

Insulto reperfuzinio gydymo naujovės

Dr. Aleksandras Vilionskis

Vilniaus universitetas, Neurologijos ir Neurochirurgijos klinika

Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė, Neurologijos skyrius

Žinomi faktai

- ▶ Intraveninė trombolizė yra saugus ir efektyvus ūminio išeminio insulto gydymo metodas, kai taikomas iki 4,5 val. nuo simptomų pradžios
- ▶ Mechaninė trombektomija rekomenduojama ligoniams su ūminiu insultu dėl stambios arterijos okliuzijos iki 6 val. nuo simptomų pradžios
- ▶ Visiems ligoniams, kuriems galima intraveninė trombolizė ji turi būti atlikta, nei jeigu svarstoma mechaninės trombektomijos galimybė

Reali situacija

- ▶ Didžioji ligonių dalis atvyksta pavėluotai
- ▶ Apie 20% ligonių susirgimo laikas nežinomas:
 - ▶ „pabudimo“ insultas
- ▶ Tik apie 30% ligonių insultas įvyksta dėl stambios arterijos okliuzijos
- ▶ 20 – 25% ligonių galima intraveninė trombolizė ir/arba mechaninė trombektomija

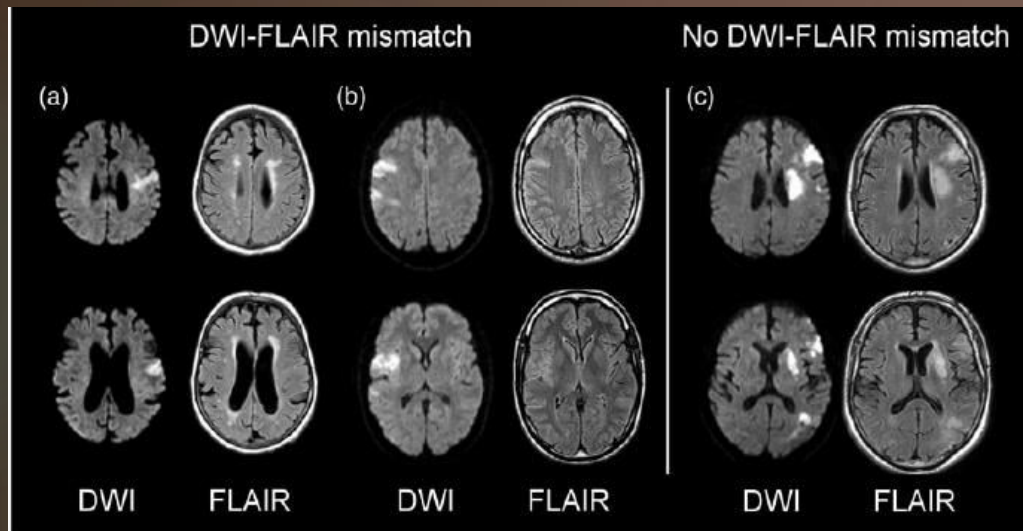


Tikslaus susirgimo
laiko nustatymas

Tinkamų ligonių
identifikavimas

Terapinio lango
prailginimas

Ar galima nustatyti susirgimo laiką?



- ▶ Neatitiktis tarp teigiamo DWI ir negatyvaus FLAIR leidžia su dideliu patikimumu identifikuoti pacientus, kai laikas nuo simptomų pradžios <3 val.¹
- ▶ Pacientai su ūminiais išeminiais pakitimais DWI režime, ir be pakitimų FLAIR režime atitinka laiką,, kai intraveninė trombolizė yra saugi ir efektyvi. Duomenys leidžia manyti, kad DWI-FLAIR neatitiktis gali būti naudojamas atrankos kriterijumi pacientams, kai simptomų atsiradimo laikas nežinomas²

- ▶ 18 – 80 m.
- ▶ Atsitiktinės atrankos, daugiacentrinis, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas
- ▶ Neįtraukiami, jei numatoma MTE
- ▶ Planuota įtraukti 800 pacientų
 - ▶ Įtraukta 503 pacientai
- ▶ Tyrimas nutrauktas dėl nutraukto finansavimo



