

# ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΟΞΕΙΑΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΣΕ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΠΑΡΑΘΥΡΟ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

Σαφούρης Απόστολος<sup>1,2</sup>, Μαγκούφης Γεώργιος<sup>3</sup>, Καργιώτης Οδυσσέας<sup>2</sup>, Ψυχογιός Κλέαρχος<sup>2</sup>, Σταμπούλης Ελευθέριος<sup>2</sup>, Τσιβγούλης Γεώργιος<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικών», Αθήνα

<sup>2</sup> Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν

<sup>3</sup> Τμήμα Επεμβατικής Νευροακτινολογίας, Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν

<sup>4</sup> Department of Neurology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN

## Περίληψη

Τα τελευταία δύο χρόνια δημοσιεύθηκαν πλήθος κλινικών τυχαιοποιημένων μελετών φάσης III που εκτίμησαν την αποτελεσματικότητα θεραπειών οξείας επαναιμάτωσης [Μηχανική Θρομβεκτομή (ΜΘ) και Ενδοφλέβια Θρομβόλυση (ΕΘ)] σε ασθενείς με οξεία ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΟΙΑΕΕ). Οι μελέτες αυτές απέδειξαν το κλινικό όφελος για την ΕΘ και ΜΘ σε προχωρημένα χρονικά παράθυρα (πέραν των 4.5 ωρών για την ΕΘ και των 6 ωρών για τη ΜΘ) με τη χρήση σύγχρονων τεχνικών νευροαπεικόνισης (Αξονική ή Μαγνητική Τομογραφία Αιμάτων, αναντιστοιχία στην απεικόνιση του εμφράκτου στις ακοιλουθίες διάχυσης – FLAIR). Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιχειρεί να συνοψίσει τις σημαντικές νέες θεραπευτικές εξελίξεις, να εξηγήσει το σημαντικό ρόλο των σύγχρονων τεχνικών νευροαπεικόνισης και να προτείνει επικαιροποιημένους αλγόριθμους θεραπείας βασισμένους στις πρόσφατες θετικές κλινικές μελέτες με απώτερο στόχο την ανάδειξη των πρωτόγωνων δυνατοτήτων που ανοίγονται στη θεραπεία των ασθενών με ΟΙΑΕΕ.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Ισχαιμικό ΑΕΕ, ενδοφλέβια θρομβόλυση, μηχανική θρομβεκτομή, νευροαπεικόνιση, αξονική αιμάτωση.

## UPDATED ACUTE ISCHEMIC STROKE TREATMENT ALGORITHM IN PROLONGED TIME WINDOWS USING ADVANCED NEUROIMAGING

Safouris Apostolos<sup>1,2</sup>, Magoufis Georgios<sup>3</sup>, Kargiotis Odysseas<sup>2</sup>, Psychogios Klearchos<sup>2</sup>, Stamboulis Eleftherios<sup>2</sup>, Tsvigoulis Georgios<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, «Attikon» University Hospital

<sup>2</sup> Stroke Unit, Metropolitan Hospital, Piraeus

<sup>3</sup> Neurointerventional Department, Metropolitan Hospital, Piraeus

<sup>4</sup> Department of Neurology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN

## Abstract

A series of recent randomized-controlled phase III clinical trials evaluating the efficacy of acute reperfusion therapies in acute ischemic stroke (AIS) patients have expanded the time window for both intravenous thrombolysis (beyond 4.5 hours) and mechanical thrombectomy (beyond 6 hours) with the use of advanced neuroimaging (CT or MR perfusion, Diffusion-FLAIR mismatch). This narrative review aims to summarize these novel data, highlight the paramount role of advanced neuroimaging techniques for selecting the appropriate candidates for acute reperfusion therapies in delayed time windows and propose updated treatment protocols incorporating the protocols of the recent positive trials. In brief, the present review outlines the broad range of new opportunities to treat successfully with reperfusion therapies AIS patients based on ischemic tissue and not time thresholds.

**Key words:** Ischemic stroke, intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy, advanced neuroimaging, CT perfusion, MR perfusion

## Εισαγωγή

Η σύγχρονη θεραπεία των οξέων ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΟΙΑΕΕ) βασίζεται στην έγκαιρη επαναιμάτωση του ισχαιμούντος εγκεφαλικού παρεγχύματος με δύο αποδεδειγμένα αποτελεσματικές μεθόδους, την ενδοφλέβια θρομβόλυση (ΕΘ) με συστηματικό τρόπο χορήγησης και τη μηχανική θρομβεκτομή (ΜΘ), η οποία διενεργείται επεμβατικά με ενδοαγγειακή προσέγγιση [1]. Η ΕΘ ελαττώνει την αναπηρία σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ εάν ξεκινήσει η χορήγηση της ως και τις 4.5 ώρες από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων [2,3]. Απόπειρες επέκτασης του χρονικού θεραπευτικού παραθύρου ή χρήση νέων ινωδολυτικών φαρμάκων, παρά τα θεωρητικά οφέλη και προκλινικά δεδομένα υπέρ οφέλους, απέτυχαν να αποδείξουν κλινική βελτίωση των ασθενών σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες με απλές μεθόδους νευροαπεικόνισης [4]. Από την άλλη μεριά, η καλύτερη επιλογή ασθενών και η χρήση νέων ενδοαγγειακών καθετήρων οδήγησε σε μια πλειάδα θετικών τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών φάσης III που καθιέρωσαν τη ΜΘ ως τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος απόφραξης μεγάλου αγγείου (large vessel occlusion, LVO) [5,6]. Οι μελέτες αυτές απέδειξαν το όφελος της ΜΘ για τους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO ως τις 6 ώρες με τη χρήση απλής νευροαπεικόνισης (αξονική τομογραφία και αξονική αγγειογραφία αγγείων τραχήλου και εγκεφάλου) [7]. Κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους δημοσιεύθηκαν νέες κλινικές μελέτες που επέκτειναν τα χρονικά παράθυρα και των δύο μεθόδων οξείας επαναιμάτωσης με τη χρήση σύγχρονων τεχνικών νευροαπεικόνισης.

Με βάση τα παραπάνω καθίσταται επιτακτική η ανάγκη παροχής των τεχνικών αυτών νευροαπεικόνισης καθώς και η ανάληψη του τρόπου με τον οποίο επηρεάζουν το σύγχρονο θεραπευτικό πρωτόκολλο οξείας θεραπείας των ασθενών με ΟΙΑΕΕ. Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στο να παρουσιάσει συνοπτικά τα νέα αυτά δεδομένα μέσα από επικαιροποιημένους αλγόριθμους θεραπείας όπως αυτοί χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη κατά τους τελευταίους μήνες στη Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Αττικόν» και στη μονάδα ΑΕΕ του Θεραπευτηρίου Μετροπόλιταν.

## Σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης στο ΟΙΑΕΕ

Όλες οι κλινικές μελέτες που θα παρουσιαστούν βασίστηκαν στις ακόλουθες τεχνικές νευροαπεικόνισης: αξονική αιμάτωσης (CT Perfusion, CTP), μαγνητική

τομογραφία (MRI) εγκεφάλου με ακολουθίες διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging, DWI) με ή χωρίς ακολουθίες αιμάτωσης (MR perfusion, MRP). Οι απεικονιστικές αυτές τεχνικές προσεγγίζουν με ικανοποιητική ακρίβεια αφενός τον ισχαιμικό πυρήνα του εμφράκτου (infarct core) μέσω των χαρτών αιματικής ροής ή όγκου στην CTP και μέσω της DWI και αφετέρου τη ηυκοφωτική ζώνη (penumbra, υποαιματούμενη περιοχή του ισχαιμίου εγκεφαλικού παρεγχύματος η οποία δυνητικά μπορεί να διασωθεί με θεραπείες οξείας επαναιμάτωσης) μέσω των χαρτών αιμάτωσης είτε στη CT Perfusion είτε στην MR Perfusion (Πίνακας 1). Με βάση τα απεικονιστικά αυτά δεδομένα διαθέτουμε πλέον ισχυρά στοιχεία από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες για τη διάσωση ικανής ποσότητας ισχαιμούντος εγκεφαλικού παρεγχύματος σε επιλεγμένους ασθενείς με φαρμακευτικές ή επεμβατικές θεραπείες επαναιμάτωσης.

Συγκεκριμένα, η **ΕΘ** μπορεί να οδηγήσει στην βελτίωση της λειτουργικότητας σε επιλεγμένους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που θα επιλεγούν με βάση τις σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης σε παράθυρο **9 ωρών** από την εγκατάσταση της νευρολογικής σημειολογίας ή σε ασθενείς με **εγκατεστημένο ΟΙΑΕΕ κατά την αφύπνιση** (wake-up stroke). Αντίστοιχα, η **ΜΘ** μπορεί να οδηγήσει στην βελτίωση της λειτουργικότητας σε επιλεγμένους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO που θα επιλεγούν με βάση τις σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης σε παράθυρο **24 ωρών** από την εγκατάσταση της νευρολογικής σημειολογίας [8]. Η σύγχρονη αυτή θεραπευτική προσέγγιση για τη ΜΘ έχει αποτυπωθεί στις αναθεωρημένες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association, AHA) για την αντιμετώπιση ασθενών με ΟΙΑΕΕ που δημοσιεύθηκαν το 2018. Οι οδηγίες αυτές συστήνουν την ενσωμάτωση της CTP, DWI MRI ή MRP στο πρωτόκολλο απεικόνισης των ασθενών με ΟΙΑΕΕ και LVO της πρόσθιας κυκλοφορίας που προσέρχονται στο νοσοκομείο 6-24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων (Class 1a recommendation) [9].

