

2019台灣腦中風學會 急性缺血中風靜脈血栓溶解治療指引

Optional subtitle



Contents



- ▶ 前言
- ▶ 中風發作**超過3小時**急性缺血中風靜脈注射rt-PA治療
- ▶ 年齡**大於80歲**之急性缺血中風患者靜脈注射rt-PA治療
- ▶ **輕微或迅速改善**之急性缺血中風患者靜脈注射rt-PA治療
- ▶ **使用抗凝血劑**之急性缺血中風患者靜脈注射rt-PA治療
- ▶ **可能或即將進行動脈內取栓術**之急性缺血中風患者接受靜脈血栓溶解治療**(橋接治療)**

前言



Stroke facts



Stroke is the second leading cause of death and the third leading cause of disability worldwide

Each year, nearly 795 000 people experience a new or recurrent stroke

A stroke happens every 40 seconds

Every 4 minutes someone dies from stroke

Stroke is a major cause of morbidity and permanent disability

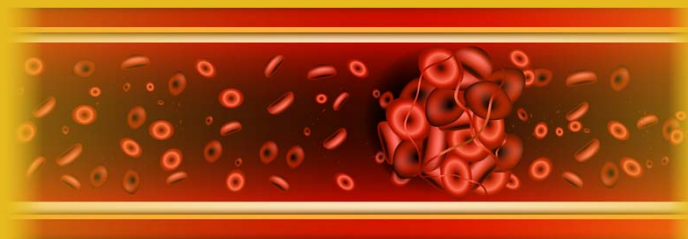


Types of stroke

- ▶ A stroke is defined as an acute loss of neurological function due to an interruption in the blood supply to a part of the brain
- ▶ Strokes can be ischaemic or haemorrhagic
- ▶ Stroke management varies depending on the type of stroke

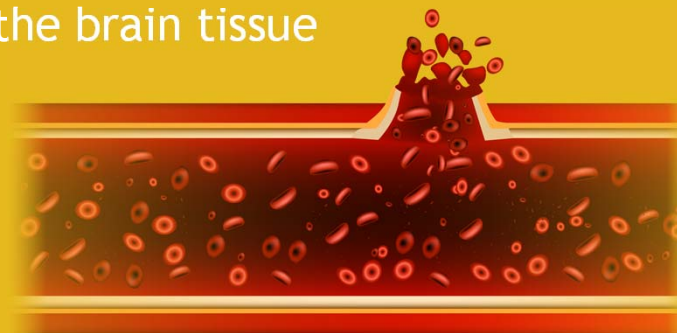
Ischaemic stroke

occurs when a blood vessel to or in the brain is blocked



Haemorrhage stroke

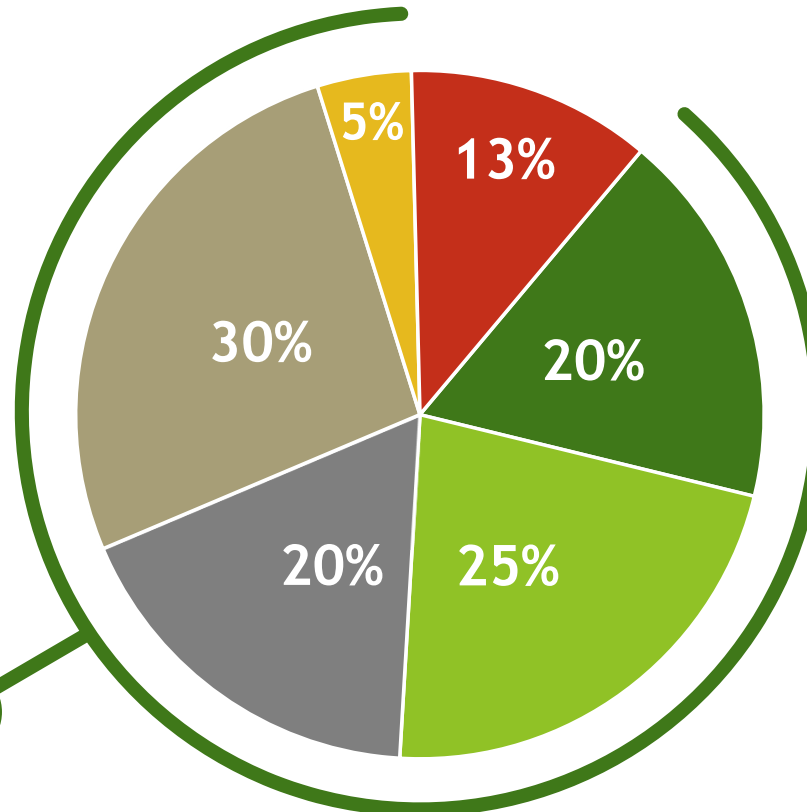
occurs when a blood vessel ruptures or leaks into the brain tissue



Incidence of stroke types



- ▶ Approximately 87% of strokes are ischaemic, 13% are haemorrhagic



- Atherosclerotic cerebrovascular disease
- Small vessel disease "lacunes"
- Cardiac embolism
- Cryptogenic
- Other
- Haemorrhagic

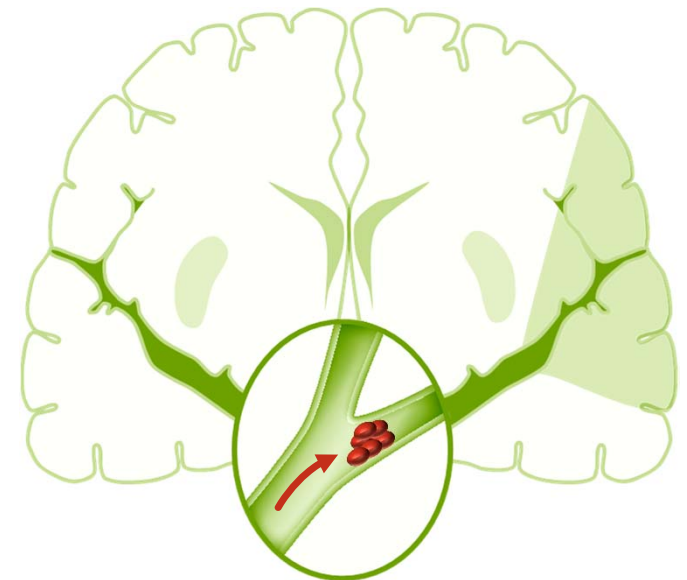
Ischaemic stroke 87%

Transient ischaemic attack (TIA): Definition



- ▶ A transient ischaemic attack (TIA) is a brief episode of neurological dysfunction that can mimic stroke-like symptoms
- ▶ It is the result of a focal brain or retinal ischaemia caused by occlusion of the blood supply to that area for a short period
- ▶ Traditionally, TIA was defined as a neurological deficit, which resolves completely within 24 hours
- ▶ However, up to 1/3, and in selected patient samples (aphasia and/or hemiparesis lasting for more than 6 h) up to 80% of such defined TIAs show lesions on diffusion weighted imaging (DWI)
- ▶ The recently recommended definition of TIA has 2 principles:
 - ▶ Acute onset neurological dysfunction, due to focal brain or retinal ischaemia, which completely resolves within 60 min
 - ▶ No evidence of cerebral ischaemia
- ▶ TIA is a strong prognostic factor for a subsequent stroke

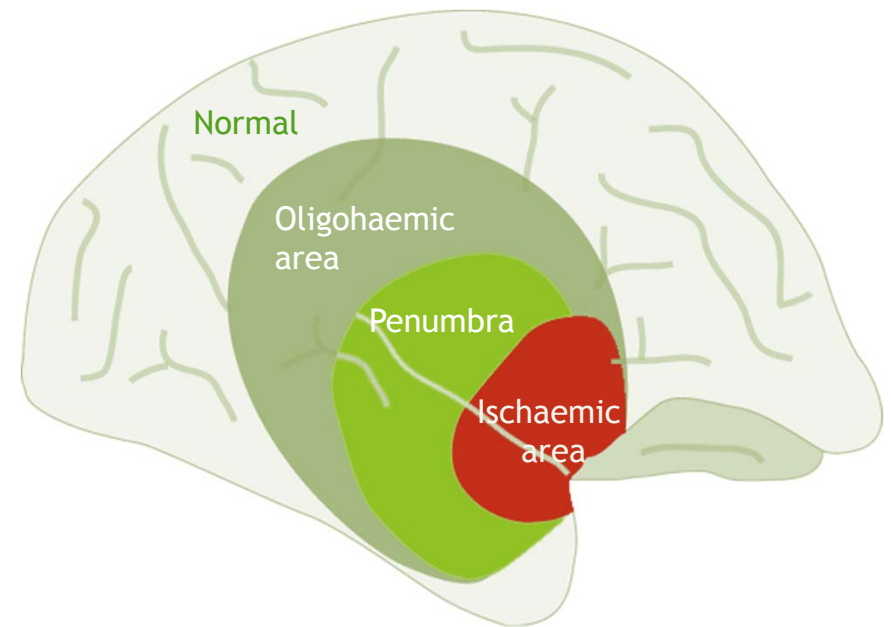
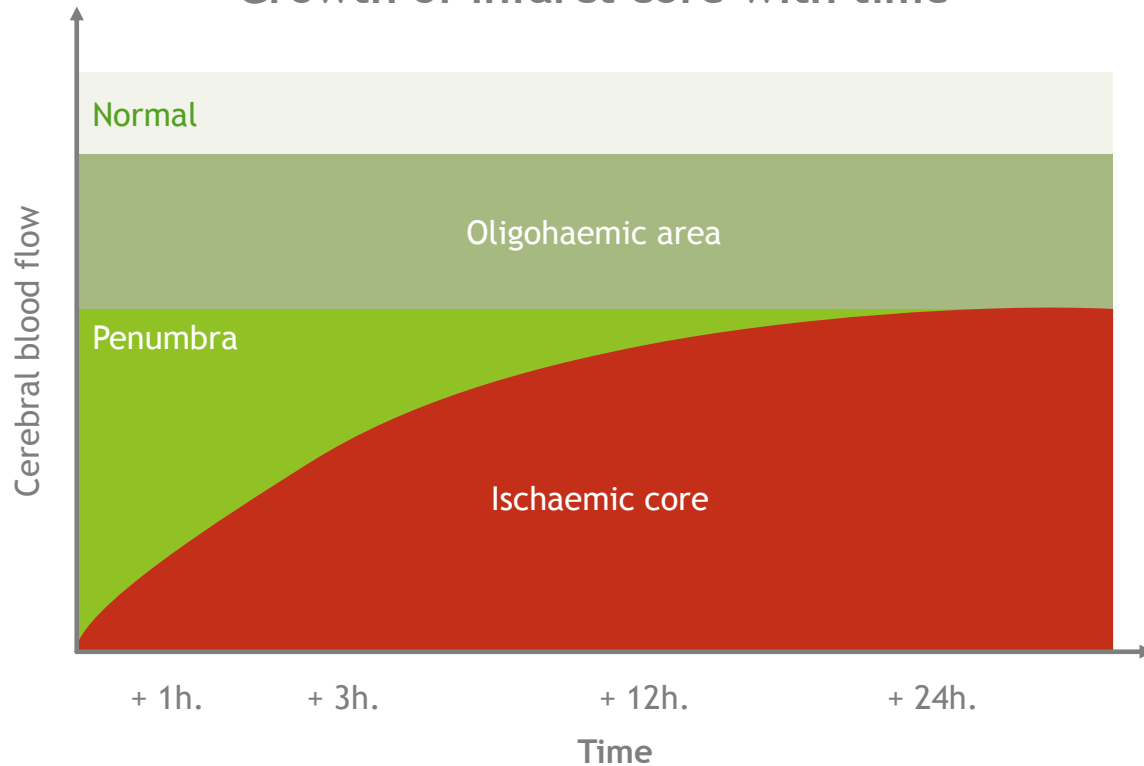
T I A
Transient Ischaemic Attack



