatide (135 mcg/kg bolus後續以0.75 mcg/kg/min持續輸注2小時) 的聯合治療，與標準劑量alteplase (0.9 mg/kg) 的治療效果。安全性分析顯示，聯合治療組的sICH發生率為2%，明顯低於標準治療組的12% (OR 0.15, 95% CI 0.01-1.40,  $P=0.053$ )。在療效方面，中風後90天達到優良功能預後 (mRS 0-1分) 或回復至基準值的比例，聯合治療組為49.5%，高於標準治療組的36.0%，但統計學上未達顯著差異 (aOR 1.38, 95% CI 0.51-3.76,  $P=0.52$ )<sup>183</sup>。

2024年發表於NEJM的MOST (Multi-arm Optimization of Stroke Thrombolysis) 試驗，為第三期隨機分配臨床試驗，比較IVT合併argatroban (抗凝血劑) 或eptifibatide的療效與安全性。該研究共納入514位病人，分別接受argatroban (59人)、eptifibatide (227人) 或安慰劑 (228人) 治療。所有病人均在症狀發生3小時內接受IVT (70%使用alteplase, 30%使用tenecteplase)，其中44% (225人) 接受EVT治療。研究發現，90天後的療效評估 (以效用加權的mRS評分，分數0-10分，分數越高預後越佳) 顯示：argatroban組為 $5.2 \pm 3.7$ 分，eptifibatide組為 $6.3 \pm 3.2$ 分，安慰劑組為 $6.8 \pm 3.0$ 分。與安慰劑相比，argatroban和eptifibatide的後驗機率分別僅為0.002和0.041。安全性分析顯示，三組的sICH發生率相近 (argatroban 4%、eptifibatide 3%、安慰劑2%)，但90天死亡率在argatroban組 (24%) 和eptifibatide組 (12%)

均高於安慰劑組 (8%)<sup>184</sup>。基於這項大型臨床試驗的結果，目前並不建議在IVT後常規合併eptifibatide治療。

關於tirofiban用於接受IVT後病人的臨床研究，最早可追溯至2003年Seitz等人的回顧性研究，比較低劑量alteplase合併tirofiban、標準劑量alteplase及對照組的治療成效。研究顯示合併治療組和alteplase組相較於對照組均呈現顯著改善，且兩個治療組的死亡率相近<sup>185</sup>。Li等人於2016年的回顧性研究比較標準劑量alteplase後立即合併使用tirofiban與單用alteplase的效果。結果顯示合併治療組的出血及死亡風險與對照組相近，但具有較低的再阻塞率及較佳的神經功能預後<sup>186</sup>。Wu等人於2019年回顧ANGEL登錄研究中接受alteplase後出現早期神經學惡化 (early neurological deterioration, 定義為24小時內NIHSS總分增加4分或單項增加兩分) 的病人分析結果顯示，合併tirofiban治療並未增加出血風險及死亡率，且具有較佳的預後表現。次族群分析發現，越早使用tirofiban的病人預後越佳<sup>187</sup>。在隨機分派研究方面，2019年Liu等人依據給予tirofiban的時間點將病人分為四組。研究結果顯示，越早使用tirofiban的組別療效越好，且各組間的不良事件發生率無顯著差異<sup>188</sup>。2022年Zhang等人研究發現，對於施打alteplase後24小時內出現早期神經學惡化的病人，使用tirofiban相較於口服抗血小板治療能帶來更好的功能預後，且不會增加出血併發症的風險<sup>189</sup>。最新且較大型的研究為2023年發表的RESCUE BT 2試驗，針對非中大型血管阻塞之中風病人進行研究。該試驗納入606位NIHSS  $\geq 5$  且至少一個於NIHSS肢體評估分數  $\geq 2$  的病人，同時符合下列任一條件：發作在24小時內但無法接受alteplase或EVT者；發作後24-96小時內且最近24小時內有早期神經學惡化 (定義為NIHSS分數增加  $\geq 2$ )；接受alteplase後24小時內出現早期神經學惡化 (定義為NIHSS分數增加  $\geq 4$ )；或接受alteplase後4-24小時內無進步 (定義為NIHSS分數減少  $< 2$ )。研究將病人隨機分派至

tirofiban組或口服aspirin組。結果顯示，tirofiban組在主要療效指標上表現較佳。雖然死亡率無顯著差異，但sICH發生率較高。然而，值得注意的是，第三、四項收錄條件的病人僅占研究總人數的8%及5%。次族群分析顯示，147位接受IVT的病人在主要療效指標上雖傾向支持tirofiban治療，但未達統計顯著差異（RR 1.39, 95% CI 0.82-2.35）<sup>190</sup>。關於Tirofiban的以上研究細節整理於表9.2。

針對abciximab，目前僅有一篇2003年的前導實驗（5人）<sup>191</sup>以及一篇2010年的小型的觀察性研究（13人）<sup>192</sup>，報告半劑量的alteplase（0.45 mg/kg）合併abciximab使用，其sICH比率各為0人及1人，並觀察到部分的臨床症狀改善。其效用及安全性仍需更大型的研究確立。

### 建議與證據等級：

9.4.1 靜脈血栓溶解治療後早期靜脈注射抗血小板藥物之建議	COR	LOE
(1) 接受靜脈血栓溶解治療病人，不建議合併使用靜脈注射aspirin或eptifibatide。	III	B-R
(2) 接受靜脈血栓溶解治療病人，若於24小時內產生神經學惡化，在排除腦出血及大血管栓塞後，靜脈施打tirofiban也許是合理的治療考量。	IIb	B-NR

### 9.4.2 IVT後橋接EVT治療病人使用抗血小板藥物的實證

在進行EVT的過程中，若遭遇需要緊急支架置放或處理嚴重血管狹窄的情況，臨床實務上經常需要使用靜脈抗血小板製劑作為救援手段，於術後也可能早期即有使用口服雙抗血小板藥物治療的需求。目前針對IVT橋接EVT治療患者早期使用抗血小板藥物的研究資料相對有限，且多為次族群分析。

關於口服抗血小板藥物，其作用時間和效

果受多種因素影響，包括劑量、製劑技術及劑型（如速釋錠、腸溶錠）等。一般而言，速釋錠型的aspirin和clopidogrel約在服用後2–4小時開始發揮抗血小板效果。因此，對於先前未使用抗血小板藥物的病人而言，在IVT後服用口服抗血小板藥物時，其藥效開始時間可能已超過IVT的主要作用期。另一方面，原本使用口服抗血小板藥物的病人若發生AIS，雖可能增加sICH的風險，但研究顯示並不影響功能預後及死亡率，因此不構成IVT的禁忌症<sup>193</sup>。過去有許多研究探討IVT後24小時內使用口服抗血小板藥物，皆顯示早期使用口服抗血小板藥物（無論是單抗或是雙抗治療）並不會顯著上升ICH、死亡率等安全指標<sup>194-200</sup>。

針對IVT橋接EVT治療病人使用口服抗血小板藥物，一篇2016年發表的韓國登錄性研究中，共收錄712位接受IVT或EVT的病人，其中243位（34%）僅接受IVT、240位（34%）同時接受IVT和EVT。研究將病人分為24小時內使用口服抗血小板藥物（含單線或雙線）或抗凝血藥物（含靜脈或口服）的早期治療組（456位）及24小時後才使用的標準治療組（256位）。研究結果顯示早期治療組具有較低的出血性轉化率（26.8% vs. 34.4%,  $P=0.04$ ）及較高的良好功能預後（mRS 0-2分）之比例（56.5% vs. 47.2%,  $P=0.02$ ），且不會增加sICH的風險（3.3% vs. 3.1%,  $P=1.00$ ）<sup>201</sup>。

一篇2025年的日本多中心登錄研究收錄164位因動脈粥狀硬化性大血管阻塞而接受IVT及EVT的病人。研究比較早期使用（術前或術中）與延後使用/不使用口服抗血小板藥物兩組，經傾向性評分匹配後發現，兩組在所有出血事件（14% vs. 22%,  $P=0.359$ ）、任何ICH（8% vs. 14%,  $P=0.711$ ）、sICH（3% vs. 8%,  $P=0.615$ ）和死亡率（3% vs. 3%,  $P=1.000$ ）等方面均無顯著統計學上差異<sup>202</sup>。

針對IVT橋接EVT治療病人使用靜脈注射抗血小板藥物，2020年Huo等人回顧ANGEL登錄研究中207位合併IVT及EVT病人的資料，

表9.2 施打靜脈血栓溶解劑後合併tirofiban治療的相關研究整理

年份	作者/研究名稱	收案條件	分組與人數	療效	安全性
回顧性研究					
2003	Seitz <i>et al.</i>	IVT後24小時內	A: Tirofiban + alteplase (low dose) (n=37), B: alteplase (standard dose) (n=119), C: control (no IVT) (n=41)	90天mRS 0-2: A 63% ( $P < 0.05$ ), B 55% ( $P < 0.05$ ) vs. C 16% (reference)	Mortality: A 8%, B 5%; sICH: A 3%, B 3%, C 5% 統計無顯著差異
2016	Li <i>et al.</i>	IVT後24小時內	Tirofiban + alteplase (n=41) vs. alteplase (n=41)	24小時再阻塞: 2.4% vs. 22.0%, $P=0.025$ 90天mRS 0-1: 70.7% vs. 46.2%, $P=0.026$	Mortality, sICH, any ICH 統計無顯著差異
2019	Wu <i>et al.</i> / ANGEL study	IVT後24小時內 發生END	Tirofiban + alteplase (n=121) vs. alteplase (n=66)	90天mRS 0-1: aOR 0.77, 95% CI 0.19-2.27, $P=0.87$ 90天mRS 0-2: aOR 2.24, 95% CI 1.16-3.94, $P=0.027$	Mortality: aOR 1.13, 95% CI 0.45-4.25, $P=0.512$ ; sICH: aOR 1.05, 95% CI 0.088-11.02, $P=1.000$
臨床隨機分派試驗					
2019	Liu <i>et al.</i>	IVT後24小時內	每組各60人; A: 2小時內給予 tirofiban, B: 2-12小時給予, C: 12-24小時給予, D: 對照組	7天NIHSS進步: A 78.9%, B 70%, C 55%, D 49.2%; 90天mRS 0-2: A 78.9%, B 83.3%, C 80% vs. D 61.9% ( $P=0.042$ , 0.008, 0.027)	Mortality: all 0%; sICH: A 1.8%, B 0%, C 0%, D 1.8% 統計無顯著差異
2022	Zhang <i>et al.</i>	IVT後24小時內 發生END	tirofiban (n=59) vs. oral AP (n=14)	7天mRS 0-2: 35.6% vs. 0% ( $P < 0.001$ ) 90天mRS 0-2: 62.7% vs. 0% ( $P=0.002$ )	Mortality: 0% vs. 0%; sICH: 3.39% vs. 0% ( $P=0.485$ )
2023	Zi <i>et al.</i> / RESCUE BT2 trial	AIS 且無大或 中型血管阻塞	tirofiban (n=303) vs. aspirin (n=303)	90天mRS 0-1: 29.1% vs. 22.2%, RR: 1.26, 95% CI 1.04-1.53, $P=0.02$	Mortality: 3.8% vs. 2.6%, $P=0.12$ ; sICH: 1% vs. 0%, $P=0.03$

比較使用tirofiban救援組（55人）及未使用組（152人）。研究結果顯示tirofiban組在療效（包括血管再通率、三個月良好功能預後）及安全性（包括sICH、任何ICH、遠端栓塞）方面皆無統計顯著差異，且死亡率顯著較低（aHR 0.28, 95%CI 0.08-0.94,  $P=0.03$ ）<sup>203</sup>。

2021年一篇多中心回顧性研究納入88位IVT合併EVT病人，且於24小時內使用口服或靜脈抗血小板藥物及抗凝血藥物各式組合，發現84位病人是因為支架置放而使用，其最終打通率為90%，sICH為8%，和同時期的對照組比較均無顯著差異<sup>204</sup>。