Η CT Perfusion είναι η συνηθέστερη μέθοδος προχωρημένης νευροαπεικόνισης στο ΟΙΑΕΕ. Το γεγονός ότι μπορεί να διενεργηθεί σε κάθε σύγχρονο αξονικό τομογράφο της δίνει προφανή πλεονεκτήματα κόστους, διαθεσιμότητας και ευκολίας διενέργειας της εξέτασης με μειονεκτήματα την αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία και τη χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού. Το βασικό όμως εμπόδιο στη διάδοση της χρήσης της στη καθημέρα πράξη αποτελούσε μέχρι πρόσφατα η ανάγκη πολυπλοκής επεξεργασίας των δεδομένων της εξέτασης από προγράμματα λογισμι-

**Πίνακας 1.** Γλωσσάρι αγγλικών όρων

Αγγλικός όρος	Μετάφραση	Σχόλια
Large vessel occlusion	Απόφραξη μεγάλου αγγείου	Ασθενείς με ΟΙΑΕΕ υποψήφιοι για ΜΘ
Advanced neuroimaging	Προηγμένη νευροαπεικόνιση	CT perfusion, MRI, MR perfusion
Bridging therapy	Συνδυαστική θεραπεία	ΕΘ + ΜΘ
Wake up stroke	ΑΕΕ αφύπνισης	Δεν αποτελεί πλέον αντένδειξη θεραπείας είτε με ΕΘ είτε με ΜΘ
Ischemic core	Ισχαιμικός πυρήνας	Μη αναστρέψιμη βλάβη εγκεφαλικού ιστού ανεξαρτήτως επανακαναλοποίησης
Critical hypoperfusion	Κρίσιμη υποαιμάτωση	Χωρίς επανακαναλοποίηση θα μετατραπεί σε ισχαιμικό πυρήνα
Volume mismatch Salvageable tissue Penumbra	Διαφορά όγκου Διασώσιμος ιστός Λυκοφωτική ζώνη	Μεταξύ περιοχής κρίσιμης υπο-αιμάτωσης και ισχαιμικού πυρήνα Ο εγκεφαλικός ιστός που αποτελεί στόχο της θεραπείας επανααιμάτωσης (ισοδυναμεί με την όγκο της λυκοφωτικής ζώνης)
Mismatch ratio	Λόγος διαφοράς (όγκου)	Λόγος του όγκου κρίσιμης υποαιμάτωσης προς τον όγκο του ισχαιμικού πυρήνα

Η λυκοφωτική ζώνη υπολογίζεται αφαιρώντας από τον όγκο της κρίσιμης υποαιμάτωσης τον όγκο του ισχαιμικού πυρήνα (Mismatch Volume = Critical hypoperfusion – Ischemic core). Ως mismatch ratio ορίζεται ο λόγος του όγκου κρίσιμης υποαιμάτωσης προς τον όγκο του ισχαιμικού πυρήνα. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει εγκατεστημένη ισχαιμία το mismatch ratio είναι άπειρο (ιδανικό προφίλ ασθενούς για θεραπεία επανααιμάτωσης) ενώ αν έχει εγκατασταθεί πλήρως το έμφρακτο είναι ίσο με 1 (και οποιαδήποτε θεραπεία επανακαναλοποίησης είναι πλέον μάταιη).

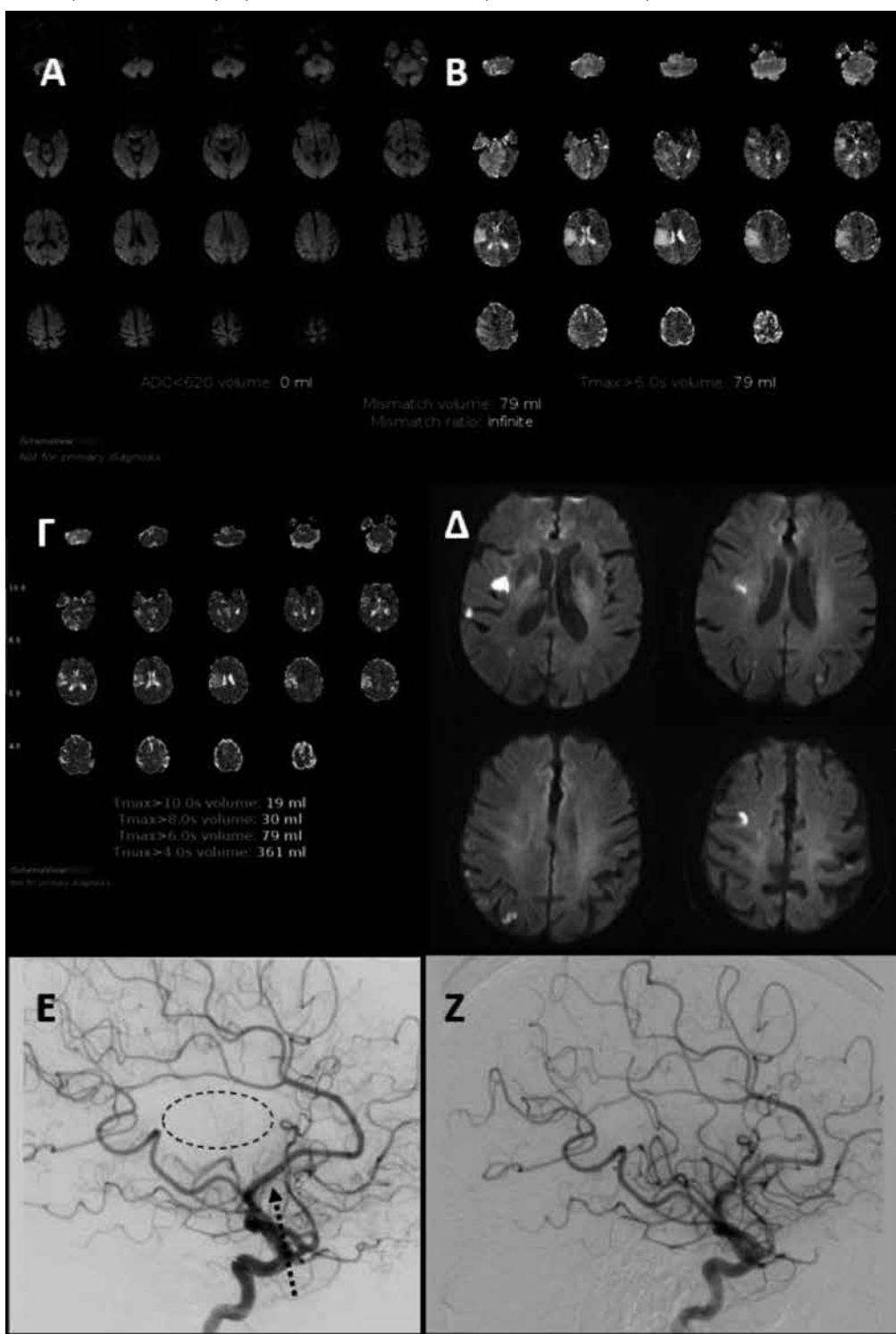
ΕΘ: Ενδοφλέβια Θρομβόλυση, ΜΘ: Μηχανική Θρομβεκτομή.

κού (software) που διέφεραν από κέντρο σε κέντρο (ενίοτε χρονοβόρα και με διαφορετικά αποτελέσματα ανά software καθιστώντας σχεδόν αδύνατες τις πολυκεντρικές μελέτες) και τα οποία ήταν ημι-αυτοματοποιημένα (απαιτούσαν δηλαδή την παρουσία νευροακτινολόγου για την ερμηνεία των ευρημάτων και τη μέτρηση του πυρήνα του εμφράκτου και της λυκοφωτικής ζώνης). Το ανωτέρω πρόβλημα στις πρόσφατες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες της ΜΘ ξεπεράστηκε μέσω της χρήσης του πρωτοκόλλου RAPID το οποίο μέσω πλήρως αυτοματοποιημένου online software, παρέχει ποσοτικοποιημένα δεδομένα αιμάτωσης του εγκεφάλου εντός 4-5 λεπτών από την ολοκλήρωση της εξέτασης [10], βλ. Εικόνες 1 και 2.

