

Akut iskemik inmede ge dönem trombolitik tartışması

Do. Dr. Mücahit Kapı



AHA/ASA GUIDELINE

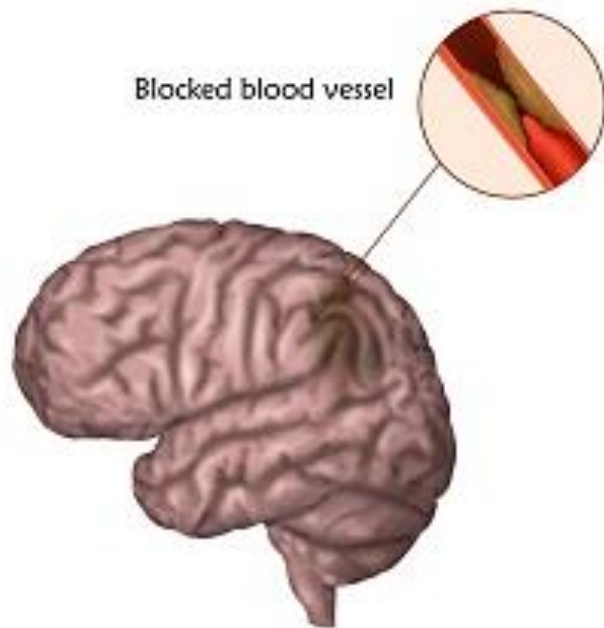
Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

See related article, p **3331**

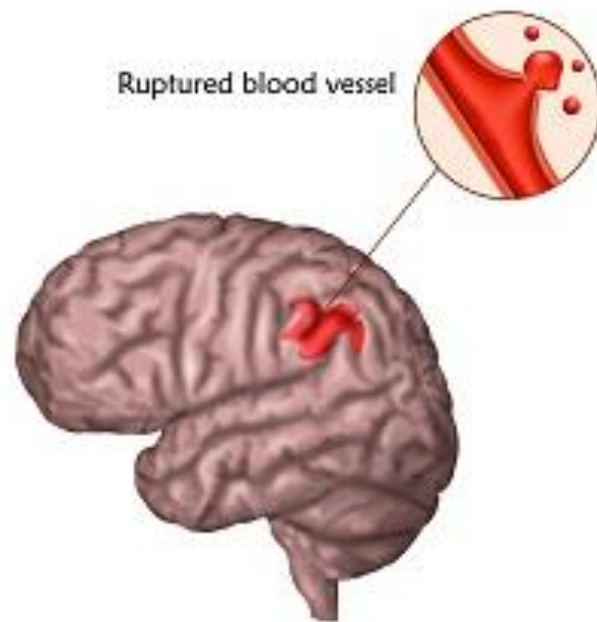
William J. Powers, MD, FAHA, Chair, Alejandro A. Rabinstein, MD, FAHA, Vice Chair, Teri Ackerson, BSN, RN, Opeolu M. Adeoye, MD, MS, FAHA, Nicholas C. Bambakidis, MD, FAHA, Kyra Becker, MD, FAHA, José Biller, MD, FAHA, Michael Brown, MD, MSc, Bart M. Demaerschalk, MD, MSc, FAHA, Brian Hoh, MD, FAHA, Edward C. Jauch, MD, MS, FAHA, Chelsea S. Kidwell, MD, FAHA, Thabele M. Leslie-Mazwi, MD, Bruce Ovbiagele, MD, MSc, MAS, MBA, FAHA, Phillip A. Scott, MD, MBA, FAHA, Kevin N. Sheth, MD, FAHA, Andrew M. Southerland, MD, MSc, FAHA, Deborah V. Summers, MSN, RN, FAHA, and David L.