2023年一篇英國的回顧性研究收納102位接受EVT合併緊急支架置放的病人（其中75%同時接受IVT），將其分為術中是否靜脈注射aspirin 500 mg兩組，且均於24小時後開始口服雙重抗血小板藥物治療。研究結果顯示，術中注射aspirin組具有較佳的NIHSS改善程度（中位數[IQR]：8 [1,16] vs. 3 [-9, 8],  $P=0.003$ ）。此外，在sICH（4% vs. 17%）、良好功能預後比率（51% vs. 36%）及死亡率（20% vs. 23%）等指標上，治療組均呈現較佳趨勢，惟均未達統計顯著差異。接受IVT的次族群分析結果亦與整體族群呈現一致的趨勢<sup>205</sup>。

## 建議與證據等級：

9.4.2 靜脈血栓溶解治療橋接動脈內血栓移除治療病人早期使用抗血小板藥物之建議	COR	LOE
(1) 接受靜脈血栓溶解治療的病人橋接動脈內血栓移除治療，若有臨床情境需要（如動脈狹窄再阻塞或支架置放等），可考慮早期使用抗血小板藥物。	IIa	B-NR

## 10. 新型血栓溶解劑Tenecteplase (TNK)之實證

Alteplase自1996年FDA核准用於缺血性腦中風以來，已有近30年的歷史，其有效性已獲得國際間之各大學會與治療指引的認可，並被廣泛使用。然而，alteplase半衰期較短，製備過程繁複，給藥需分為10% IV bolus與90%一小時輸注，也需特定的輸注管線與微量針筒幫浦、需多次與患者接觸，且容易造成轉送與治療的延誤。Tenecteplase (TNK)是基於alteplase基因工程改造後的三代血栓溶解劑（見表10.1），其半衰期為alteplase的五倍，製備簡單且僅需單次靜脈注射（intravenous bolus）給藥。此外，TNK相較於alteplase具有更高的纖維蛋白親和力，較不會消耗fibrinogen，也較不易受到PAI-1（plasminogen activator inhibitor type-1）的抑制，因此具有更持久的血栓溶解效果，且出血風險可能較低<sup>206</sup>。在COVID-19疫情期間，許多國家紛紛將TNK作為血栓溶解治療的首選，以減少接觸傳染風險，降低醫療設備與人力資源的消耗，並提升醫療系統的運行效率<sup>207</sup>。此外，2022-2023年發表的三期臨床試驗（AcT, TRACE-2, ATTEST-2）顯示TNK在治療缺血性腦中風的效果不劣於alteplase<sup>208-210</sup>。因此，TNK於2024年二月獲得歐洲藥品管理局（EMA）核准以0.25 mg/kg劑量用於治療缺血性腦中風。

過去，TNK用於治療AMI的建議劑量為0.5 mg/kg。然而，在AIS的治療方面，二期與三期臨床試驗結果顯示TNK 0.5 mg/kg或0.4 mg/kg之ICH風險皆高於0.25 mg/kg<sup>211-216</sup>（見表10.2）。此外，因安全性提早終止的NORTEST-2試驗發現TNK 0.4 mg/kg相較於alteplase 0.9 mg/kg具有較差的功能預後與較高的死亡風險<sup>212</sup>。TAAIS試驗亦顯示TNK 0.25 mg/kg之治療功能預後表現更佳<sup>214</sup>。後續統合分析中也進一步證實，TNK 0.25 mg/kg相較於其他劑量或藥物（如TNK 0.1、0.32、0.4 mg/kg及Alteplase 0.9 mg/kg），在功能預後（包含mRS 0-1及mRS 0-2分）表現上更為優越，且死亡風險更低，雖然sICH風險以TNK 0.1 mg/kg最低（TNK 0.25 mg/

表10.1 Tenecteplase與alteplase之比較

	Tenecteplase栓體溶	Alteplase栓體舒
半衰期	17-24分鐘	4-6分鐘
Fibrinogen消耗	+	+++
被PAI-1抑制	+	+++
缺血性腦中風核准	EMA 2024	FDA 1996; EMA 2002220; TFDA 2002
核准劑量	0.25 mg/kg	0.9 mg/kg

表10.2 使用Tenecteplase (0.4 mg/kg) 之主要臨床試驗整理

研究	NORTEST <sup>211</sup>	NORTEST-2 <sup>212</sup>	EXTEND-IA TNK part 2 <sup>216</sup>
年份, 臨床試驗期別	2019; III	2022, III	2020, II
人數	1100	204	300
介入組	TNK 0.4 mg/kg	TNK 0.4 mg/kg	TNK 0.4 mg/kg
對照組	Alteplase 0.9 mg/kg	Alteplase 0.9 mg/kg	TNK 0.25 mg/kg
年齡; NIHSS	70; 4	70; 11	73; 17
Onset-to-needle	115 min	95 min	132 min
早期再通率	N/A	N/A	19.3% vs. 19.3%, $P=0.89$
mRS 0-1	64% vs. 63%	32% vs. 51%, OR 0.45 (0.25-0.80) *	49% vs. 49%
sICH	3% vs. 2%	6% vs. 1%, $P=0.061$ any ICH: 21% vs. 7%, OR 3.68 (1.49-9.11) *	4.7% vs. 1.3%, $P=0.12$
死亡率	5% vs. 5%	16% vs. 5%, OR 3.56 (1.24-10.21) *	17% vs. 15%
備註		因較高出血與死亡率, 試驗提早中止	

\*統計顯著性  $P < 0.05$

kg次之、Alteplase第三)，但TNK 0.25 mg/kg仍展現了最佳的風險效益比<sup>217, 218</sup>。因此，目前各指引與EMA皆建議以TNK 0.25 mg/kg（最高劑量：25 mg）為AIS的標準治療劑量<sup>32, 105, 219</sup>。

### 10.1 發病4.5小時內之急性缺血性腦中風使用Tenecteplase治療之實證

AIS發病4.5小時內比較TNK 0.25 mg/kg與alteplase 0.9 mg/kg的臨床試驗列於表10-3中。其中，二期試驗主要以再灌流與再通為主要研究終點。EXTEND-IA TNK（針對大血管阻塞

患者進行IVT橋接EVT）與TASTE-A試驗（在救護車上進行IVT）均顯示，TNK較alteplase顯著增加早期再灌流與血管再通比例<sup>221, 222</sup>。

截至2024年底，共有五項三期試驗顯示TNK在三個月的優良功能預後（mRS 0-1分）結果並不劣於alteplase。除了TASTE之外的試驗皆以NCCT或CTA為主要評估工具，並涵蓋3%-24%大血管阻塞病人，且未限制EVT的啟動，符合現行的AIS治療流程。而TASTE是以CTP評估，並以core < 70 ml、penumbra volume > 15 ml、mismatch ratio > 1.8作為篩選條件，其中32%為大血管阻塞病人但並未進行EVT。

表10.3 比較Tenecteplase (0.25 mg/kg) 與alteplase (0.9 mg/kg) 用於急性缺血性腦中風發病4.5小時內之臨床試驗整理

研究名稱	年份/臨床試驗期別	n	Age; NIHSS	Onset-to-needle time	主要結果 (TNK 0.25 vs. Alteplase 0.9 mg/kg)
ATTEST <sup>232</sup>	2015, II	96	71; 12	190 min	24-48 hr再灌注改善無差異 (68% vs. 68%)
EXTEND-IA TNK <sup>222</sup>	2018, II	202	70; 17	130 min	大血管阻塞橋接治療早期再灌注/再通率較高* (22% vs. 10%)
TASTE-A <sup>233</sup>	2022, II	104	75; 8	95 min	於救護車上進行血栓溶解治療到院半影區範圍較低* (12 ml vs. 35 ml)
AcT <sup>210</sup>	2022, III	1577	74; 9-10	130 min	mRS 0-1非劣性* (36.9% vs. 34.8%)
TRACE-2 <sup>208</sup>	2023, III	1430	66; 7	179 min	mRS 0-1非劣性* (62% vs. 58%)
ATTEST-2 <sup>209</sup>	2023, III	1776	70; 7	145 min	mRS 0-1非劣性* (44.4% vs. 42.4%)
TASTE <sup>234</sup>	2024, III	680	74; 7	155 min	mRS 0-1非劣性分析ITT不顯著 (57% vs 55%); Per-protocol顯著* (59% vs. 56%)
ORIGINAL <sup>235</sup>	2024, III	1465	65; 6	(<3 h) 53%	mRS 0-1非劣性* (72.7% vs. 70.3%)

\*統計顯著性  $P < 0.05$

該試驗在三個月的優良功能預後於intention-to-treat分析中未達顯著性，而在per protocol分析中則達到TNK不劣於alteplase的顯著結果。

2018年EXTEND-IA TNK二期試驗針對大血管阻塞進行EVT的病人，發現使用TNK進行橋接治療的患者，不僅在早期再灌注或一小時早期再通比例上皆優於alteplase，在三個月的mRS shift也有顯著改善 (OR 1.7, 95%CI 1.0-2.8,  $P=0.04$ )，且具更低的一個月死亡風險 (10% vs. 18%; RR 0.5, 95%CI 0.3-1.0,  $P=0.049$ )。因此2019年AHA/ASA指引中建議大血管阻塞、符合IVT治療條件且計劃進行EVT的AIS病人，可考慮使用alteplase或TNK作為橋接治療 (COR: IIb, LOE: B-R)<sup>32</sup>；在2021年與2023年ESO指引中，進一步建議以TNK作為4.5小時以內之大血管阻塞中風橋接治療的首選方案<sup>105, 219</sup>。

近年包含兩篇RCT (AcT與EXTEND-IA TNK) 與八篇世代研究的統合分析顯示，在大血管阻塞的橋接治療中，TNK相較於alteplase具有更高的血管打通率 (OR 2.02)、較低的死亡率 (OR 0.65)，而mRS 0-2分與sICH比

率則無差異<sup>223</sup>。此外，EXTEND-IA TNK與EXTEND-IA TNK part 2的研究中 (n = 465) 發現TNK在早期再灌注 (aOR 3.73) 與部份再灌注 (aOR 15.63) 皆優於alteplase，特別是在遠端血管 (distal M1/M2, aOR 3.73) 與較小血栓 (aOR 3.93) 的再灌注表現更佳。

在一篇包含11個臨床試驗的統合分析中 (n=7545)，TNK相較於alteplase達到優良功能預後的相對比率較高 (mRS 0-1: RR 1.05, 95% CI 1.01-1.10)，而在sICH與死亡率則無差異<sup>224</sup>。另一篇包含24篇世代研究的統合分析 (n=44,956) 進一步發現，TNK比起alteplase不僅能顯著提高功能預後 (mRS 0-1: OR 1.34; mRS 0-2: OR 1.75) 和早期神經學改善的勝算 (OR 7.61)，還能降低死亡率 (OR 0.44)，但在sICH則無明顯差異<sup>225</sup>。

在臨床試驗中，TNK和alteplase的door-to-needle (DTN) 時間並無顯著差異。然而，在回溯性研究中，TNK較alteplase有顯著更快的DTN時間<sup>226, 227</sup>與door-to-puncture時間<sup>228</sup>。施打TNK比起alteplase可顯著增加DTN時間 ≤ 45

分鐘的勝算 (OR 1.85-3.96) 以及即時轉送 [door-in-door-out (DIDO) 時間 ≤ 90分鐘] 的比例 (37% vs. 14%)。雖然在出院時的功能預後上TNK與alteplase無顯著差異，但使用TNK的患者在醫療費用顯著較低<sup>229, 230</sup>。

另外，統合分析顯示，TNK在不同族群中的效果存在差異。相較於alteplase，TNK在高加索族群能顯著改善功能性預後 (mRS 0-1: RR 1.12; mRS 0-2: RR 1.14)；而在亞洲族群中，TNK較alteplase顯示出更高的完全再灌注率 (RR 1.91, 95% CI 1.30-2.80) 與較佳的風險效益比<sup>218, 231</sup>。在高齡族群 (>80歲)，TNK亦顯示出較低的sICH風險<sup>217</sup>。