The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 16, 2018

VOL. 379 NO. 7

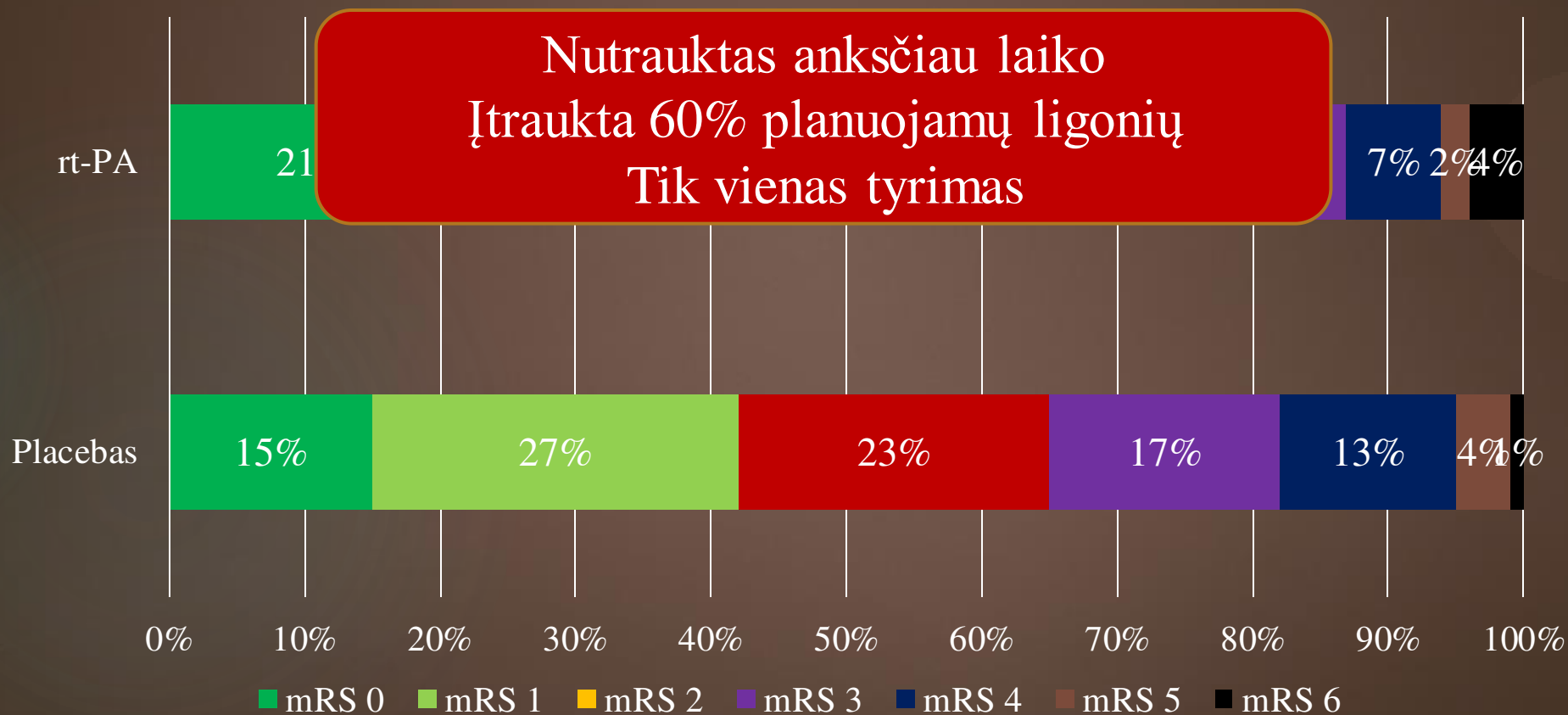
MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset

G. Thomalla, C.Z. Simonsen, F. Boutitie, G. Andersen, Y. Berthezene, B. Cheng, B. Cheripelli, T.-H. Cho, F. Fazekas, J. Fiehler, I. Ford, I. Galinovic, S. Gellissen, A. Golsari, J. Gregori, M. Günther, J. Guibernau, K.G. Häusler, M. Hennerici, A. Kemmling, J. Marstrand, B. Modrau, L. Neeb, N. Perez de la Ossa, J. Puig, P. Ringleb, P. Roy, E. Scheel, W. Schonewille, J. Serena, S. Sunaert, K. Villringer, A. Wouters, V. Thijs, M. Ebinger, M. Endres, J.B. Fiebach, R. Lemmens, K.W. Muir, N. Nighoghossian, S. Pedraza, and C. Gerloff, for the WAKE-UP Investigators*

Rezultatai

	rt-PA	Placebas	ŠS (95% PI)	p reikšmė
Gera baigtis (mRS 0 – 2)	131/246 (53,3%)	107/244 (41,8%)	1,61 (1,09 – 2,36)	0,02
90 d. mirštamumas	4,1%	1,2%	3,38 (0,92 – 12,50)	0,07
Simptominė intrakranijinė kraujosruva (ECASS II apibrėžimas)	2,8%	1,2%	2,40 (0,60 – 9,53)	0,21
Simptominė intrakranijinė kraujosruva (SITS-MOST apibrėžimas)	2,0%	0,4%	4,95 (0,57 – 42,87)	0,15
Parenchiminė kraujosruva, II tipas	4,0%	0,4%	13,46 (1,32 – 82,77)	0,03

Ūminį išeminį insultą patyrusiems ligoniams, kai pradžia neaiški, bet yra DWI-FLAIR nesutapimas intraveninė trombolizė ženkliai pagerina baigtį po 90 d. bet sukelia daugiau intrasmegegeninių kraujosruvų.





Tikslaus susirgimo
laiko nustatymas

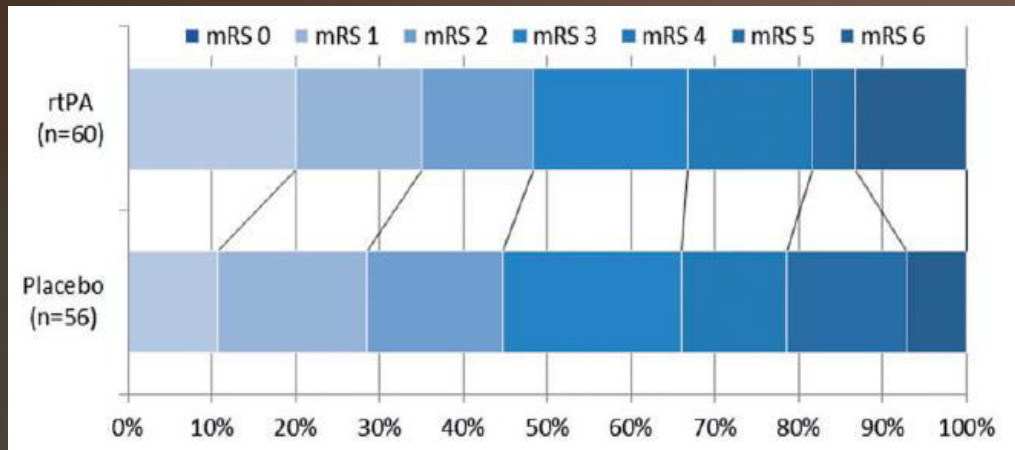
Tinkamų ligonių
identifikavimas

Terapinio lango
prailginimas

Intraveninė trombolizė iki 9 val. nuo simptomų pradžios

- ▶ Atsitiktinės atrankos, daugiacentrinis, placebo kontroliuojamas dvigubai aklas tyrimas
- ▶ Įtraukimo kriterijai:
 - ▶ Laikas nuo simptomų pradžios iki gydymo 4,5 – 9 val
 - ▶ Galvos smegenų MRI: PWI/DWI>1,2 ir PWI> 20 ml
- ▶ Pirminis vertinimo kriterijus: mRS poslinkis
- ▶ Planuojamas ligonių skaičius – 250

rt-PA taikymas negerina insulto baigties, kai taikoma praėjus 4,5 – 9 val. nuo simptomų pradžios



	rt-PA	Placebas	p reikšmė
7 d. mirštamumas	4,9%	5,2%	0,95
Simptominė ISK	1,6%	0%	
Sunkus šalutinis poveikis	34,4%	31,0%	0,70