Types of Stroke

Ischemic stroke



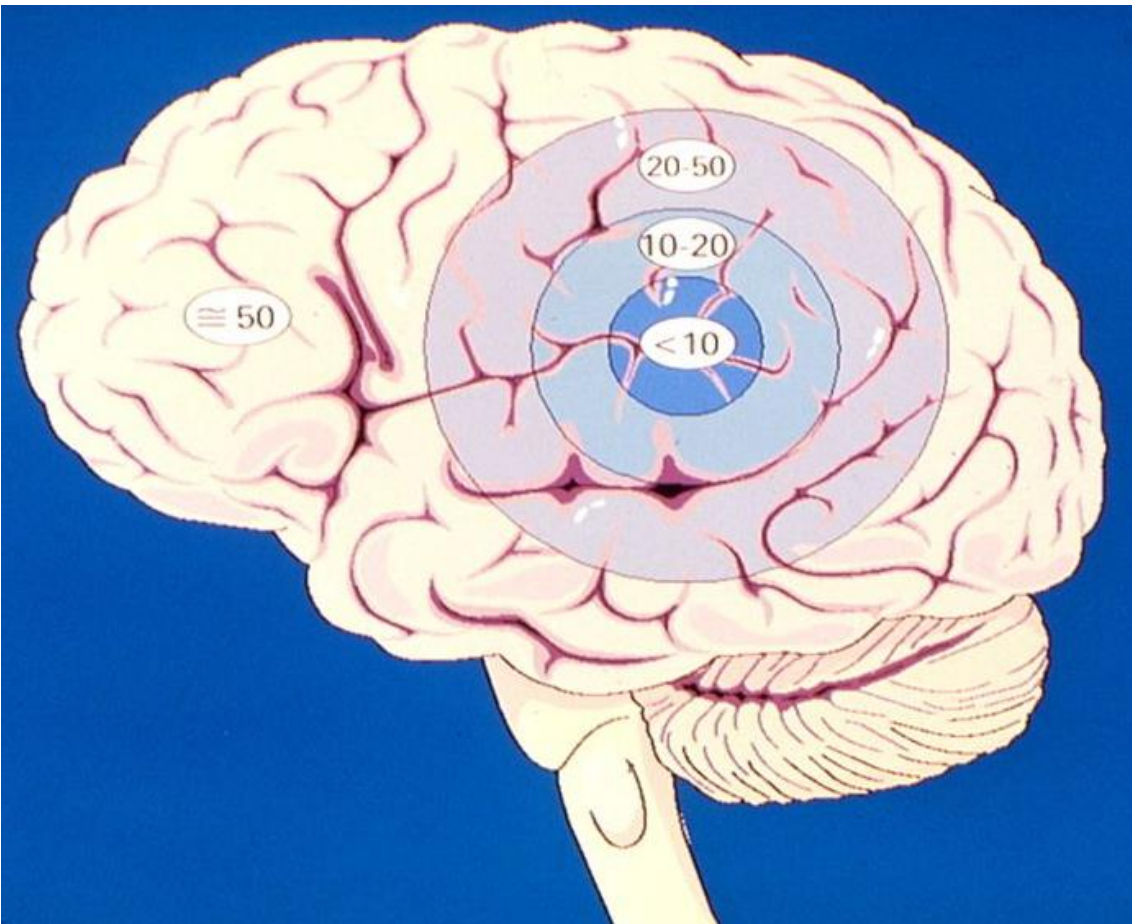
Hemorrhagic stroke





Amaç beyin kan akımını tekrar sağlamak ve iskemik hasarı azaltmak.

