

İskemik İnmede Trombolitik Tedavi

Uzm. Dr. Şahin Çolak

Haydarpaşa Numune E.A.H Acil Tıp Kliniği

-
- Dünya sağlık Örgütüne göre İnme: Vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, fokal yada global serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesiyle karakterize klinik bir sendromdur.

-
- Rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt- PA) ile intravenöz trombolitik tedavi, ilk üç saatte gelen akut iskemik inme hastalarında etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir.
 - 0.9 mg/kg , maksimum doz 90 mg dır. Total dozun %10 bolus. Geri kalanı 60 dk infüzyon şeklinde uygulanmaktadır.
 - ABD'de 1996 da,
 - Ülkemizde 2006 yılında ruhsat almıştır.

-
- NINDS rt-PA çalışmasında; semptomların başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde intravenöz alteplase uygulaması plasebo ile karşılaştırıldı.
 - tPA uygulanan grupta prognozun %30 daha fazla olduğu, mortalite oranlarının ise; tPA verilen grupta %17, plaseboda % 21 olduğu bulundu.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 1995;333:1581-1587

-
- İntervenöz rt-PA ile tedavi olanlarda nörolojik defisit ve hayatı idame ettirebilme gibi kategorilerde bireysel fonksiyonel ‘Mükemmel sonuçlar’ elde edildi. Tedavi edilen her 100 hastadan 12’ sinin iyileştiğinin gösterilmesi, akut iskemik inme tedavisinde bir devrim sayıldı ve rt-PA akut iskemik inmede “ilk spesifik terapötik ilaç” olarak kabul edildi.

ALTEPLAZ

- Doku tipi plazminöjen aktivatörünün rekombinant formu
- t-PA ve rt-PA olarak tanımlanır.
- Etkisini plazminojeni plazmine dönüştürerek yapar
- Etki gösterebilmesi için ortamda fibrin olmalıdır.
- Antijenik özelliği azdır.
- En ciddi komplikasyonu kanamadır.

-
- Bu tedavi ile ilgili iki soru akla gelmektedir.
 - Etkin midir?
 - Güvenli midir?

ETKİNLİK

- İlk 3 saatte gelen akut iskemik inme hastalarına yapılan rt-PA tedavisinin etkin olduğu kesin olarak ortaya konulmuştur.
- NINDS rt-PA çalışması hastalarına diğer randomize çalışmaların hastaları eklenerek elde edilen 2775 olgunun verilerinin analiziyle, tedavi ne kadar erken verilirse etkinliğin o kadar arttığı görülmüştür.
- En fazla yarar, ilk 90 dakikada ilaç verilen hastalarda sağlanmış ve bu yararın (giderek azalmakla birlikte) 4.5 saate kadar devam ettiği gözlenmiştir.

The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet. 2004;363:768-774.

-
- Farmakokinetik terimlerle ifade edecek olursak;
 - NINDS rt- PA çalışmasında ilaç alan her 100 kişiden 12' si semptomlarından kurtulmuştur. Buna göre tedavi edilecek hasta sayısı ('number needed to treat' anlamında) 8'dir.
 - Bir başka deyişle, bir kişiyi iyileştirmek için 8 kişiyi tedavi etmek yeterlidir.
 - Randomize kontrollü çalışmaların “tam iyileşme” ya da “tam iyileşmeme” kriterleri göz ardı edilecek olursa ve (hastaların ya da yakınlarının çoğunun razı olacağı) “iyileşme” ölçütü hedef alınırsa (modifiye Rankin skorunda 1 ya da daha fazla düşüklük sağlanması), bu durumda tedavi edilecek hasta sayısının 3 olacağı hesaplanmıştır.

-
- Özetleyecek olursak, rt-PA ile her 8 hastadan biri “tam iyileşir”, her 3 hastadan biri de “iyileşir”.

Saver JL. Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and application to thrombolytic therapy for acute stroke. Arch Neurol. 2004;61(7):1066-1070

GÜVENİRLİLİK

- İntravenöz trombolitik tedavi güvenlidir.
- En çok korkulan yan etki semptomatik intraserebral kanamadır.
- Semptomatik intraserebral kanamadan, ilk 36 saat içinde ortaya çıkan ve nörolojik bozulmaya yol açan hemorajik transformasyon anlaşılır.
- Nörolojik bozulma NIHSS skorunda 4 ya da daha fazla artış demektir.