Nutrauktas anksčiau laiko dėl lėto įtraukimo
 Įtraukta 30% planuojamų ligonių

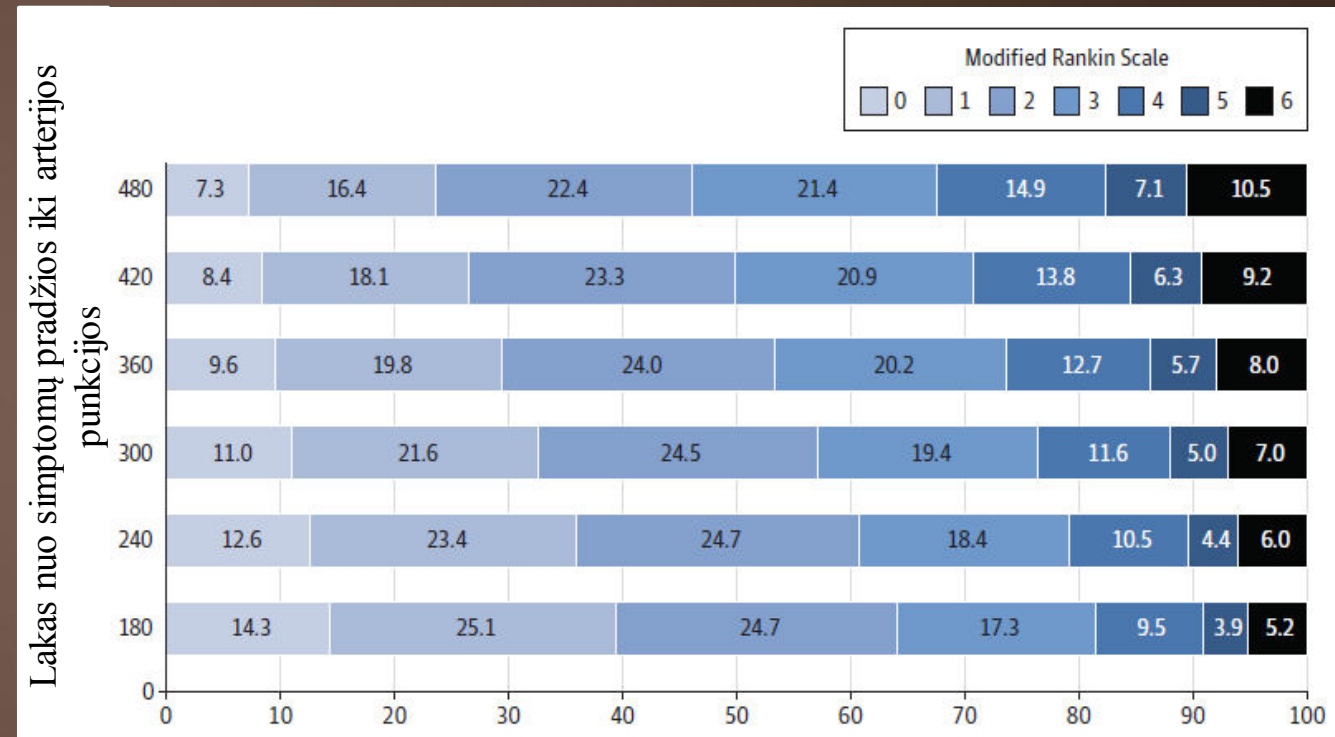
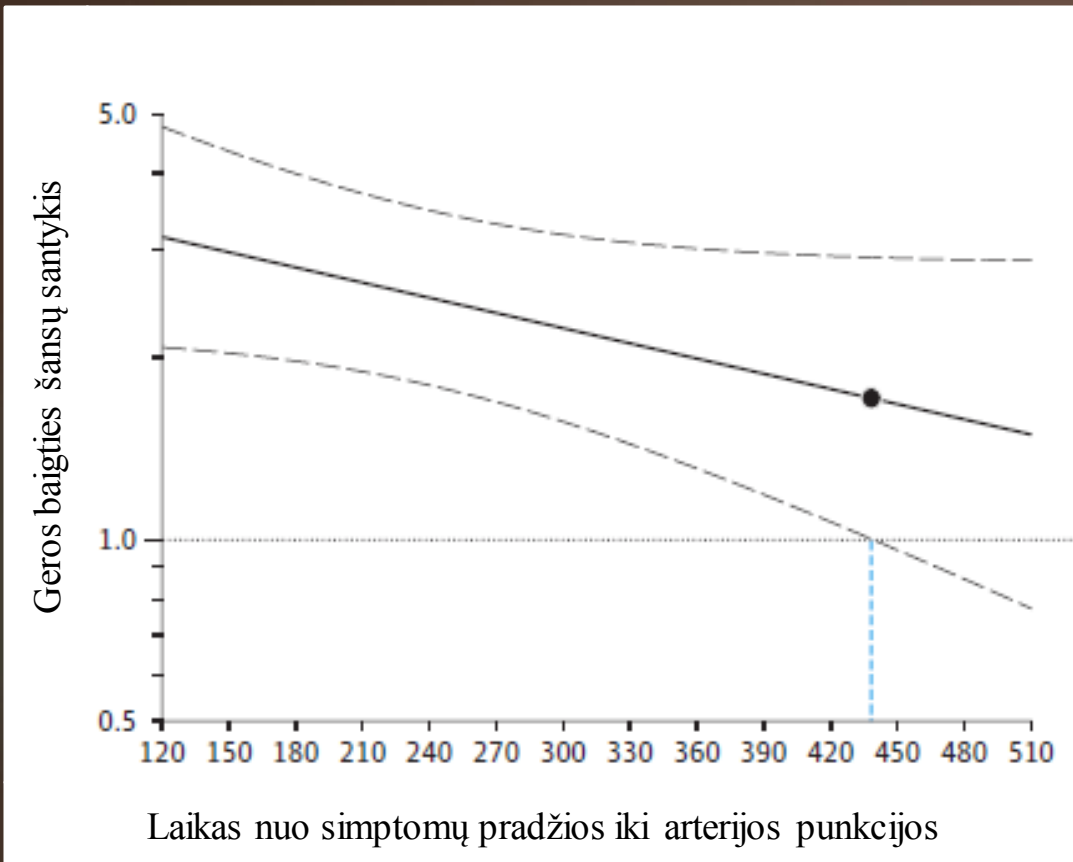