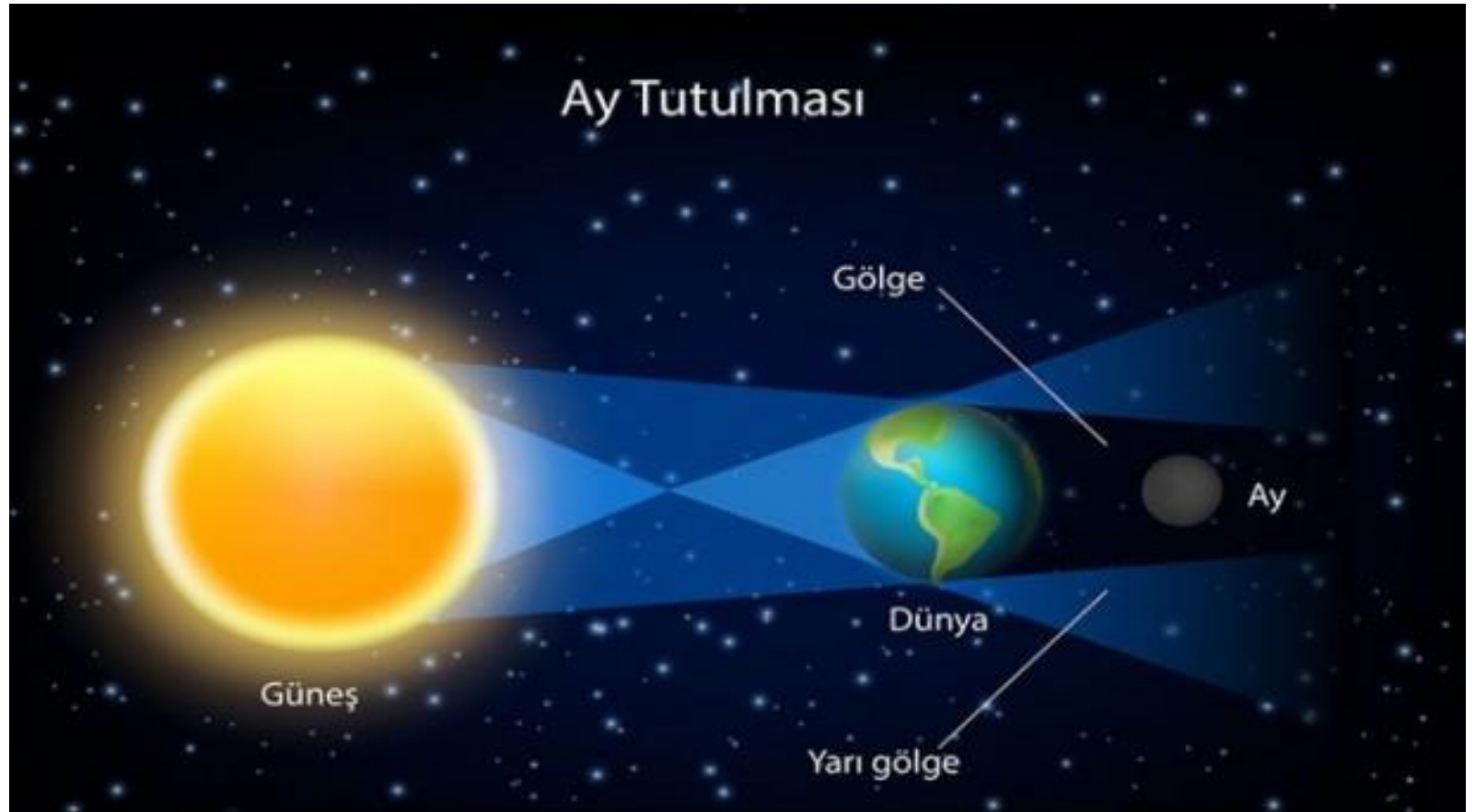


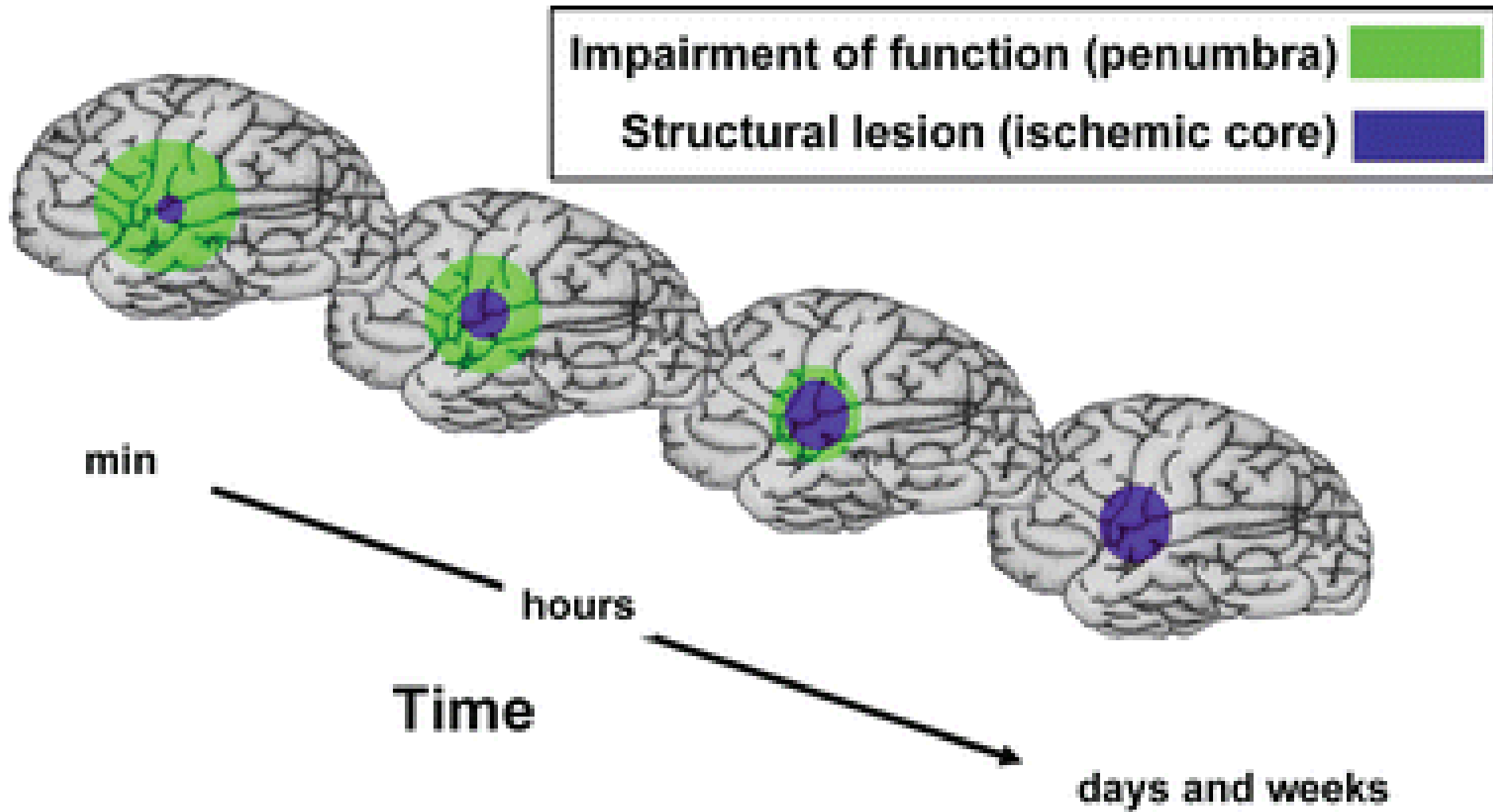


- Ortalama beyin akımı; 56 ml/dk'nın üzeri
 - 30-50 ml/dk
oligemi (geçici iskemi)
 - 20-30 ml/dk
iskemi (serebral disfonksiyon)
 - 10-15 ml/dk altı hücre ölümü
- Kan akımı tamamen kesildiği zaman
 - 3 dk içerisinde hücre ölümü

❖ İskemik çekirdekte, enerji kesilmesi sonucu iyon pompa sistemleri hemen iflas etmişken, penumbra'da elektrik aktivite bozukluğuna rağmen membran hemostazı korunmuştur. Bu nedenle penumbra alanı hem deneysel hem de klinik tedavi çalışmalarında hedef alınan "kurtarılacak doku"dur.

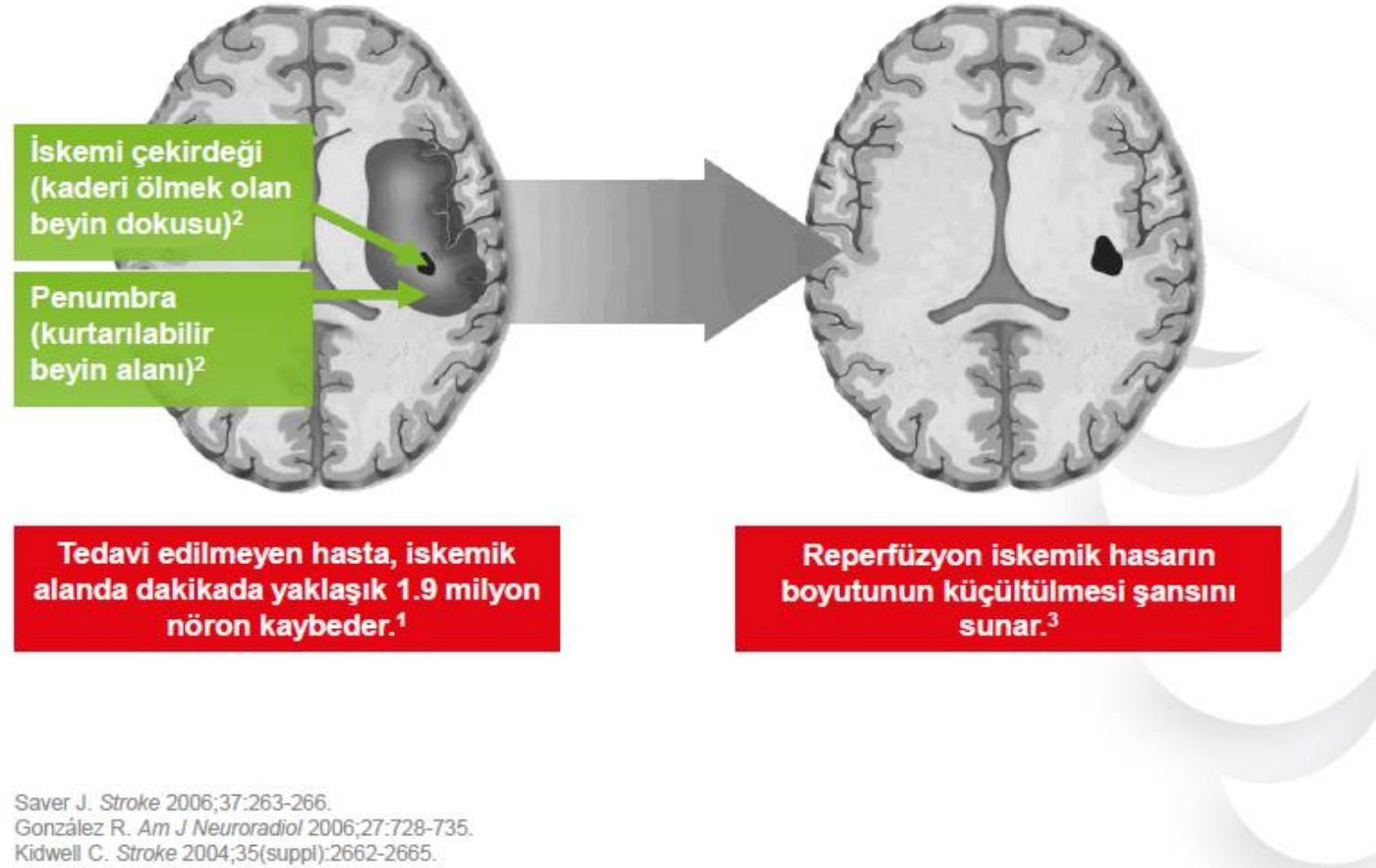
- Umbra; tam gölge
- Penumbra; yarı gölge