Regions of ischaemia - not all is lost!



Growth of infarct core with time

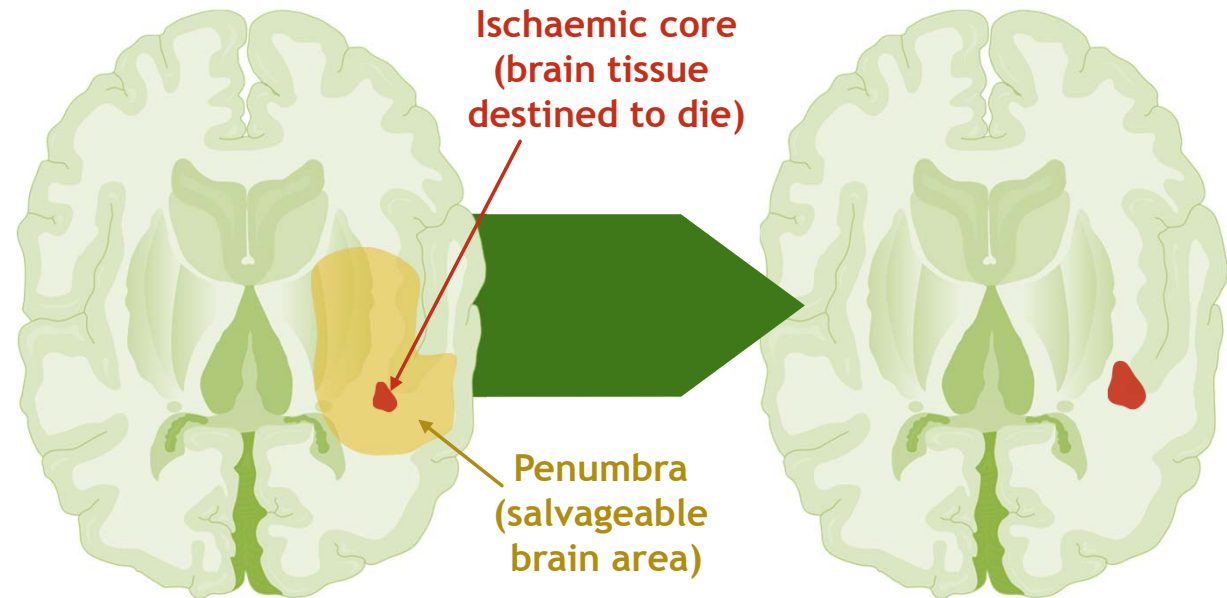


Adapted from:
Donnan et al. *Lancet Neurol* 2009;8:261-269;
Moustafa & Baron. *Br J Pharmacol* 2008;153:S44-S54;
Saver. *Stroke* 2006;37:263-266.

Time is brain tissue



- ▶ Areas of ischaemia following middle cerebral artery occlusion before (left) and after (right) reperfusion



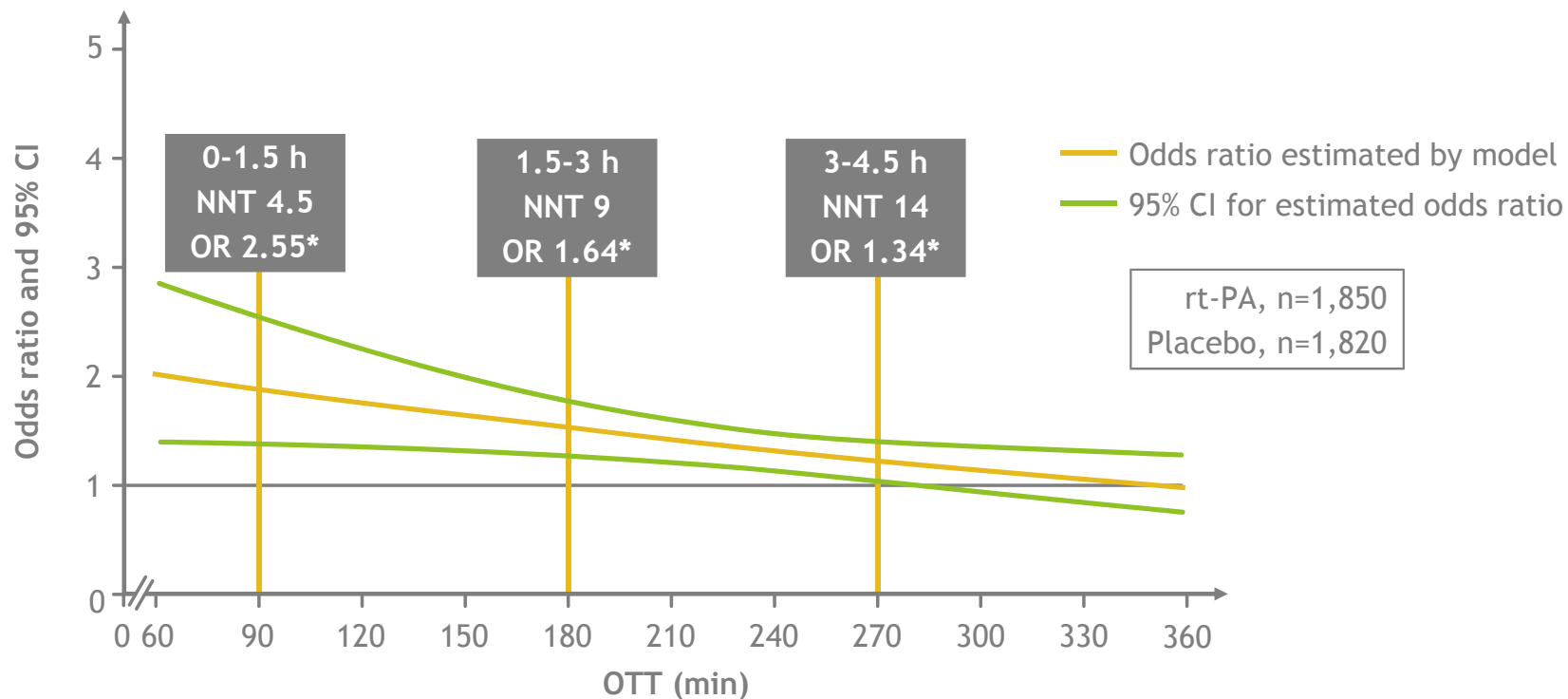
An untreated patient loses approximately 1.9 million neurons every minute in the ischaemic area

Reperfusion offers the potential to reduce the extent of ischaemic injury



rt-PA effects are time dependent

- ▶ Numbers needed to treat (NNT) for one more patient reaching a modified Rankin score of 0-1 at 90 days



OTT, time from stroke onset to start of treatment (and not from hospital arrival time)

*adjusted odds ratio of a favourable 3-month outcome with alteplase

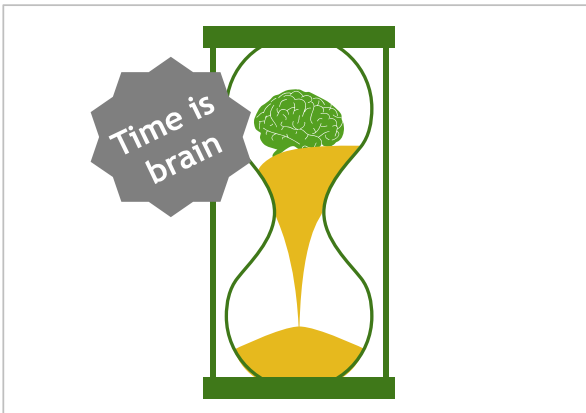
Adapted from:

Lees et al. *Lancet* 2010;375:1695-1703.