## 10.2 發病後4.5-24小時之急缺血性腦中風使用Tenecteplase治療之實證

約有6成的AIS病人在發病4.5小時後才到院。針對晚時間窗 (4.5-24小時) 病人，TNK也進行了一系列的臨床試驗 (表10.4)。TWIST試驗聚焦於睡醒中風 (wake-up stroke) 並納入4.5小時內NIHSS ≥ 3且伴隨肢體無力或失語的病人。與先前WAKE-UP或EXTEND研究案的DWI-FLAIR或CTP mismatch做為影像篩選條件不同，TWIST採用NCCT低密度區小於1/3 MCA的影像條件<sup>236-238</sup>，探索新型血栓溶解治療結合更簡便的影像篩選條件，為廣大晚時間窗的AIS患者提供新的再灌注治療證據。然而，試驗案原先預計收案600人，但因COVID-19疫

表10.4 使用Tenecteplase (0.25 mg/kg) 於發病4.5-24小時之急缺血性腦中風的臨床試驗整理

研究名稱	年份/臨床試驗期別	N	Age; NIHSS	收錄條件	主要結果TNK 0.25 mg/kg vs. 最佳內科治療
TWIST <sup>236</sup>	2023, III	578	72; 6	NIHSS ≥ 3且伴隨肢體無力或失語	mRS 0-1: 45% vs. 38%, $P=0.27$ sICH 3.1% vs. 1.0% Mortality 10% vs. 8%
ROSE-TNK <sup>239</sup>	2023, II	80	62; 7	NIHSS 6-25	mRS 0-1: 52.5% vs. 50%, OR 1.10 (0.41-2.97) Early neurological improvement: 27% vs. 7%, OR 5.00 (1.16-21.50) * sICH: 0% vs. 0% Mortality: 0% vs. 0%
TIMELESS <sup>244</sup>	2024, III	458	72; 12	NIHSS ≥ 5	mRS shift: OR 1.13 (0.82-1.57) mRS 0-2: 32% vs. 27% Mortality 19.7% vs. 18.2%
TRACE III <sup>245</sup>	2024, III	516	67; 11-10	NIHSS 6-25	mRS 0-1: 33% vs. 24%, OR 1.37 (1.04-1.81), $P=0.03$ * mRS 0-2: 43% vs. 33%, Relative rate: 1.31 (1.05-1.63) * sICH: 3% vs. 0.8%, Relative rate: 3.82 (0.82-17.87) Mortality: 13.3% vs. 13.1%
CHABLIS-T II <sup>241</sup>	2025, IIb	224	64; 9	NA	Reperfusion at DSA/ 4-6h CTP & no sICH 24-48h: 32.6% vs. 10.8%, aRR 3.0 (1.6-5.7), $P=0.001$ * mTICI 2b/3: 36% vs. 14%, $P=0.002$ * mRS 0-1: 39.6% vs. 36.3% sICH: 5.4% vs. 4.4%

\*統計顯著性  $P < 0.05$

情導致收案進度緩慢與TNK缺藥問題而提前終止。研究中，大血管阻塞佔TNK與最佳內科治療組30%與37%，但TNK組僅有6%進行EVT（最佳內科治療組為14%），導致兩組在三個月的優良功能預後（mRS 0-1分）比例雖有數值上的差異但未達統計學顯著性<sup>236</sup>。ROSE-TNK研究則針對晚時間窗的患者，採用DWI-FLAIR作為影像篩選條件，評估TNK對比最佳內科治療組之可行性，研究中大血管阻塞患者佔4成，結果顯示TNK和最佳內科治療組在優良功能預後、sICH與死亡率皆無顯著差異，但TNK組有更多患者出現早期神經學進步<sup>239</sup>。

有一系列的晚時間窗的TNK試驗皆以CTP mismatch結合大血管或中型血管阻塞為主要治療對象。TIMELESS為美國與加拿大進行的三期試驗，納入中風前mRS 0-2分、NIHSS  $\geq 5$ 、ICA或M1/M2阻塞，且core體積 $< 70$  ml、mismatch ratio  $\geq 1.8$ 、mismatch體積 $\geq 15$  ml之大血管阻塞中風病人，經隨機分組輸注TNK或安慰劑後，隨即進行EVT<sup>240</sup>。結果顯示，兩組在功能預後、出血或死亡率方面皆無差異，但在次要分析中，24小時影像再灌注比例TNK組較安慰劑組顯著較高（77% vs. 64%）。相比之下，EXTEND-IA TNK試驗則顯示TNK相較於alteplase在功能預後上有顯著進步。值得注意的是，該試驗平均needle-to-puncture時間為43分鐘<sup>222</sup>，而TIMELESS試驗則為15-17分鐘。研究者推測，TNK在在此較短的時間中，可能未能完全發揮血栓溶解之效用，因此導致TNK未優於安慰劑<sup>240</sup>。TRACE III為中國之多中心三期試驗，納入NIHSS 6-25分、ICA與M1之大血管阻塞、但無法進行EVT的病人（最終僅2%接受EVT），並採用與TIMELESS相同之灌注影像條件篩選。結果顯示，TNK相較最佳內科治療組，能顯著提高三個月優良及良好功能預後比例（mRS 0-1與mRS 0-2分），並增加神經學進步與24小時影像再灌注比例，在sICH與死亡風險則無差異。CHABLIS-T II為在中國進行之二期臨床試驗，其中75%的病人為大血管狹窄，

比較TNK及最佳內科治療。由於臨床考量到NIHSS低分之病人接受EVT的ICH風險，僅53%及57%病人進行EVT。最佳內科治療組中，23%的病人接受alteplase治療，另有1.8%使用Urokinase。血栓溶解治療至再灌注影像評估時間為40-60分鐘。結果顯示，TNK 0.25 mg/kg相較於最佳內科治療組顯著增加早期再灌注，且並未增加ICH或死亡風險，但在次要分析顯示優良功能預後（mRS 0-1分）比例並無差異<sup>241</sup>。

儘管4.5-24小時之晚時間窗TNK在統合分析（包含ROSE-TNK、TIMELESS和TWIST試驗）中顯示TNK相較於最佳藥物治療可顯著提升三個月優良功能預後的相對比例（mRS 0-1: RR 1.17, 95% CI 1.01-1.36），且不會增加ICH或死亡風險<sup>242</sup>，但因三個臨床試驗的影像篩選方式各異，臨床應謹慎評估適合的篩選條件。另一篇以進階灌注影像進行選案分組的統合分析（包含TIMELESS與TRACE-III），TNK對比最佳內科治療的優良功能預後的相對比例顯著增加（mRS 0-1: RR 1.29, 95% CI 1.06-1.57），亦不會增加出血或死亡風險<sup>243</sup>。目前仍建議以進階灌注影像作為晚時間窗血栓溶解治療的評估工具。後續研究，如4.5-12小時非大血管阻塞中風的RESILIENT-EXTEND-IV、前循環24小時的ETERNAL-LVO、後循環24小時的POST-ETERNAL與TRACE-5，將進一步提供TNK在晚時間窗中風的臨床證據。

## 建議與證據等級：

10. 使用Tenecteplase作為靜脈血栓溶解治療之建議	COR	LOE
(1) 對於發病4.5小時內且無其他靜脈血栓溶解治療禁忌症，Tenecteplase（0.25 mg/kg，最高劑量25 mg）可作為靜脈血栓溶解治療的選項之一。	I	A
(2) 不建議使用Tenecteplase（0.4 mg/kg）作為急性缺血性腦中風的治療劑量。	III	B-R

## 11. 2025台灣靜脈血栓溶解治療檢核表與特殊狀況之快速查核表

總表三、靜脈血栓溶解治療檢核表

中風症狀發生時間： 年 月 日 時 分 ○不確定
<b>靜脈血栓溶解治療必備條件</b>
<input type="checkbox"/> 臨床懷疑是急性缺血性腦中風 <input type="checkbox"/> 中風發病在4.5小時內 <input type="checkbox"/> 年齡在18歲以上 <input type="checkbox"/> 腦部影像排除顱內出血
在有以下狀況時， <b>不建議</b> 給予靜脈血栓溶解治療
<input type="checkbox"/> 經矯正後血壓持續維持 > 185/110 mmHg <input type="checkbox"/> 經矯正後血糖持續維持 < 50 mg/dL or > 400 mg/dL <input type="checkbox"/> 腦部影像學評估為嚴重中風（電腦斷層>1/3 MCA灌流區之低密度變化） <input type="checkbox"/> 顱內或脊柱手術（*三個月以上顱內或脊柱手術非絕對禁忌症） <input type="checkbox"/> 嚴重性頭部創傷（*三個月以上嚴重性頭部創傷非絕對禁忌症） <input type="checkbox"/> 一個月內中風病史 <input type="checkbox"/> 非創傷性顱內出血病史 <input type="checkbox"/> 已知腦部類澱粉血管症且發生過症狀性腦實質出血、蜘蛛網膜下腔出血或瀰漫性腦皮質血鐵沉積症 <input type="checkbox"/> 腦實質腫瘤 <input type="checkbox"/> 已破裂顱內動脈瘤或大於1公分之未破裂顱內動脈瘤 <input type="checkbox"/> 近21日內腸胃道或泌尿道出血 <input type="checkbox"/> 近14日內曾接受重大手術 <input type="checkbox"/> 近7日內STEMI，且非中風發病時所合併之急性心肌梗塞 <input type="checkbox"/> 活動性內出血 <input type="checkbox"/> 易出血腫瘤 <input type="checkbox"/> 腸胃道惡性腫瘤 <input type="checkbox"/> 急性胰臟炎 <input type="checkbox"/> 已知感染性心內膜炎 <input type="checkbox"/> 嚴重肝病（肝衰竭、肝硬化、肝門脈高壓/食道靜脈曲張、急性肝炎）且凝血功能異常 <input type="checkbox"/> 主動脈瘤 <input type="checkbox"/> 主動脈弓剝離 <input type="checkbox"/> 服用Warfarin且INR > 1.7 <input type="checkbox"/> 血小板數<100,000/mm <sup>3</sup> 、INR > 1.7或aPTT > 40 sec <input type="checkbox"/> 中風發作前24 hr內使用LMWH <input type="checkbox"/> 中風發作前使用Heparin且aPTT >40 sec <input type="checkbox"/> 中風發作前24 hr內使用Xa抑制劑（*24-48小時在特定條件下非絕對禁忌症）

總表四、靜脈血栓溶解治療於特殊情況之快速查核表

在有以下狀況時，可綜合評估病人狀況與給予靜脈血栓溶解治療的利弊，並與病人及家屬進行討論，決定是否給予靜脈血栓溶解治療	
1. 發病或最後正常時間4.5-9小時並符合腦部影像學篩選條件 <sup>註一</sup>	● IIa, B
2. 睡醒時發現中風或發病時間不明的急性缺血性腦中風並符合腦部影像學篩選條件 <sup>註二</sup>	● IIb, B
3. 輕微 (NIHSS ≤ 5) 且合併失能症狀	● IIa, B
4. 臨床嚴重中風，但非腦部影像學評估為嚴重之中風 <sup>註三</sup> > 3小時內 > 3-4.5小時	● I, A ● IIb, C
5. 血糖異常 (< 50 mg/dL或> 400 mg/dL) 時，經臨床處理校正血糖後仍存在神經學缺損，高度懷疑為急性缺血性中風	● IIb, C
6. 中風發作時併發癲癇，癲癇症狀後仍有殘存神經學症狀無法排除為中風導致，並認為非癲癇後Todd's paralysis	● IIa, C
7. 1到3個月內曾發生缺血性中風	● IIb, C
8. 顱內腦外腫瘤 (extra-axial intracranial neoplasm)	● IIb, C
9. 未破裂顱內動脈瘤<1公分	● IIa, C
10. 未破裂顱內血管異常	● IIb, C
11. 顱外頸部動脈剝離	● IIa, C
12. 顱內動脈剝離	● IIb, C
13. 成人毛毛樣血管症	● IIb, B
14. 腦部微出血大於10處	● IIb, B
15. 中風發病時合併急性心肌梗塞	● IIa, C
16. 心導管或腦導管術中發生缺血性腦中風	● IIa, C
17. 近3個月內NSTEMI	● IIa, C
18. 1週至3個月STEMI右下壁	● IIa, C
19. 1週至3個月STEMI左前壁	● IIb, C
20. 洗腎患者無凝血功能異常	● IIa, C
21. 肝硬化或肝纖維化患者無凝血功能異常	● IIb, C
22. 嚴重心衰竭/虛弱/失智病史	● IIb, B
23. 活躍性癌症	● IIb, C
24. 已知出血性視網膜病變，如糖尿病性或其他出血性眼疾 <sup>註四</sup>	● IIa, C
25. 過去功能狀態mRS ≥ 2分	● IIb, B
26. 懷孕或14天內分娩 <sup>註五</sup>	● IIb, C