İskemik çekirdeğin kurtulma şansı olmadığından hedefimiz çekirdeğin etrafındaki **iskemik penumbra** alanını kurtarmaktır.

Zaman beyin dokusudur



The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society

Volume 333

DECEMBER 14, 1995

Number 24

TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE rt-PA STROKE STUDY GROUP*



- Revaskülarizasyon amacıyla uygulanan trombolitik tedavide plazminojen aktivatörleri kullanılır.
- 3 saate kadar

İlk 4,5 saat içinde verilebilen IV tPA'nın sonuçlara olan etkisi

≤90 dakika (ilk 1,5 saat)



NNT=4,5

90-180 dakika (1,5-3 saat arası)



NNT=9

180-270 dakika (3-4,5 saat arası)



NNT=14

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 25, 2008

VOL. 359 NO. 13

Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke

Werner Hacke, M.D., Markku Kaste, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Miroslav Brozman, M.D., Antoni Dávalos, M.D.,
Donata Guidetti, M.D., Vincent Larrue, M.D., Kennedy R. Lees, M.D., Zakaria Medeghri, M.D.,
Thomas Machnig, M.D., Dietmar Schneider, M.D., Rüdiger von Kummer, M.D., Nils Wahlgren, M.D.,
and Danilo Toni, M.D., for the ECASS Investigators*

- Özet olarak 100 hastaya ilk 4,5 saat içinde IV tPA uygulanırsa;
 - 13 hasta normale döner,
 - 32 hasta daha iyi olur,
 - 6 hastada serebral kanama gelişir ve bunların yarısı klinik olarak da kötüleşir.

Tromboliz sorunları

- › Tromboliz yeterince kullanılmamaktadır.
- › Aİİ hastalarının yalnızca %2-10'u rt-PA ile İV tromboliz almaktadır¹

Hastane öncesi gecikme nedenleri arasında aşağıdakiler bulunur:

- › Belirti ve bulguların yeterince tanınmaması²
- › Tıbbi desteğin uygun olmaması ya da gecikmesi²
- › Acil hizmetlere yönlendirmekte gecikme²
- › Triyajın veya erken dönemde değerlendirmenin yetersiz olması^{3,4}
- › Hedef hastane ile iletişim yetersizliği⁵
- › İnme merkezine varışın gecikmesi (zaman penceresi dışında kalma)¹

1. Lahr MM, et al. *Stroke* 2012;43:1336-1340.

2. Fassbender K, et al. *Lancet Neurol* 2013;12:585-596.

3. Paul CL, et al. *Implementation Sci* 2014;9:38.

4. Yperzele L, et al. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:1-9.

5. Berglund A, et al. *Stroke* 2012;43:2666-2670.

4,5 saatten sonra???

- Uyanma ile fark edilenler de (%20) dahil olmak üzere başlangıç zamanı tam olarak belirlenememiş olan ve en son normal görüldüğü zaman 4,5 saati geçmiş olgularda **nöro-görüntüleme verisine dayanarak** trombolitik tedavi kararı verilebilir.



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 16, 2018

VOL. 379 NO. 7

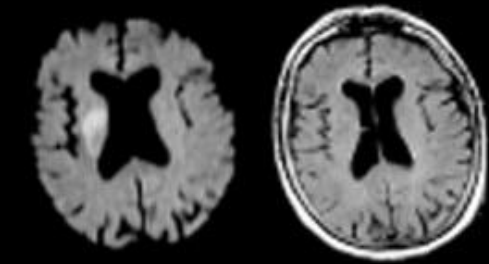
MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset

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*

- Başlangıç zamanı bilinmeyen, iskemi bölgesinde difüzyon pozitif / FLAIR negatif hastalarda intravenöz alteplaz, 90 günde plaseboya göre anlamlı ölçüde daha iyi bir fonksiyonel sonuç ve sayısal olarak daha fazla intrakraniyal kanama ile sonuçlanmıştır.
- Çalışma özellikle küçük ve orta dereceli inme durumunda, endovasküler tedavi için uygun olmayan hastalarda trombolitik tedavi için kanıt oluşturabilir.