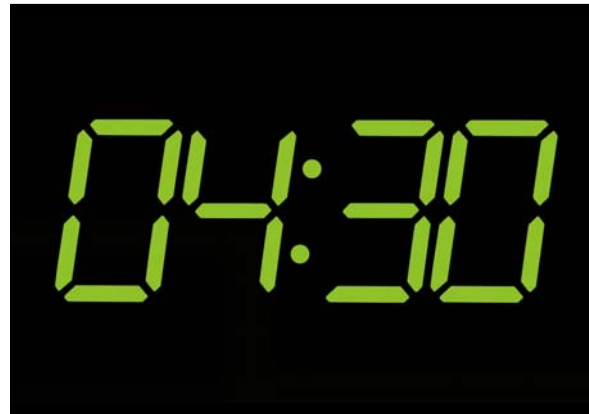
Thrombolysis: NNT to achieve excellent recovery (mRS 0-1)



Administration of timely thrombolysis with rt-PA



Time is brain: the earlier reperfusion is established, the greater the chance of reducing ischaemic injury



The time window for IV thrombolysis is up to 4.5 h after onset of symptoms in eligible patients



The stroke team should strive to keep the door-to-needle time to less than 60 minutes

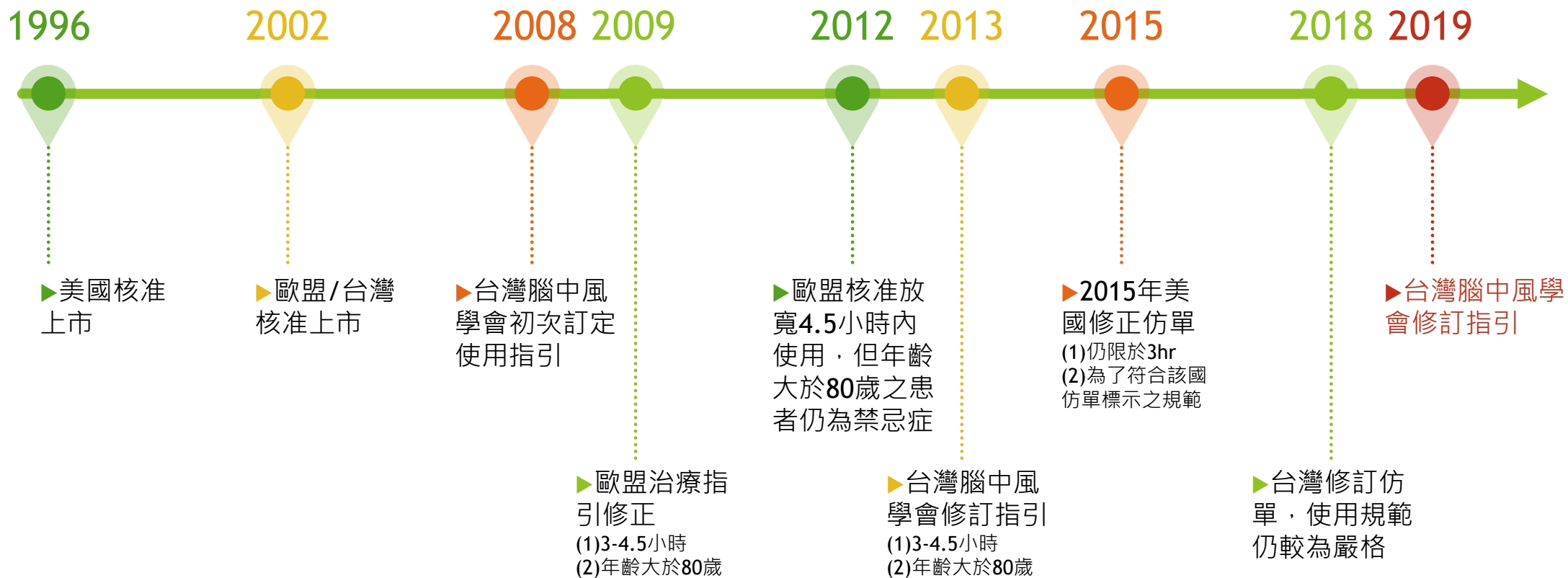
Saver J. *Stroke* 2006;37:263-266.

The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(5):457-507.

Powers WJ, et al. *Stroke* 2018;49(3):e46-e110.

Kawano H et al. *Brain* 2016;140(3):684-691

藥品歷史



台灣、歐盟、美國與日本仿單禁忌症 及美國、日本兩國治療指引之比較

V: 禁忌症
W: 警示
X: 非禁忌症

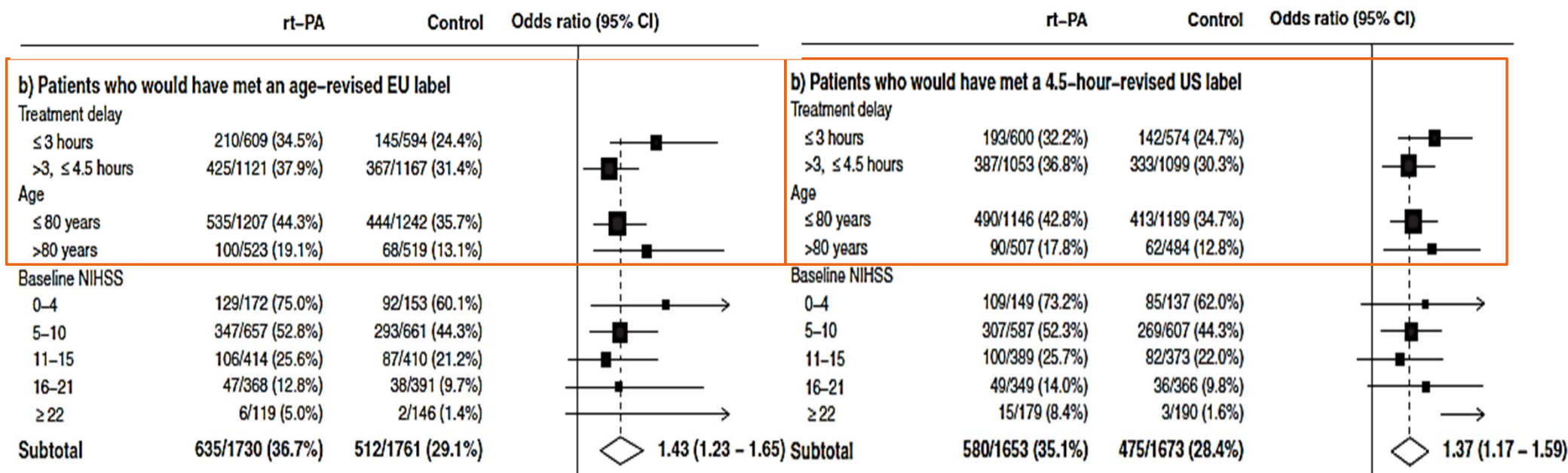


準則	仿單				治療指引		
	台灣	歐洲[16]	美國[13]	日本[18]	美國[19]	日本[20]	台灣腦中風學會
症狀發作時間	3 小時	4.5 小時	3 小時	4.5 小時	4.5 小時	4.5 小時	4.5
小於 18 歲或大於 80 歲	V(<18) W(>80)	V	W (高齡)	W (>75)	<18	W (≥81)	V(<18) W(>80)
症狀已迅速改善或症狀輕微	V	V	X	X	X	W	W(失能與否)
臨床評估為嚴重之中風 (例如NIHSS > 25)	V	V	X	W (NIHSS >23)	X	W (NIHSS ≥26)	X
患者正接受口服抗凝血劑，如 warfarin sodium	V	V	W	V (INR >1.7)	V (INR >1.7)	V (INR >1.7)	V (INR >1.7)
中風發作時併發癲癇	V	V	X	V	X	W	
最近 3 個月內有中風病史	V	V	X	V	V	V (最近1個月內有中風，不包括 暫時性腦缺血)	--
血糖 < 50mg/dL 或 > 400mg/dL	V	V	X	V	X	V	
過去曾中風且合併糖尿病	V	V	X	X	X	W	X
最近 3 個月內曾患胃腸道潰瘍或食道靜脈曲張出血	V	V	W (近期胃腸道或泌尿道出血)	V (21日內胃腸道或泌尿道出血)	V (21日內胃腸道出血)	V (21日內胃腸道或泌尿道出血)	--
中樞神經系統損害之病史 (腫瘤、血管瘤、顱內或脊柱的手術)	V	V	W (最近3個月內有顱內或脊柱內手術、或嚴重頭部創傷)	V (3個月內)	V (最近3個月內)	V (最近3個月內有嚴重顱內或脊柱創傷或手術)	--
顱內出血病史	V	V	W (近期顱內出血)	V	V	V (非外傷性顱內出血)	--

超過3小時急性缺血中風靜脈注射rt-PA治療



- ▶ 美國仿單放寬至4.5小時或是將歐盟仿單中年齡大於80歲之限制取消，與現行仿單之規範來比較的話，除了可接受治療的患者數目增加之外，治療依樣能顯著增加患者恢復到功能幾乎正常之機會，同時在中風後90天時之存活率也是相當的。



2013 vs. 2019 台灣腦中風學會指引



項目		2013 舊版建議	2019 新版建議
中風發作時間	3-4.5小時	<ul style="list-style-type: none"> 根據臨床試驗的排除標準：年齡大於80歲、使用口服抗凝血劑、起始NIHSS分數>25分、影像學檢查顯示中風範圍超過中大腦動脈灌注區域1/3以上、先前已同時有中風及糖尿病病史者。 	<ul style="list-style-type: none"> 目前證據認為也可考慮使用(Class IIa; B-NR): <ul style="list-style-type: none"> 年齡>80歲 正在使用Warfarin但INR<1.7 同時有先前中風或糖尿病病史
	4.5-9小時	無	若符合灌注影像有相當多的腦組織缺血但尚未壞死，可考慮於中風發作後4.5~9小時內接受rt-PA治療(Class IIb; B-R)。
> 80歲老人		不須成為不予rt-PA治療的單一排除因素。	於年齡 18-80歲 或大於 80歲 之急性缺血性腦中風患者，均提供在 三個月後神經功能改善之可能性 ；不應為單獨成為排除rt-PA治療的指標。
輕微和迅速改善之急性缺血中風		無	新增
使用抗凝血劑		無	新增
可能或即將進行動脈取栓術		無	新增