A randomised-controlled trial of tenecteplase in patients who wake up with acute ischaemic stroke

- ▶ Ar tenekteplazė gali pagerinti „pabudimo“ insulto baigtį, jei suleista per 4,5 val. nuo pabudimo?
- ▶ Įtraukimo kriterijai:
 - ▶ Insulto požymiai pastebėti atsibudus (iš vakaro buvo sveikas)
 - ▶ Neurologinis deficitas NIHSS score ≥ 3 arba afazija
 - ▶ Gydymas galimas per 4,5 val. nuo pabudimo
 - ▶ Nėra didelių išeminių pakitimų natyvinėje KT
- ▶ Įtraukimas iki 2019 m., rezultatų pristatymas 2020 m.
- ▶ Įtraukta 170 ligonių (tikslas – 400 ligonių)



Insultas – absoliučiai nuo laiko priklausoma liga



Pacientų ypatumai

- ▶ Geros baigties prognostiniai veiksniai:
 - ▶ Didelis ASPECT balas¹
 - ▶ Mažas infarkto tūris²
 - ▶ Gera kolateralinė kraujotaka³
- ▶ Papildomas šansas atrinktiems ligoniams

¹Ribo M, et al. Stroke 2016; 47: 999–1004.

²Lansberg MG, et al. Neurology 2015; 85: 708–714.

³Sheth SA and Liebeskind DS. Curr Opin Neurol 2015; 28: 10–15

ORIGINAL ARTICLE

Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct

R.G. Nogueira, A.P. Jadhav, D.C. Haussen, A. Bonafe, R.F. Budzik, P. Bhuva, D.R. Yavagal, M. Ribo, C. Cognard, R.A. Hanel, C.A. Sila, A.E. Hassan, M. Millan, E.I. Levy, P. Mitchell, M. Chen, J.D. English, Q.A. Shah, F.L. Silver, V.M. Pereira, B.P. Mehta, B.W. Baxter, M.G. Abraham, P. Cardona, E. Veznedaroglu, F.R. Hellinger, L. Feng, J.F. Kirmani, D.K. Lopes, B.T. Jankowitz, M.R. Frankel, V. Costalat, N.A. Vora, A.J. Yoo, A.M. Malik, A.J. Furlan, M. Rubiera, A. Aghaebrahim, J.-M. Olivot, W.G. Tekle, R. Shields, T. Graves, R.J. Lewis, W.S. Smith, D.S. Liebeskind, J.L. Saver, and T.G. Jovin, for the DAWN Trial Investigators*

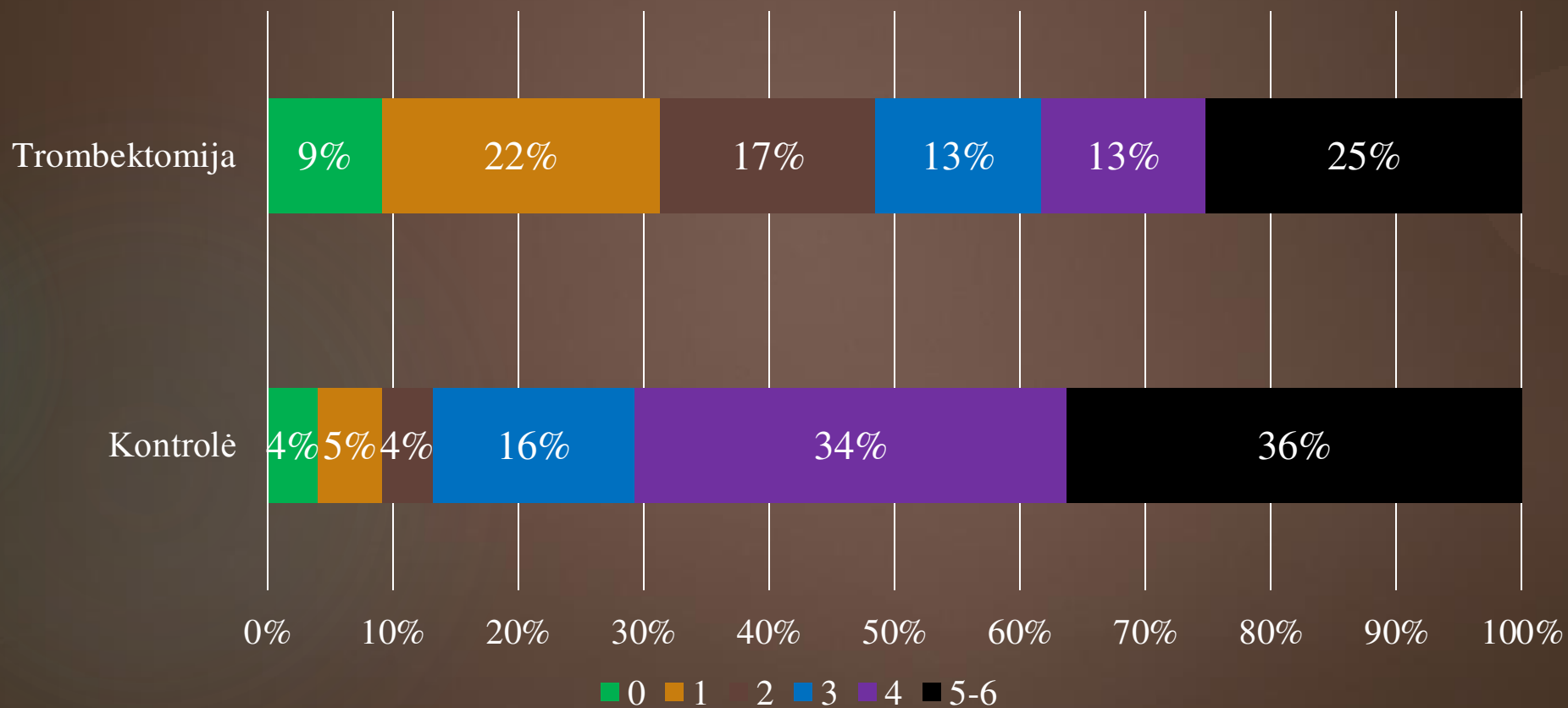
Daugiacentrinis, atsitiktinės atrankos, atviras, prospektyvinis tyrimas
206 ligoniai