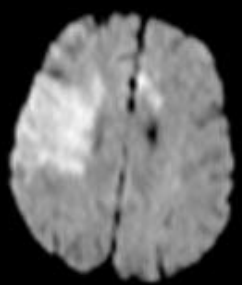
(a) - DWI-FLAIR mismatch

(b) - No DWI-FLAIR mismatch

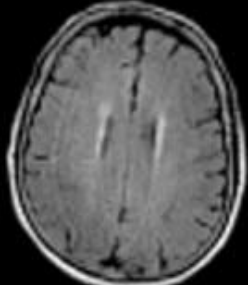


DWI

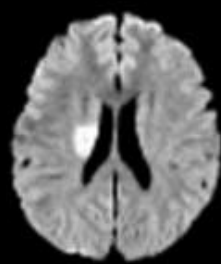
FLAIR



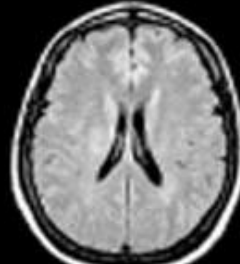
DWI



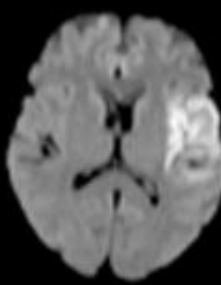
FLAIR



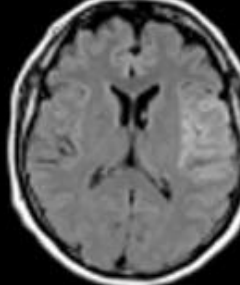
DWI



FLAIR



DWI



FLAIR

Difüzyon lezyonu olan ama FLAIR lezyonu olmayan alanın geniş olması
[“Difüzyon Pozitif FLAIR Negatif” veya kısaca “DPFN” kriteri]

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 9, 2019

VOL. 380 NO. 19

Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke

H. Ma, B.C.V. Campbell, M.W. Parsons, L. Churilov, C.R. Levi, C. Hsu, T.J. Kleinig, T. Wijeratne, S. Curtze, H.M. Dewey, F. Miteff, C.-H. Tsai, J.-T. Lee, T.G. Phan, N. Mahant, M.-C. Sun, M. Krause, J. Sturm, R. Grimley, C.-H. Chen, C.-J. Hu, A.A. Wong, D. Field, Y. Sun, P.A. Barber, A. Sabet, J. Jannes, J.-S. Jeng, B. Clissold, R. Markus, C.-H. Lin, L.-M. Lien, C.F. Bladin, S. Christensen, N. Yassi, G. Sharma, A. Bivard, P.M. Desmond, B. Yan, P.J. Mitchell, V. Thijs, L. Carey, A. Meretoja, S.M. Davis, and G.A. Donnan, for the EXTEND Investigators*

- inme başlangıcından sonra >4.5-6.0 saat, inme başlangıcından sonra > 6.0-9.0 saat veya inme semptomlarıyla uyanma.

Bu çalışmadaki iskemik inme ve kurtarılabılır beyin dokusu olan hastalar arasında, alteplazın inme başlangıcından sonraki 4.5 ila 9.0 saat arasında veya hastanın inme semptomları ile uyandığı sırada kullanılması, plasebodan daha iyi sonuçlandı.

Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection

Peter Ringleb¹, Martin Bendszus², Erich Bluhmki³, Geoffrey Donnan⁴, Christoph Eschenfelder³, Marc Fatar⁵, Christof Kessler⁶, Carlos Molina⁷, Didier Leys⁸, Girish Muddegowda⁹, Sven Poli¹⁰, Peter Schellinger¹¹, Stefan Schwab¹², Joaquin Serena¹³, Danilo Toni¹⁴, Nils Wahlgren¹⁵ and Werner Hacke¹⁶; for the ECASS-4 study group

International Journal of Stroke
0(0) 1-8
© 2019 World Stroke Organization
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1747493019840938
journals.sagepub.com/home/wso
SAGE

Bu çalışma da EXTEND çalışması gibi erken durdurulmuş. 119 hasta (planlanan 264) alınmış. 90 günde mRS göre gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış.

Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data



Bruce CV Campbell*, Henry Ma*, Peter A Ringleb*, Mark W Parsons, Leonid Churilov, Martin Bendszus, Christopher R Levi, Chung Hsu, Timothy J Kleinig, Marc Fatar, Didier Leys, Carlos Molina, Tissa Wijeratne, Sami Curtze, Helen M Dewey, P Alan Barber, Kenneth S Butcher, Deidre A De Silva, Christopher F Bladin, Nawaf Yassi, Johannes A R Pfaff, Gagan Sharma, Andrew Bivard, Patricia M Desmond, Stefan Schwab, Peter D Schellinger, Bernard Yan, Peter J Mitchell, Joaquín Serena, Danilo Toni, Vincent Thijs, Werner Hacke†, Stephen M Davis†, Geoffrey A Donnan†, on behalf of the EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators‡