-
- NINDS rt-PA inme çalışmasında erken nörolojik semptomlar veya nörolojik bozulma intrakranial kanama ile ilişkilidir. (rt-PA ile tedavi olanların %6.4 ünde görülen ile ve plasebo alanların %0.6 sında görüldü.)
 - Semptomatik kanama rt-PA grubunda daha yüksek olmasına rağmen bu komplikasyon, mortalitenin artmasına neden olmamıştır.
 - Buna rağmen 3 ay içindeki(%17) ve bir yıl içindeki(%24) mortalite pleasebo ile benzerdir.

-
- NINDS rt-PA çalışmasından sonra yapılan birçok çalışmadaki kanama (içimizi rahatlatan sonuç) komplikasyon oranı, bu çalışmadaki % 6.4 oranının altında kalmıştır.
 - Protokol hatası ne kadar az yapılırsa, kanama riski o kadar düşmektedir .

·Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. Stroke. 2003;34:2847-2850. /Marti-Fabregas J, Bravo Y, Cocho D et al. Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator outside clinical trials. Cerebrovasc Dis. 2007;23(2-3):85-90.

Trombolitik tedaviye başlama zamanı

- Tedavinin yararı açısından rt-PA ya başlama zamanı hakkında tartışmalar devam etmektedir. NINDS çalışmaları plaseboyla karşılaştırıldığında 90 dakika içerisinde tedaviye başlamanın 3 aylık periyot da daha olumlu sonuçlar verdiğini rapor ettiler.
- 3 ay içinde iyi sonuçlar elde etmek için tedavinin 90 ile 180 dakika arasında olması gerektiği takip eden çalışmalarda da belirtilmiştir.
- Takip eden geniş ve çok merkezli çalışmalarda da zaman etkisi vurgulanmıştır.

NINDS denemelerinden sonra, semptomların başlamasının üzerinden 6 saatten daha fazla geçmiş, özel görüntüleme olmayan toplam 1847 hasta ile yapılan ECASS 1, ECASS 2, ATLANTIS A, ATLANTIS B çalışmalarında;

- Hastaların bireysel gelişim penceresinden incelendiğinde 3-4.5 saat arası mükemmel sonuçlar olduğu görülmüştür.
- 3-4.5 saat arasında tüm çalışmalar boyunca radyolojik parankimal hematom oranı fibrinolitik tedavi alanlarda daha fazladır. Fakat mortalite oranı artmamıştır.
- 4.5-6 saat arasında fibrinolitik tedavi intraparakimal radyolojik hematom oranını ve ölüm oranını artırmıştır.

-
- Trombolitik tedavi açısından en önemli gelişmelerden biri de, tedavinin 3 - 4.5 saat arasında da etkin olduğunu gösteren ECASS III çalışmasının sonuçlanmasıdır.
 - Bu çalışmada; semptomların başlamasından 3 - 4.5 saat arasında olan hastalar intravenöz rtpa alanlar ya da plasebo alanlar olarak ayrıldı. Dozu 0.9 mg/kg maksimum 90 mg olacak şekilde %10' u bolus geri kalanı bir saatte infüzyon olacak şekilde uygulandı.
 - Bu çalışmada; akut iskemik inme hastaları 3 - 4.5 saat arasında verilen rt-PA' dan yarar gördüler.

-
- Semptomatik kanama; tedavi grubunda yüksekti ama bu komplikasyon, 3 saatlik çalışmalarda görülenden daha yüksek değildi ve semptomatik kanama mortaliteyi etkilemedi.
 - 4.5 saate kadar etkinlik gösterildiği halde yazarlar; intravenöz trombolitik tedavide “en önemli belirleyicinin zaman olduğunu ve daha fazla zamanın, daha yavaş davranmayı gerektirmediğini” vurguladılar.

-
- SITS-MOST çalışması, hastane çalışmalarının içinde en geniş ölçekli çalışmadır.
 - 6483 hasta katılmıştır. Faz IV, prospektif bir çalışmadır.
 - Çalışmaya katılan merkezlerden sadece %50 sinin deneyimi vardı.
 - İntraserebral kanama oranı %1.7 (NINDS oran %7.2 idi), mortalite %11.3. Günlük aktivite de bağımsız olma oranları %55 olarak bulundu.

· Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A; SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275-282.

-
- Bu çalışma; İntravenöz trombolitik tedavinin, rutin klinik pratikte (randomize kontrollü çalışmalarda olduğu gibi) güvenli ve etkin olduğunu göstermiştir.
 - Çalışmaya katılan deneyimli merkezlerle az deneyimli merkezlerin sonuçları arasında önemli bir fark bulunamaması, mortalite oranlarının deneyimsiz merkezlerde daha düşük olması ilginç olarak değerlendirilmiştir.
 - Bu çalışmadan sonra tromboliz yapılmayan bir çok merkezde tromboliz rutin uygulamaya girmiştir.