Trombektomija + standartinis gydymas vs. standartinis gydymas
Mechaninės trombektomijos efektyvumas po 6 val. nuo simptomų pradžios

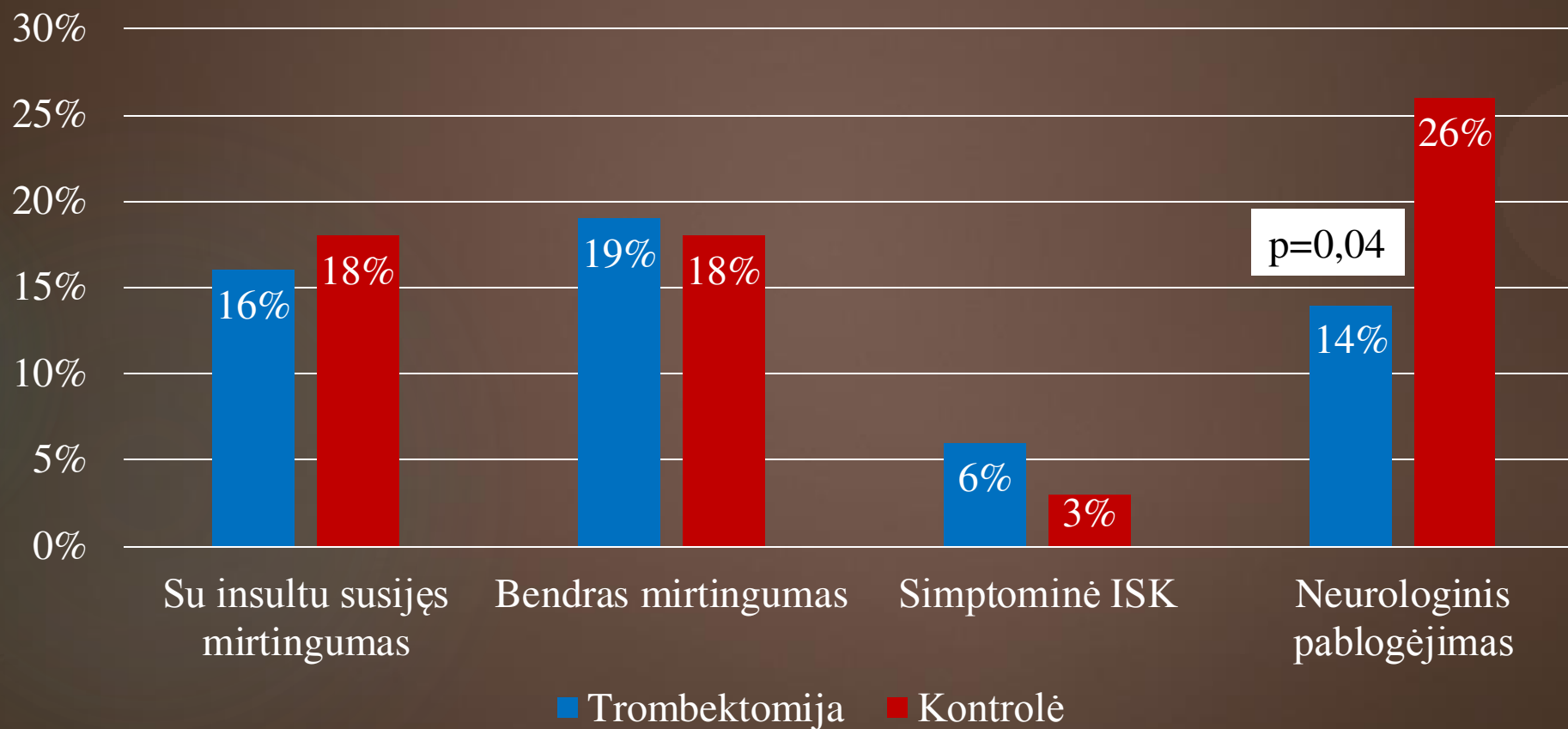
Įtraukimo kriterijai

- ▶ Laikas nuo susirgimo pradžios (paskutinį kartą matytą sveiką) 6 – 24 val.
- ▶ 3 grupės:
 - ▶ A: Amžius ≥ 80 m., NIHSS ≥ 10 , KT perfuzija < 21 ml;
 - ▶ B: Amžius < 80 m., NIHSS ≥ 10 , KT perfuzija < 31 ml;
 - ▶ C: Amžius < 80 m., NIHSS ≥ 20 , KT perfuzija 31 – 50 ml
- ▶ Gera išėitis: mRS 0 – 2 po 3 mėn.