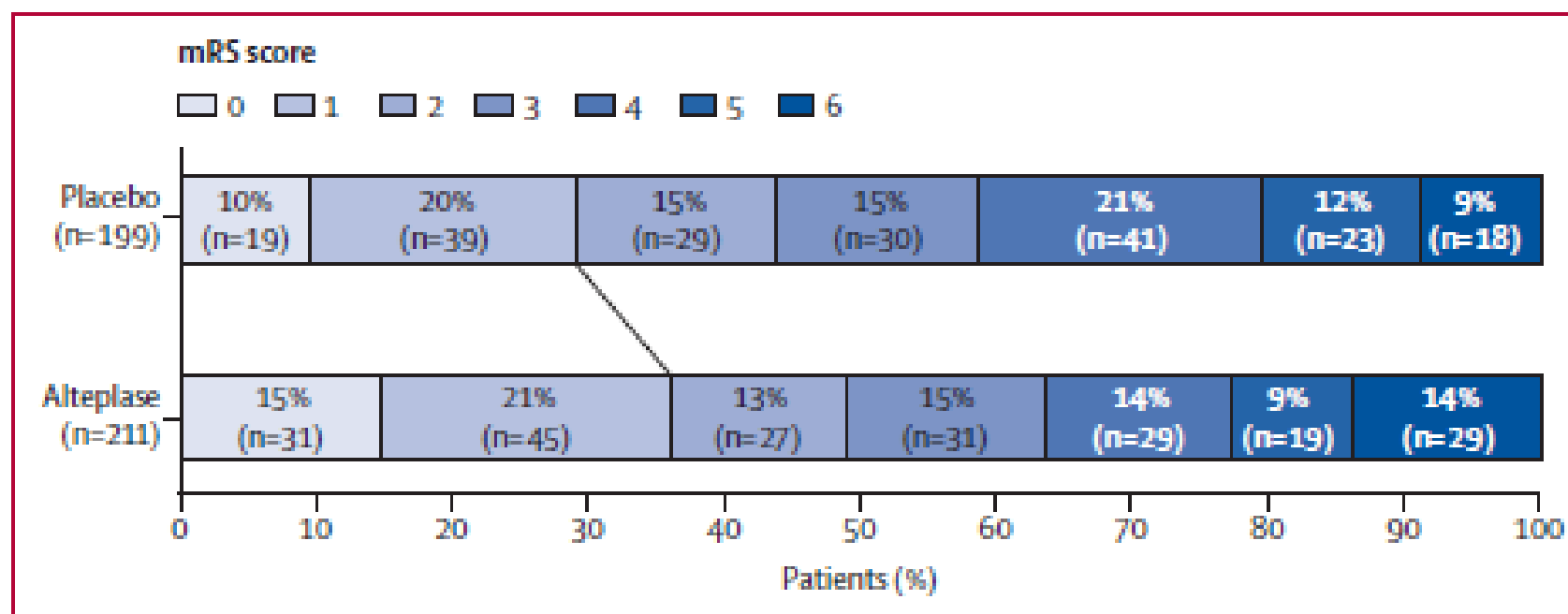


Figure 1: mRS scores at 3 months for all patients
mRS=modified Rankin Scale.

	Placebo (n=201)	Alteplase (n=213)	Odds ratio* (95% CI)	p value
Primary outcome				
Excellent functional outcome (mRS score 0–1) at 3 months	58/199 (29%)	76/211 (36%)	1.86 (1.15–2.99)	0.01
Secondary outcomes				
Functional improvement in mRS score at 3 months†	NA	NA	1.60 (1.12–2.27)	0.009
Functional independence (mRS score 0–2) at 3 months	87/199 (44%)	103/211 (49%)	1.74 (1.08–2.81)	0.02
Early neurological improvement at 72 h‡	31/197 (16%)	58/206 (28%)	2.54 (1.51–4.27)	<0.0001
Safety outcomes				
Death at 3 months	18/201 (9%)	29/213 (14%)	1.55 (0.81–2.97)	0.19
Symptomatic intracerebral haemorrhage§	1/201 (<1%)	10/213 (5%)	9.70 (1.23–76.55)	0.03

Data are n/N (%). mRS=modified Rankin Scale. NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale. NA= not applicable.

*Adjusted for baseline age and NIHSS. †Reduction of ≥ 1 point in mRS score (with mRS categories 5 and 6 merged), analysed using ordinal logistic regression. ‡Reduction of ≥ 8 points on NIHSS or reaching NIHSS score 0–1 at 72 h.

§Within 36h of treatment.

Table 2: Study outcomes in all patients

>4,5 saat sonrası için;

-Nörogörüntüleme ile yeterli penumbra varlığını ortaya koymaya dayalı tedavi yaklaşımının etkinliği ve güvenliğini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ek çalışmaların metodolojisinde,

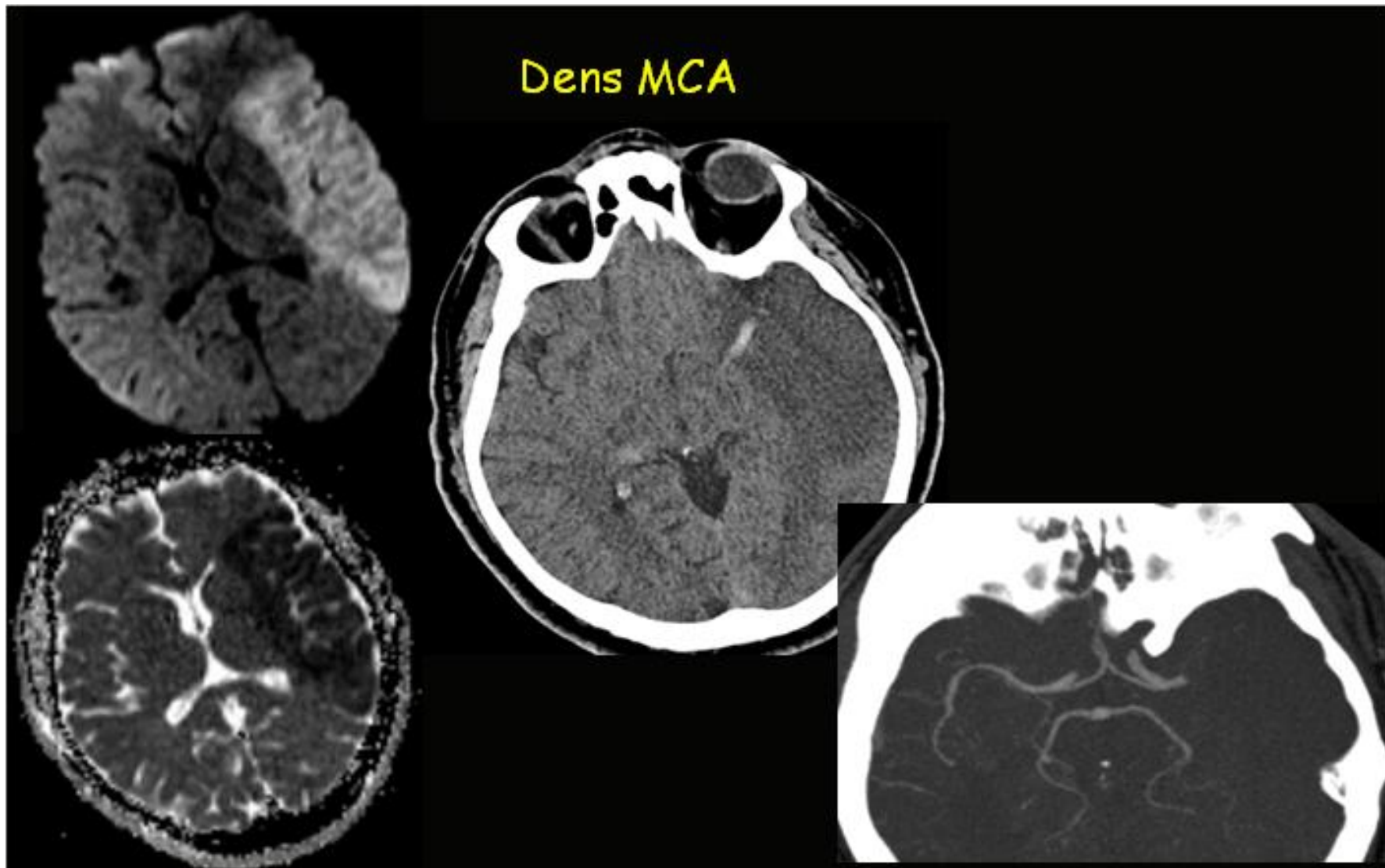
- penumbranın doğru ve uygun şekilde tespiti,
- kanama riski yüksek hastaların farklı katagorize edilmesi.

