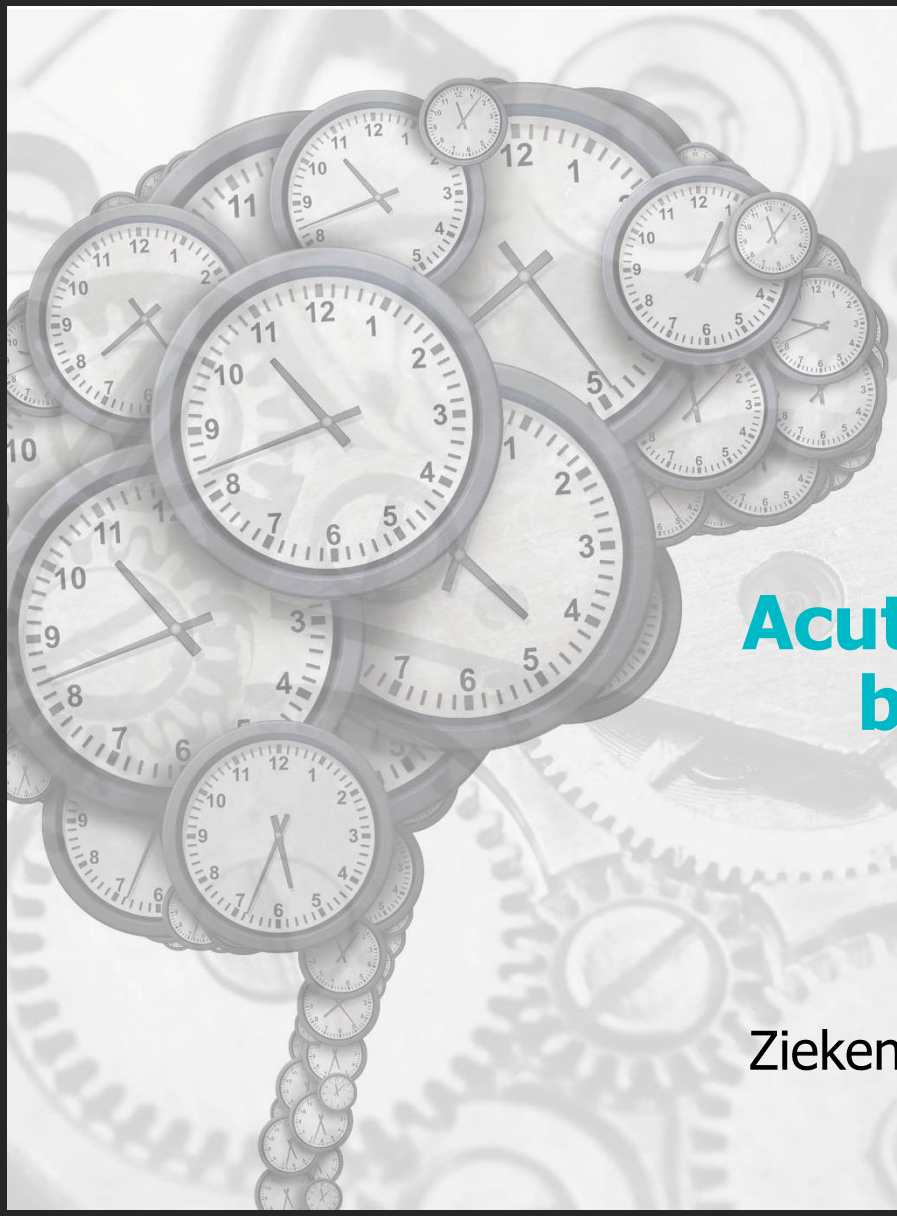


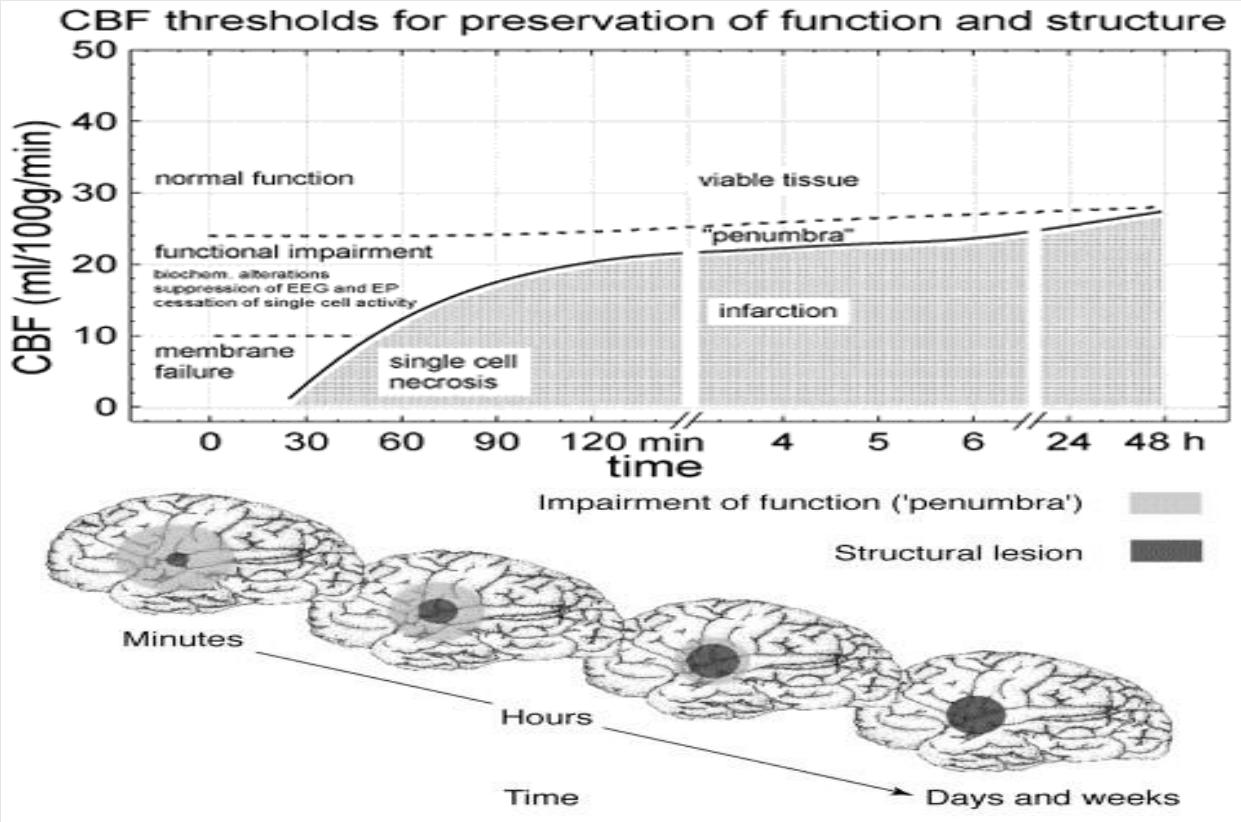
Acute behandeling van beroerte in 2016

Dr. Alain Wibail
Dienst Neurologie
Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk

Ziekenhuis Oost-Limburg

TIME IS BRAIN !

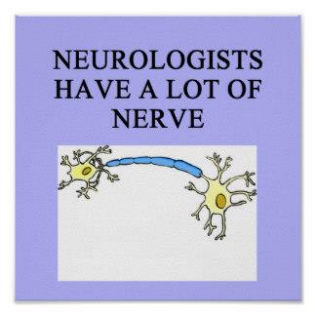
Ziekenhuis Oost-Limburg



Ziekenhuis Oost-Limburg

- Normale hersenen: 22 biljoen neuronen (22.000.000.000.000)
- Bij een beroerte verliezen we:
  - 120 miljoen/uur
  - 830 biljoen synapsen/uur
  - 12km gemyeliniseerde vezels/uur
- In vergelijking met normale veroudering: 3,6 jaar/uur