註一：符合EXTEND試驗條件：灌注影像顯示ischemic core體積小於70 mL，penumbra與ischemic core體積比率大於1.2，且兩者之間的絕對體積差異超過10 mL

註二：符合WAKE-UP試驗條件：MRI上出現DWI-FLAIR mismatch

註三：如NIHSS > 25，但電腦斷層無顯示大片之低密度變化

註四：需小心視網膜出血導致之視力異常

註五：14天內分娩需小心子宮出血風險

## 12. 缺血性中風血栓溶解治療之法律議題

急性缺血性腦中風是造成全球人口死亡與失能的主要原因之一，靜脈血栓溶解治療和動脈內血栓移除治療是現行指引建議的重要治療；由於靜脈血栓溶解劑和動脈內血栓移除治療具有時效性及危險性，此外在緊急情況下，要取得病人或家屬的知情同意書可能會遇到一些困難，醫療團隊應充分了解相關法律規範，以保障病人的權益，同時也讓醫療人員能夠在緊急情況下做出適當的處置，並且減少醫療糾紛之發生，本文將探討相關法律議題。

### 12.1 緊急進行處置的同意書簽署問題

醫療行為具有高度專業性、不確定性、和危險性，直接涉及病人之健康或生命，病人本人與其家屬必須仰賴醫師之說明進行決定，於執行醫療行為之前，醫師應將該醫療行為的適應症、成功率或可能發生之併發症及危險、替代治療方案、以及不治療的後果等資訊，以病人能夠瞭解的語言進行說明，病人方得自由決定是否接受治療，展現病人對其身體及健康之自主權，醫師在主動告知並取得其同意後，才可以執行該醫療行為。依據病人自主權利法第6條、醫療法第63條和醫療法第64條之規定，醫療機構在施行手術或侵入性治療時，應取得病人或其法定代理人、配偶、親屬或關係人之同意；病人若為未成年人或無法親自簽署者，得由其法定代理人、配偶、親屬或關係人簽署。

關於同意書上的簽署順序，醫療法並沒有明確規定，基於保障病人自主權，在病人意識清楚且具備行為能力的情況下，應優先尊重病人本人的意願，由其親自簽署同意書（病人自主權利法第4條和第6條規定參照）；病人若為未成年人或無法親自簽具者，得由其法定代理人、配偶、親屬或關係人簽具（醫療法第63條和第64條規定參照）；若病人有事先委任醫療

委任代理人，於病人意識昏迷或無法清楚表達意願時，應由醫療委任代理人簽署，醫療委任代理人有二人以上者，均得單獨代理病人表達意願（病人自主權利法第10條規定參照）。

在醫療法第63條和第64條僅規定親屬或關係人得為簽署同意書之人，未明確規定其範圍，但是衛生福利部（前行政院衛生署）曾經針對「親屬」、「關係人」兩個部分，有發布相關的行政命令和指導原則，可供參考。衛生署83年4月15日衛署醫字第83012995號公告，認為「親屬」可包含直系、旁系、姻親，且需以有在場的人員為主，依序如下：（1）配偶、（2）父母、（3）成年子女、（4）成年兄弟姊妹、（5）祖父母、（6）成年之其他親屬，且同一順序親等近者優先，親等相同者則以年長者優先。至於「關係人」部分，可以參考「醫療機構施行手術及麻醉告知暨取得病人同意指導原則」，病人之關係人，原則上係指與病人有特別密切關係人，如同居人、摯友等；或依法令或契約關係，對病人負有保護義務之人，如監護人、少年保護官、學校教職員、肇事駕駛人、軍警消防人員等，也都是可以幫忙簽署同意書。

### 12.2 病況危急且其親屬或關係人不在現場時的處理方式

在病況危急且其親屬或關係人不在現場，要取得病人或親屬的知情同意書會面臨到困難，在時間允許的範圍內，醫療機構仍應盡可能向病人或其親屬說明病情和醫療處置之必要性，若病人意識清楚，應尊重其意願；若病人意識不清，則應透過醫院所能掌握之聯絡方式，嘗試聯繫親屬或關係人，並向其說明情況。此外，也可以查詢健保卡上的註記，確認病人是否已事先指定醫療委任代理人，並立即通知該代理人，以代為表達病人的醫療意願，並根據病人自主權利法第6條簽署同意書。

若是緊急情況且無法及時聯繫到上述相關人員，或是讓親屬、關係人簽具同意書，就會

有即刻的生命危險發生，此時醫療機構或醫師應就危急病人，先予適當之急救，並即依其人員及設備能力予以救治或採取必要措施，不得無故拖延（醫療法第60條、醫師法第21條、病人自主權利法第6條規定參照），於24小時內在病歷中詳細記載緊急情況、所採取的醫療措施及無法取得同意的原因，醫療法第68條定有明文；事後，醫療機構或醫師仍應告知病人親屬相關處置與原因。

雖然醫療法沒有明文規定「應由二位醫師共同認定」病人係在危急情況，然而參照安寧緩和醫療條例第7條第1項第1款：「應由二位醫師診斷確為末期病人」、病人自主權利法第14條第2項「前項各款應由二位具相關專科醫師資格之醫師確診」、腦死判定準則第12條「腦死判定，應由具判定資格之醫師二人共同為之」，在涉及重大醫療決策皆有「二位醫師共同認定」之規定，基於相同事件應為相同處理之平等原則，為了保障病人的醫療權益、確保診斷的準確性、減少醫療爭議、提升公信力、並符合醫學倫理，針對危急病人的醫療決定，建議由二位醫師共同認定並簽署紀錄；若有實行上的困難，也應在病歷中記載病人經兩位醫療團隊成員確認處於危急情況，以確保緊急救治的正當性。

## 12.3 不符合適應症的情況下，病人或家屬是否可要求給予靜脈血栓溶解劑或進行動脈內血栓移除治療？

醫師在選擇治療方式時，應符合當時之醫療常規及臨床醫學實務，然而有時在不符合適應症的情況下，會面臨到病人或家屬要求執行特定的醫療行為，針對這個問題進行相關法律解釋上的討論：

### 12.3.1 文義解釋

依據《醫療法》和《醫師法》，醫師須親自診察後，方可進行治療、開立處方或出具

診斷證明，且未具醫師資格者不得執行醫療行為。此外，《病人自主權利法》第4條賦予病人接受或拒絕治療的權利，但《全民健康保險醫療辦法》第18條第4款明確規定，病患不得任意要求檢查、處方、處置、住院或轉診。因此，病患無權要求醫師違反醫療準則施行特定治療。

### 12.3.2 體系解釋

《醫療法》作為《民法》的特別法，強調醫療行為應以病人安全及專業標準為核心。依《民法》第71條與第72條，任何違反強制或禁止規定、違背公共秩序或善良風俗的法律行為皆屬無效。因此，醫師應依合理醫學判斷決定治療方式，若治療涉及不當風險，有權拒絕執行。從法律體系的角度來看，強行要求施打血栓溶解劑或進行動脈內血栓移除治療，並不符合醫學專業判斷及病人安全原則。

### 12.3.3 歷史解釋

立法過程中，特別強調醫師的專業判斷權，避免病人或家屬影響專業醫療決策，這一原則明確反映在《醫療法》和《醫師法》的制定過程中。因此，從立法本意來看，法律的核心目標是確保病人安全，防止非專業意見干涉醫療行為。

### 12.3.4 目的解釋

《醫療法》第1條明確指出，其立法目的是促進醫療事業健全發展、合理分配醫療資源、提升醫療品質，並保障病人權益及國民健康。因此，法律意圖避免病人接受非專業或不安全的醫療行為，醫師應依專業判斷決定治療方式，而非盲目順從病人或家屬的要求。

### 12.3.5 代理權與家屬權利限制

《病人自主權利法》第4條第2項規定，病人的法定代理人、配偶、親屬或醫療委任代理人，不得妨礙醫療機構或醫師依病人醫療選擇

所作的決定。此外，《民法》第103條規定，代理人所為之意思表示，須符合本人意志，否則可能構成「無權代理」。若家屬或關係人違反病人本意，或試圖強行要求違反醫療指引的治療，則無法律效力。

### 12.3 小結

雖然病患享有知情同意權，但無權強制要求醫師進行特定治療。醫師應基於專業自主權，依病人健康需求提供適當的醫療建議與選擇。家屬及關係人若試圖要求醫師違反醫療準則施打血栓溶解劑或進行動脈內血栓移除治療，不僅缺乏法律依據，甚至可能涉及無權代理。

### 12.4 結論

急性缺血性腦中風治療具高度時效性，靜脈血栓溶解劑和動脈內血栓移除為現行重要療法，然兩者皆具有風險，加上緊急情況下取得知情同意常有困難，使得醫療團隊面臨法律挑戰。法律明確規範醫療行為須取得病人或其親屬、法定代理人同意，並提供充分的醫療資訊，以維護病人自主權。然而，在病況危急且無法即時取得簽署時，醫師應依專業判斷優先進行救治，並詳實製作病歷，記錄醫療處置，以符合《醫療法》、《病人自主權利法》等相關法規要求。此外，病人或家屬無權強行要求醫師施行不符合適應症的治療，因為醫療行為應基於專業判斷，確保病人安全。綜上，醫療團隊應明瞭法律規範與醫學指引執行醫療行為，可確保醫病雙方權益，減少不必要的醫療糾紛。

## Reference

1. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New England journal of medicine.* 2008;359:1317-1329.
2. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, *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. *The Lancet.* 2014;384:1929-1935.
3. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, *et al.* Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: A secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Neurology.* 2016;15:925-933.
4. Hacke W, Lyden P, Emberson J, Baigent C, Blackwell L, Albers G, *et al.* Effects of alteplase for acute stroke according to criteria defining the european union and united states marketing authorizations: Individual-patient-data meta-analysis of randomized trials. *International Journal of Stroke.* 2018;13:175-189.
5. Kim J-T, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Navalkele DD, Grotta JC, *et al.* Treatment with tissue plasminogen activator in the golden hour and the shape of the 4.5-hour time-benefit curve in the national united states get with the guidelines-stroke population. *Circulation.* 2017;135:128-139.
6. Ma H, Campbell BC, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, *et al.* Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *New England Journal of Medicine.* 2019;380:1795-1803.
7. Altersberger VL, Sibolt G, Enz LS, Hametner C, Scheitz JF, Henon H, *et al.* Intravenous thrombolysis 4.5–9 hours after stroke onset:

- A cohort study from the trisp collaboration. *Annals of neurology*. 2023;94:309-320.
8. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, *et al*. Mri-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:611-622.
  9. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, *et al*. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: Systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet*. 2020;396:1574-1584.
  10. Wang C, Wang W, Ji J, Wang J, Zhang R, Wang Y. Safety of intravenous thrombolysis in stroke of unknown time of onset: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;52:1173-1181.
  11. Roaldsen MB, Lindekleiv H, Mathiesen EB. Intravenous thrombolytic treatment and endovascular thrombectomy for ischaemic wake-up stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021.
  12. Mac Grory B, Saldanha IJ, Mistry EA, Stretz C, Poli S, Sykora M, *et al*. Thrombolytic therapy for wake-up stroke: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*. 2021;28:2006-2016.
  13. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN, Starr M, Mejilla J, *et al*. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: The prisms randomized clinical trial. *Jama*. 2018;320:156-166.
  14. Chen H-S, Cui Y, Zhou Z-H, Zhang H, Wang L-X, Wang W-Z, *et al*. Dual antiplatelet therapy vs alteplase for patients with minor nondisabling acute ischemic stroke: The aramis randomized clinical trial. *Jama*. 2023;329:2135-2144.
  15. Zhang Y, Lv T, Nguyen TN, Wu S, Li Z, Bai X, *et al*. Intravenous alteplase versus best medical therapy for patients with minor stroke: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2024;55:883-892.
  16. Wang D, Zhang L, Hu X, Zhu J, Tang X, Ding D, *et al*. Intravenous thrombolysis benefits mild stroke patients with large-artery atherosclerosis but no tandem stenosis. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:340.
  17. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, Mikulik R, Vaclavik D, Brozman M, *et al*. Intravenous thrombolysis for stroke recurring within 3 months from the previous event. *Stroke*. 2015;46:3184-3189.
  18. Merkle AE, Salehi Omran S, Gialdini G, Lerario MP, Yaghi S, Elkind MSV, *et al*. Safety outcomes after thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with recent stroke. *Stroke*. 2017;48:2282-2284.
  19. Shen Y, Li M, Xu L. Safety outcomes after thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with prior recent stroke: A meta-analysis of observational studies. *Neurology Asia*. 2021;26.
  20. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, *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.
  21. National Institute of Neurological D, Stroke rt PASSG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;

- 333:1581-1587.
22. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, *et al.* Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan alteplase clinical trial (j-act). *Stroke*. 2006;37:1810-1815.
  23. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, *et al.* Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in japanese patients: General outcomes and prognostic factors from the samurai register. *Stroke*. 2009;40:3591-3595.
  24. Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, *et al.* Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: The japan post-marketing alteplase registration study (j-mars). *Stroke*. 2010;41:1984-1989.
  25. Chao AC, Hsu HY, Chung CP, Liu CH, Chen CH, Teng MM, *et al.* Outcomes of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in chinese patients: The taiwan thrombolytic therapy for acute ischemic stroke (ttt-ais) study. *Stroke*. 2010;41:885-890.
  26. Chao AC, Liu CK, Chen CH, Lin HJ, Liu CH, Jeng JS, *et al.* Different doses of recombinant tissue-type plasminogen activator for acute stroke in chinese patients. *Stroke*. 2014;45:2359-2365.
  27. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, *et al.* Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2016;374:2313-2323.
  28. Liu H, Zheng H, Cao Y, Pan Y, Wang D, Zhang R, *et al.* Low- versus standard-dose intravenous tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: An updated meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:988-997.
  29. Chen CH, Lee CW, Hsieh YC, Lin CJ, Chen YW, Lin KH, *et al.* Comparing low- or standard-dose alteplase in endovascular thrombectomy: Insights from a nationwide registry. *Stroke*. 2024;55:532-540.
  30. Bücke P, Jung S, Kaesmacher J, Goeldlin MB, Horvath T, Prange U, *et al.* Intravenous thrombolysis in patients with recent intake of direct oral anticoagulants: A target trial analysis after the liberalization of institutional guidelines. *European Stroke Journal*. 2024;9:959-967.
  31. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, *et al.* 2021 european heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *EP Europace*. 2021;23:1612-1676.
  32. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, *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.
  33. Toyoda K, Koga M, Iguchi Y, Itabashi R, Inoue M, Okada Y, *et al.* Guidelines for intravenous thrombolysis (recombinant tissue-type plasminogen activator), the third edition, march 2019: A guideline from the japan stroke society. *Neurologia medico-chirurgica*. 2019;59:449-491.
  34. Marsch A, Macha K, Siedler G, Breuer

- L, Strasser EF, Engelhorn T, *et al.* Direct oral anticoagulant plasma levels for the management of acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2019;48:17-25.
35. Jung S, Meinel T, Mattle H. Stroke-team bern. *Stroke Guidelines of the Bern Stroke Center, Bern, Switzerland*; 2024. 64 p. 2024.
36. Meinel TR, Wilson D, Gensicke H, Scheitz JF, Ringleb P, Goganau I, *et al.* Intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke and recent ingestion of direct oral anticoagulants. *JAMA neurology*. 2023;80:233-243.
37. Tsai T-Y, Liu Y-C, Huang W-T, Tu Y-K, Qiu S-Q, Noor S, *et al.* Risk of bleeding following non-vitamin k antagonist oral anticoagulant use in patients with acute ischemic stroke treated with alteplase. *JAMA Internal Medicine*. 2024;184:37-45.
38. Khan F, Meinel T, Lun R, Yu AY, Campbell BC. Should patients treated with direct oral anticoagulants receive intravenous thrombolytics for acute ischaemic stroke? *bmj*. 2024;387.
39. Kalra A, Jang IK. Prevalence of early left ventricular thrombus after primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2000;10:133-136.
40. Rehan A, Kanwar M, Rosman H, Ahmed S, Ali A, Gardin J, *et al.* Incidence of post myocardial infarction left ventricular thrombus formation in the era of primary percutaneous intervention and glycoprotein iib/iii inhibitors. A prospective observational study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:20.
41. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Ben Assa E, Rogowski O, Topilsky Y, Roth A, *et al.* Frequency and correlates of early left ventricular thrombus formation following anterior wall acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013;111:667-670.
42. Wada H, Yasu T, Sakakura K, Hayakawa Y, Ishida T, Kobayashi N, *et al.* Contrast echocardiography for the diagnosis of left ventricular thrombus in anterior myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2014;29:308-312.
43. Zielinska M, Kaczmarek K, Tylkowski M. Predictors of left ventricular thrombus formation in acute myocardial infarction treated with successful primary angioplasty with stenting. *Am J Med Sci*. 2008;335:171-176.
44. Inohara T, Liang L, Kosinski AS, Smith EE, Schwamm LH, Hernandez AF, *et al.* Recent myocardial infarction is associated with increased risk in older adults with acute ischemic stroke receiving thrombolytic therapy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012450.
45. Marto JP, Kauppila LA, Jorge C, Calado S, Viana-Baptista M, Pinho EMT, *et al.* Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke after recent myocardial infarction: Case series and systematic review. *Stroke*. 2019;50:2813-2818.
46. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, *et al.* European stroke organisation (eso) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*. 2021;6:I-LXII.
47. Liu L, Li Z, Zhou H, Duan W, Huo X, Xu W, *et al.* Chinese stroke association guidelines for clinical management of ischaemic cerebrovascular diseases: Executive summary and 2023 update. *Stroke and vascular neurology*. 2023;8.

48. Tilley WS, Harston WE. Inadvertent administration of streptokinase to patients with pericarditis. *Am J Med.* 1986;81:541-544.
49. Blankenship JC, Almquist AK. Cardiovascular complications of thrombolytic therapy in patients with a mistaken diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:1579-1582.
50. Eriksen UH, Mølgaard H, Ingerslev J, Nielsen TT. Fatal haemostatic complications due to thrombolytic therapy in patients falsely diagnosed as acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1992;13:840-843.
51. Kahn JK. Inadvertent thrombolytic therapy for cardiovascular diseases masquerading as acute coronary thrombosis. *Clin Cardiol.* 1993;16:67-71.
52. Ferguson DW, Dewey RC, Plante DA. Clinical pitfalls in the non-invasive thrombolytic approach to presumed acute myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 1986;2:146-151.
53. Millaire A, de Groote P, Decoulx E, Leroy O, Ducloux G. Outcome after thrombolytic therapy of nine cases of myopericarditis misdiagnosed as myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1995;16:333-338.
54. Derex L, Nighoghossian N, Perinetti M, Honnorat J, Trouillas P. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke patients with cardiac thrombus. *Neurology.* 2001;57:2122-2125.
55. Gomez-Beldarrain M, Telleria M, Garcia-Monco JC. Peripheral arterial embolism during thrombolysis for stroke. *Neurology.* 2006;67:1096-1097.
56. Yasaka M, Yamaguchi T, Yonehara T, Moriyasu H. Recurrent embolization during intravenous administration of tissue plasminogen activator in acute cardioembolic stroke. A case report. *Angiology.* 1994;45:481-484.
57. Meissner W, Lempert T, Saeuberlich-Knigge S, Bocksch W, Pape UF. Fatal embolic myocardial infarction after systemic thrombolysis for stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:213-214.
58. Ferro JM, Fonseca AC. Infective endocarditis. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:75-91.
59. Pruitt AA. Neurologic complications of infective endocarditis. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15:465-476.
60. Tsvigoulis G, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:845-864.
61. Asaithambi G, Adil MM, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: Results from the nationwide inpatient sample. *Stroke.* 2013;44:2917-2919.
62. Gaul C, Dietrich W, Friedrich I, Sirch J, Erbguth FJ. Neurological symptoms in type a aortic dissections. *Stroke.* 2007;38:292-297.
63. Fessler AJ, Alberts MJ. Stroke treatment with tissue plasminogen activator in the setting of aortic dissection. *Neurology.* 2000;54:1010.
64. He Z, Shen CS, Wang B, Luo Y. An acute ischemic stroke resulting from aortic dissection. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26:e221-e223.
65. Matsuzono K, Suzuki M, Arai N, Kim Y, Ozawa T, Mashiko T, et al. Successful tissue plasminogen activator for a patient with stroke after stanford type a aortic dissection treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27:e132-e134.
66. Cao L, Huang X, Zui FQ. Successful

- intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke caused by aortic dissection with severe hypofibrinogenemia: A case report and literature review. *Int J Neurosci.* 2022;132:939-944.
67. Koga M, Iguchi Y, Ohara T, Tahara Y, Fukuda T, Noguchi T, *et al.* Acute ischemic stroke as a complication of stanford type a acute aortic dissection: A review and proposed clinical recommendations for urgent diagnosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66:439-445.
68. Engelter ST, Dallongeville J, Kloss M, Metso TM, Leys D, Brandt T, *et al.* Thrombolysis in cervical artery dissection--data from the cervical artery dissection and ischaemic stroke patients (cadisp) database. *Eur J Neurol.* 2012;19:1199-1206.
69. Budimkić MS, Berisavac I, Beslač-Bumbaširević L, Savić O, Stanarčević P, Ercegovac MD, *et al.* Intravenous thrombolysis in the treatment of ischemic stroke due to spontaneous artery dissection. *Neurologist.* 2012;18:273-276.
70. Zinkstok SM, Vergouwen MD, Engelter ST, Lyrer PA, Bonati LH, Arnold M, *et al.* Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: A meta-analysis of individual patient data. *Stroke.* 2011;42:2515-2520.
71. Engelter ST, Rutgers MP, Hatz F, Georgiadis D, Fluri F, Sekoranja L, *et al.* Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke.* 2009;40:3772-3776.
72. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, Sharma VK, Goyal N, Krogias C, *et al.* Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: An international multicenter study and comprehensive meta-analysis of reported case series. *J Neurol.* 2015;262:2135-2143.
73. Chaves C, Estol C, Esnaola MM, Gorson K, O'Donoghue M, De Witt LD, *et al.* Spontaneous intracranial internal carotid artery dissection: Report of 10 patients. *Arch Neurol.* 2002;59:977-981.
74. Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porras M, *et al.* Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke.* 2007;38:1837-1842.
75. Egashira S, Kunisawa S, Koga M, Ihara M, Tsuruta W, Uesaka Y, *et al.* Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke with intracranial artery dissection. *Int J Stroke.* 2025;17474930251317326.
76. Doehner W, Ural D, Haeusler KG, Čelutkienė J, Bestetti R, Cavusoglu Y, *et al.* Heart and brain interaction in patients with heart failure: Overview and proposal for a taxonomy. A position paper from the study group on heart and brain interaction of the heart failure association. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:199-215.
77. Carr SJ, Wang X, Olavarria VV, Lavados PM, Rodriguez JA, Kim JS, *et al.* Influence of renal impairment on outcome for thrombolysis-treated acute ischemic stroke: Enchanted (enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study) post hoc analysis. *Stroke.* 2017;48:2605-2609.
78. Zhu J, Shen X, Han C, Mei C, Zhou Y, Wang H, *et al.* Renal dysfunction associated with symptomatic intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:104363.
79. Malhotra K, Katsanos AH, Goyal N, Tayal A, Gensicke H, Mitsias PD, *et al.* Intravenous