- Nöro-görüntülemede önemli olan kısım, küçük bir iskemik çekirdeğe ve büyük bir penumbraya sahip hastayı yakalayabilmektir.
- Büyük olasılıkla bu hastalar hızlı hareket edilirse reperfüzyon tedavilerinden fayda görecektir.

Nöro-görüntüleme verileri

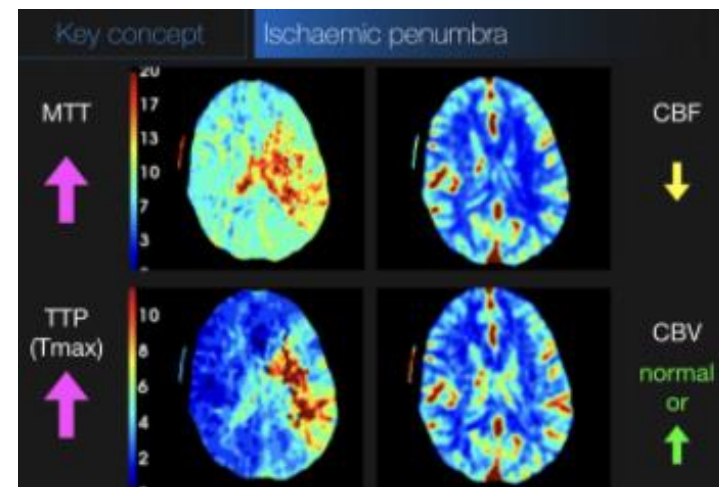
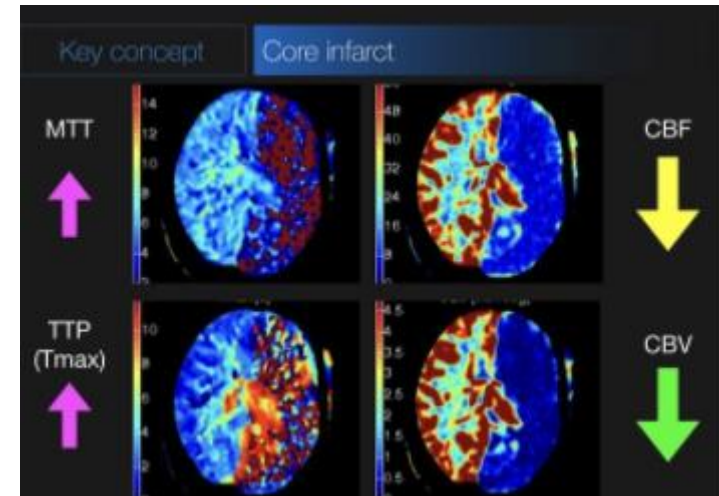
- BT'de hipodansite olmaması,
- Normal veya normale yakın BT bulguları olan hastada BT anjiyografide majör damar/dal oklüzyonu olması,
- BT perfüzyon yapılan olgularda hipo-perfüze alanının geniş ama hipodansitenin küçük olması,
- BT perfüzyonda serebral kan akımı düşük olan alanın MTT/TTP uzaması olan alandan belirgin olarak küçük olması.