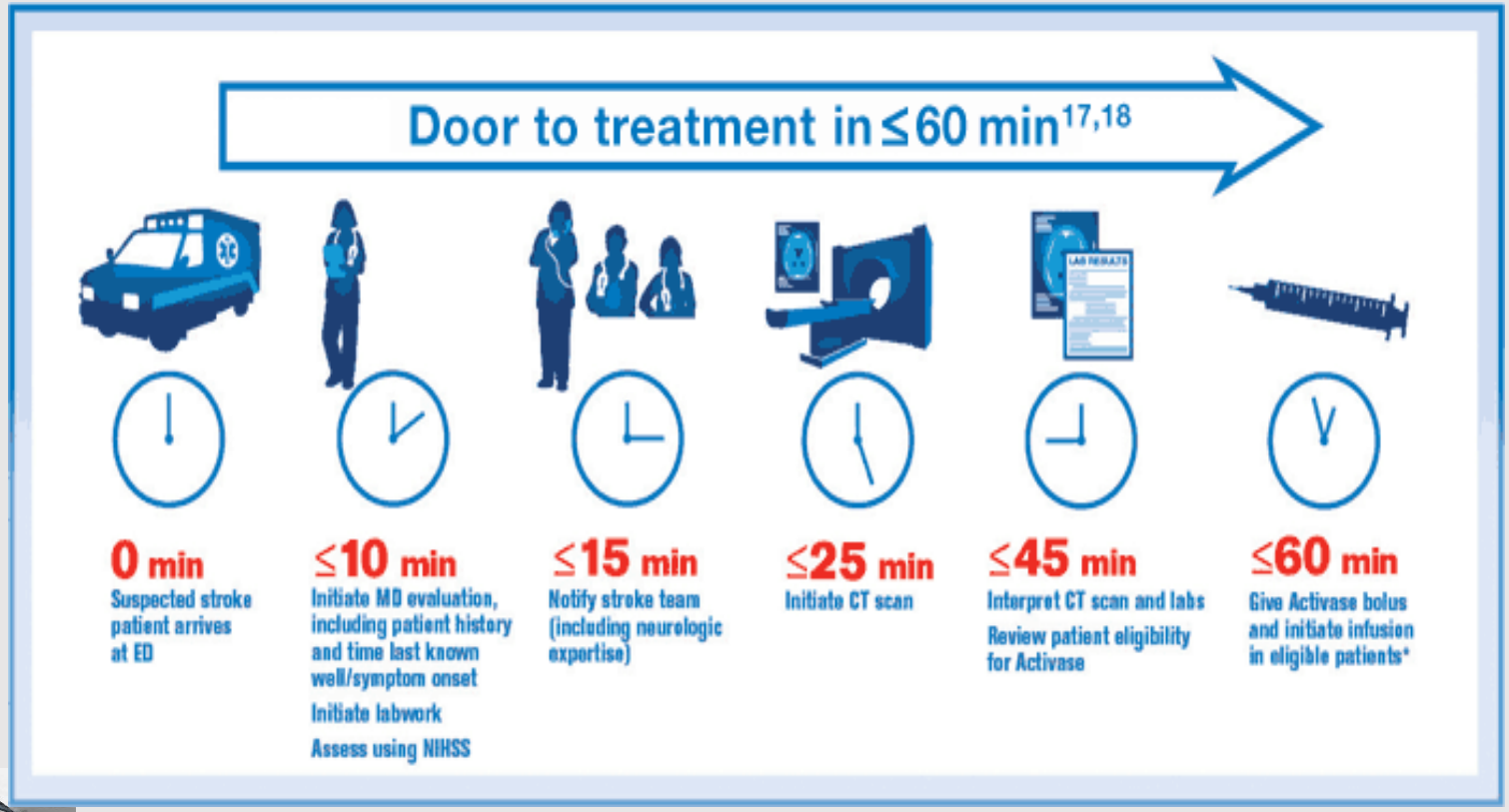
Ziekenhuis Oost-Limburg



De evolutie en ernst van een beroerte worden beïnvloed door:

- Aanwezigheid van collaterale circulatie
- Snelheid en duur van de afsluiting
- Temperatuur
- Kwaliteit van de systemische circulatie
- Glycemie
- Hematologische factoren