2019台灣腦中風學會 vs. 2018美國AHA/ASA指引



項目		2018 美國AHA/ASA指引	2019 台灣腦中風學會指引
中風發作時間	3-4.5小時	WAKE-UP與EXTEND 試驗結果尚未發表	納入WAKE-UP、EXTEND 試驗結果： 若符合灌流影像有相當多的腦組織缺血但尚未壞死 ，可考慮用於中風發作後4.5-9 小時內接受治療的符合條件之患者(Class IIb; B-R)。
	4.5-9小時		
> 80歲老人		1. 提到對於80歲患者，發作時間 3-4.5小時 ，rt-PA使用是安全的，且與較年輕患者相同有效(Class IIa; B-NR)。	1. 到「年齡大於80歲」不應單獨成為排除rt-PA治療的指標，而應綜合其他指標做整體評估後，謹慎使用。
輕微和迅速改善之急性缺血中風		建議提到， 3-4.5小時內也可以考慮使用 ，rt-PA施打可能提供與0-3小時內治療相同的效益。診治醫師應衡量整體益處與風險。(Class IIb; B-NR)	內文提到，3-4.5小時之間的輕微急性缺血性腦中風接受rt-PA，可能仍有好處。

2019台灣腦中風學會 vs. 2018美國AHA/ASA指引



項目		2018 美國AHA/ASA指引	2019 台灣腦中風學會指引
使用抗凝血劑	Warfarin	建議提到腦中風發作 3-4.5小時 並正在使用warfarin的患者，若 INR≤1.7 ，rt-PA看起來 安全且可能有益處 (Class IIb; B-NR)。	在第二項「中風發作超過3小時」建議有提到發作 3-4.5小時 並正在使用warfarin的患者，若 INR≤1.7 ，目前證據認為也可考慮使用。
	Heparin	發作 前48小時 內使用 heparin 之患者，且aPTT高於正常值上限，不建議施打血栓溶解劑。	建議相同。
	LMWH	未有低劑量LMWH的研究發表。	新增2019年的SITS-ISTR分析：對於 低劑量LMWH預防DVT 的患者，施打rt-PA不會增加其症狀性腦出血的風險，治療預後也與其他患者相當。
	NOAC	<ol style="list-style-type: none"> 除非上次用藥以超過48小時或所有凝血相關數值皆正常，否則不應給予rt-PA。 尚未提到使用NOAC患者的動脈取栓選擇。 尚未提到rt-PA施打前給予dabigatran反轉劑idarucimab之使用方式。 	<ol style="list-style-type: none"> 中風發生前48小時曾使用，不建議施打rt-PA。 若懷疑有大血管阻塞，可考慮進行動脈取栓。 針對服用dabigatran的急性缺血性腦中風患者，可考慮使用反轉劑idarucizumab後再施打血栓溶解劑(Class IIb; C)。
可能或即將進行動脈取栓術		建議相同。	建議相同。 新增大血管阻塞給予rt-PA效益的研究。

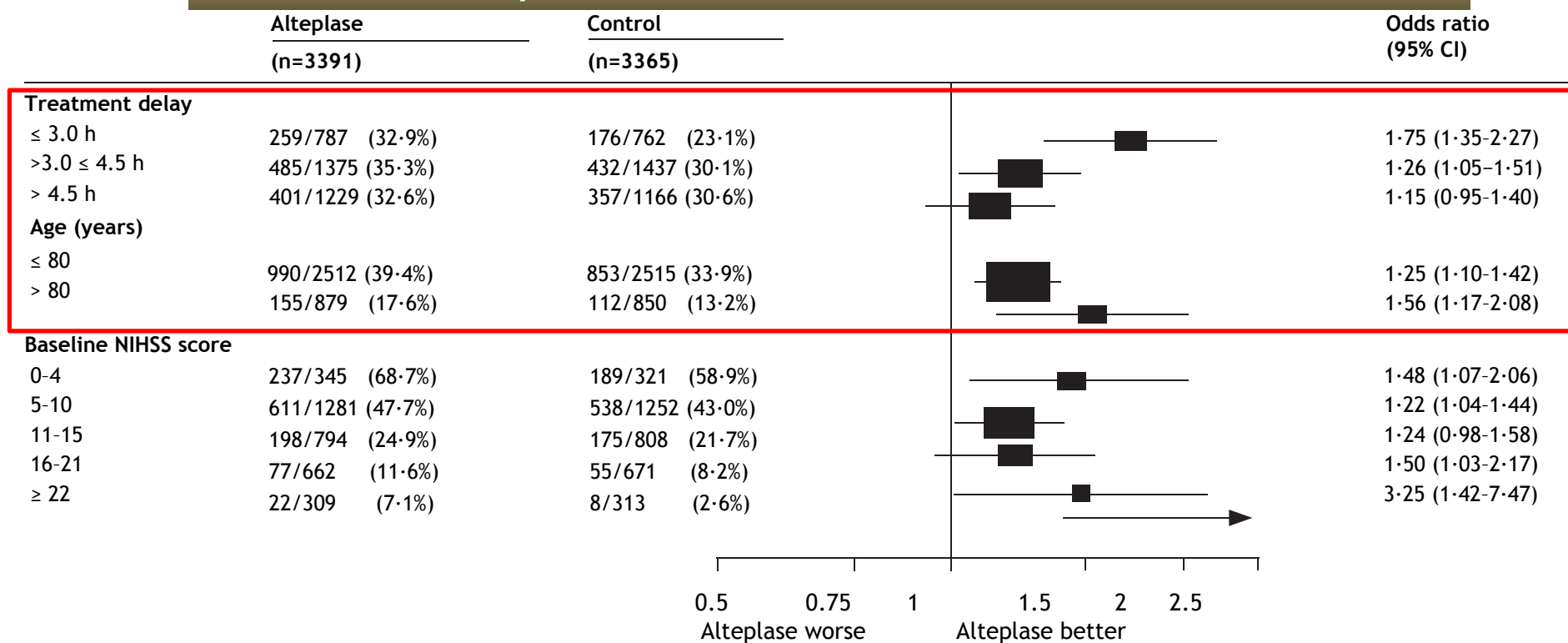
中風發作超過3小時急性缺血 中風靜脈注射rt-PA治療



Meta-analysis 顯示治療時間3 ~ 4.5小時與>80歲使用 Alteplase 均能獲得較好的預後 (mRS 0-1)



研究支持 Alteplase 在治療時間 3 ~ 4.5 小時及 > 80 歲也能獲益



mRS, modified Rankin scale ; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale

Emberson J, et al. Lancet. 2014;384:1929-1935.