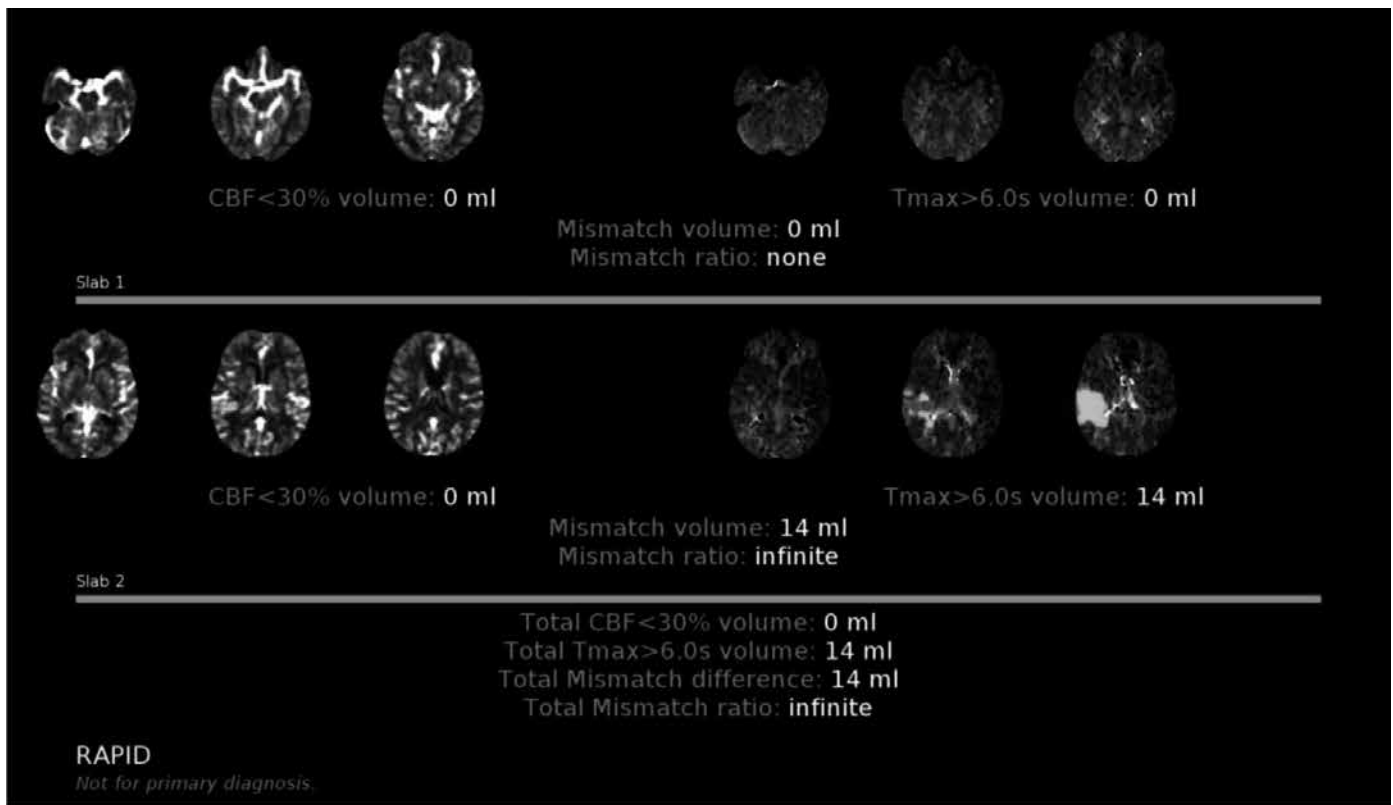
Η νευροαπεικόνιση αιμάτωσης του εγκεφάλου βασίζεται στην παραδοχή ότι τη στιγμή της εξέτασης υπάρχει μια περιοχή κρίσιμης υποαιμάτωσης όπου αν δεν επέλθει ταχέως επανακαναλοποίηση της αποφραχθείσας αρτηρίας και επανααιμάτωση της περιοχής αυτής, θα υποστεί μη αναστρέψιμη ισχαιμική νέκρωση. Αυτή η ζώνη χωρίζεται στον ισχαιμικό πυρήνα του εμφράκτου που δεν μπορεί να διασωθεί και τη λυκοφωτική ζώνη (αναστρέψιμη υποαιματούμενη περιοχή εγκεφαλικού παρεγχύματος) που δύναται να διασωθεί αν διανοιχθεί το αποφραγμένο αγγείο. Στον ισχαιμικό πυρήνα υπάρχει πολύ μεγάλη ελάττωση της αιματικής ροής (Cerebral Blood Flow, CBF) και μείωση του όγκου αίματος (Cerebral Blood Volume, CBV), ενώ

υπάρχει σημαντική καθυστέρηση σκιαγραφικού όπως αυτή υπολογίζεται με διάφορους δείκτες (Mean Transit Time, T<sub>max</sub> κ.ά.). Στη λυκοφωτική ζώνη υπάρχει επίσης (ηπιότερη) ελάττωση της αιματικής ροής και καθυστέρηση του σκιαγραφικού καθώς και αύξηση του CBV. Τα δεδομένα της CT ή MR Perfusion απαιτούν επεξεργασία από ειδικά λογισμικά προγράμματα (post processing software) τα οποία παράγουν ποιοτικούς χάρτες αιμάτωσης ή ποσοτικά δεδομένα με όγκο εμφράκτου και λυκοφωτικής ζώνης [11]. Καθώς όλες οι κλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν Perfusion imaging βασίστηκαν στο αυτοματοποιημένο πρωτόκολλο RAPID στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται συνοπτικά ο τρόπος με τον οποίο το συγκεκριμένο απεικονιστικό πρωτόκολλο υπολογίζει τον ισχαιμικό πυρήνα και τη λυκοφωτική ζώνη. Σε μια συγκριτική μελέτη μεταξύ διαφορετικών software, το RAPID έδειξε μεγαλύτερη συγκριτική ακρίβεια με κύριο πλεονέκτημά του την αποφυγή υπερεκτίμησης του ισχαιμικού πυρήνα [12]. Η παράμετρος αυτή είναι εξαιρετικά σημαντική καθώς τυχόν υπερεκτίμηση της εγκατεστημένης ισχαιμίας είναι πιθανό να στερήσει από κατάλληλο ασθενή τη θεραπεία επανααιμάτωσης.

Μια άλλη σημαντική νευροαπεικονιστική παράμετρος σχετίζεται με την αναντιστοιχία στην απεικόνιση του εμφράκτου (Diffusion-FLAIR mismatch) στις ακολουθείς διάχυσης και FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery). Ως απεικονιστικό κριτήριο κα-

**Εικόνα 1.** Κλινικό περιστατικό ΜΘ με βάση το απεικονιστικό πρωτόκολλο της μελέτης DEFUSE 3

Γυναίκα 78 ετών με ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής υπό υποθεραπευτική δόση νταμπιγκατράνης (75mg δις ημερησίως) μεταφέρεται στα ΤΕΠ με αριστερή ημιπάρεση (NIHSS 9), 8 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Υποβλήθηκε σε MR Perfusion (λόγω δυσλειτουργίας του εγχυτή σκιαγραφικού του αξονικού τομογράφου) που έδειξε απουσία ισχαιμικού πυρήνα (Α) και εκτεταμένη περιοχή κρίσιμης υποαιμάτωσης (Β). Σημειώνεται ότι διαπιστώθηκαν παρούσα αμφοτερόπλευρων artifacts στους χάρτες αιμάτωσης με το συνήθη ουδό των  $T_{max} > 6 \text{ sec}$  (Β) με αποτέλεσμα να χρησιμοποιηθεί το αυστηρότερο όριο  $T_{max} > 8 \text{ sec}$  που κατέδειξε κρίσιμη υποαιμάτωση όγκου 30 ml (Γ). Η ασθενής πληρούσε τα κριτήρια της μελέτης DEFUSE 3 και υποβλήθηκε απευθείας σε ΜΘ με επανακαθαροποίηση 10 ώρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Εξήλθε 3 ημέρες μετά τη θρομβεκτομή με NIHSS 1 (ήπια πάρεση αριστερού προσώπου). Η MR εγκεφάλου μια εβδομάδα από τη ΜΘ (Δ) έδειξε περιορισμένους έκτασης ισχαιμικές βλάβες. Η ψηφιακή αγγειογραφία προ της θεραπείας (Ε) δείχνει απόφραξη ενός M2 κλάδου της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (βέλος) με περιοχή υποαιμάτωσης του παρεγχύματος (έλληψη) που διορθώνεται μετά τη ΜΘ (Ζ).

**Εικόνα 2.** Κλινικό περιστατικό ΕΘ με βάση το απεικονιστικό πρωτόκολλο της μελέτης EXTEND

Γυναίκα 78 ετών με ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής προσέρχεται με αριστερή ημιπάρεση 4,5 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η ασθενής λαμβάνει αντιπηκτικά (ανταγωνιστές βιταμίνης Κ) και φέρει βηματοδότη ασύμβατο με MRI. Κλινικά παρουσιάζει αριστερή άνω 4κυκλική ανοψία, αριστερά αισθητηριακή ημιαγνωσία, ήπια δυσαρθρία και αταξία αριστερού άνω άκρου (NIHSS σκορ: 4). Υποβλήθηκε σε CT εγκεφάλου που δεν κατέδειξε αιμορραγία, ακολούθησε CTA που δεν κατέδειξε απόφραξη μεγάλου αγγείου και τέλος CTP με πρωτόκολλο RAPID που έδειξε οξεία ισχαιμία κατανομής περιφερικού κλάδου δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, χωρίς εγκατεστημένη ισχαιμία (CBF < 30% = 0 ml) και ηυκοφωτική ζώνη (Tmax > 6 sec) 14 ml. Το INR της ασθενούς ήταν 1,4. Η ασθενής πληρούσε τα κριτήρια της μελέτης EXTEND και αφού ενημερώθηκε η συνοδός για τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους, θρομβολύθηκε ενδοφλεβίως με 0.9 mg/kg αλτεπλάση με έναρξη της θεραπείας στις 5 ώρες και 18 λεπτά από την έναρξη των συμπτωμάτων. Στο τέλος της θρομβόλυσης η ασθενής είχε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων (NIHSS 0) και η CT εγκεφάλου την επομένη ήταν φυσιολογική. Εξήλθε 2 ημέρες αργότερα υπό ασπιρίνη και με προγραμματισμένη επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής με νεότερα αντιπηκτικά σε 10 ημέρες από το επεισόδιο.

**Πίνακας 2.** Ορισμοί παραμέτρων αιμάτωσης από το σύστημα RAPID.

	<b>Ισχαιμικός πυρήνας</b>	<b>Περιοχή κρίσιμης υποαιμάτωσης</b>
CT Perfusion RAPID	rCBF < 30%	Tmax > 6sec
MR Perfusion RAPID	DWI	Tmax > 6sec

Το πρωτόκολλο CT RAPID βασίζεται στον υπολογισμό δύο παραμέτρων: (α) στην ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής στην περιοχή του εμφράκτου σε επίπεδα κάτω του 30% σε σχέση με την εγκεφαλική αιματική ροή του φυσιολογικού παρεγχύματος (relative Cerebral Blood Flow, rCBF<30%) για τον υπολογισμό του ισχαιμικού πυρήνα και (β) στη σημαντική καθυστέρηση στην άφιξη του σκιαγραφικού όπως αυτή αποτυπώνεται στο χρόνο Tmax>6sec για τον υπολογισμό του όγκου της περιοχής με κρίσιμη υποαιμάτωση. Στην περίπτωση της MRI, ο υπολογισμός του ισχαιμικού πυρήνα δεν χρειάζεται έγχυση σκιαγραφικού και υπολογίζεται από τις ακολουθίες διάχυσης (DWI), η δε κρίσιμη υποαιμάτωση αντιστοιχεί επίσης στη ζώνη Tmax > 6sec.