Rezultātai



Gydymo saugumas



Išvada

- ▶ Pacientams, kuriuos paskutinė kartą matė sveikus prieš 6 – 24 val. ir turintiems nesutapimą tarp klinikinio deficito ir infarkto dydžio mechaninė trombektomija pagerina 3 mėn. baigtį lyginant su standartiniu gydymu.

ORIGINAL ARTICLE

Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging

G.W. Albers, M.P. Marks, S. Kemp, S. Christensen, J.P. Tsai, S. Ortega-Gutierrez, R.A. McTaggart, M.T. Torbey, M. Kim-Tenser, T. Leslie-Mazwi, A. Sarraj, S.E. Kasner, S.A. Ansari, S.D. Yeatts, S. Hamilton, M. Mlynash, J.J. Heit, G. Zaharchuk, S. Kim, J. Carrozzella, Y.Y. Palesch, A.M. Demchuk, R. Bammer, P.W. Lavori, J.P. Broderick, and M.G. Lansberg, for the DEFUSE 3 Investigators*

Daugiacentrinis, atsitiktinės atrankos, atviras, prospektyvinis tyrimas
182 ligoniai

Trombektomija + standartinis gydymas vs. standartinis gydymas
Mechaninės trombektomijos efektyvumas po 6 – 16 val. nuo simptomų pradžios

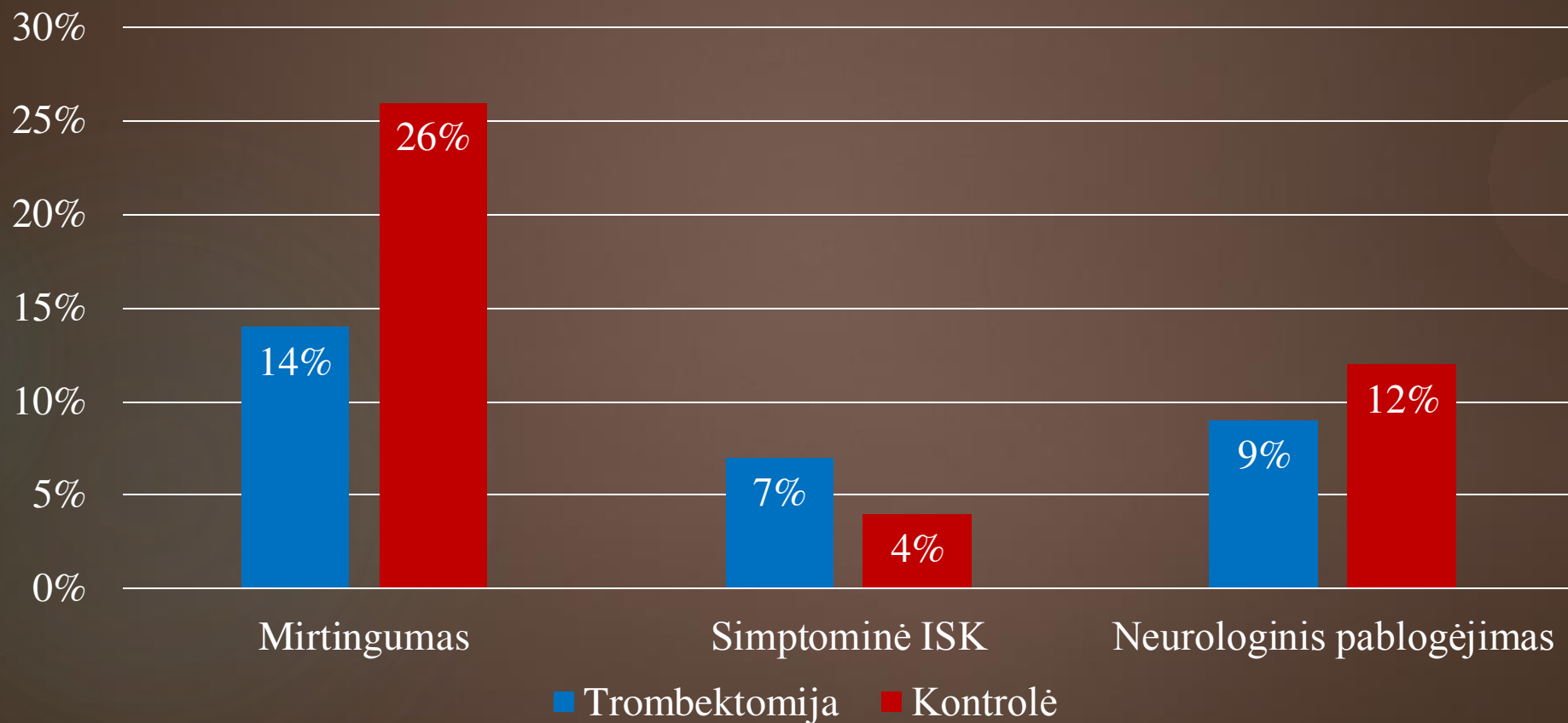
Įtraukimo kriterijai

- ▶ Laikas nuo susirgimo pradžios (paskutinį kartą matytą sveiką) 6 – 16 val.
- ▶ Neatitikties standartinės sąlygos:
 - ▶ Infarkto tūris <70 ml;
 - ▶ Penumbros/infarkto santykis 1,8
 - ▶ Penumbros tūris >15 ml
- ▶ Pirminis vertinimo kriterijus: mRS pasiskirstymas po 3 mėn.