Ziekenhuis Oost-Limburg



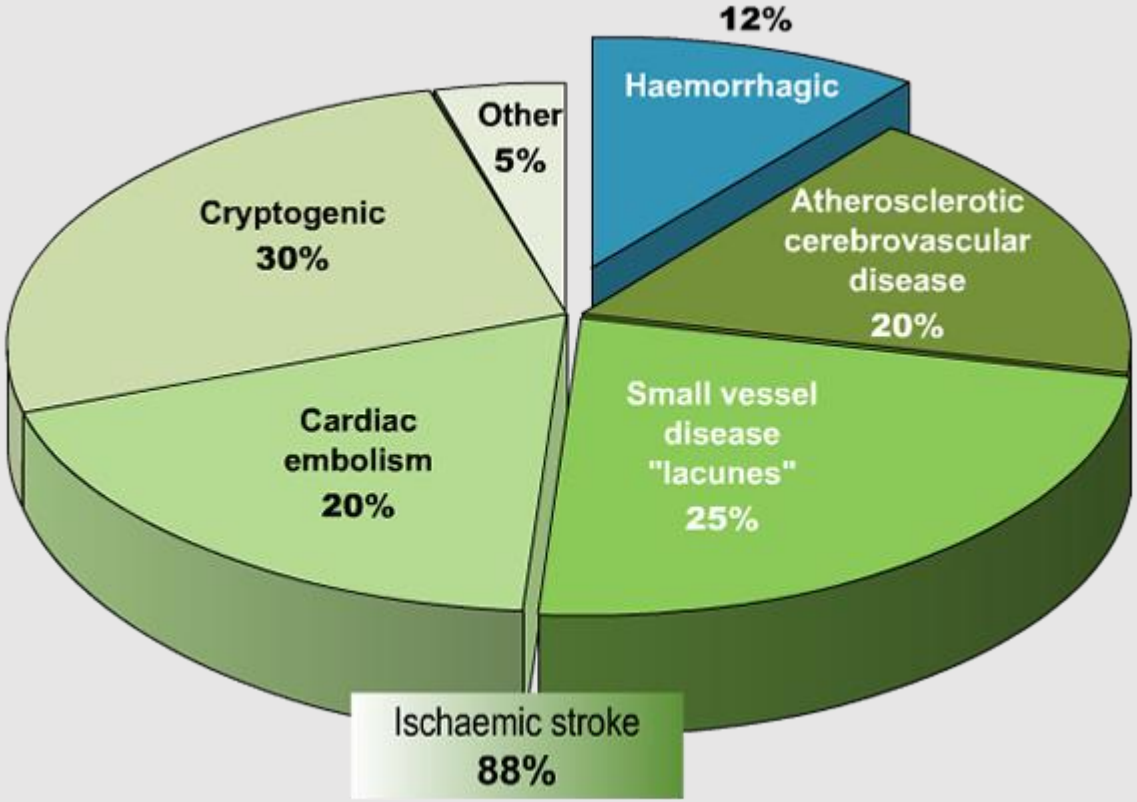
Ziekenhuis Oost-Limburg

Taak van neurologische interventie bij beroerte

- Zo spoedig mogelijke diagnose van een beroerte
- Dd. met mimics zoals trauma, RIP, postictale parese, hypoglycemie, migraine, somatoforme aandoeningen
- Dd. hemorrhagisch/ischemisch?
- Electief voor thrombolyse ?
- Kandidaat voor endovasculaire behandeling ?
- ‘Door-to-needle-time’ zo kort mogelijk houden

Ziekenhuis Oost-Limburg

Types beroerte



Ziekenhuis Oost-Limburg

Epidemiologische cijfers in België

- 19.000 beroertes/jaar
- 52 patiënten/dag
- 9000 patiënten overlijden binnen het jaar
- 6000 patiënten blijven invalide
- 4e doodsoorzaak na hartinfarct en kanker
- Belangrijkste oorzaak van blijvende invaliditeit bij volwassenen
- ZOL: 222 patiënten (1 jan 2016 – 30 sept 2016)

Ziekenhuis Oost-Limburg

Economische cijfers in België

- Direct: hospitalisatie-/revalidatiekosten en behandeling van medische complicaties: 44.600 euro/patiënt in België
- Directe kosten beroerte: 2-4% van het jaarlijks gezondheidsbudget in de Westerse wereld
- Indirect: kosten zorgverlening, ↓ productiviteit
- Kosten ~ ernst ~ belang van het herkennen en agressieve behandeling van beroerte + risicofactoren

Ziekenhuis Oost-Limburg

PROVEN POSITIVE OUTCOME TRIALS IN ACUTE STROKE MANAGEMENT

1. Aspirine

Aspirin 160mg/d started in 48h of onset leads to improved outcome at 4 weeks (less recurrent stroke and improved mortality)

CAST: Chinese Acute Stroke Trial, 1997 Lancet. 20,000 randomized

Ziekenhuis Oost-Limburg

PROVEN POSITIVE OUTCOME TRIALS IN ACUTE STROKE MANAGEMENT

1. Aspirine

Number needed to treat to prevent one stroke

Product	NNT
Aspirine	42
Clopidogrel (CAPRIE)	125
Ticlopidine (TASS)	40
Asa + ER-Dipyridamole (ESPS-2)	33

Ziekenhuis Oost-Limburg

PROVEN POSITIVE OUTCOME TRIALS IN ACUTE STROKE MANAGEMENT

2. Stroke units (1986-1997)

Beroerte-patiënten behandeld in een beroerte-eenheid hebben:

- lagere kans op overlijden
- lagere kans op dependentie
- lagere kans op lange termijn hospitalisatie

Stroke Unit Trialists'Collaboration: Randomized trials of organized in-patient care after stroke. BMJ 1997

Ziekenhuis Oost-Limburg

PROVEN POSITIVE OUTCOME TRIALS IN ACUTE STROKE MANAGEMENT

3. IV thrombolyse met rt-PA

(=recombinant tissue plasminogeen activator)

IV rt-PA (max.90mg) voor geselecteerde patienten behandeld binnen de 3 uur na beroerte (Class I; Level of Evidence A) of 4.5 uur (Class I; Level of Evidence B)