ταλληλότητας για ΕΘ σε ασθενείς με wake-up stroke έχει χρησιμοποιηθεί η παρουσία αυξημένης έντασης σήματος στις ακολουθίες διάχυσης (DWI) με απουσία σήματος στις ακολουθίες FLAIR [DWI (+) / FLAIR (-)]. Σε μελέτες είχε διαπιστωθεί ότι σχεδόν οι μισοί ασθενείς με wake up stroke παρουσιάζουν αυτή την αναντι-

στοιχία στις δύο ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου και ότι τα περισσότερα από αυτά τα ΟΙΑΕΕ επήλθαν λίγο πριν την αφύπνιση των ασθενών [13]. Πρόκειται λοιπόν για χρήση απεικόνισης όχι για να υπολογιστεί ο όγκος του ισχαιμικού πυρήνα ή η ηυκοφωτική ζώνη (ώστε να εκτιμηθεί η επάρκεια του

παράπλευρου δικτύου) αλλά για χρήση της μαγνητικής ώστε να χρονομετρηθεί το διάστημα που έχει μεσολαβήσει από την εγκατάσταση του εμφράκτου. Πρακτικά, η αναντιστοιχία στην απεικόνιση του εμφράκτου (Diffusion-FLAIR mismatch) υποδηλώνει ότι ο χρόνος που έχει παρέλθει από την εγκατάσταση της εγκεφαλικής ισχαιμίας μέχρι την ώρα της απεικόνισης είναι μικρότερος των 4.5 ωρών [14].

### Η μελέτη DAWN

Η μελέτη DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) δημοσιεύθηκε στα τέλη του 2017 και κατέδειξε τη θεαματική βελτίωση των ασθενών με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO έως και 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, χρονικό παράθυρο που θεωρούνταν απλησίαστο μέχρι πρότινος [15]. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς άνω των 18 ετών που δεν είχαν προηγούμενη υπολειμματική αναπηρία (modified Rankin Score, mRS 0-1) πριν την εγκατάσταση του ΙΑΕΕ, και εκδήλωσαν ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO στην πρόσθια κυκλοφορία με μέτριο ή σοβαρό νευρολογικό έλλειμμα (σکور στην κλίμακα NIHSS 10 ή περισσότερο). Στα κριτήρια εισόδου συμπεριλήφθηκε η τεκμηρίωση της απόφραξης του M1 κλάδου της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας ή της ενδοκράνιας μοίρας της έως καρώτιδας με μη επεμβατική νευροαπεικόνιση (δηλαδή πριν την ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία, με τη χρήση αξονικής ή μαγνητικής αγγειογραφίας) όπως και σε προηγούμενες κλινικές μελέτες θρομβεκτομής. Η με-

λέτη έκανε χρήση προηγμένης νευροαπεικόνισης για την εκτίμηση του ισχαιμικού πυρήνα. Τα απεικονιστικά κριτήρια θεραπείας συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Η ιδιαιτερότητα της μελέτης συνίσταται στο ότι χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά απεικονιστικά κριτήρια ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και τη βαρύτητα της νευρολογικής συνδρομής των ασθενών. Το σκεπτικό για αυτόν τον αλγόριθμο (που δε χρησιμοποιήθηκε σε άλλη μελέτη) ήταν ότι ασθενείς με μεγάλο όγκο ισχαιμικού εμφράκτου που είναι ηλικιωμένοι πιθανώς θα έχουν άσχημη κλινική εξέλιξη ανεξαρτήτως από την τυχόν αντιμετώπιση τους με ΜΘ. Αξιοσημείωτο είναι ότι ο επιτρεπόμενος όγκος ισχαιμικού πυρήνα ήταν μικρότερος από 51 ml.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν θεαματικά, εφάμιλλα των μελετών της ΜΘ που διενεργήθηκαν στο χρονικό παράθυρο 0-6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Το αποτέλεσμα αυτό (η διατήρηση δηλαδή ίδιου οφέλους της θεραπείας σε ασθενείς στις 0-6 και στις 6-24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) χαρακτηρίστηκε ως «το παράδοξο του παρατεταμένου παραθύρου». Το παράδοξο εξηγείται αφενός από το ότι η ΕΘ δεν είχε αποδειχθεί μέχρι πρότινος αποτελεσματική σε παρατεταμένα χρονικά παράθυρα και ως εκ τούτου η ΜΘ παρέμενε η μόνη θεραπεία επαναιμάτωσης και αφετέρου από το γεγονός ότι οι προχωρημένες νευροαπεικονιστικές μέθοδοι επιλέγουν μικρό ποσοστό του συνόλου των ασθενών με ΟΙΑΕΕ και συγκεκριμένα αυτούς που διαθέτουν καλό παράπλευρο δίκτυο και μεγάλη ηυκοφωτική ζώνη, ακριβώς δηλαδή εκείνους που θα ωφεληθούν τα μέγιστα από την επανακαναλοποίηση [16]. Σύμ-

**Πίνακας 3.** Απεικονιστικά κριτήρια κλινικών μελετών οξέων θεραπειών επαναιμάτωσης ασθενών με ΟΙΑΕΕ σε προχωρημένα χρονικά παράθυρα

DAWN	Ισχαιμικός πυρήνας <21 ml και NIHSS $\geq$ 10 ( $\geq$ 80 ετών) ή Ισχαιμικός πυρήνας <31 ml και NIHSS $\geq$ 10 (< 80 ετών) ή Ισχαιμικός πυρήνας $\leq$ 31 και <51 ml και NIHSS $\geq$ 20 (< 80 ετών)
DEFUSE 3	Ισχαιμικός πυρήνας < 70 ml και mismatch ratio > 1.8 και mismatch volume >15 ml
EXTEND	Ισχαιμικός πυρήνας <70ml και mismatch ratio >1.2 και mismatch volume >10ml
WAKE UP	Αναντιστοιχία στην απεικόνιση του εμφράκτου στις ακολουθίες Diffusion και FLAIR: DWI (+) / FLAIR (-). Παρουσία περιοχής με αυξημένη ένταση σήματος στην ακολουθία DWI Απουσία αντίστοιχης περιοχής με αυξημένη ένταση σήματος στην ακολουθία FLAIR

Η μελέτη DAWN δεν χρειάστηκε πληροφορίες σχετικά με τη ηυκοφωτική ζώνη και στήριξε την απόφαση θεραπείας στο clinical-imaging mismatch, δηλαδή σοβαρή κλινική εικόνα παρά τον περιορισμένο όγκο εγκατεστημένου εμφράκτου. Στους >80 ετών, υποψήφιοι για θεραπεία ήταν μόνο όσοι είχαν περιορισμένο όγκο εμφράκτου (< 21ml). Για τον υπολογισμό του ισχαιμικού πυρήνα χρησιμοποιήθηκε είτε CT Perfusion με το αυτοματοποιημένο σύστημα RAPID είτε DWI (όπου ο υπολογισμός του όγκου έγινε επίσης αυτοματοποιημένα με RAPID). Οι μελέτες DEFUSE 3 και EXTEND βασίστηκαν σε CT ή MR Perfusion επίσης με RAPID. Για τους ορισμούς ισχαιμικού πυρήνα, mismatch volume και mismatch ratio στο σύστημα RAPID, δείτε στο κείμενο και στους Πίνακες 1 και 2.

φωνα με έναν αδρό υπολογισμό σε πολύ πρώιμα χρονικά παράθυρα (30-60 λεπτά) όλοι σχεδόν (90%) οι ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO έχουν διατηρήσει μικρό ισχαιμικό πυρήνα και είναι καλοί υποψήφιοι για ΜΘ, στις 2-4 ώρες το 70% παραμένουν υποψήφιοι για θεραπεία, ενώ σε παρατεταμένα χρονικά παράθυρα (6-9 ώρες) το ποσοστό αυτό κατακρημνίζεται σε ένα μόλις 10% επί του συνόλου των ασθενών με ΟΙΑΕΕ λόγω LVO [17].

Θα πρέπει να τονισθεί ότι υπάρχει ένα πολύ μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO σε παρατεταμένα χρονικά παράθυρα που πιθανότατα μπορεί να έχει κάποιο λιγότερο σημαντικό αλλά ουσιώδες κλινικό όφελος από τη θεραπεία της ΜΘ αν τα νευροαπεικονιστικά κριτήρια επιλογής ασθενών γίνουν ελαστικότερα ως προς τον επιτρεπόμενο όγκο του ισχαιμικού πυρήνα (ασθενείς με μεγάλοι μεγέθους εγκυστετημένα έμφρακτα) [18]. Κλινικές μελέτες θα διερευνήσουν το φλέγον αυτό ζήτημα μέσα στα επόμενα χρόνια [19].