Meta-analysis 顯示治療時間3 ~ 4.5小時不會增加SICH的風險

與發作3小時內使用rt-PA的患者比較，3-4.5小時接受rt-PA治療的患者，並不會增加SICH的風險

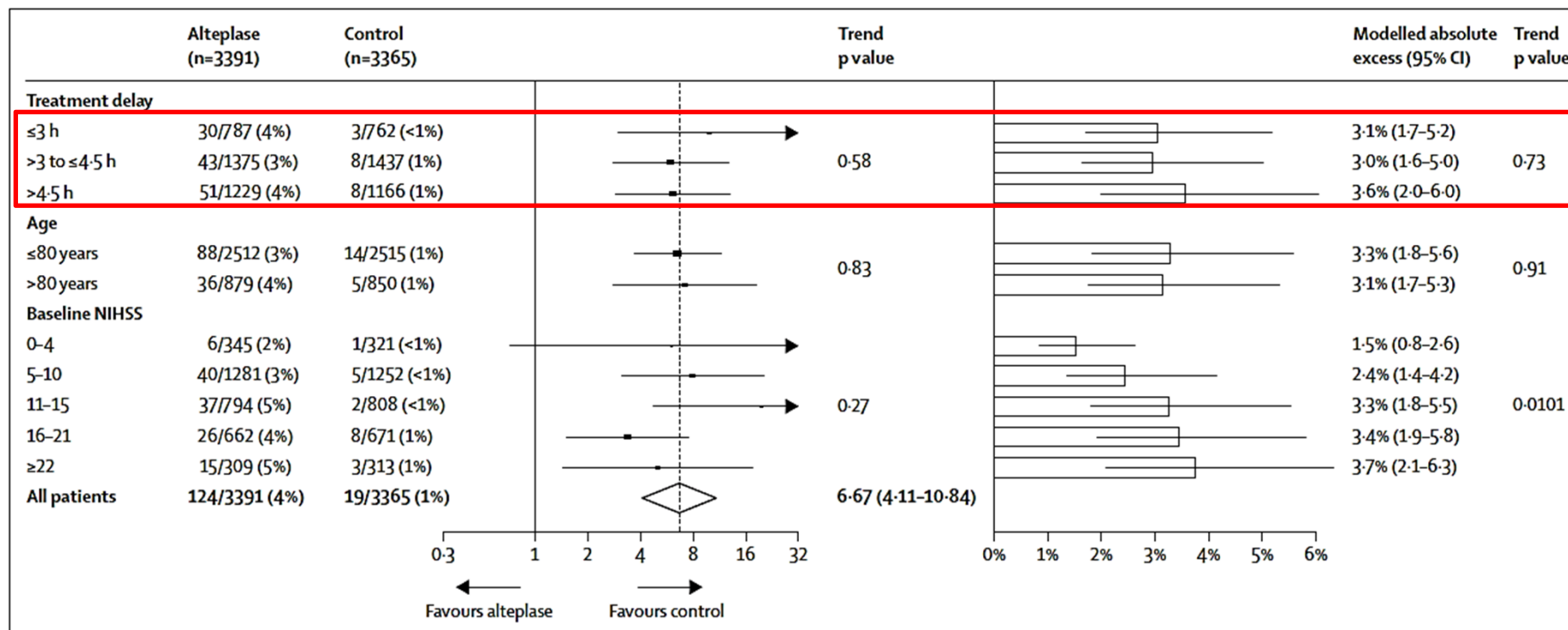


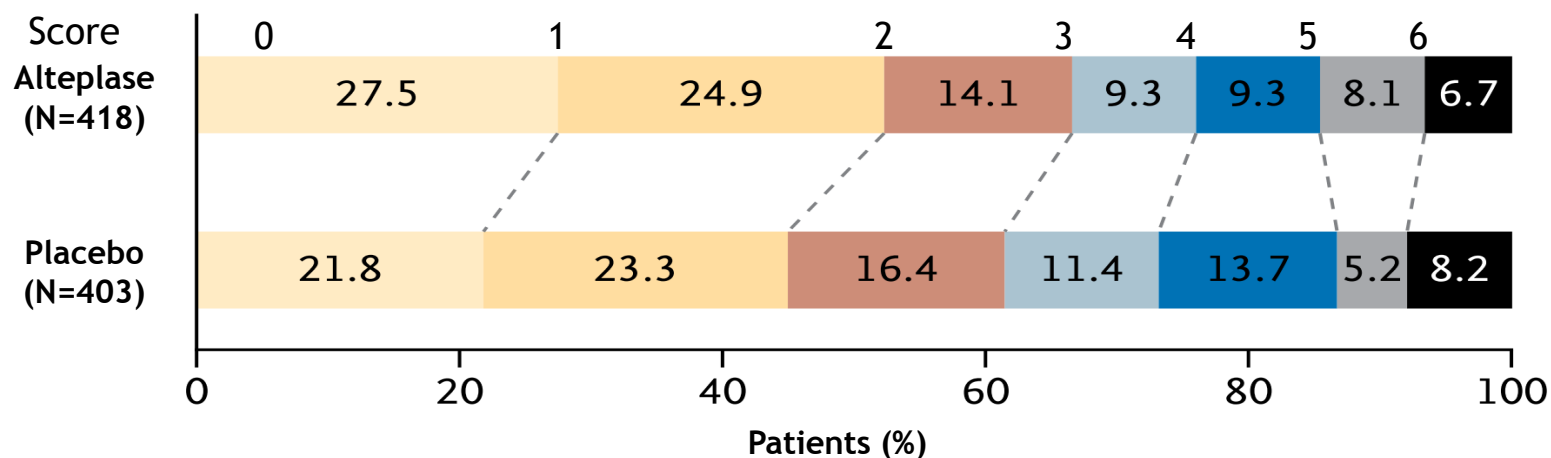
Figure 2: Effect of alteplase on SITS-MOST intracerebral haemorrhage at 24-36 h by time to treatment, age, and stroke severity

ECASS III 試驗 3 ~ 4.5 小時內靜脈注射 Alteplase 療效顯著優於安慰劑



根據 ECASS III 的結果將治療時間窗擴大至 4.5 小時

主要終點指標：mRS (0-1), OR 1.42 (1.02-1.98), $p = 0.04$



主要納入標準

- 急性缺血性中風
- 年齡 18 至 80 歲
- 中風症狀出現 3 ~ 4.5 小時開始給予研究使用之藥物

主要排除標準

- 臨床評估的嚴重中風 (例如 · NIHSS 評分 > 25) 或通過適當的成像技術
- 先前曾合併患有中風與糖尿病
- 口服抗凝血劑治療

OR, odds ratio; mRS, modified Rankin scale; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study

Hacke W, et al. N Engl J Med. 2008;359:1317-1329.

ECASS trial 排除條件的人不會增加sICH或Mortality



Table 3. Outcomes in Patients With Additional Exclusion Criteria by Treatment Window

	IV tPA 0–3 h, %	IV tPA >3–4.5 h, %	<i>P</i> Value
All patients (n=32 019)			
sICH	5.1	5.1	0.86
Not ambulatory	56.6	54.5	0.01
Not d/c to home	60.0	56.7	<0.0001
Mortality	8.6	8.4	0.58
Age ≥80 y (n=8606)			
sICH	6.7	8.0	0.11
Not ambulatory	82.3	80.5	0.08
Not d/c to home	78.9	78.0	0.53
Mortality	13.6	14.9	0.25
Stroke and DM (n=2270)			
sICH	4.6	6.9	0.08
Not ambulatory	69.3	65.1	0.07
Not d/c to home	61.2	57.4	0.21
Mortality	8.3	9.8	0.39
Anticoagulation (n=2311)			
sICH	6.8	5.7	0.49
Not ambulatory	75.3	73.4	0.53
Not d/c to home	72.3	68.7	0.22
Mortality	12.7	12.4	0.87
NIHSS ≥25 (n=1464)			
sICH	10.0	8.4	0.50
Not ambulatory	90.0	92.2	0.60
Not d/c to home	87.8	87.6	0.92
Mortality	25.2	33.7	0.02

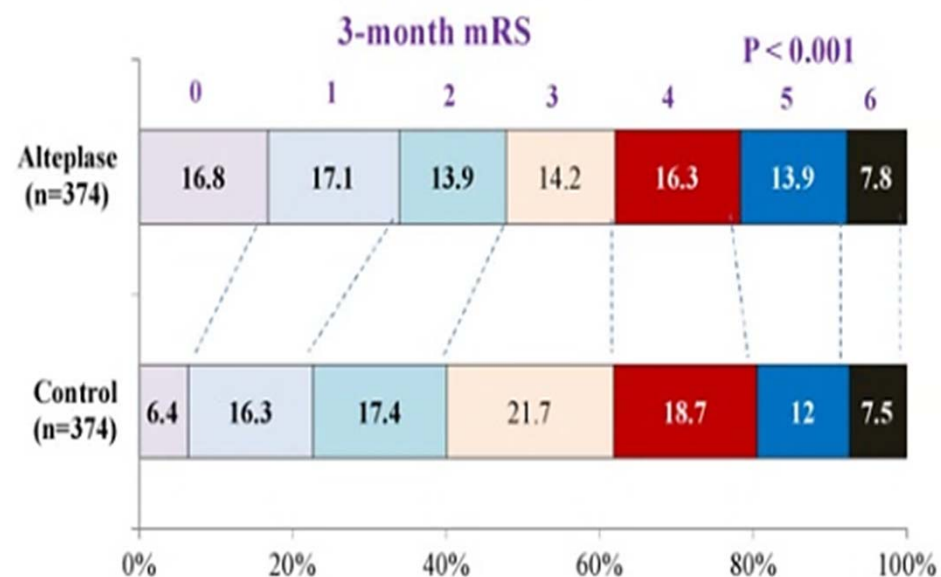
台灣3-4.5小時接受rt-PA治療 預後改善，不會增加sICH及Mortality



Table 2. Endpoints and Safety of Alteplase

Characteristic	Alteplase	Control	OR (95% CI)	P Value
Primary endpoint				
mRS score of 0-1	127 (34.0%)	85 (22.7%)	1.75 (1.27-2.42)	0.001
Secondary endpoints				
mRS score of 0-2	179 (47.9%)	150 (40.1%)	1.37 (1.03-1.83)	0.033
Early neurological deterioration	56 (15.0%)	73 (19.5%)	0.73 (0.61-1.06)	0.101
Safety endpoints				
Any ICH	65 (17.4%)	32 (8.6%)	2.25 (1.43-3.53)	<0.001
Symptomatic ICH				
According to SIST-MOST	13 (3.5%)	9 (2.4%)	1.46 (0.62-3.46)	0.389
According to ECASS III	13 (3.5%)	9 (2.4%)	1.46 (0.62-3.46)	0.389
According to NINDS	21 (5.6%)	11 (2.9%)	1.96 (0.93-4.13)	0.076
Death	29 (7.8%)	28 (7.5%)	1.04 (0.61-1.78)	0.890

**Functional Outcome 3 months after Acute Ischemic Stroke
~ Alteplase vs. Control**

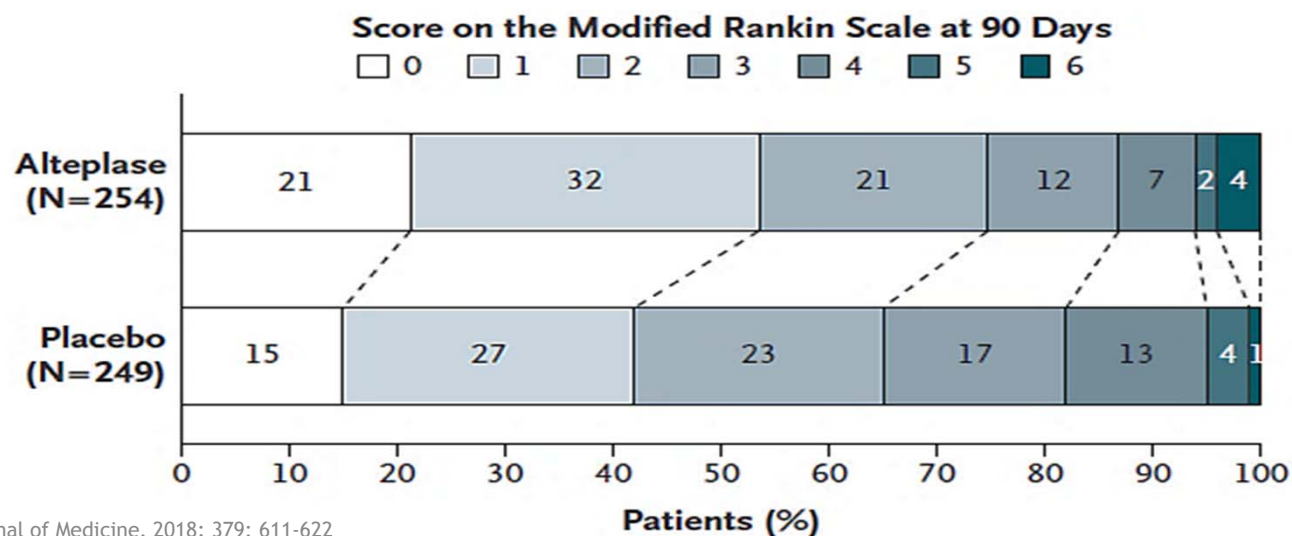


治療概念將改變，中風時間不確定患者也有機會接受治療 (Wake-up trial: From Time-based to Tissue Based)



▶ WAKE-UP trial

- ▶ POPULATION (n=254)：中風發生時間不確定。以MRI的DWI已經有高強度信號但FLAIR尚無高強度信號(可能代表中風發生<4.5小時內)
- ▶ RESULTS：There was a **significant difference favoring the alteplase group** over the placebo group in the **overall distribution of scores adjusted OR, 1.62 [1.17-2.23]; P = 0.003** .