-15 yılı aşkın süreli akut iskemik inmede fibrinolitik deneyimi olan- birçok grupta endikasyon dışı ile tedavi edilen hastaların sonuçlarını raporladılar

-
- 80 yaşın üzerindeki hastalar
 - Gizli inme
 - Diabet
 - Minor inme
 - Hızlı gelişen inme semptomları
 - Yakın geçirilmiş MI
 - 3 ay içinde major cerrahi geçiren ya da travması
 - Oral antikoagulan kullanan hastalar

Tedavi edilen hastalarda tedavi edilmeyenlere göre daha iyi sonuçlar elde edildi. SAK oranında yükselme gözlemlenmedi.

Aleu A, Mellado P, Lichy C, Köhrmann M, Schellinger PD. Hemorrhagic complications after off-label thrombolysis for ischemic stroke. Stroke. 2007;38:417–422/De Silva DA, Manzano JJ, Chang HM, Wong MC. Reconsidering recent myocardial infarction as a contraindication for IV stroke thrombolysis. Neurology. 2011;76:1838–1840

Avrupa yasal kurumları;

- Ciddi inmeli hastalarda (NIHSS >25),
- BT'de yaygın erken iskemik değişiklikleri olan
- 80> yaş üzeri hastalarda (Amerika'dan farklı olarak)
rt-PA tedavisini desteklememektedir.

- Bununla birlikte, gözlemsel çalışmalar, 80 yaşın üzerindeki hastalarda da, inme başlangıcının 3 saati içinde verilen rt-PA'nın etkili ve güvenli olduğuna işaret etse de randomize veriler henüz mevcut değildir.

Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:826-829.

Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Küllens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:690-693

-
- Cinsiyetin rt-PA yanıtı üzerine etkisi belirsizdir.

Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC: Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. Neurology 2007;68:842-848.

-
- Trombolizden önce ve tromboliz sonrası ilk 24 saatte kan basıncı 185/110 mmHg'nın altında olmalıdır. Yüksek kan basıncına müdahale edilmelidir.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. New Engl J Med 1995;333:1581-1587

-
- İnme başlangıcında nöbeti olan hastalar, postiktal Todd fenomeni ile inmenin karıştırılabilmesi nedeni ile, trombolitik çalışmalardan dışlanmışlardır.
 - Olgu serileri, yeni iskemik inme için kanıt olduğunda benzer hastalarda tromboliz uygulanabileceğini göstermektedir.

Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:826-829.

DİĞER TROMBOLİTİKLER

- Streptokinaz; yüksek intrakranial kanama nedenleriyle inme tedavisinde kullanılmamaktadır.

-
- Reteplaz, ürokinaz, anistreplaz ve stafilokinaz gibi diğer intravenöz fibrinolitik ajanlar ise kapsamlı test edilmemiştir.

TENEKTEPLAZ

- Tenekteplaz deęiřtirilmiř bir doku plazminojen aktivatördür.
- Alteplaz'dan fibrine daha spesifik, yarı ömrü daha uzundur.
- Pilot çalışmalarda alteplazdan daha az kanama komplikasyonu, daha fazla reperfüzyon ve büyük damar rekanalizasyonunda daha etkili bir fibrinolitik olarak umut verici görünüyor.

DEZMOTEPLAZ

- DezMOTEPLAZ fibrinolitik ajandır ve vampir yarasaların tükürüklerinden izole edilmiştir.
- İki küçük RKC'da, akut iskemik inmede, 3 ila 9 saatte perfüzyon/diffüzyon farkına göre seçilerek intravenöz desmoteplaz uygulanan hastalarda, plaseboya göre daha yüksek reperfüzyon oranları ve daha iyi klinik sonuç saptanmıştır
- Bu bulgular faz III DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke)-II çalışmasında doğrulanmamıştır.
- Faz III çalışmalar devam etmektedir.

İntra arteriyel trombolitik tedavi

- PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) çalışması; NIHSS skoru ≥ 4 (izole afazi veya hemianopi hariç) ve 18 -85 yaş arası hastalar seçilmiştir. Faz III çalışmasıdır.
- İlk 6 saat içinde proksimal MCA obstrüksiyonunda pro-ürokinaz ile intraarteriyel trombolitik tedavinin, klinik sonuçlarda anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir.
- MELT(Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial) ürokinaz ile yapılan çalışmada, proksimal MCA tıkanıklığı olan hastalarda, intraarteriyel trombolitik tedavinin faydasına işaret edilmektedir.