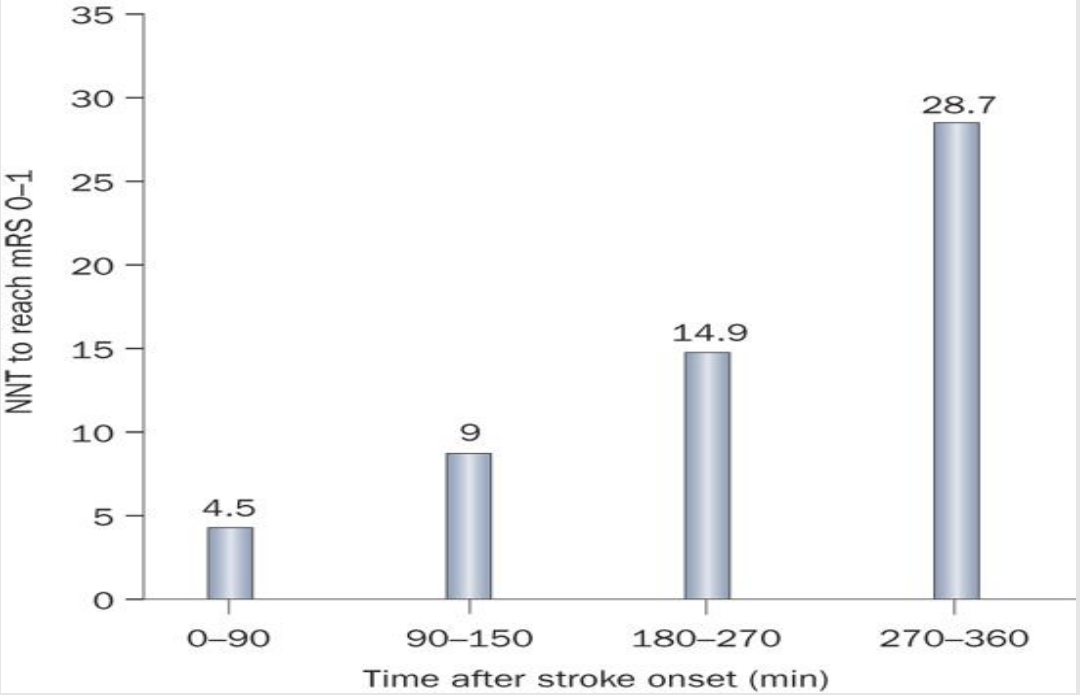
1995: NINDS IV rt-PA 0-3h

2008: ECASS III rt-PA 0-4.5h

Ziekenhuis Oost-Limburg

PROVEN POSITIVE OUTCOME TRIALS IN ACUTE STROKE MANAGEMENT

3. IV thrombolyse met rt-PA



Ziekenhuis Oost-Limburg

PROVEN POSITIVE OUTCOME TRIALS IN ACUTE STROKE MANAGEMENT

3. IV thrombolyse met rt-PA maar problemen in de klinische praktijk

- patiënten kregen slechts in 2-5% deze behandeling toegediend
- 50% non-responders

Ziekenhuis Oost-Limburg

PROVEN POSITIVE OUTCOME TRIALS IN ACUTE STROKE MANAGEMENT

3. IV thrombolyse met rt-PA

Oorzaken van non-responding:

- Plaats van de occlusie
- Grootte van de klonter
- Collaterale circulatie
- Samenstelling en leeftijd van de bloedklonter

Andere thrombolytica?

Ziekenhuis Oost-Limburg

Distal Occlusions And Smaller Clots Show High Early Recanalization Rates With IV t-PA: Pilot Data From The Multi-center Interrsect Study.

	N=11	N=15	N=14
Median clot length (cm)	< 1.30 cm	1.31-2.60 cm	> 2.60 cm
Recanalization with IV t-PA	90.90%	60%	35.70%
Site of occlusion	M1 MCA=1, M2 MCA=5, distal occlusions=5	ICA=2, M1 MCA=4, M2 MCA=7, Distal=2	ICA=6, M1 MCA=5, M2 MCA=2

Ziekenhuis Oost-Limburg

Table 2. Alteplase Prescribing Guidelines

Dosage	Contraindications
0.9 mg/kg IV; max 90 mg; 10% given as bolus, 90% given over 60 min	• Hypersensitivity to alteplase or any component of product • Evidence of IH on pretreatment evaluation • Suspicion of SH on pretreatment evaluation • Recent (<3 mo) intracranial or intraspinal surgery, serious head trauma, or previous stroke • History of IH • Uncontrolled hypertension at time of treatment • Seizure at onset of stroke • Active internal bleeding • Intracranial neoplasm, arteriovenous malformation, or aneurysm • Known bleeding diathesis, including but not limited to: Current use of oral anticoagulants (e.g., warfarin sodium) or INR >1.7 or PT >15 sec Heparin administration <48 h preceding stroke onset and elevated aPTT at presentation Platelet count <100,000/mm^3

aPTT: activated partial thromboplastin time; IH: intracranial hemorrhage; INR: international normalized ratio; max: maximum; min: minute; PT: prothrombin time; sec: second; SH: subarachnoid hemorrhage.
Source: Reference 11.