治療概念將改變，中風4.5-9小時接受rt-PA治療 (EXTEND trial: From Time-based to Tissue Based)



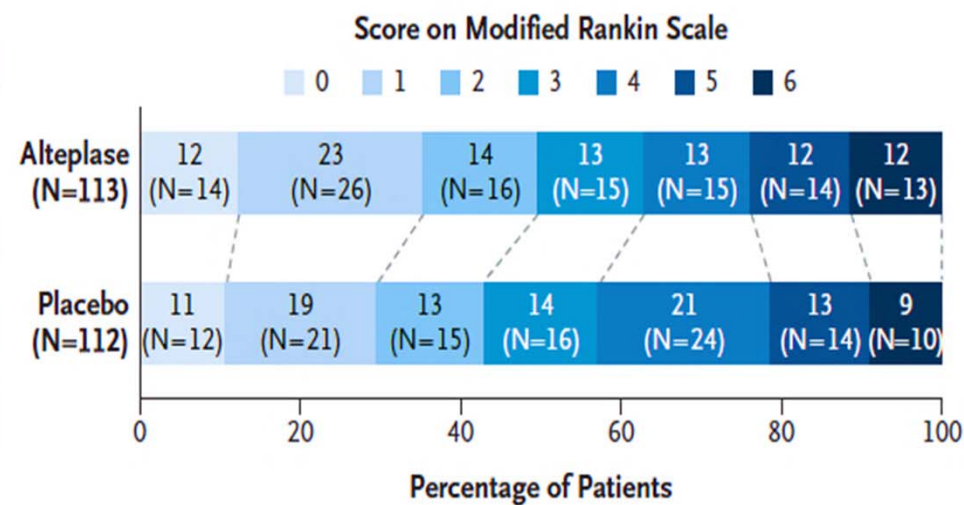
▶ EXTEND trial

▶ POPULATION (n=225)：中風後4.5-9小時

- ▶ 若病人是醒來時發現中風則加上最後正常入睡時間至清醒時間的1/2
- ▶ 以CT或MRI影管瘤影像評估是否納入(要符合相當範圍的腦組織是缺血而尚未壞死)
→以RAPID影像分析:缺血對壞死區域ratio>1.2，缺血較壞死區域>10mL，壞死區域<70mL。

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes.*

Outcome	Alteplase (N=113) <i>no./total no. (%)</i>	Placebo (N=112)	Adjusted Effect Size (95% CI)†	P Value	Unadjusted Effect Size (95% CI)†	P Value
Primary outcome						
Score of 0 to 1 on the modified Rankin scale at 90 days‡	40/113 (35.4)	33/112 (29.5)	1.44 (1.01–2.06)	0.04	1.2 (0.82–1.76)	0.35
Safety outcomes						
Death within 90 days after intervention	13/113 (11.5)	10/112 (8.9)	1.17 (0.57–2.40)	0.67	1.29 (0.59–2.82)	0.53
Symptomatic intracranial hemorrhage within 36 hr after intervention	7/113 (6.2)	1/112 (0.9)	7.22 (0.97–53.54)	0.053	6.94 (0.86–55.73)	0.07



2019 台灣腦中風學會對發作超過3小時急性缺血中風 靜脈注射rt-PA 治療建議



指引建議	Class	LOE
▶ 急性缺血性腦中風的患者符合靜脈注射rt-PA治療規範，且年齡≤80歲、未使用口服抗凝血劑、NIHSS分數≤ 25分、影像學檢查未顯示中風範圍超過中大腦動脈灌流區域1/3以上、未同時有先前中風或糖尿病病史者，可考慮於發生 3-4.5小時 內接受rt-PA治療。	Class I	B-R
▶ 急性缺血性腦中風的患者符合靜脈注射rt-PA治療規範，若 年齡>80歲 、或 正在使用口服抗凝血劑warfarin且INR<1.7 、或 同時有先前中風或糖尿病病史者 可考慮於發生 3-4.5小時 內接受rt-PA治療。	Class IIa	B-NR
▶ 急性缺血性腦中風的患者符合靜脈注射rt-PA治療規範，若 符合灌流影像有相當多的腦組織缺血但尚未壞死 ，可考慮於發生 4.5-9小時 內接受rt-PA治療。	Class IIb	B-R

年齡大於80歲之急性缺血中 風患者靜脈注射rt-PA治療



台灣腦中風學會2019指引—80歲以上



2013	2019
<ul style="list-style-type: none">在衛生主管機關尚未修正相關治療規定前，年齡(>80歲)不須成為不予rt-PA治療的單一排除因素，還需整體考量其他的指標。因此，年齡不應單獨成為排除rt-PA治療的指標，而應綜合其他指標做整體評估。<ul style="list-style-type: none">考量指標包含到院治療時間(最好於3小時內給予治療)、患者的健康狀態、家屬或患者之意願強度、以及其他排除條件(如嚴重失智..等)。	<ul style="list-style-type: none">使用靜脈注射t-PA於年齡18-80歲或大於80歲之急性缺血性腦中風患者，均提供在三個月後神經功能改善之可能性「年齡大於80歲」不應為單獨成為排除rt-PA治療的指標，而應綜合其他指標做整體評估後，謹慎使用 (Class I, Level of Evidence A)<ul style="list-style-type: none">其他指標：到院治療時間、患者健康狀態、家屬或患者接受治療之意願強度、以及其他排除條件 (例如其他任何可能增加出血風險的狀況...等)

Cochrane systemic analysis 3小時內80歲以上與小於80歲的治療效果相當

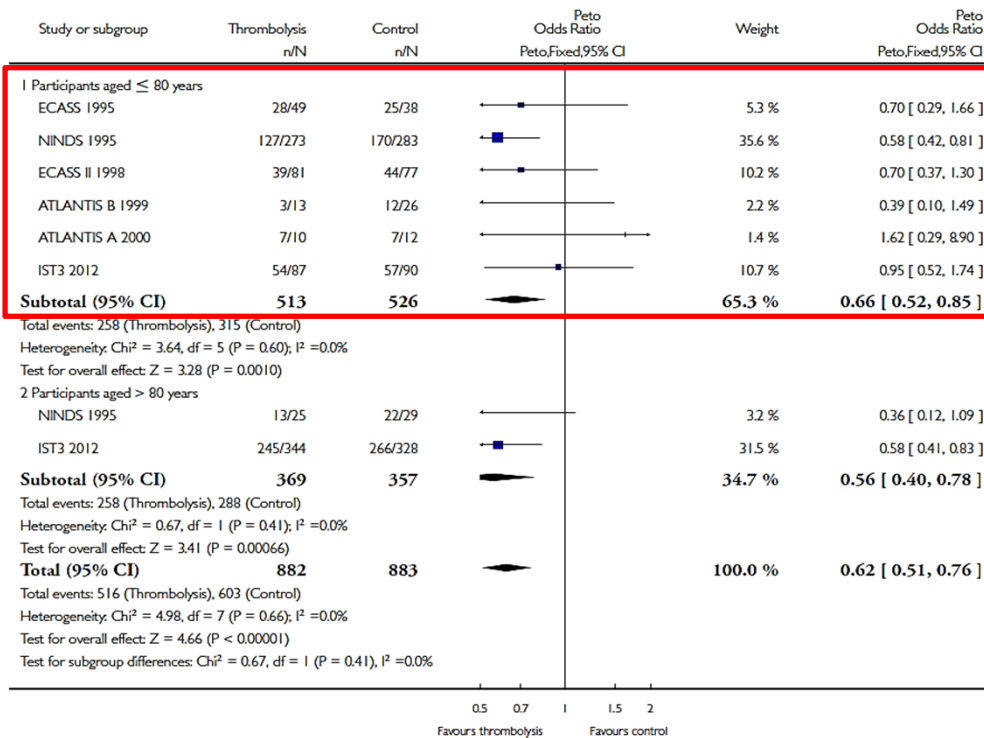


Analysis 1.32. Comparison 1 Any thrombolytic agent versus control, Outcome 32 Death or dependency (mRS 3 to 6) by the end of follow-up, participants treated within 3 hours aged ≤ 80 years versus > 80 years.