- thrombolysis in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020;95:e121-e130.
80. Jung JM, Kim HJ, Ahn H, Ahn IM, Do Y, Choi JY, *et al*. Chronic kidney disease and intravenous thrombolysis in acute stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2015;358:345-350.
  81. Zamberg I, Assouline-Reinmann M, Carrera E, Sood MM, Sozio SM, Martin PY, *et al*. Epidemiology, thrombolytic management, and outcomes of acute stroke among patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37:1289-1301.
  82. Ovbiagele B, Smith EE, Schwamm LH, Grau-Sepulveda MV, Saver JL, Bhatt DL, *et al*. Chronic kidney disease and bleeding complications after intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:929-935.
  83. Wang IK, Yen TH, Chen CH, Hsu SP, Sun Y, Lien LM, *et al*. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients with renal dysfunction. *Qjm*. 2022;114:848-856.
  84. Ding Y, Liu Y, Huang Q, Ma L, Tian Y, Zhou J, *et al*. Intravenous thrombolysis improves the prognosis of patients with acute ischemic stroke and chronic kidney disease. *J Emerg Med*. 2022;63:232-239.
  85. Kim SU, Song D, Heo JH, Yoo J, Kim BK, Park JY, *et al*. Liver fibrosis assessed with transient elastography is an independent risk factor for ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2017;260:156-162.
  86. Toh EMS, Joseph Ravi PR, Ming C, Lim AYL, Sia CH, Chan BPL, *et al*. Risk of liver fibrosis is associated with more severe strokes, increased complications with thrombolysis, and mortality. *J Clin Med*. 2023;12.
  87. Norata D, Lattanzi S, Broggi S, Rocchi C, Bartolini M, Silvestrini M. Liver fibrosis-4 score predicts outcome of patients with ischemic stroke undergoing intravenous thrombolysis. *Front Neurol*. 2023;14:1103063.
  88. Zhu HJ, Zhou SY, Qu Y, Sun YY, Zhang KJ, Pang SY, *et al*. Prognostic value of fibrosis-4 in acute ischemic stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. *Clin Interv Aging*. 2024;19:1663-1674.
  89. Bennani-Baiti N, Daw HA. Primary hyperfibrinolysis in liver disease: A critical review. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011;9:250-252.
  90. Jiang Y, Han J, Spencer P, Li Y, Vodovoz SJ, Ning M-M, *et al*. Diabetes mellitus: A common comorbidity increasing hemorrhagic transformation after tpa thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Brain Hemorrhages*. 2021;2:116-123.
  91. Steck M, Wells DA, Stoffel JM, Hudson JQ, Saeed O, Elangovan C, *et al*. Evaluation of glycemic variability and discharge outcomes in patients with ischemic stroke following thrombolysis. *Neurohospitalist*. 2024;14:373-378.
  92. Huang P, Yi X. Effect of admission serum glucose on the clinical prognosis of patients with acute ischemic stroke receiving alteplase intravenous thrombolysis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2023;37:3946320231204597.
  93. Karlinski M, Kobayashi A, Mikulik R, Sanak D, Wahlgren N, Czlonkowska A. Intravenous alteplase in ischemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in central and eastern europe. *Int J Stroke*. 2012;7:615-

- 622.
94. Wang Y, Jiang G, Zhang J, Wang J, You W, Zhu J. Blood glucose level affects prognosis of patients who received intravenous thrombolysis after acute ischemic stroke? A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1120779.
95. Hemmen TM, Meyer BC, McClean TL, Lyden PD. Identification of nonischemic stroke mimics among 411 code strokes at the university of california, san diego, stroke center. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17:23-25.
96. Berkovic SF, Bladin PF, Darby DG. Metabolic disorders presenting as stroke. *Med J Aust*. 1984;140:421-424.
97. Vroomen PC, Buddingh MK, Luijckx GJ, De Keyser J. The incidence of stroke mimics among stroke department admissions in relation to age group. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17:418-422.
98. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, *et al*. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2016;47:581-641.
99. Chae WH, Vössing A, Li Y, Deuschl C, Milles LS, Kühne Escolà J, *et al*. Treatment of acute ischemic stroke in patients with active malignancy: Insight from a comprehensive stroke center. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023;16:17562864231207508.
100. Eun MY, Jeon ET, Seo KD, Lee D, Jung JM. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke with active cancer: A meta-analysis aided by machine learning. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30:105742.
101. Davies A, van Leer L, Chan J, Wijayarathna R, Singhal S, Ly J, *et al*. Stroke in patients with cancer in the era of hyperacute stroke intervention. *Intern Med J*. 2022;52:1513-1518.
102. Rael S, Webb M, Brown RD, Jr., Ruff MW, Keser Z, Sener U. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with hematologic malignancies: A single institution experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2023;32:107294.
103. Owusu-Guha J, Guha A, Miller PE, Pawar S, Dey AK, Ahmad T, *et al*. Contemporary utilization patterns and outcomes of thrombolytic administration for ischemic stroke among patients with cancer. *Int J Stroke*. 2021;16:150-162.
104. Garg A, Chopra S, Starr M, Rocha M, Dawod J, Leira E, *et al*. In-hospital outcomes and recurrence of acute ischemic stroke in patients with solid organ malignancy. *Neurology*. 2022;99:e393-e401.
105. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, *et al*. European stroke organisation (eso) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6: I-LXII.
106. Ihara M, Yamamoto Y, Hattori Y, Liu W, Kobayashi H, Ishiyama H, *et al*. Moyamoya disease: Diagnosis and interventions. *Lancet Neurol*. 2022;21:747-758.
107. Xie A, Luo L, Ding Y, Li G. Ischemic and hemorrhagic moyamoya disease in adults: Ct findings. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:21351-21357.
108. Gonzalez NR, Amin-Hanjani S, Bang OY, Coffey C, Du R, Fierstra J, *et al*. Adult

- moyamoya disease and syndrome: Current perspectives and future directions: A scientific statement from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2023;54:e465-e479.
109. Koh MY, Toh KZ, Ho JS, Yeo LL, Ho AF, Sia CH, *et al*. Intravenous thrombolysis and endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke in patients with moyamoya disease - a systematic review and meta-summary of case reports. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54:339-349.
  110. Chen H, Colasurdo M, Khunte M, Malhotra A, Gandhi D. Efficacy and safety of iv thrombolysis for acute ischemic stroke patients with moyamoya disease. *Neurology*. 2025;104:e210243.
  111. Fujimura M, Tominaga T, Kuroda S, Takahashi JC, Endo H, Ogasawara K, *et al*. 2021 japanese guidelines for the management of moyamoya disease: Guidelines from the research committee on moyamoya disease and japan stroke society. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2022;62:165-170.
  112. van Swieten JC, Hijdra A, Koudstaal PJ, van Gijn J. Grading white matter lesions on ct and mri: A simple scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:1080-1083.
  113. Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, Shams S, von Kummer R, Pantoni L, *et al*. Leukoaraiosis, cerebral hemorrhage, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A meta-analysis (v1). *Stroke*. 2016;47:2364-2372.
  114. Mancuso M, Arnold M, Bersano A, Burlina A, Chabriat H, Debette S, *et al*. Monogenic cerebral small-vessel diseases: Diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the european academy of neurology. *Eur J Neurol*. 2020;27:909-927.
  115. Pescini F, Torricelli S, Squitieri M, Giacomucci G, Poggesi A, Puca E, *et al*. Intravenous thrombolysis in cadasil: Report of two cases and a systematic review. *Neurol Sci*. 2023;44:491-498.
  116. Chen H, Colasurdo M, Khunte M, Malhotra A, Gandhi D. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis for patients with cadasil presenting with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2024;55:e300-e301.
  117. Chen CH, Saito S, Lee YC, Kim JG, Cheng YW, Liao YC, *et al*. Safety and effectiveness of intravenous thrombolysis in patients with cadasil: A multicenter study. *Stroke*. 2024;55:e321-e322.
  118. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: From pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689-701.
  119. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, *et al*. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: A meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73:675-683.
  120. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H, *et al*. Microbleeds, cerebral hemorrhage, and functional outcome after stroke thrombolysis. *Stroke*. 2017;48:2084-2090.
  121. Schlemm L, Endres M, Werring DJ, Nolte CH. Benefit of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with high cerebral microbleed burden. *Stroke*. 2020;51:232-239.
  122. Charidimou A, Baron JC, Werring DJ. Transient focal neurological episodes,

- cerebral amyloid angiopathy, and intracerebral hemorrhage risk: Looking beyond tias. *Int J Stroke*. 2013;8:105-108.
123. Piazza F, Winblad B. Amyloid-related imaging abnormalities (aria) in immunotherapy trials for alzheimer's disease: Need for prognostic biomarkers? *J Alzheimers Dis*. 2016;52:417-420.
  124. Greenberg SM, Aparicio HJ, Furie KL, Goyal MS, Hinman JD, Kozberg M, *et al*. Vascular neurology considerations for anti-amyloid immunotherapy: A science advisory from the american heart association. *Stroke*. 2025;56:e30-e38.
  125. Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, Flanagan ME, Sugg E, Tang M, *et al*. Multiple cerebral hemorrhages in a patient receiving lecanemab and treated with t-pa for stroke. *N Engl J Med*. 2023;388:478-479.
  126. Virta JJ, Strbian D, Putaala J, Korja M. Risk of aneurysm rupture after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and unruptured intracranial aneurysms. *Neurology*. 2021;97:e1790-e1798.
  127. Murthy SB, Moradiya Y, Shah S, Shastri A, Bershah EM, Suarez JJ. In-hospital outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with primary brain tumors. *J Clin Neurosci*. 2015;22:474-478.
  128. Moran CE, Rubin MN. Iv tpa for acute ischemic stroke in the setting of intracranial tumor: A scoping review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31:106741.
  129. Seystahl K, Martinez-Majander N, Salerno A, Beyeler M, Erdur H, Marto JP, *et al*. Iv thrombolysis with or without endovascular treatment for suspected ischemic stroke in patients with intracranial tumors. *Neurology*. 2023;101:e1241-e1255.
  130. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, *et al*. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:1981-1993.
  131. Zi W, Qiu Z, Li F, Sang H, Wu D, Luo W, *et al*. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: The devt randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:234-243.
  132. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, Rinkel LA, Bruggeman AE, Berkhemer OA, *et al*. A randomized trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke. *New Engl J Med*. 2021;385:1833-1844.
  133. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, *et al*. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: The skip randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:244-253.
  134. Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, Eker O, Cognard C, Plattner PS, *et al*. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: An open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400:104-115.
  135. Mitchell PJ, Yan B, Churilov L, Dowling RJ, Bush SJ, Bivard A, *et al*. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4.5 h of stroke onset: An open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400:116-