### Η μελέτη DEFUSE 3

Η μελέτη Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke (DEFUSE) 3 τυχαιοποίησε ασθενείς 18-90 ετών με ΙΑΕΕ σε έδαφος LVO σε ΜΘ ή συντηρητική θεραπεία 6-16 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων [20]. Οι ασθενείς θα έπρεπε να εμφανίζουν κλινικά νευρολογική σημειολογία που να ποσοτικοποιείται σε NIHSS σκορ  $\geq 6$ . Η νευροαπεικόνιση ήταν αποκλειστικά Perfusion imaging, είτε CT είτε MR, και τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται στον Πίνακα 3. Θα πρέπει να τονισθεί ότι ο μέγιστος επιτρεπόμενος όγκος ισχαιμικού πυρήνα ήταν μικρότερος των 70ml. Η μελέτη ήταν θετική υπέρ της θεραπείας, με το 45% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΜΘ να είναι λειτουργικά ανεξάρτητοι (mRS 0-2) τρεις μήνες μετά το ΟΙΑΕΕ σε σχέση με μόλις 17% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Σημειώθηκε ακόμη και όφελος στη θνητότητα οριακά στατιστικώς σημαντικό (14% έναντι 26%,  $p = 0.05$ ) ενώ η συμπτωματική εγκεφαλική αιμορραγία δεν διέφερε σημαντικά (7% έναντι 4%,  $p = 0.75$ ) ανάμεσα στις δύο θεραπείες. Το θεραπευτικό όφελος παρέμεινε ισχυρό υπέρ της ΜΘ σε όλες τις υπο-ομάδες ασθενών ανεξάρτητα από το χρόνο διενέργειας της ΜΘ (6-9, 9-12 ή 12-16 ώρες από την έναρξη συμπτωμάτων), την ηλικία και το σκορ ASPECTS που ποσοτικοποιεί τις υπόπυκνες βλάβες στην αρχική αξονική ή μαγνητική (αρκεί να ήταν  $\geq 6$  κατά την απεικονιστική εξέταση εισόδου). Επίσης η ΜΘ ήταν πιο αποτελεσματική από τη συντηρητική θεραπεία σε ασθενείς με wake-up stroke.

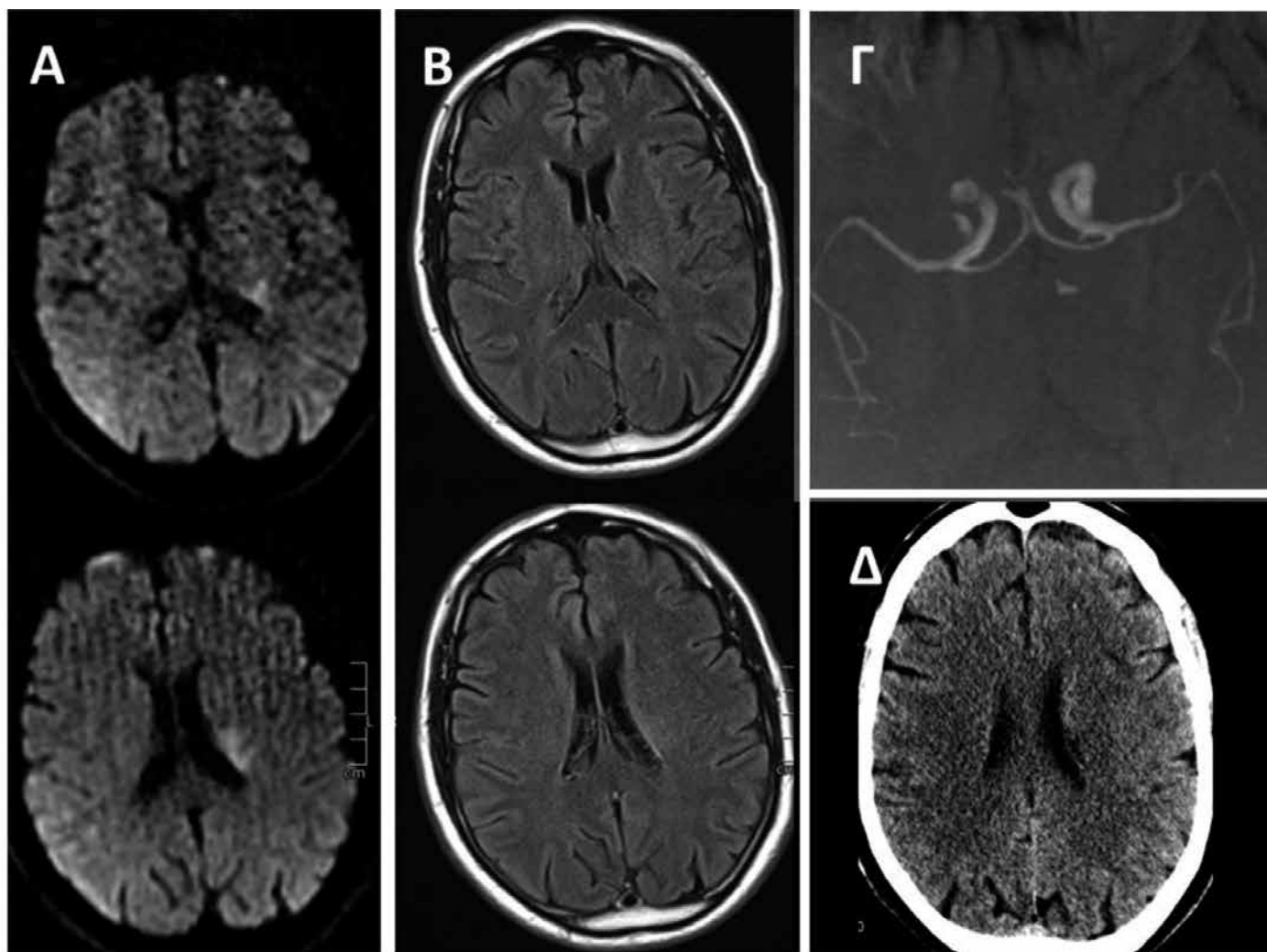
Εύλογα προκύπτει το ερώτημα αν θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα κριτήρια της DAWN ή της DEFUSE 3 στην κλινική μας με δεδομένο το διαφορετικό πρωτόκολλο προχωρημένης νευροαπεικόνισης που χρησιμοποιήθηκε. Η πρώτη απάντηση είναι ότι και τα δύο

πρωτόκολλα είναι πολύ αποτελεσματικά και τα δημοσιευμένα οφέλη δεν διαφέρουν πολύ από τη μία στην άλλη μελέτη. Η μελέτη DEFUSE 3 όμως υπερτερεί στο γεγονός ότι χρησιμοποίησε πιο ελαστικά κριτήρια επιλογής ασθενών που παρέχουν τη δυνατότητα διενέργειας ΜΘ σε περισσότερους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ [21]. Συγκεκριμένα, ασθενείς ηλικίας 81-90 έτη, ασθενείς με σκορ 6-9 βαθμούς στην κλίμακα NIHSS και ασθενείς με μέγεθος ισχαιμικού πυρήνα 52-70 ml εξαιρέθηκαν από τη μελέτη DAWN, ενώ συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη DEFUSE 3. Αυτό φαίνεται παραστατικά από μια ανάλυση υπο-ομάδος της μελέτης DEFUSE 3 στην οποία αναφέρεται ότι το 40% των ασθενών της μελέτης δεν θα υποβάλλονταν σε θεραπεία αν ακολουθούνταν τα κριτήρια της DAWN, η υπο-ομάδα όμως αυτή διατήρησε ισχυρό κλινικό όφελος με τη ΜΘ σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία [20]. Ένα κλινικό περιστατικό ασθενούς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO το οποίο αντιμετωπίστηκε με απευθείας ΜΘ από την ομάδα μας με βάση τα απεικονιστικά πρωτόκολλα της μελέτης DEFUSE 3 παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Η μελέτη DAWN από την άλλη μεριά έχει δύο άλλα πλεονεκτήματα. Πρώτον, προς το παρόν είναι η μόνη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη που απέδειξε το όφελος της ΜΘ στο χρονικό παράθυρο 16-24 ωρών. Δεύτερον, λόγω του απλούστερου νευροαπεικονιστικού πρωτοκόλλου δίνει τη δυνατότητα θεραπείας με ΜΘ σε παρατεταμένα χρονικά παράθυρα σε κέντρα που δεν διαθέτουν Perfusion Imaging αλλά διαθέτουν μαγνητικό τομογράφο που δύναται να διενεργεί ακολουθίες διάχυσης. Δεν απαιτεί τη χρήση RAPID, καθώς ο υπολογισμός του όγκου του εμφράκτου στην DWI είναι απλός και μπορεί να γίνει άμεσα από πολλά διαφορετικά software. Είναι φανερό από τα ανωτέρω ότι οι απεικονιστικές δυνατότητες ενός κέντρου καθορίζουν το πρωτόκολλο θεραπείας που θα ακολουθηθεί. Ιδανικά θα μπορούσε κάποιος να ακολουθεί το πρωτόκολλο της DEFUSE 3 στις 6-16 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και της DAWN στις 16-24 ώρες.