Rezultātai



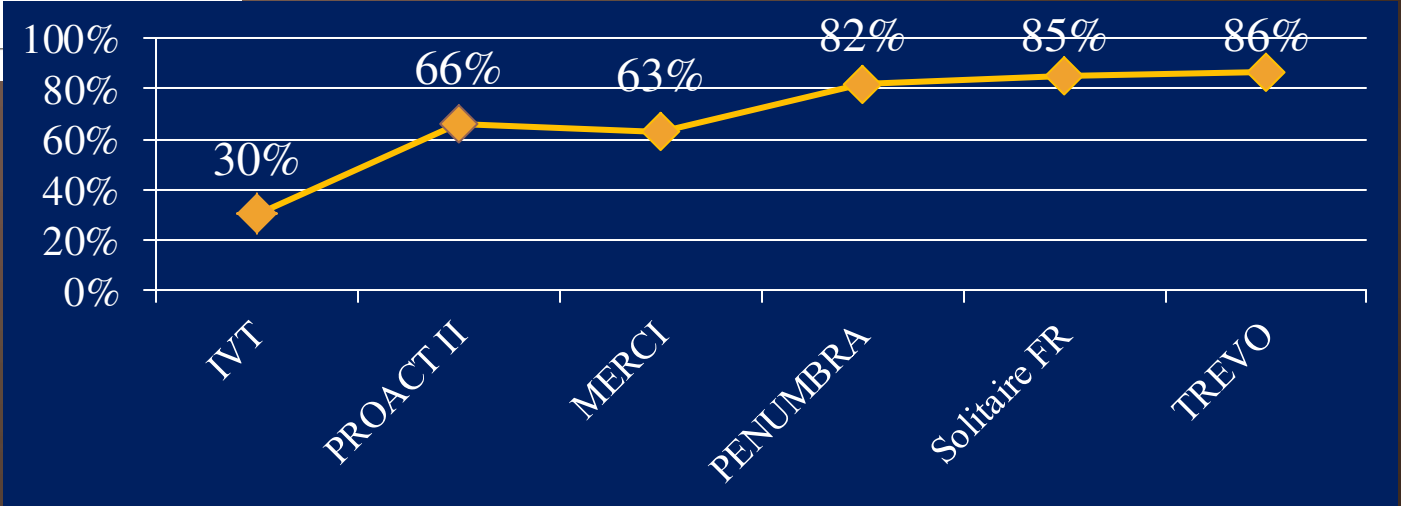
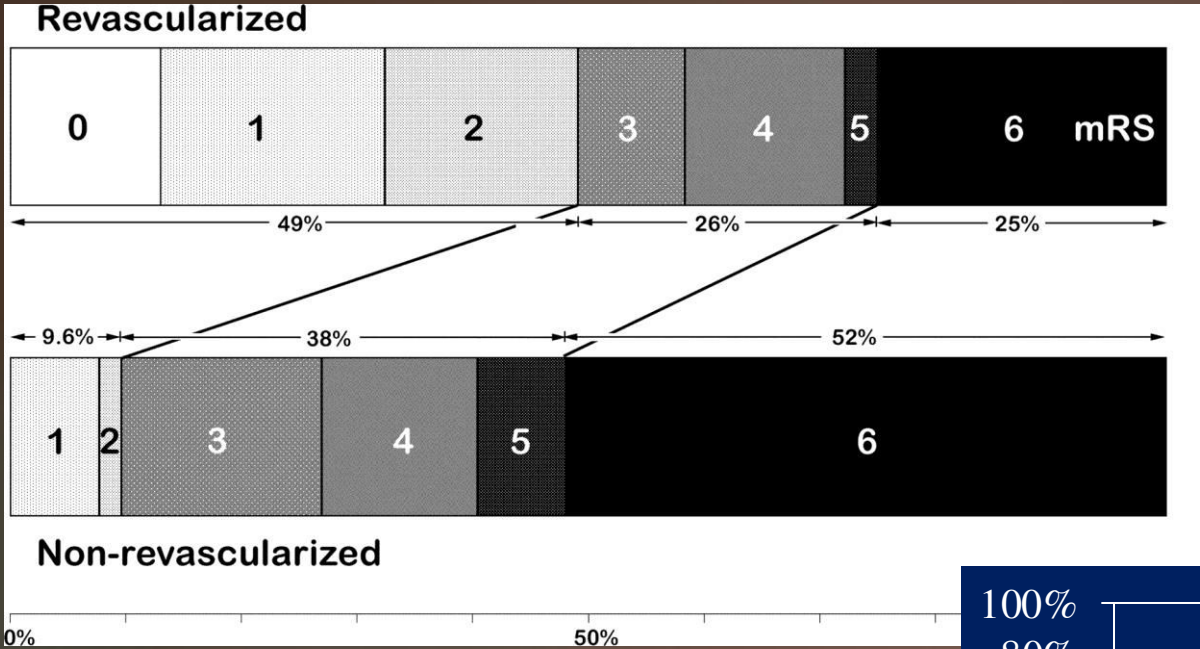
Gydymo saugumas



Išvada

- ▶ Ligoniams, turintiems palankius pakitimus neurovizulainiuose tyrimuose mechaninė trombektomija kartu su standartiniu gydymu mažina neįgalumą ir didina funkcinio savarankiškumo laipsnį lyginant su standartiniu gydymu

Rekanalizācijas svarība



Kombinuotas gydymas: ar būtina?

- ▶ Greitesnė pradžia
 - ▶ Gali būti pradėtas bet kokiame insulto centre
- ▶ Galimai didesnis rekanalizacijos laipsnis
- ▶ Taip nurodo rekomendacijos
- ▶ Bet:
 - ▶ Galimai didesnis intrakranijinių kraujavimų skaičius
 - ▶ Galimai didesnis mirštamumas
 - ▶ Didesnė kaina

Intraveninė trombolizė: kombinuotas gydymas arba tiesioginė MTE?