Stroke. 2013

-
- İntraarteryel yaklaşım;
 - Proksimal arterlerin oklüzyonunun rekanalizasyonunda
 - Büyük trombüslerde
 - Ağır nörolojik hasar (NIHSS $\geq$ 10) olan hastalarda
 - Radyolojik olarak desteklenmiş büyük arter tıkanıklığında göreceli olarak İntravenöz rt-PA tedavisinden daha faydalı olabileceği bildirilmektedir.
 - Randomize çalışmalar yetersizdir.

-
- Ürokinaz ya da rt-PA ile akut baziler oklüzyonun intraarteriyel tedavisi, 20 yıldan beri kullanılmakta olmasına rağmen, henüz yeterli güce sahip RKÇ'da incelenmemiştir , sadece gözlemsel çalışmalarda, cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir.
 - Bir sistematik analize göre, baziler oklüzyonda intraarteryal ve intravenöz tromboliz arasında anlamlı fark yoktur.

-
- Alteplaz dahil intraarteryal tromboliz ile ilgili bilgiler; RKÇ' lar ile doğrulanmamıştır, ancak verilere dayalı tahmin ve olgu serilerine dayanmaktadır.

Tedavi ile ilgili sorunlar

- Tedavi penceresi
- Geniş uzun segment oklüzyonlarında yeterince efektif olmaması
- Hemorajik komplikasyonlar
- Allerjik reaksiyonlar

Ülkemizdeki durum

- Türkiye’de intravenöz rt-PA’nın akut iskemik inmede kullanımı için ruhsat 2006 yılında verilmiştir.
- O zamandan bu yana çok az sayıda rapor ve bildiri dışında, bu ilacın kullanımına ait bir veri sunulmamıştır.

Kürşad Kutluk. Akut iskemik inmede tromboliz tedavi:sorumluluğumuzun farkındamıyız? Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases 2009 15:2; 35-39

-
- Bu “yavaşlık” yeni ruhsatlandırma yapılmış bir ülkede (diğer birçok ülkede olduğu gibi) başlangıç aşamasında normal kabul edilebilirdi; ancak, uzun süredir dünyada kullanılan, endikasyonları ve kontrendikasyonları giderek daha iyi belirlenmiş olan bu tedaviyi uygulayabilme amacıyla, birçok hastanenin daha fazla yapılanma arayışına girmesi ve uygun koşulları sağlama hevesini göstermesi gerekirdi.

Kürşad Kutluk. Akut iskemik inmede tromboliz tedavi:sorumluluğumuzun farkındamıyız? Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases 2009 15:2; 35-39

-
- Zaman faktörü başta olmak üzere bütün zorluklarına rağmen, yararı kesin olarak kanıtlanmış ve onay almış tek tedavi yönteminin, hak eden hastalardan esirgenmemesi için, bundan sonra daha fazla çaba gösterilmesi gerekmektedir.

Kürşad Kutluk. Akut iskemik inmede tromboliz tedavi:sorumluluğumuzun farkındamıyız? Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases 2009 15:2; 35-39

-
- Hekimler, akut iskemik inme hastasına intravenöz trombolitik tedavi yapmak için elinden gelen çabayı göstermek zorundadır; çünkü başka seçeneği yoktur.
 - Tedavinin zor ve teknik bir eğitimi yoktur. Baştan sona birkaç kez tromboliz sürecini izlemek, öğrenmek için yeterlidir.
 - Bu tedaviyi uygulamak için belki de en önemli koşul, sorumluluk farkındalığıdır.

Kürşad Kutluk. Akut iskemik inmede tromboliz tedavisi:sorumluluğumuzun farkındamıyız? Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases 2009 15:2; 35-39

-
- Kısa bir süre sonra, minimum olanaklara sahip olduğu halde rt- PA tedavisi yapmayan hekimlerin,
 - Sayıları giderek artan “üç saat içinde gelmek gerekiyormuş, işte geldik” diyen hasta yakınlarına neden ilacı vermediklerini çok iyi anlatmaları ve hatta hasta ya da yakınından tedavi edilmemeyi kabul ettiğine ve durumu anladığına ilişkin onam formu almaları gerekecektir.

-
- İntervenöz trombolitik tedavi yapmamanın getireceği zorluklar, yakın gelecekte tedavinin kendi zorluklardan daha fazla olacaktır.