### Η μελέτη EXTEND IA TNK

Οι ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO που μεταφέρονται εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων σε μονάδα ΑΕΕ έχουν την τύχη να είναι υποψήφιοι και για τις δύο θεραπείες επαναϊμάτωσης, τόσο την ΕΘ αρχικώς όσο και τη ΜΘ σε περίπτωση εμμένουσας LVO (συνδυαστική θεραπεία - bridging therapy) [22]. Ήδη από τη δημοσίευση των πρώτων θετικών κλινικών μελετών ΜΘ κατέστη σαφές ότι η τακτική της αναμονής για παρακολούθηση της κλινικής εξέλιξης του ασθενούς μετά την ΕΘ δεν είναι ορθή και θα πρέπει ταυτόχρονα με την έναρξη της θρομβόλυσης να μεταφέρεται ο ασθενής στον αγγειογράφο για άμεση έναρξη ΜΘ [23]. Αν κατά τη διαγνωστική αγγειογραφία έχει επέλθει πλήρης επανакαναλοποίηση λόγω της ενδοφλέβιας χορήγησης αλτεπλάσης

**Εικόνα 3.** Κλινικό περιστατικό ΕΘ με βάση το απεικονιστικό πρωτόκολλο της μελέτης WAKE UP

Άνδρας 64 ετών με ιστορικό δυσλιπιδαιμίας έπεσε για ύπνο περί τα μεσάνυχτα και αφύπνιστηκε περί την 8<sup>η</sup> πρωινή με αδυναμία δεξιού άνω και κάτω άκρου. Μεταφέρθηκε αμέσως από τους οικείους του στα ΤΕΠ όπου διαπιστώθηκε ήπια δεξιό αταξική ημιπάρεση (NIHSS 5) 1 ώρα από την αφύπνιση. Υποβλήθηκε σε επείγουσα MRI/MRA εγκεφάλου σύμφωνα με το πρωτόκολλο θεραπείας των ΟΙΑΕΕ αφύπνισης (Εικόνα 3) όπου φάνηκε στις ακολουθίες διάχυσης υπεροξύ έμφρακτο αριστερά παρακοιλιακά (Α) χωρίς εγκατεστημένη βλάβη στην ακολουθία FLAIR (Β). Λόγω της απουσίας απόφραξης μεγάλου αγγείου στην ακολουθία TOF (Γ), ο ασθενής αποκλείστηκε από πιθανή ΜΘ και η εξέταση δεν συνεχίστηκε με perfusion imaging (το περιστατικό έλαβε χώρα προ της ανακοίνωσης των αποτελεσμάτων της μελέτης EXTEND). Ο ασθενής πληρούσε τα κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια της μελέτης WAKE UP και έλαβε ενδοφλέβια θρομβόλυση με 0.9mg/kg αλτεπλάσης 1 ώρα και 30 λεπτά μετά την αφύπνιση. Παρουσίασε σημαντική βελτίωση με το πέρας της θρομβόλυσης (NIHSS 0). Η αξονική τομογραφία την επομένη κατέδειξε μικρή υπόπυκνη βλάβη αριστερά παρακοιλιακά (Δ).

(recombinant tissue plasminogen activator, rtPA), η θεραπεία έχει ήδη επιτύχει και δεν χρειάζεται ΜΘ. Σε αντίθετη όμως περίπτωση όπου υπάρχει εμμένουσα απόφραξη προχωρούμε σε ΜΘ. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέδειξε ότι το 11% των ασθενών με ΟΙΑΕΕ λόγω LVO που λαμβάνουν ΕΘ επανακαναλοποιούνται λόγω της λήψης αλτεπλάσης και αυτό καθιστά μη απαραίτητη τη διενέργεια ΜΘ [24]. Η ΕΘ γίνεται βάσει οδηγιών με αλτεπλάση στην εγκεκριμένη δόση των 0.9mg/kg Β.Σ. Η τεκτεπλάση (tenecteplase, TNK) είναι παρόμοιο μόριο με την αλτεπλάση με θεωρητικά

πλεονεκτήματα (μεγαλύτερη ειδικότητα σύνδεσης με ινική, ελαττωμένη σύνδεση με τον απενεργοποιητή του tPA και μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής που επιτρέπει την bolus χορήγηση) [25] και μεγαλύτερο κλινικό όφελος σε καρδιολογικές μελέτες (στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει αντικαταστήσει πλέον την αλτεπλάση) [26]. Το συγκριτικό όφελος της τεκτεπλάσης σε σχέση με την αλτεπλάση δεν έχει όμως τεκμηριωθεί μέχρι στιγμής σε μελέτες ασθενών με ΟΙΑΕΕ [27,28].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασαν τα δεδομένα



της πρόσφατης μελέτης Tenecteplase versus Alteplase before Endovascular Therapy for Ischemic Stroke (EXTEND IA TNK) όπου ασθενείς με ΟΙΑΕΕ λόγω LVO που πληρούσαν τα κριτήρια τόσο για ΕΘ και ΜΘ τυχαιοποιήθηκαν σε αλτεπλάση και τενεκτεπλάση. Η τενεκτεπλάση σε δόση 0,25mg/kg Β.Σ και ενδοφλέβια χορήγηση υπό τη μορφή bolus ήταν εξίσου ασφαλή αλλά περισσότερο αποτελεσματική από την αλτεπλάση, καθώς οδήγησε σε πλήρη επαναιμάτωση (χωρίς να καθίσταται πλέον αναγκαία η περαιτέρω αντιμετώπιση με ΜΘ) στο 22% των ασθενών σε σχέση με 10% των ασθενών που θρομβολύθηκαν με αλτεπλάση [29]. Η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική, αντιστοιχώντας σε μια αύξηση της πιθανότητας πλήρους επαναιμάτωσης κατά 160% με την τενεκτεπλάση σε σχέση με την αλτεπλάση μετά από στάθμιση για διάφορους συγχυτές σε μοντέλα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης. Επίσης η λειτουργική έκβαση των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε τενεκτεπλάση ήταν καλύτερη συγκριτικά με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν σε αλτεπλάση. Με δεδομένο το παρόμοιο κόστος των δύο σκευασμάτων, την ευκολία χορήγησης της τενεκτεπλάσης σε μορφή bolus χωρίς τη χρήση αντλίας για στάγδην ενδοφλέβια έγχυση (όπως είναι αναγκαίο για την αλτεπλάση) και τη σημασία που έχει η έγκαιρη επανακαταλοποίηση για τη λειτουργική ανεξαρτησία των ασθενών, η συνδυαστική θεραπεία ΕΘ και ΜΘ με χρήση τενεκτεπλάσης προβάλλει ιδιαίτερα ελπιόσιμη για το μέλλον σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO. Συνοπτικά τα αποτελέσματα της μελέτης EXTEND IA TNK έδειξαν ότι για κάθε εννιά ασθενείς με ΟΙΑΕΕ και LVO που θρομβολύονται με τενεκτεπλάση (έναντι αλτεπλάσης) στα πλαίσια της συνδυαστικής θεραπείας επαναιμάτωσης ένας επιπλέον θα αποφύγει τη ΜΘ καθώς θα έχει ήδη επιτευχθεί επαναιμάτωση, με προφανές οικονομικό όφελος (αποφυγή χρησιμοποίησης υλικών θρομβεκτομής) και ίσως καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα λόγω της συντομότερης επανακαταλοποίησης της αποφραγμένης αρτηρίας.

### Η μελέτη EXTEND

Οι επανειλημμένες απόπειρες επέκτασης του θεραπευτικού παραθύρου της ΕΘ πέραν των 4.5 ωρών ήταν ατελέσφορες ως το τέλος του 2018 οπότε και ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης EXTending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND) στο 11<sup>ο</sup> World Stroke Congress στο Μοντρεάλ του Καναδά. Το πρωτόκολλο της μελέτης EXTEND είχε προηγουμένως δημοσιευθεί [30], ενώ τα πλήρη αποτελέσματα της μελέτης είναι ακόμα αδημοσίευστα. Στη μελέτη αυτή, ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που προσήλθαν στο χρονικό παράθυρο των 4.5-9 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και παρουσίαζαν νευρολογική βαρύτητα του ΟΙΑΕΕ που κυμαινόταν μεταξύ 4-26 βαθμών στο σκορ της κλίμακας NIHSS εξετάστηκαν με CT Perfusion (πρωτόκολλο

RAPID) και όσοι είχαν ευνοϊκό προφίλ τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ΕΘ με την εγκεκριμένη δόση αλτεπλάσης είτε έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στα κριτήρια εισόδου της μελέτης ήταν η αντένδειξη ή μη δυνατότητα διενέργειας ΜΘ. Τα απεικονιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρά το γεγονός ότι η μελέτη επέτρεπε την τυχαιοποίηση ασθενών με πυρήνα εμφράκτου  $\leq 70$ ml, οι περισσότεροι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν μικρό πυρήνα εμφράκτου (κάτω από 4ml), ένα λογικό επακόλουθο του αποκλεισμού από τη μελέτη ασθενών που ήταν υποψήφιοι για διενέργεια ΜΘ (που συνεπάγεται πιο εκτεταμένο έμφρακτο).

Η μελέτη EXTEND ήταν θετική αφού η ομάδα της ΕΘ (112 ασθενείς) είχε καλύτερη λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (113 ασθενείς). Συγκεκριμένα, η πιθανότητα βέλτιστου λειτουργικού αποτελέσματος στους 3 μήνες (σκορ 0-1 στην τροποποιημένη κλίμακα Rankin) αυξήθηκε κατά 44% με την ΕΘ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ενώ η ΕΘ συσχετίστηκε με αύξηση της λειτουργικής ανεξαρτησίας (σκορ 0-2 στην τροποποιημένη κλίμακα Rankin) κατά 7% (50% με ΕΘ έναντι 43% με εικονικό φάρμακο). Επίσης το 6% των ασθενών που έλαβαν ΕΘ επιπλάκησαν με την εκδήλωση συμπτωματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας (symptomatic Intracranial Hemorrhage, sICH) σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST) σε σύγκριση με 1% στην ομάδα ελέγχου αν και η διαφορά ήταν οριακά μη στατιστικώς σημαντική ( $p=0.053$ ). Η μελέτη EXTEND αποτελεί την πρώτη θετική μελέτη που επεκτείνει το παράθυρο της ΕΘ πέραν των 4.5 ωρών (στις 9 ώρες) σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που πληρούν τα κριτήρια ενός σύγχρονου νευροαπεικονιστικού πρωτοκόλλου. Ένα κλινικό περιστατικό ασθενούς με ΟΙΑΕΕ το οποίο αντιμετωπίστηκε από την ομάδα μας με ΕΘ σε παρατεταμένο χρονικό παράθυρο με βάση το ανωτέρω πρωτόκολλο παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.