Ziekenhuis Oost-Limburg

4. Intra-arteriële thrombolyse (1):

- Theoretisch voordeel: lokale toediening, lagere dosis, combinatie met andere endovasculaire technieken
- Welke patiënten?: contra-indicatie voor IV thrombolyse, patiënten buiten het therapeutisch venster, proximale occlusies ICA/MCA,..
- Resultaten?: grotere recanalisatiegraad (50-80%), betere prognose op 3 maand, zelfde mortaliteit
- maar… 5x ↑ risico op IC bloeding

Ziekenhuis Oost-Limburg

4. Intra-arteriële thrombolyse (2):

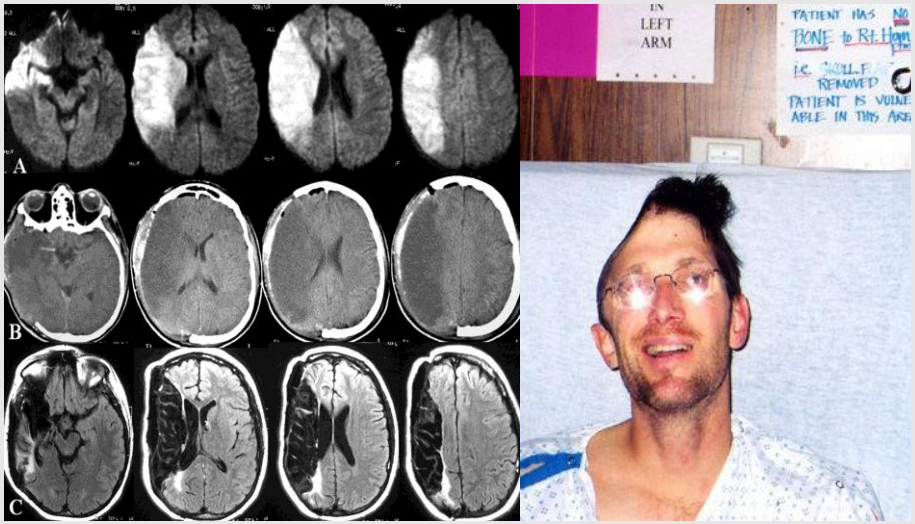
- Probleem: studies met IA thrombolyse gebeurden met pro-urokinase en ≠ commercieel beschikbaar
- No FDA-approval !
- Geen studies met rt-PA: wel lokale protocols in gespecialiseerde centra

Ziekenhuis Oost-Limburg

PROVEN POSITIVE OUTCOME TRIALS IN ACUTE STROKE MANAGEMENT

5. Snelle hemicraniëctomie

- Duitsland: DESTINY
- Frankrijk: DECIMAL
- Nederland: HAMLET



Ziekenhuis Oost-Limburg

PROVEN POSITIVE OUTCOME TRIALS IN ACUTE STROKE MANAGEMENT

6. Endovasculaire behandeling: thrombectomie

- Endovasculaire techniek met als doel herstel van de cerebrale doorbloeding door verwijderen of fragmenteren van de thrombus
- Theoretisch voordeel: geen systemische bloedingen
- Welke ptn <2015 ?: ptn binnen + buiten therapeutisch venster, CI voor IV rt-PA, falen van IV rt-PA, grote klonters, proximale occlusies, of klonters bestaande uit cholesterol, calcium, of ander debris resistent aan trombolyse