- 125.
136. Lin CH, Saver JL, Ovbiagele B, Huang WY, Lee M. Endovascular thrombectomy without versus with intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: A non-inferiority meta-analysis of randomized clinical trials. *J Neurointerv Surg*. 2022;14:227-232.
137. Shafique MA, Ali SMS, Mustafa MS, Aamir A, Khuhro MS, Arbani N, *et al*. Meta-analysis of direct endovascular thrombectomy vs bridging therapy in the management of acute ischemic stroke with large vessel occlusion. *Clin Neurol Neurosurg*. 2024;236:108070.
138. Turc G, Tsivgoulis G, Audebert HJ, Boogaarts H, Bhogal P, De Marchis GM, *et al*. European stroke organisation (eso)-european society for minimally invasive neurological therapy (esmint) expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg*. 2022;14:209.
139. Nogueira RG, Tsivgoulis G. Large vessel occlusion strokes after the direct-mt and skip trials: Is the alteplase syringe half empty or half full? *Stroke*. 2020;51:3182-3186.
140. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, *et al*. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2018;49:e46-e99.
141. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, *et al*. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2017;48:e343-e361.
142. Relke N, Chornenki NL, Sholzberg M. Tranexamic acid evidence and controversies: An illustrated review. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2021;5:e12546.
143. Guo Y, Guo X-M, Li R-L, Zhao K, Bao Q-J, Yang J-C, *et al*. Tranexamic acid for acute spontaneous intracerebral hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in neurology*. 2021;12:761185.
144. Yassi N, Zhao H, Churilov L, Wu TY, Ma H, Nguyen H-T, *et al*. Tranexamic acid versus placebo in individuals with intracerebral haemorrhage treated within 2 h of symptom onset (stop-msu): An international, double-blind, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2024;23:577-587.
145. French K, White J, Hoesch R. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocritical care*. 2012;17:107-111.
146. Baum R, Nestor M, Platt T, Bailey AM. Bleeding reversal with antifibrinolytics or cryoprecipitate following thrombolysis for acute ischemic stroke: A case series. *Advanced Emergency Nursing Journal*. 2024;46:101-107.
147. Piriyawat P, Morgenstern LB, Yawn DH, Hall CE, Grotta JC. Treatment of acute intracerebral hemorrhage with  $\epsilon$ -aminocaproic acid: A pilot study. *Neurocritical care*. 2004;1:47-51.
148. Verkerk BS, Berger K, Lesch CA. Aminocaproic acid for the reversal of alteplase: A case series. *Journal of pharmacy*

- practice*. 2020;33:919-925.
149. British Committee for Standards in Haematology BTTF, O'Shaughnessy D, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, *et al*. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *British journal of haematology*. 2004;126:11-28.
  150. Nascimento B, Goodnough L, Levy J. Cryoprecipitate therapy. *British journal of anaesthesia*. 2014;113:922-934.
  151. Romoli M, Vandelli L, Bigliardi G, Naccarato M, Moller J, Balestrino M, *et al*. Fibrinogen depletion coagulopathy predicts major bleeding after thrombolysis for ischemic stroke: A multicenter study. *Stroke*. 2022;53:3671-3678.
  152. Makris M, Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British journal of haematology*. 2013;160.
  153. Vandelli L, Marietta M, Trenti T, Varani M, Bigliardi G, Rosafio F, *et al*. Fibrinogen concentrate replacement in ischemic stroke patients after recombinant tissue plasminogen activator treatment. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019;28:219-222.
  154. Barra ME, Feske SK, Sylvester KW, Ong C, Culbreth SE, Krause P, *et al*. Fibrinogen concentrate for the treatment of thrombolysis-associated hemorrhage in adult ischemic stroke patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020;26:10760296 20951867.
  155. Fong W, Lo JW, Chau S, Ismail M, Ho Y, Chan F, *et al*. Fibrinogen concentrates for thrombolysis related bleeding in ischaemic stroke patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2023;455.
  156. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *European journal of internal medicine*. 2019;59:8-13.
  157. Wollmach AD, Zehnder D, Schwendinger M, Tarnutzer AA. Unilateral orolingual angioedema in a patient with sarcoidosis after intravenous thrombolysis due to acute stroke without improvement after treatment with icatibant. *BMJ Case Reports CP*. 2020;13:e236643.
  158. Hurford R, Rezvani S, Kreimei M, Herbert A, Vail A, Parry-Jones AR, *et al*. Incidence, predictors and clinical characteristics of orolingual angio-oedema complicating thrombolysis with tissue plasminogen activator for ischaemic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2015;86:520-523.
  159. Rudolf J, Grond M, Schmulling S, Neveling M, Heiss W-D. Orolingual angioneurotic edema following therapy of acute ischemic stroke with alteplase. *Neurology*. 2000;55:599-600.
  160. Molinaro G, Gervais N, Adam A. Biochemical basis of angioedema associated with recombinant tissue plasminogen activator treatment: An in vitro experimental approach. *Stroke*. 2002;33:1712-1716.
  161. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in us veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension*. 2008;51:1624-1630.
  162. Lin SY, Tang SC, Tsai LK, Yeh SJ, Hsiao YJ, Chen YW, *et al*. Orolingual angioedema after alteplase therapy of acute ischaemic stroke: Incidence and risk of prior angiotensin-

- converting enzyme inhibitor use. *European Journal of Neurology*. 2014;21:1285-1291.
163. Fröhlich K, Macha K, Gerner ST, Bobinger T, Schmidt M, Dörfler A, *et al*. Angioedema in stroke patients with thrombolysis: A lesion mapping study. *Stroke*. 2019;50:1682-1687.
164. Brown E, Campana C, Zimmerman J, Brooks S. Icatibant for the treatment of orolingual angioedema following the administration of tissue plasminogen activator. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018;36:1125. e1121-1125. e1122.
165. Pals L, Droegge C, Kneale H, Pancioli A. A novel approach to the treatment of orolingual angioedema after tissue plasminogen activator administration. *Annals of emergency medicine*. 2016;68:345-348.
166. Dong S, Yu C, Wu Q, Xia H, Xu J, Gong K, *et al*. Predictors of symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2023;52:363-375.
167. Butcher K, Christensen S, Parsons M, De Silva DA, Ebinger M, Levi C, *et al*. Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation. *Stroke*. 2010;41:72-77.
168. Perini F, De Boni A, Marcon M, Bolgan I, Pellizzari M, Di Dionisio L. Systolic blood pressure contributes to intracerebral haemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. *Journal of the neurological sciences*. 2010;297:52-54.
169. Toni D, Ahmed N, Anzini A, Lorenzano S, Brozman M, Kaste M, *et al*. Intravenous thrombolysis in young stroke patients: Results from the sits-istr. *Neurology*. 2012;78:880-887.
170. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, *et al*. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: Safe implementation of treatments in stroke (sits) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012;43:1524-1531.
171. Wu W, Huo X, Zhao X, Liao X, Wang C, Pan Y, *et al*. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the tims-china study. *PLoS One*. 2016;11:e0144260.
172. Endo K, Kario K, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, *et al*. Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: The samurai rt-pa registry. *Stroke*. 2013;44:816-818.
173. Waltimo T, Haapaniemi E, Surakka I, Melkas S, Sairanen T, Sibolt G, *et al*. Post-thrombolytic blood pressure and symptomatic intracerebral hemorrhage. *European Journal of Neurology*. 2016;23:1757-1762.
174. Liu K, Yan S, Zhang S, Guo Y, Lou M. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis. *Translational stroke research*. 2016;7:186-191.
175. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, *et al*. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (enchanted): An international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393:877-888.
176. Wang X, Minhas JS, Moullaali TJ, Luca Di Tanna G, Lindley RI, Chen X, *et al*.

- Associations of early systolic blood pressure control and outcome after thrombolysis-eligible acute ischemic stroke: Results from the enchanted study. *Stroke*. 2022;53:779-787.
177. Zhou Z, Xia C, Carcel C, Yoshimura S, Wang X, Delcourt C, *et al*. Intensive versus guideline-recommended blood pressure reduction in acute lacunar stroke with intravenous thrombolysis therapy: The enchanted trial. *European Journal of Neurology*. 2021;28:783-793.
178. Minhas JS, Wang X, Lindley RI, Delcourt C, Song L, Woodward M, *et al*. Comparative effects of intensive-blood pressure versus standard-blood pressure-lowering treatment in patients with severe ischemic stroke in the enchanted trial. *Journal of Hypertension*. 2021;39:280-285.
179. Nagelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, Ludwig M, Wensing G, Hohlfeld T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. *Clinical pharmacology: advances and applications*. 2014;51-59.
180. Sharifi-Rad J, Sharopov F, Ezzat SM, Zam W, Ademiluyi AO, Oyeniran OH, *et al*. An updated review on glycoprotein iib/iiia inhibitors as antiplatelet agents: Basic and clinical perspectives. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2023;30:93-107.
181. Zinkstok S, Vermeulen M, Stam J, De Haan R, Roos Y. Antiplatelet therapy in combination with rt-pa thrombolysis in ischemic stroke (artis): Rationale and design of a randomized controlled trial. *Cerebrovascular Diseases*. 2009;29:79-81.
182. Pancioli AM, Broderick J, Brott T, Tomsick T, Khoury J, Bean J, *et al*. The combined approach to lysis utilizing eptifibatide and rt-pa in acute ischemic stroke: The clear stroke trial. *Stroke*. 2008;39:3268-3276.
183. Pancioli AM, Adeoye O, Schmit PA, Khoury J, Levine SR, Tomsick TA, *et al*. Combined approach to lysis utilizing eptifibatide and recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke—enhanced regimen stroke trial. *Stroke*. 2013;44:2381-2387.
184. Adeoye O, Broderick J, Derdeyn CP, Grotta JC, Barsan W, Benth O, *et al*. Adjunctive intravenous argatroban or eptifibatide for ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2024;391:810-820.
185. Seitz RdJ, Hamzavi M, Junghans U, Ringleb PA, Schranz C, Siebler M. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in stroke: Preliminary observations. *Stroke*. 2003;34:1932-1935.
186. Li W, Lin L, Zhang M, Wu Y, Liu C, Li X, *et al*. Safety and preliminary efficacy of early tirofiban treatment after alteplase in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2016;47:2649-2651.
187. Wu C, Sun C, Wang L, Lian Y, Xie N, Huang S, *et al*. Low-dose tirofiban treatment improves neurological deterioration outcome after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2019;50:3481-3487.
188. Liu J, Shi Q, Sun Y, He J, Yang B, Zhang C, *et al*. Efficacy of tirofiban administered at different time points after intravenous thrombolytic therapy with alteplase in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28:1126-1132.
189. Zhang Y, Wang J, Ma Z, Mu G, Liang D, Li Y, *et al*. Prospective pilot study of tirofiban in progressive stroke after intravenous