AHA/ASA Guideline

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

Reviewed for evidence-based integrity and endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons

Endorsed by the Society for Academic Emergency Medicine

- ▶ Pacientams, kuriems IVT galima, ji turi būti taikoma, net jei pacientams svastoma endovaskulinio gydymo galimybė. (angl. *patients eligible for IV alteplase should receive IV alteplase even if EVT is being considered* (IA))

AHA/ASA Guideline

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

Reviewed for evidence-based integrity and endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons

Endorsed by the Society for Academic Emergency Medicine

<p>8. For patients who otherwise meet criteria for EVT, a noninvasive intracranial vascular study is recommended during the initial imaging evaluation of the acute stroke patient, but should not delay IV alteplase if indicated. For patients who qualify for IV alteplase according to guidelines from professional medical societies, initiating IV alteplase before noninvasive vascular imaging is recommended for patients who have not had noninvasive vascular imaging as part of their initial imaging assessment for stroke. Noninvasive intracranial vascular imaging should then be obtained as quickly as possible.</p>	I	A	<p>Recommendation reworded for clarity from 2015 Endovascular. Class and LOE unchanged.</p> <p>See Table LXXXIII in online Data Supplement 1 for original wording.</p>
<p>1. Patients eligible for IV alteplase should receive IV alteplase even if EVTs are being considered.</p>	I	A	<p>Recommendation reworded for clarity from 2015 Endovascular.</p> <p>See Table LXXXIII in online Data Supplement 1 for original wording.</p>

Nesant kontraindikacijų intraveninė trombolizė turi būti atlikta visiems ligoniams, nepriklausomai nuo numatomo tolesnio gydymo

Intraveninė trombolizė: kombinuotas gydymas arba tiesioginė MTE?

Ischemic stroke

ORIGINAL RESEARCH

Original Contribution

Nėra įrodymų, kad tiesioginė MTE efektyvesnė lyginant su kombinuotu gydymu. Atrodo, kad mirtingumas mažesnis tarp pacientų, gydytų tiesiogine trombektomija (*angl. No evidence that the direct thrombectomy is more effective comparing to bridging therapy. The mortality seems lower in patients with direct mechanical thrombectomy*)

Anne Broeg-Morvay, MD*; Pasquale Mordasini, MD, MSc*; Corrado Bernasconi, MD, PhD;
Monika Bühlmann, MD; Frauke Pult, MD; Marcel Arnold, MD; Gerhard Schroth, MD;
Simon Jung, MD; Heinrich P. Mattle, MD; Jan Gralla, MD, MSc*; Urs Fischer, MD, MSc*

Tyrimų ypatumai

- ▶ Retrospektyviniai tyrimai
- ▶ Nerandamizuoti tyrimai
- ▶ Įtraukiami pacientai, kuriems intraveninė trombolizė buvo kontraindikuotina

Intraveninė trombolizė: kombinuotas gydymas arba tiesioginė MTE?



Kombinuoto gydymo ir tiesioginės MTE efektyvumo lyginimo tyrimų kokybė yra silpna. Kai vertinami tyrimai su gera atranka duomenys leidžia teigti, kad tiesioginė MTE efektyvumas ir saugumas prilygstamas kombinuotam gydymui. Rekomenduojami randomizuoti kontroliuojami tyrimai.

Conclusion: The quality of evidence regarding the relative merits of IVT+MTE versus dMTE is low. When considering studies with lower selection bias, the data suggest that *dMTE may offer comparable safety and efficacy as compared with IVT+MTE*. The conduct of randomized-controlled clinical trials seems justified

Vykdomi ir planuojami tyrimai

Protocol

The randomized study of endovascular therapy with versus without intravenous tissue plasminogen activator in acute stroke with ICA and MI occlusion (SKIP study)

Kentaro Suzuki¹ , Kazumi Kimura¹, Masataka Takeuchi², Masafumi Morimoto³, Ryuzaburo Kanazawa⁴, Yuki Kamiya⁵, Keigo Shigeta⁶, Norihiro Ishii⁷, Yohei Takayama⁸, Yorio Koguchi⁹, Tomoji Takigawa¹⁰, Mikito Hayakawa¹¹, Takahiro Ota¹² , Seiji Okubo¹³, Hiromichi Naito¹⁴, Kazunori Akaji¹⁵, Noriyuki Kato¹⁶, Masato Inoue¹⁷, Teruyuki Hirano¹⁸, Kazunori Miki¹⁹, Toshihiro Ueda²⁰, Yasuyuki Iguchi²¹, Shigeru Fujimoto²², Toshiaki Otsuka²³ and Yuji Matsumaru¹¹

SWIFT DIRECT GROUP (STUDY)

LAUKSIME REZULTATŲ

Apibendrinimas

- ▶ Laikas nebėra absoliutus atrankos kriterijus reperfuziniam gydymui
- ▶ Galvos smegenų audinio būklė yra svarbus atrankos veiksnys ir turi būti vertinamas kasdienėje praktikoje
- ▶ Ateities tyrimai tikėtina leis išplėsti reperfuzinio galimybes ir taikyti jį didesnei ligonių daliai
- ▶ Reperfuzinio gydymo metodai gali būti taikomi individualiai

AČIŪ UŽ DĖMESĮ!

Dalius Jatužis, Daiva Rastenytė, Aleksandras Vilionskis

GALVOS SMEGENŲ INSULTO DIAGNOSTIKOS, GYDYMO, PROFILAKTIKOS IR REABILITACIJOS METODIKA

2014, Kaunas

Dalius Jatužis, Daiva Rastenytė, Aleksandras Vilionskis

GALVOS SMEGENŲ INSULTO DIAGNOSTIKOS, GYDYMO, PROFILAKTIKOS IR REABILITACIJOS METODIKA

Atnaujintas leidimas

2015, Kaunas