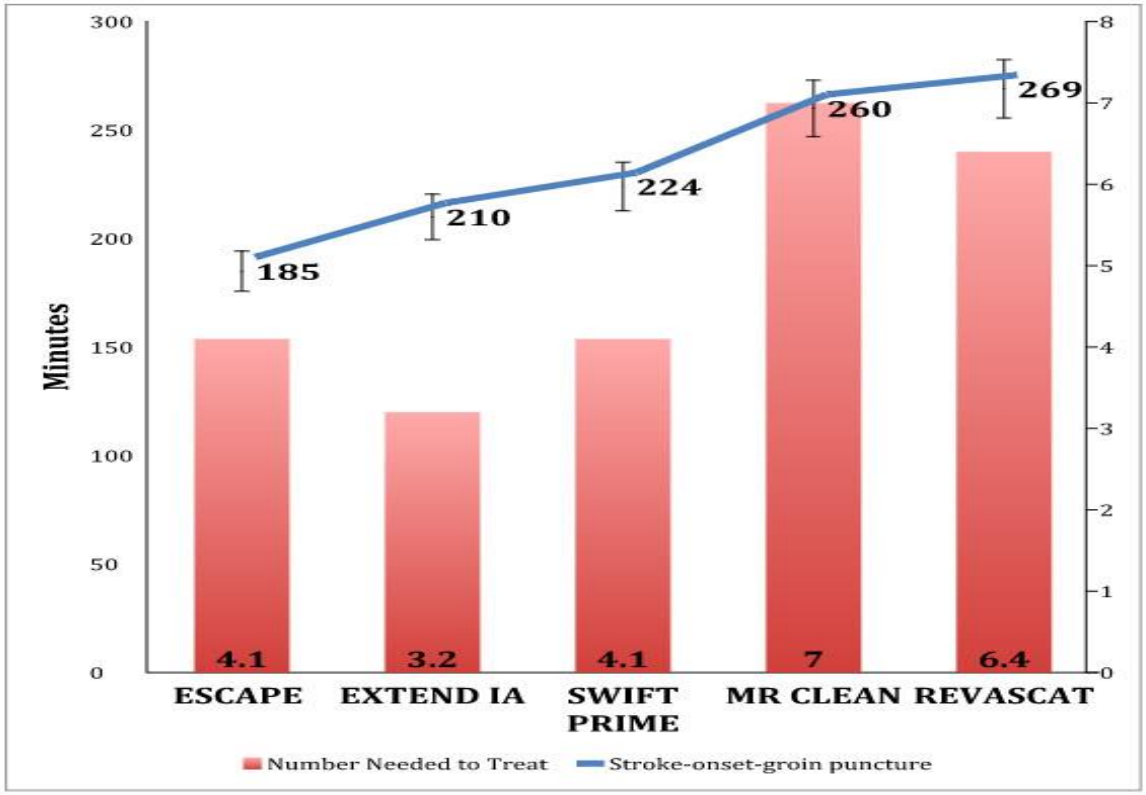
Ziekenhuis Oost-Limburg

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

- **A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke** Olvert A. Berkhemer, M.D., Puck S.S. Fransen, M.D., Debbie Beumer, M.D., Lucie A. van den Berg, M.D., Hester F, et al. for the **MR CLEAN** Investigators*N Engl J Med 2015; 372:11-20January 1, 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1411587
- **Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection** Bruce C.V. Campbell, M.D., Peter J. Mitchell, M.D., Timothy J. Kleinig, M.D., Helen M. Dewey, et al. for the **EXTEND-IA** Investigators*N Engl J Med 2015; 372:1009-1018March 12, 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1414792
- **Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke** Tudor G. Jovin, M.D., Angel Chamorro, M.D., Erik Cobo, Ph.D., María A. de Miquel, M.D.et al., for the **REVASCAT** Trial Investigators*N Engl J Med 2015; 372:2296-2306June 11, 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1503780
- **Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke**Mayank Goyal, M.D., Andrew M. Demchuk, M.D., Bijoy K. Menon, M.D., Muneer Eesa, M.D et al., for the **ESCAPE** Trial Investigators*N Engl J Med 2015; 372:1019-1030March 12, 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1414905
- **Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke**Jeffrey L. Saver, M.D., Mayank Goyal, M.D., Alain Bonafe, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D, et al., for the **SWIFT PRIME** Investigators*N Engl J Med 2015; 372:2285-2295June 11, 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1415061

Ziekenhuis Oost-Limburg

Conclusion:



Ziekenhuis Oost-Limburg

AHA/ ASA guideline 2015:

Patients should receive endovascular therapy with a stent retriever if they meet all the following criteria (Class I; Level of Evidence A). (New recommendation):

- prestroke mRS score 0 to 1
- acute ischemic stroke receiving intravenous r-tPA within 4.5 hours of onset
- causative occlusion of the internal carotid artery or proximal MCA (M1)
- age ≥18 years
- NIHSS score of ≥6
- ASPECTS of ≥ 6
- treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset

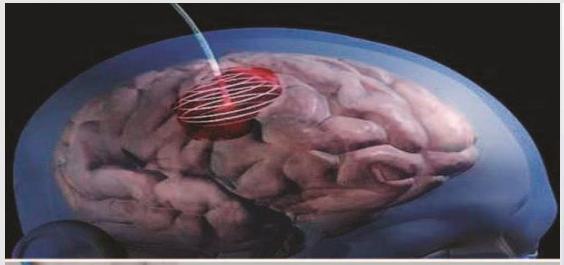
Ziekenhuis Oost-Limburg

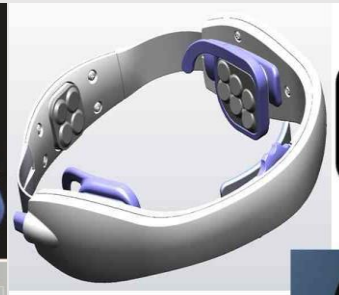
7. Toekomstige behandelingen?

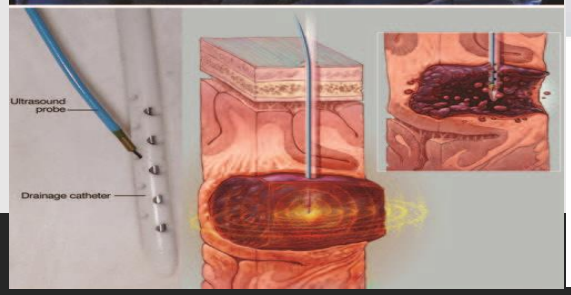
SONOTHROMBOLYSE (1)