- thrombolysis. *Frontiers in Neurology*. 2022; 13:982684.
190. Zi W, Song J, Kong W, Huang J, Guo C, He W, *et al*. Tirofiban for stroke without large or medium-sized vessel occlusion. *New England Journal of Medicine*. 2023;388:2025-2036.
191. Morris DC, Silver B, Mitsias P, Lewandowski C, Patel S, Daley S, *et al*. Treatment of acute stroke with recombinant tissue plasminogen activator and abciximab. *Academic emergency medicine*. 2003;10:1396-1399.
192. Gahn G, Barlinn K, Dzialowski I, Puetz V, Kunz A, Hentschel H, *et al*. Combined thrombolysis with abciximab and rtpa in patients with middle cerebral artery occlusion. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2010;121:63-66.
193. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Zand R, Sharma VK, Köhrmann M, Giannopoulos S, *et al*. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2017;264:1227-1235.
194. Amaro S, Llull L, Urrea X, Obach V, Cervera A, Chamorro A. Risks and benefits of early antithrombotic therapy after thrombolytic treatment in patients with acute stroke. *PLoS One*. 2013;8:e71132.
195. Wells DA, Davis LK, Saeed O, Jones GM, Elangovan C, Alexandrov AV, *et al*. Safety of early antiplatelet administration in patients with acute ischemic stroke treated with alteplase (seapt-24). *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2022;31:106868.
196. Krastev G, Mako M, Števková Z, Havranová R, Andrášiková K. Analysis of safety and efficacy of the early initiation of antithrombotic secondary prevention in patients treated with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13:2710.
197. Zhao G, Lin F, Wang Z, Shao X, Gong Y, Zhang S, *et al*. Dual antiplatelet therapy after intravenous thrombolysis for acute minor ischemic stroke. *European Neurology*. 2020; 82:93-98.
198. Xu Z, Chen N, Sun H, Jiang T, Deng Q, Zhou J, *et al*. Dual antiplatelet therapy in patients with minor stroke receiving intravenous thrombolysis. *Frontiers in Neurology*. 2022; 13:819896.
199. Cao H-M, Lian H-W, E Y, Duan R, Zhou J-S, Chen X-L, *et al*. Clopidogrel with aspirin versus aspirin alone following intravenous thrombolysis in minor stroke: A 1-year follow-up study. *Brain Sciences*. 2022;13:20.
200. Alet MJ, Balcarce P, Ameriso SF. Early dual antiplatelet therapy in patients with minor ischemic stroke after intravenous thrombolysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2024;33:107903.
201. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ, Lee SH. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment. *Neurology*. 2016; 87:996-1002.
202. Miyamoto S, Hayakawa M, Tsuruta W, Shirakawa M, Beppu M, Sakai N, *et al*. Antiplatelets before or during endovascular therapy after intravenous thrombolysis for atherothrombotic large vessel occlusion. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2025;133: 111014.
203. Huo X, Yang M, Ma N, Gao F, Mo D, Li X, *et al*. Safety and efficacy of tirofiban during mechanical thrombectomy for stroke patients with preceding intravenous thrombolysis. *Clinical Interventions in Aging*. 2020:1241-

- 1248.
204. Binning MJ, Maxwell CR, McAree M, Veznedaroglu E, Felbaum DR, Arthur A, *et al.* The use of antiplatelet agents and heparin in the 24-hour postintravenous alteplase window for neurointervention. *Neurosurgery.* 2021;88:746-750.
205. Ingleton A, Raseta M, Chung R-E, Kow KJH, Weddell J, Nayak S, *et al.* Is intraprocedural intravenous aspirin safe for patients who require emergent extracranial stenting during mechanical thrombectomy? *Stroke and Vascular Neurology.* 2024;9.
206. Singh N, Menon BK, Dmytriw AA, Regenhardt RW, Hirsch JA, Ganesh A. Replacing alteplase with tenecteplase: Is the time ripe? *Journal of Stroke.* 2023;25:72.
207. Warach SJ, Saver JL. Stroke thrombolysis with tenecteplase to reduce emergency department spread of coronavirus disease 2019 and shortages of alteplase. *JAMA Neurol.* 2020;77:1203-1204.
208. Wang Y, Li S, Pan Y, Li H, Parsons MW, Campbell BC, *et al.* Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (trace-2): A phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2023;401:645-654.
209. Muir KW, Ford GA, Ford I, Wardlaw JM, McConnachie A, Greenlaw N, *et al.* Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4-5 h of onset (attest-2): A randomised, parallel group, open-label trial. *The Lancet Neurology.* 2024;23:1087-1096.
210. Menon BK, Buck BH, Singh N, Deschaintre Y, Almekhlafi MA, Coutts SB, *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.
211. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Ronning OM, *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.
212. Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, Idicula T, Hagberg G, Nordby LM, *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.
213. Brott TG, Haley EC, Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, *et al.* Urgent therapy for stroke. Part i. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke.* 1992;23:632-640.
214. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, *et al.* A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine.* 2012;366:1099-1107.
215. Levin B, Thompson JL, Chakraborty B, Levy G, MacArthur R, Haley EC. Statistical aspects of the tnk-s2b trial of tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: An efficient, dose-adaptive, seamless phase ii/iii design. *Clin Trials.* 2011;8:398-407.
216. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, *et al.* Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlusion ischemic stroke: The extend-ia tnk part 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323:1257-1265.

217. Srisurapanont K, Uawithya E, Dhanasomboon P, Pollasen N, Thiankhw K. Comparative efficacy and safety among different doses of tenecteplase for acute ischemic stroke: A systematic review and network meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2024;33:107822.
218. Sun LC, Li WS, Chen W, Ren Z, Li CX, Jiang Z, *et al.* Thrombolytic therapy for patients with acute ischemic stroke: Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Front Neurol.* 2024;15:1490476.
219. Alamowitch S, Turc G, Palaiodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM, *et al.* European stroke organisation (eso) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2023;8:8-54.
220. Kaste M. Approval of alteplase in europe: Will it change stroke management? *The Lancet Neurology.* 2003;2:207-208.
221. Gao L, Parsons M, Churilov L, Zhao H, Campbell BC, Yan B, *et al.* Cost-effectiveness of tenecteplase versus alteplase for stroke thrombolysis evaluation trial in the ambulance. *Eur Stroke J.* 2023;8:448-455.
222. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, *et al.* Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2018;378:1573-1582.
223. Wu N, Doeppner TR, Hermann DM, Gronewold J. Efficacy and safety of intravenous tenecteplase compared to alteplase before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: A meta-analysis. *J Neurol.* 2024;271:3928-3941.
224. Palaiodimou L, Katsanos AH, Turc G, Asimakopoulos AG, Mavridis D, Schellinger PD, *et al.* Tenecteplase vs alteplase in acute ischemic stroke within 4.5 hours: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Neurology.* 2024;103:e209903.
225. Wei H, Fu B, Yang C, Huang M. The efficacy and safety of intravenous thrombolysis with tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023;44:3005-3015.
226. Henderson B, Emborski R, Diiioia A, Stone D, Stupca K. Improved door-to-needle time after implementation of tenecteplase as the preferred thrombolytic for acute ischemic stroke at a large community teaching hospital emergency department. *Hosp Pharm.* 2024:00185787241289296.
227. Warach SJ, Ranta A, Kim J, Song SS, Wallace A, Beharry 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.
228. Yao Y, Wu Y, Zhang X, Liu C, Cai L, Ying Y, *et al.* Real-world data of tenecteplase vs. Alteplase in the treatment of acute ischemic stroke: A single-center analysis. *Front Neurol.* 2024;15:1386386.
229. Warach SJ, Dula AN, Milling TJ, Miller S, Allen L, Zuck ND, *et al.* Prospective observational cohort study of tenecteplase versus alteplase in routine clinical practice. *Stroke.* 2022;53:3583-3593.
230. Hall J, Thon JM, Heslin M, Thau L, Yeager T, Siegal T, *et al.* Tenecteplase improves door-to-needle time in real-world acute

- stroke treatment. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*. 2021;1:e000102.
231. Koh JH, Lim CYJ, Tan LTP, Sia CH, Poh KK, Sharma VK, *et al*. Ethnic differences in the safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Stroke*. 2024;26:371-390.
232. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, *et al*. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (attest): A phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *The Lancet Neurology*. 2015;14:368-376.
233. Bivard A, Zhao H, Churilov L, Campbell BCV, Coote S, Yassi N, *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. *The Lancet Neurology*. 2022;21:520-527.
234. Parsons MW, Yogendrakumar V, Churilov L, Garcia-Esperon C, Campbell BCV, Russell ML, *et al*. Tenecteplase versus alteplase for thrombolysis in patients selected by use of perfusion imaging within 4·5 h of onset of ischaemic stroke (taste): A multicentre, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Neurology*. 2024.
235. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR, *et al*. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: The national institute of neurological disorders and stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study. *Stroke*. 2006;37:2508-2513.
236. Roaldsen MB, Eltoft A, Wilsgaard T, Christensen H, Engelter ST, Indredavik B, *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.
237. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, *et al*. Mri-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379:611-622.
238. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, *et al*. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med*. 2019;380:1795-1803.
239. Wang L, Dai YJ, Cui Y, Zhang H, Jiang CH, Duan YJ, *et al*. Intravenous tenecteplase for acute ischemic stroke within 4.5-24 hours of onset (rose-tnk): A phase 2, randomized, multicenter study. *J Stroke*. 2023;25:371-377.
240. Albers GW, Juma M, Purdon B, Zaidi SF, Streib C, Shuaib A, *et al*. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2024;390:701-711.
241. Cheng X, Hong L, Lin L, Churilov L, Ling Y, Yang N, *et al*. Tenecteplase thrombolysis for stroke up to 24 hours after onset with perfusion imaging selection: The chablis-t ii randomized clinical trial. *Stroke*. 2025;56:344-354.
242. Palaiodimou L, Katsanos AH, Turc G, Romoli M, Theodorou A, Lemmens R, *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.
243. Xiong Y, Li S, Wang C, Sun D, Li Z, Gu H, *et al*. Chinese stroke association guidelines

- on reperfusion therapy for acute ischaemic stroke 2024. *Stroke Vasc Neurol.* 2025.
244. Albers GW, Campbell BC, Lansberg MG, Broderick J, Butcher K, Froehler MT, *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. *International Journal of Stroke.* 2022;17474930221088400.
245. Xiong Y, Campbell BCV, Fisher M, Schwamm LH, Parsons M, Li H, *et al.* Rationale and design of tenecteplase reperfusion therapy in acute ischaemic cerebrovascular events iii (trace iii): A randomised, phase iii, open-label, controlled trial. *Stroke Vasc Neurol.* 2024;9:82-89.

# 2025 Taiwan Stroke Society Guideline for the Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke

Chun-Min Wang<sup>1</sup>, Meng-Tsang Hsieh<sup>2</sup>, Chih-Hao Chen<sup>3</sup>, Sung-Chun Tang<sup>3</sup>,  
Yu-Ming Chang<sup>1</sup>, Hsin-Hsi Tsai<sup>3</sup>, Chun-Jen Lin<sup>4</sup>, Hung-Yu Huang<sup>5</sup>, Shang-Yih Yen<sup>6</sup>,  
Chi-Hung Liu<sup>7</sup>, Li-Kai Tsai<sup>3</sup>, Cheng-Yang Hsieh<sup>8</sup>, Chih-Hung Chen<sup>1</sup>, Li-Ming Lien<sup>9</sup>,  
Lung Chan<sup>10</sup>, Jiann-Shing Jeng<sup>3</sup>, Pi-Shan Sung<sup>1</sup>, and  
Taiwan Stroke Society Guideline Consensus Group

<sup>1</sup>Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan City, Taiwan.

<sup>2</sup>Stroke Center and Department of Neurology, Chi-Mei Medical Center, Tainan City, Taiwan.

<sup>3</sup>Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei City, Taiwan.

<sup>4</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei City, Taiwan.

<sup>5</sup>Department of Neurology, China Medical University Hospital, Taichung City, Taiwan.

<sup>6</sup>Department of Neurology, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei City, Taiwan.

<sup>7</sup>Stroke Center and Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou Medical Center and College of Medicine Chang Gung University, Taoyuan City, Taiwan.

<sup>8</sup>Department of Neurology, Tainan Sin Lau Hospital, Tainan City, Taiwan.

<sup>9</sup>Department of Neurology, Shin Kong WHS Memorial Hospital, Taipei City, Taiwan.

<sup>10</sup>Department of Neurology, Shuang-Ho Hospital, Taipei Medical University; College of Medicine, Taipei Medical University, New Taipei City, Taiwan.

## ABSTRACT

The Taiwan Stroke Society presents the 2025 updated guidelines for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke, incorporating evidence from recent international guidelines and clinical trials. Key topics include standard treatment within 4.5 hours, extended treatment window (4.5-9 hours or wake-up strokes), minor stroke considerations, recent stroke history considerations, dosing issues, patients taking direct oral anticoagulants, those with systemic or cerebral comorbidities. The guidelines address bridging therapy, post-thrombolysis complications management protocols, blood pressure control, and early antiplatelet administration. Tenecteplase is introduced as an alternative to alteplase. Practical screening checklists and relevant legal considerations are provided to support clinical implementation.

**Keywords:** acute ischemic stroke, alteplase, cerebral infarct, guideline, thrombolysis, Tenecteplase.