### Η μελέτη WAKE UP

Η μελέτη WAKE UP ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ΕΘ σε ασθενείς με wake-up stroke που έδειξε θετικά αποτελέσματα [31]. Πρόκειται για μια μελέτη που βασίστηκε σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με ακολουθίες μόνο διάχυσης (χωρίς ακολουθίες αιμάτωσης). Οι ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO που ήταν υποψήφιοι για ΜΘ αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ως απεικονιστικό κριτήριο καταλληλότητας για ΕΘ χρησιμοποιήθηκε η παρουσία αυξημένης έντασης σήματος στις ακολουθίες διάχυσης (DWI) με απουσία σήματος στις ακολουθίες FLAIR [αναντιστοιχία στην απεικόνιση του εμφράκτου στις ακολουθίες Diffusion and FLAIR: DWI(+)/FLAIR(-) (Πίνακας 3)]. Η μελέτη WAKE UP τυχαιοποίησε ασθενείς με wake up stroke ή ασθενείς με άγνωστο χρόνο εγκατάστασης του

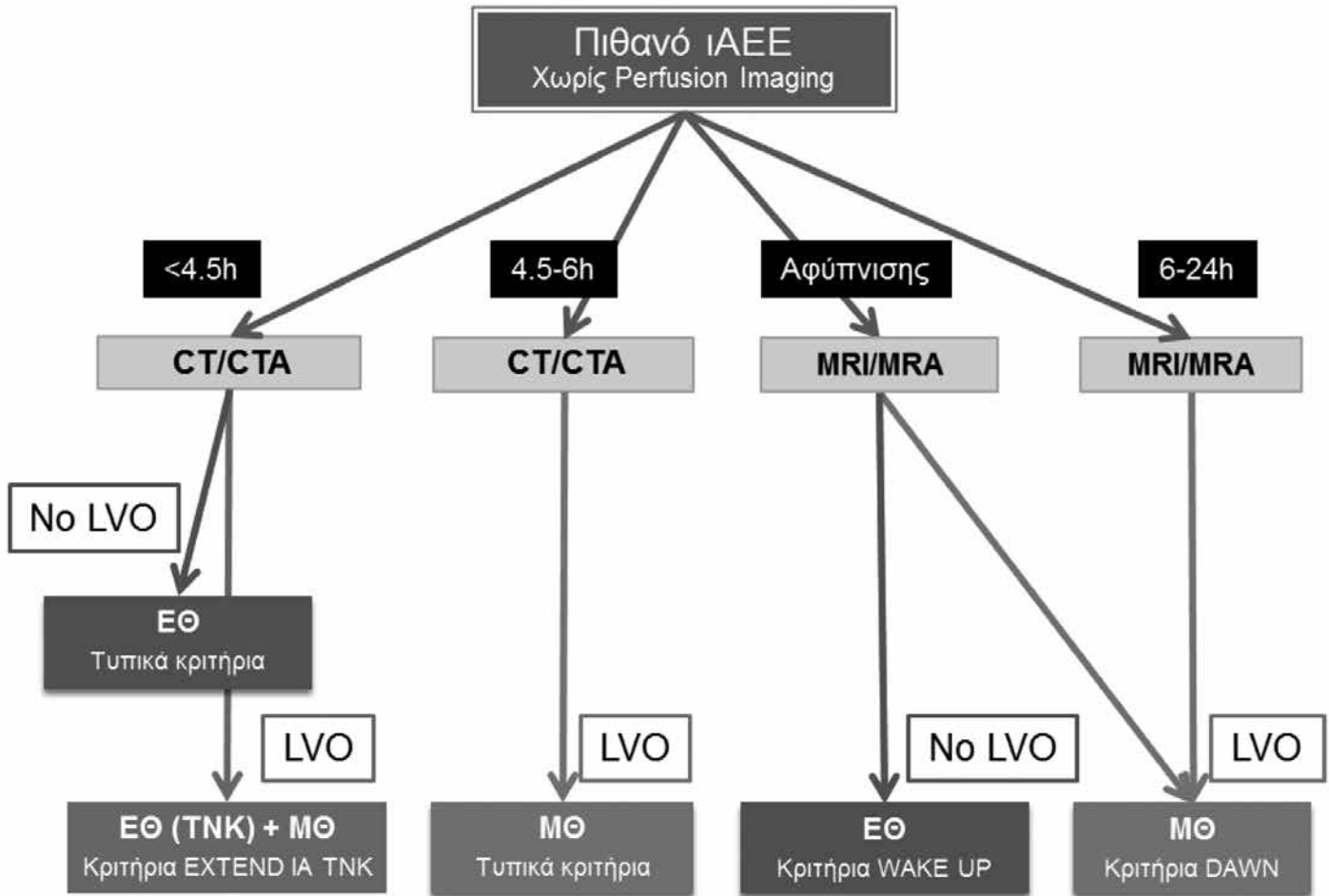
**Εικόνα 4.** Προτεινόμενο νευροαπεικονιστικό πρωτόκολλο με τη χρήση αξονικής ή μαγνητικής αιμάτωσης (perfusion imaging)

Ως τις 4.5 ώρες από την έναρξη, οι ασθενείς με ΟΙΑΕΕ υποβάλλονται σε απλή αξονική τομογραφία προς αποκλεισμό αιμορραγίας ή εκτεταμένης εγκατεστημένης ισχαιμίας (υπόπυκνη περιοχή >1/3 της μέσης εγκεφαλικής). Ακολουθεί CT αγγειογραφία. Αν δεν υπάρχει LVO γίνεται ΕΘ με τα καθιερωμένα κριτήρια που καταγράφονται στο φύλλο οδηγιών της αλτεπλάσης ενώ αν υπάρχει LVO προτείνεται η διενέργεια ΕΘ με τεκτεπλάση (χρήση εκτός ενδείξεων, off label use) ή αλτεπλάση και ο ασθενής οδηγείται στον αγγειογράφο για ΜΘ εφόσον στην ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία εμμένει η απόφραξη. Η χρήση CT Perfusion δεν είναι απαραίτητη αλλά μπορεί να βοηθήσει σημαντικά σε διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Μετά τις 4.5 ώρες η CTP είναι απαραίτητη για ασθενείς με ΟΙΑΕΕ χωρίς LVO (δυνατότητα διενέργειας ΕΘ ως 9 ώρες με το πρωτόκολλο EXTEND) και μετά τις 6 ώρες για ασθενείς με ΟΙΑΕΕ με LVO (δυνατότητα διενέργειας ΜΘ με πρωτόκολλο DEFUSE 3 ως τις 16 ώρες και με το πρωτόκολλο DAWN για το χρονικό διάστημα μεταξύ των 16-24 ωρών). Για τα wake up stroke η χρήση MR Perfusion έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή ασθενών για ΕΘ (ασθενείς χωρίς LVO) με το πρωτόκολλο είτε της EXTEND είτε της WAKE UP και για ΜΘ (ασθενείς με LVO) είτε με το πρωτόκολλο της DEFUSE 3 (6-16 ώρες από την τελευταία φορά που ήταν καλή) είτε με το πρωτόκολλο της DAWN (16-24 ώρες).

ΟΙΑΕΕ και DWI(+)/FLAIR(-) σε ΕΘ ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θρομβόλυση παρουσίασαν πιο συχνά βέλτιστο λειτουργικό αποτέλεσμα στους 3 μήνες (σکور 0-1 στην τροποποιημένη κλίμακα Rankin) σε σύγκριση με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο (53.3% έναντι 41.8%). Από την άλλη θα πρέπει να τονιστεί ότι στους θρομβολυμένους

ασθενείς δεκαπλασιάστηκε ο κίνδυνος ενδοκράνιας παρεγχυματικής αιμορραγίας [Parenchymal Hematoma 2 (PH2)] που αντιστοιχεί σε ενδοπαρεγχυματικό αιμάτωμα που καταλαμβάνει >30% της ισχαιμικής περιοχής με χωροκατακτητική δράση, που συνδέεται με δυσμενή πρόγνωση των ασθενών με ΟΙΑΕΕ [32]. Επίσης το 2% των ασθενών που έλαβαν ΕΘ επιπλάκησαν με την

**Εικόνα 5.** Προτεινόμενο νευροαπεικονιστικό πρωτόκολλο χωρίς τη χρήση αξονικής ή μαγνητικής αιμάτωσης (perfusion imaging)



Πρωτόκολλο θεραπείας χωρίς τη χρήση Perfusion Imaging. Ως τις 6 ώρες το πρωτόκολλο περιλαμβάνει διενέργεια CT και CTA. Η ΕΘ με αιτεπλάση είναι δυνατή ως τις 4,5 ώρες με τα καθιερωμένα κριτήρια που καταγράφονται στο φύλλο οδηγιών της αιτεπλάσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ χωρίς LVO, ενώ η εκτός ενδείξεων (off-label) χρήση της τεκτεπλάσης προτείνεται σε ασθενείς με ΟΙΕΕ σε έδαφος LVO. Σε περίπτωση ασθενών με wake up stroke ή ασθενών που προσέρχονται εντός 6-24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων το πρωτόκολλο περιλαμβάνει διενέργεια MRI/MRA ώστε αν δεν υπάρχει LVO στις ακολουθίες Time-of-Flight (TOF) να χορηγηθεί ΕΘ με αιτεπλάση με βάση τα κριτήρια της μελέτης WAKE UP. Αν υπάρχει LVO στις ακολουθίες TOF οι ασθενείς υποβάλλονται σε ΜΘ σύμφωνα με τα κριτήρια της DAWN.

εκδήλωση συμπτωματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σύγκριση με 0.4% στην ομάδα ελέγχου αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ( $p=0.15$ ). Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι παρά την αύξηση των ενδοκράνιων αιμορραγιών η ΕΘ συσχετίστηκε με καλύτερη κλινική έκβαση εντός των 3 πρώτων μηνών από την εκδήλωση του ΟΙΑΕΕ όπως αυτό ποσοτικοποιήθηκε σε διάφορες κλίμακες. Με άλλα λόγια η μελέτη WAKE UP ήταν θετική και ως προς τα πρωτεύοντα και ως προς τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Ένα κλινικό περιστατικό ασθενούς με wake up stroke το οποίο αντιμετωπίστηκε από την ομάδα μας με ΕΘ με βάση το ανωτέρω πρωτόκολλο παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.