Review: Thrombolysis for acute ischaemic stroke

Comparison: 1 Any thrombolytic agent versus control

Outcome: 32 Death or dependency (mRS 3 to 6) by the end of follow-up, participants treated within 3 hours aged ≤ 80 years versus > 80 years

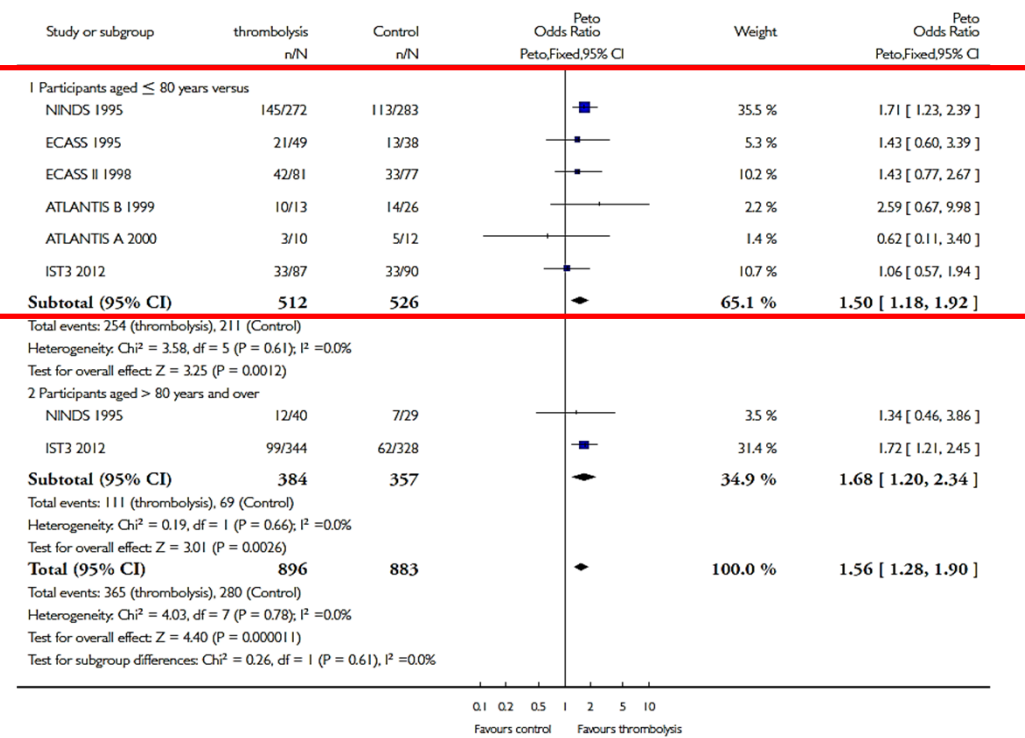


Analysis 1.34. Comparison 1 Any thrombolytic agent versus control, Outcome 34 Alive and independent (mRS 0 to 2) at end of follow-up, participants treated within 3 hours, aged ≤ 80 years versus > 80 years.

Review: Thrombolysis for acute ischaemic stroke

Comparison: 1 Any thrombolytic agent versus control

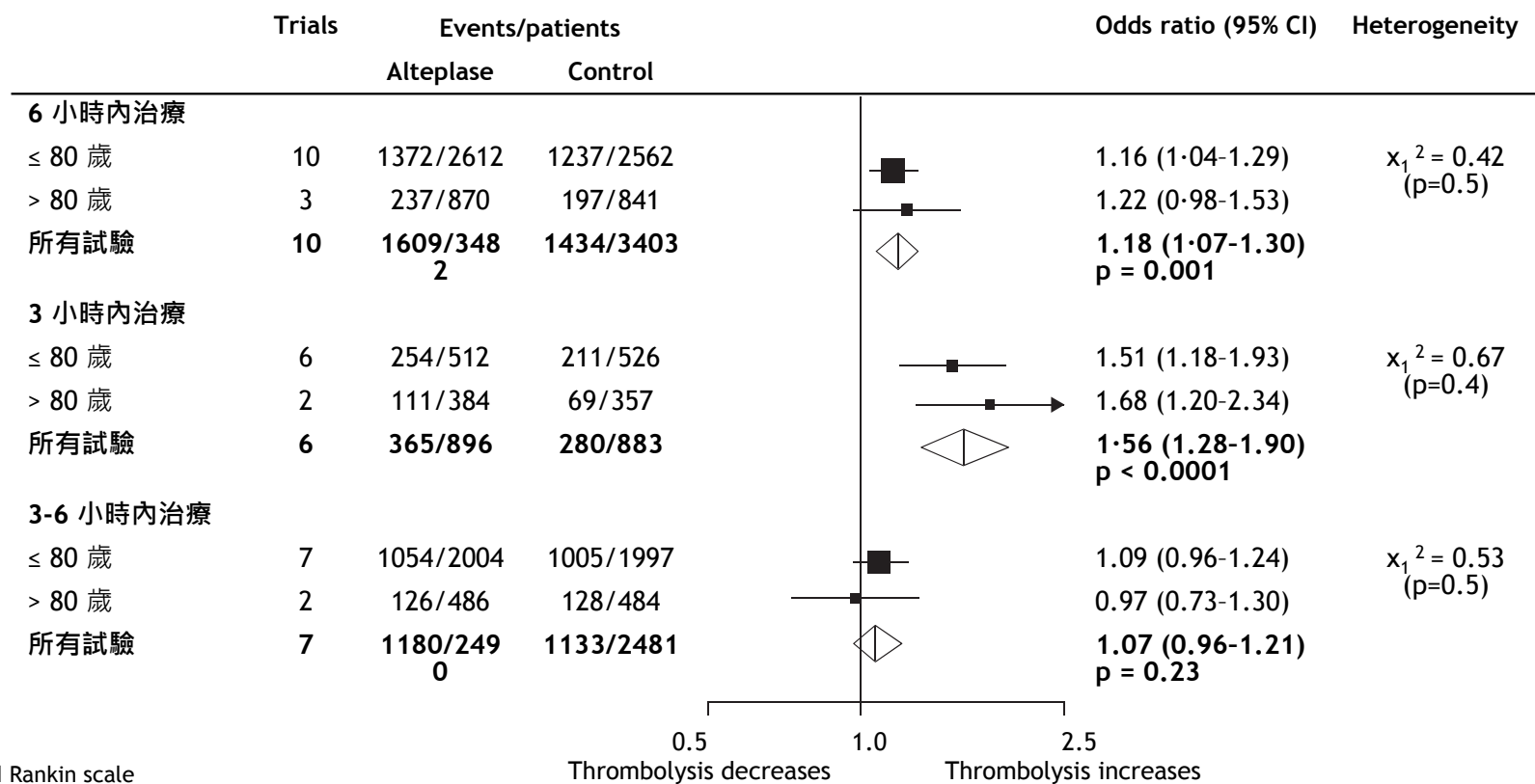
Outcome: 34 Alive and independent (mRS 0 to 2) at end of follow-up, participants treated within 3 hours, aged ≤ 80 years versus > 80 years



Meta-analysis 顯示 > 80 歲使用 Alteplase 也能獲得較好的預後 (mRS 0-2)



研究支持 Alteplase 治療 > 80 歲的患者也能獲益



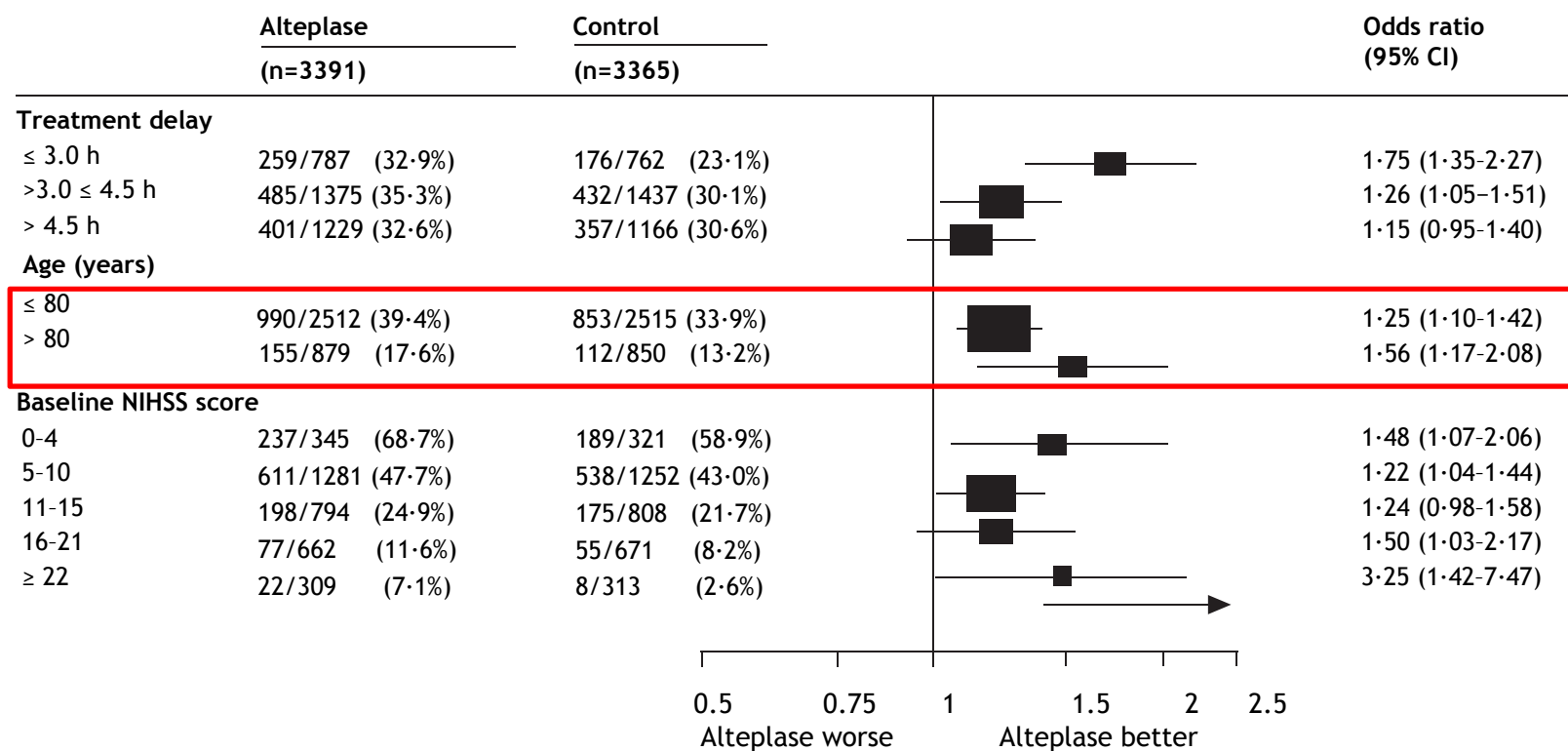
mRS, modified Rankin scale

Wardlaw JM, et al. Lancet. 2012;379:2364-2372.