Dens MCA



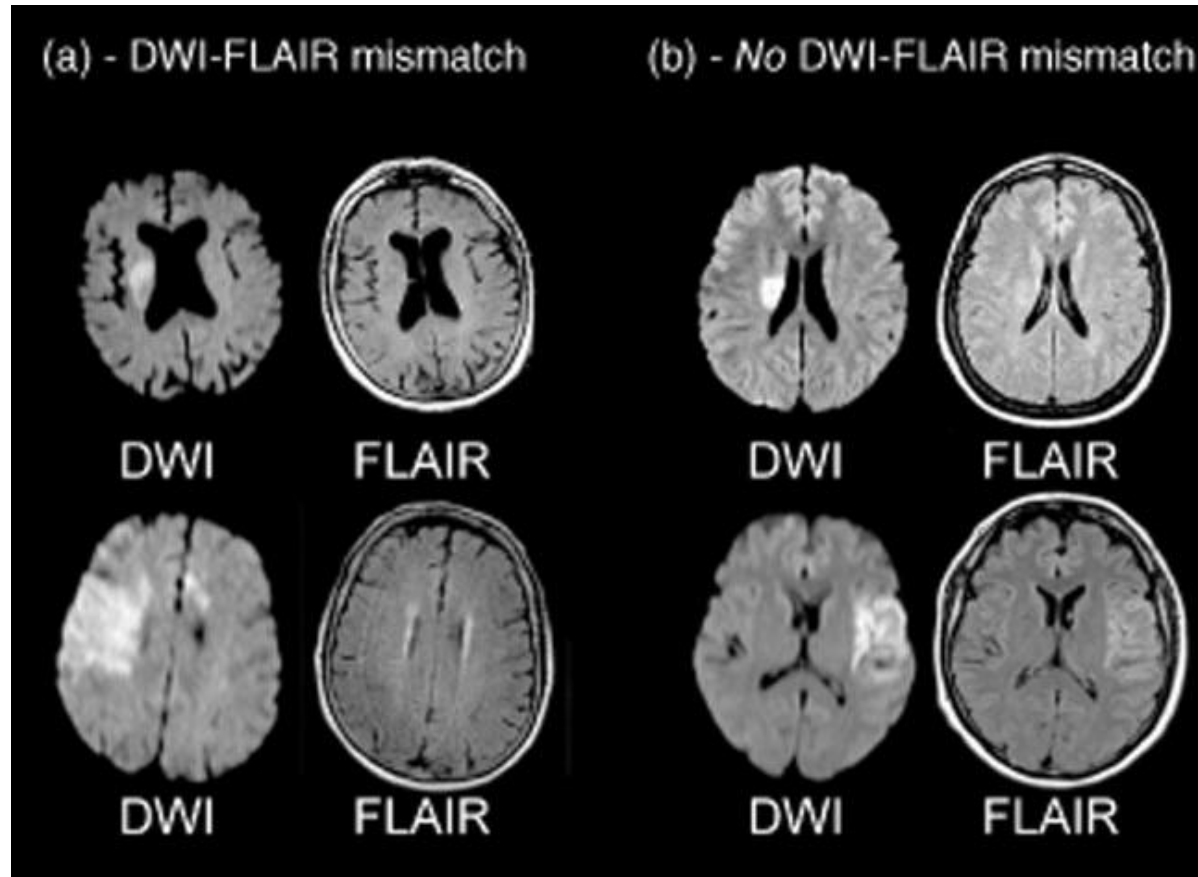
- Normal perfüzyon parametreleri;
 - gray matter
 - MTT: 4 s
 - CBF: 60 mL/100 g/min
 - CBV: 4 mL/100 g
 - white matter
 - MTT: 4.8 s
 - CBF: 25 mL/100 g/min
 - CBV: 2 mL/100 g

- İskemik çekirdek
 - artmış MTT/Tmax
 - Belirgin azalmış CBF
 - Belirgin azalmış CBV
- penumbra
 - artmış MTT/Tmax
 - Hafif azalmış CBF
 - Normale yakın veya artmış CBV



- MR yapılmışsa difüzyon lezyonunun klinik skora göre küçük olması (“Klinik-difüzyon uyumsuzluğu” veya “DAWN kriteri”)
- En yaygın olarak kullanılan skalalar; ulusal sağlık enstitüsü inme skalası (NIHSS) ve modifiye rankin skalası (mRS)’dır.

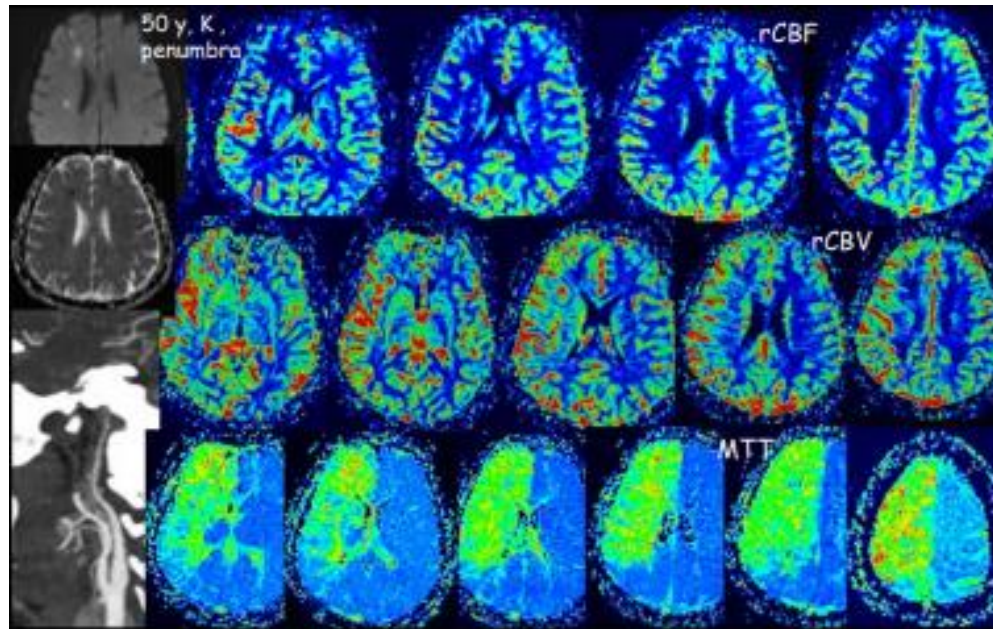
- Difüzyon lezyonu olan ama FLAIR lezyonu olmayan alanın geniş olması (“Difüzyon Pozitif FLAIR Negatif” veya kısaca “DPFN” kriteri)



- Perfüzyon bozuk ve difüzyon negatif (perfüzyon difüzyon “mismatch [uyuşmazlık]” veya kısaca “PDM” kriterleri) olan bölgenin büyük olması.

- Perfüzyon MRG
 - DAG: Sitotoksik ödem (enfarkte doku)
 - PAG: İlave olarak perfüzyonu azalmış, enfarkt riski altındaki doku
 - Hipoperfüzyon
 - Penumbra

- **Penumbra:**
 - Perfüzyon defekti, difüzyon MRG'den büyükse
 - DAG-PAG mismatch (%20'den fazla olması)
 - Hipoperfüzyon
 - Reperfüzyon tedavisi endikasyonu
 - Perfüzyon defekti, DAG'ye göre eşit veya küçükse kurtarılabilecek doku yoktur.



4,5 saatten sonra???

- Uyanma ile fark edilenler de dahil olmak üzere başlangıç zamanı tam olarak belirlenememiş olan ve en son normal görüldüğü zaman 4,5 saati geçmiş olgularda **nöro-görüntüleme verisine dayanarak** trombolitik tedavi kararı verilebilir.
- Kanama riski arttığından daha dikkatli hasta seçimi gerekiyor!



ANKARA - 2020

Teşekkürler...