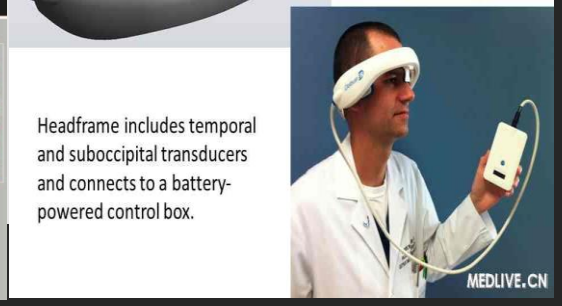
Combinatie van IV rt-PA met continue 2MHZ transcraniële doppler ultrasonografie gedurende 2 uur (CLOT BURST-trial)

Doel: verandering van fibrinestructuur met microcaviteitvorming → verhoging van penetratie voor rt-PA en recanalisatiegraad









7. Toekomstige behandelingen?

ALTERNATIEVE THROMBOLYTICA (2)

- Tenecteplase
- Desmoteplase

INTRA-ARTERIËLE THROMBOLYTICA (3)

COMBINATIE BEHANDELINGEN IV EN IA-BRIDGING ? (4)

COMBINATIE VAN FIBRINOLYTICA + GP IIb/IIIa-ANTAGONISTEN (5)

Ziekenhuis Oost-Limburg

Tijdslijn

- 16u24 Oproep MUG
- 16u55 Aankomst ziekenhuis
- 17u03 Triage en assessment urgentiearts
- 17u11 CT-schedel en CT-angio
- 17u12 Neurologisch consult
- 17u43 Thrombolyse, arteriële en DLP-Catheter, operatiekwartier start-up
- 18u22 Start thrombectomie
- 18u50 Einde thrombectomie
- 19u00 Extubatie patiënt

31 min

8 min

8 min

32 min

39 min

Totaal:

87 min 'in hospital'

Ziekenhuis Oost-Limburg

Casus

- Dhr H.H., 64 jaar
- Antecedenten:
  - 2006: TBC
  - Autosomaal dominantie renale polycytosis
  - R/ Noberetic 5/12,5mg, Simvastatine 40mg
- Cardiovasculair:
  - Arteriële hypertensie
    - Hypercholesterolemie
    - Roken

Ziekenhuis Oost-Limburg

Casus

Aanmelding:

16u10: plots scheefgezakt in zetel met rechtszijdige zwakte en blikdwang naar links

Ziekenhuis Oost-Limburg

Casus

Klinisch neurologisch onderzoek om 17u12

- Intact bewustzijn
- Blikdwang naar links
- Voorkeursstand hoofd naar links
- Globale afasie
- Rechter hemianopsie
- Slappe rechter faciobrachiocrurale parese

Ziekenhuis Oost-Limburg

Casus

- ECG: Sinusaal, tachycard, stigmata van LVH
- Labo: Normaal complet, normaal aantal plaatjes, normale glycemie, normale nierfunctie
- Vitale parameters: Tachycard, normale zuurstofsaturatie, hypertensief (192/86mmHg)

Ziekenhuis Oost-Limburg

Casus

- NIHSS: 21 (ernstige beroerte)
- CT hersenen:

Ziekenhuis Oost-Limburg

Casus

- CT angio

Ziekenhuis Oost-Limburg

Casus

Dus:

- bewezen klinische beroerte
- negatieve cerebrale beeldvorming
- valt binnen het therapeutisch venster voor thrombolyse
- geen contra-indicaties voor rt-PA, behalve hypertensie

Actie:

- IV-β blokkade: voorzichtig tot systolisch 174 mmHg
- Start rt-PA: bolus van 7 mg IV + drip 70 mg IV/1 uur: 1u35 na ontstaan
- Gezien proximale thrombus anterior-circulatie: contact interventioneel radioloog voor mechanische thrombectomie

→Transfer naar angiozaal

Ziekenhuis Oost-Limburg

Take home messages

1. Impact van beroerte is zowel fysiek als economisch bijzonder groot en blijft de belangrijkste oorzaak van invaliditeit bij ouderen
2. Laatste 10-15 jaar zijn er belangrijke stappen gezet in zowel de organisatie van beroertezorg als in de behandelingsmodaliteiten. Het succes van de behandelingen is - ongeacht de keuze - sterk tijdsafhankelijk !
3. IV thrombolyse rt-PA is standaardbehandeling tot 4,5 uur na beroerte, maar tot op heden is deze behandeling (wereldwijd) wat ondergebruikt en kan enkel een verhoogde alertheid voor de ziekte bij zowel bevolking als artsen dit doen kenteren
4. Mechanische thrombectomie is sedert januari 2015 een verworven behandeling in geselecteerde patiënten met erg lage NNT. Het beroertepad in het ZOL is zo georganiseerd dat dit 24/24 en 7/7 beschikbaar is.
5. **TIME IS BRAIN** ! Verwijs snel…

Ziekenhuis Oost-Limburg

Bedankt voor uw aandacht!

Ziekenhuis Oost-Limburg