### Το παρόν και το μέλλον των οξέων θεραπειών επαναιμάτωσης των ασθενών με ΟΙΑΕΕ

Αναλύοντας τις πρόσφατες κλινικές μελέτες επαναιμάτωσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ, οι οποίες επεκτείνουν τα χρονικά παράθυρα θεραπείας με τη χρήση τεχνικών σύγχρονης νευροαπεικόνισης καταλήγουμε σε δυο βασικές διαπιστώσεις, μία αναμενόμενη και μία απροσδόκητη. Αφενός ήταν ίσως αναμενόμενο ότι η επαναιμάτωση του ισχαιμούντος εγκεφαλικού παρεγχύματος μπορεί να επιφέρει κλινικά οφέλη πέραν του χρονικού ορίου των 4.5 ωρών για την ΕΘ και των 6 ωρών για τη ΜΘ. Αφετέρου όμως, έκπληξη

προκαλεί η ύπαρξη μιας υποομάδας ασθενών με καλή παράπλευρη κυκλοφορία που δύναται να αποκομίσει το ίδιο κλινικό όφελος από τη ΜΘ στις 16 ή 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων σε σχέση με αυτούς που θα υποβληθούν σε θεραπεία ως τις πρώτες 6 ώρες. Με βάση τα δεδομένα των σύγχρονων τεχνικών απεικόνισης περνάμε σε μια νέα περίοδο επιλογής ασθενών με ΟΙΑΕΕ για οξείες θεραπείες επαναιμάτωσης με κριτήριο όχι πλέον κάποια αυθαίρετα χρονικά όρια αλλά με γνώμονα τη βιωσιμότητα του ισχαιμούντος εγκεφαλικού παρεγχύματος και το λόγο της έκτασης της ηυκοφωτικής ζώνης προς την έκταση του ισχαιμικού πυρήνα.

Οι επιπτώσεις αυτής της επανάστασης στη θεραπεία των ΟΙΑΕΕ είναι πολυεπίπεδες [33]. Η επέκταση του **χρονικού παραθύρου της ΕΘ στις 9 ώρες και της ΜΘ στις 24 ώρες** σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που διατηρούν σημαντικό βαθμό υγιούς εγκεφαλικού παρεγχύματος στα πλαίσια ικανοποιητικής παράπλευρης κυκλοφορίας, μας δίνει τη δυνατότητα να προσφέρουμε τις θεραπείες αυτές σε σημαντικό αριθμό ασθενών με ΟΙΑΕΕ με ή χωρίς συνοδό LVO, εφόσον έχουμε πρόσβαση στις σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης. Προτεινόμενοι συνοπτικοί θεραπευτικοί αλγόριθμοι με βάση τη δυνατότητα πρόσβασης σε σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης με ή χωρίς αξονική ή μαγνητική αιμάτωσης παρουσιάζονται στις Εικόνες 4 και 5. Δεύτερον, οι ασθενείς με άγνωστο χρόνο έναρξης της συμπτωματολογίας ή με wake-up stroke μπορούν πλέον να υποβληθούν στις οξείες θεραπείες επαναιμάτωσης εφόσον πληρούνται τα σχετικά απεικονιστικά κριτήρια. Κύριο μέλημα παραμένει η αναζήτηση μικρού ισχαιμικού πυρήνα και μεγάλης ηυκοφωτικής ζώνης ή αναντιστοιχία στην απεικόνιση του εμφράκτου στις ακολουθίες DWI-FLAIR μέσω των σύγχρονων τεχνικών νευροαπεικόνισης. Τρίτον, οι σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης παύουν να αποτελούν «πολυτελές ερευνητικό εργαλείο» και αναβαθμίζονται σε αναγκαία πλέον υποδομή όλων των τριτοταγών κέντρων αντιμετώπισης ασθενών με ΟΙΑΕΕ. Χωρίς τις τεχνικές αυτές νευροαπεικόνισης θα βρισκόμαστε στη δυσάρεστη θέση να δεχόμαστε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ και βιώσιμο εγκεφαλικό παρέγχυμα οι οποίοι θα υποστούν την επέκταση του ισχαιμικού εμφράκτου με σημαντική κλινική επιδείνωση κατά τη νοσηλεία τους. Στα επόμενα χρόνια θα κριθεί η ανταπόκριση της ιατρικής κοινότητας, της πολιτείας και της ιδιωτικής πρωτοβουλίας σε αυτήν την πρωτόγνωρη πρόκληση που όμοιά της στο παρελθόν υπήρξε μόνον η ανάπτυξη δικτύου πρωτογενούς αγγειοπλαστικής για τους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επίκεντρο της προσπάθειας αυτής παραμένει η μονάδα ΑΕΕ γύρω από την οποία αναπτύχθηκαν με επιτυχία στο εξωτερικό όλες οι σύγχρονες θεραπείες επαναιμάτωσης τόσο στο καθιερωμένο αλλά και στο προσφάτως παρατεταμένο χρονικό παράθυρο. Η ανάπτυξη των μονάδων ΑΕΕ τόσο στο δημόσιο όσο και στον ιδιωτικό

τομέα αποτελεί τη μεγαλύτερη σύγχρονη πρόκληση της Αγγειακής Νευρολογίας στην πατρίδα μας. Οι έλληνες νευρολόγοι σε αντιστοιχία με τις προσπάθειες των συναδέλφων τους στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη καλούνται να ανταποκριθούν ουσιαστικά στις σύγχρονες προκλήσεις και να ηγηθούν της συλλογικής προσπάθειας καθιέρωσης των οξέων θεραπειών επαναιμάτωσης σε παρατεταμένο χρονικό παράθυρο συντονίζοντας την προσπάθεια άλλων σχετικών ιατρικών ειδικοτήτων (επεμβατικών νευροακτινολόγων, νευροχειρουργών, καρδιολόγων, ακτινολόγων και παθολόγων) προνοσοκομειακού και νοσηλευτικού προσωπικού προς όφελος των ασθενών με ΟΙΑΕΕ.

### Βιβλιογραφία

1. Tsvigoulis G, Safouris A, Krogias C, Arthur AS, Alexandrov AV. Endovascular reperfusion therapies for acute ischemic stroke: dissecting the evidence. *Expert Rev Neurother* 2016;16:527-34.
2. Tsvigoulis G, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:845-64.
3. Γεώργιος Τσιβγούλης, Αθηνά Μήτσογλου, Μαρία Φλάμουριδου, et al. Ενδοφλέβια θρομβόλυση στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ: Από τη θεωρία στην πράξη. *Νευρολογία* 21: 4-2012, 17-35.
4. Li X, Ling L, Li C, et al. Efficacy and safety of desmoteplase in acute ischemic stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6667.
5. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Alexandrov AV. Reperfusion therapies of acute ischemic stroke: potentials and failures. *Front Neurol.* 2014 Nov 3;5:215.
6. Tsvigoulis G, Safouris A, Katsanos AH, et al. Mechanical thrombectomy for emergent large vessel occlusion: a critical appraisal of recent randomized controlled clinical trials. *Brain Behav* 2016;6:e00418.
7. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A; HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-88.
8. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, et al. Advanced Neuroimaging in Stroke Patient Selection for Mechanical Thrombectomy. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2018;49:3067-3070.
9. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al; American Heart Association Stroke Council. 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-e110.
10. Albers GW. Use of Imaging to Select Patients

- for Late Window Endovascular Therapy. *Stroke* 2018;49:2256-2260.
11. Rudkin S, Cerejo R, Tayal A, et al. Imaging of acute ischemic stroke. *Emerg Radiol.* 2018;25:659-672.
  12. Austein F, Riedel C, Kerby T, et al. Comparison of Perfusion CT Software to Predict the Final Infarct Volume After Thrombectomy. *Stroke* 2016;47:2311-7.
  13. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018;379:611-622.
  14. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al; STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011;10:978-86.
  15. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018;378:11-21.
  16. Albers GW. Late Window Paradox. *Stroke* 2018;49:768-771
  17. Goyal M, Jadhav AP. Denominator fallacy revisited. *J Neurointerv Surg* 2017;9:915-916.
  18. Gilgen MD, Klimek D, Liesirova KT, et al. Younger Stroke Patients With Large Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging Lesions May Benefit From Endovascular Treatment. *Stroke* 2015;46:2510-6.
  19. Efficacy and Safety of Thrombectomy in Stroke With Extended Lesion and Extended Time Window (Tension). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03094715*
  20. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-718.
  21. Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, et al. Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window: Analysis of a Single Comprehensive Stroke Center. *Stroke* 2018;49:1015-1017.
  22. Katsanos AH, Tsivgoulis G. Is intravenous thrombolysis still necessary in patients who undergo mechanical thrombectomy? *Curr Opin Neurol* 2019;32:3-12.
  23. Tsivgoulis G, Kargiotis O, Alexandrov AV. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a bridge between two centuries. *Expert Rev Neurother* 2017;17:819-837.
  24. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, et al. Successful Reperfusion With Intravenous Thrombolysis Preceding Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusions. *Stroke* 2018;49:232-235.
  25. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(15):1229-45.
  26. Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
  27. Logallo N, Novotny V, Assmus J, 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.
  28. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, Ford I, Muir KW. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol* 2015;14:368-76.
  29. Campbell BC, Mitchell PJ, Churilov L, et al; EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018; 378:1573-1582.
  30. Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al; EXTEND investigators. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXTending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012;7:74-80.
  31. Huisa BN, Liebeskind DS, Raman R, et al. Diffusion-weighted imaging-fluid attenuated inversion recovery mismatch in nocturnal stroke patients with unknown time of onset. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:972-7.
  32. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001;32:1330-35.
  33. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet* 2018;392:1247-1256.