Meta-analysis 顯示治療時間3 ~ 4.5小時與>80歲使用 Alteplase 均能獲得較好的預後 (mRS 0-1)



研究支持 Alteplase 在治療時間 3 ~ 4.5 小時及 > 80 歲也能獲益



mRS, modified Rankin scale ; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale

Meta-analysis : 使用於年齡大於80歲患者，也不會增加施打rt-PA之後症狀性腦出血的風險

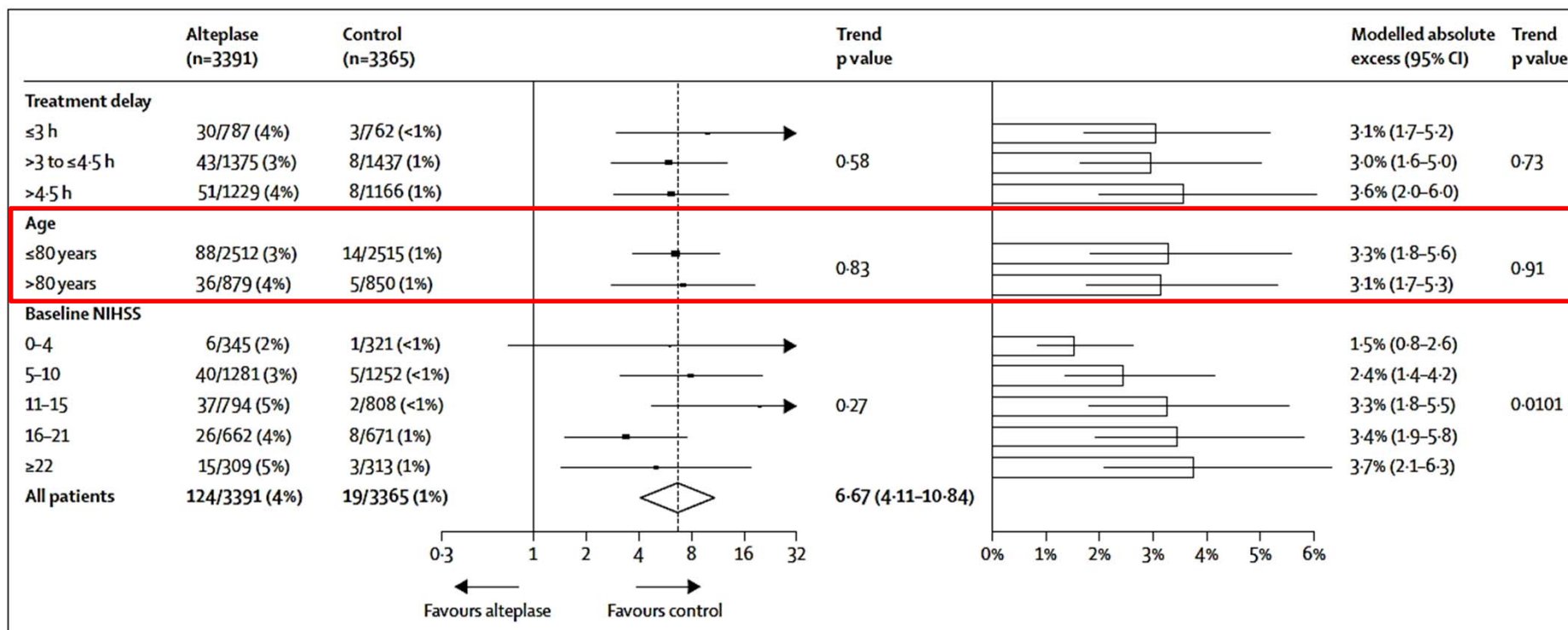


Figure 2: Effect of alteplase on SITS-MOST intracerebral haemorrhage at 24–36 h by time to treatment, age, and stroke severity

與18-80歲相比：有較高的死亡率、SICH發生率、預後不良比例
 與同樣80歲未接受治療相比：不會顯著增加患者風險

台灣研究顯示，針對年齡大於80歲患者，相較於低劑量，標準劑量(0.9mg/kg)可以額外再提供56%較佳預後的機會



Favorable functional outcome (mRS 0-2)
 Standard dose: 34.8%
 Low dose: 22.2%

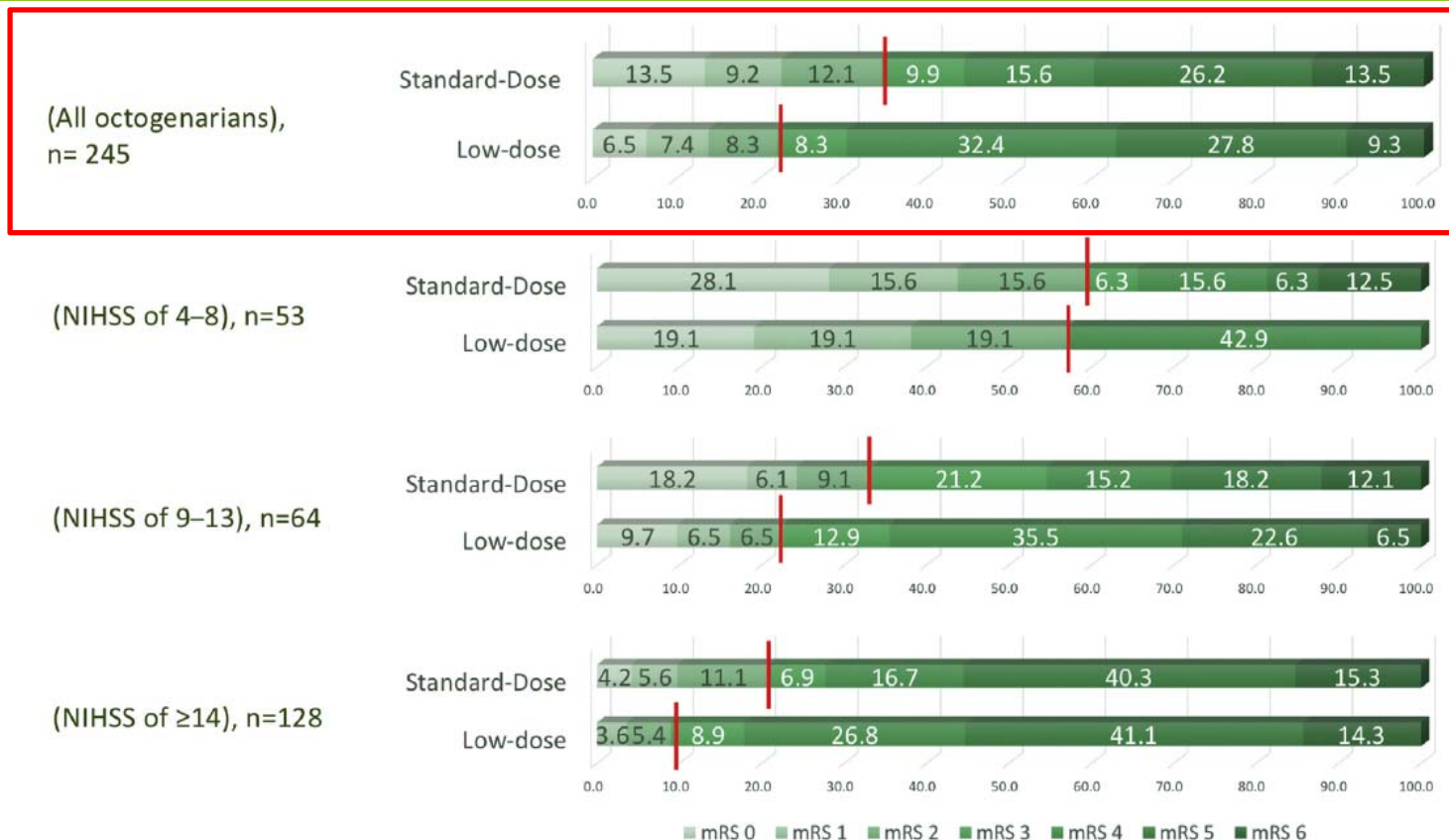


Fig. 1. Functional outcome at 90 Days after stroke onset for geriatric patients with acute ischemic stroke receiving different doses of alteplase. The red vertical line was marked for modified Rankin Scale of 2. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

2019 台灣腦中風學會對年齡大於80歲之急性缺血中風患者靜脈注射rt-PA 治療建議



指引建議	Class	LOE
▶ 使用靜脈注射rt-PA於年齡18-80歲或大於80歲之急性缺血性腦中風患者，均提供在三個月後神經功能改善之可能性；「 年齡大於80歲 」不應單獨成為排除rt-PA治療的指標，而應綜合 其他指標 做整體評估後，謹慎使用。	Class I	A

其他 指標

到院治療時間、患者健康狀態、家屬或患者接受治療之意願強度、以及其他排除條件 (例如其他任何可能增加出血風險的狀況...等)

輕微或迅速改善之急性缺血
中風患者靜脈注射rt-PA治療



有1/3的缺血性中風患者因被判定為輕度或快速改善而未接受rt-PA治療，但這些患者仍有可能預後不佳



- ▶ 其中NIHSS \leq 4的患者，約15-35%出院時無法獨立移動或回家。
- ▶ 沒有接受TPA治療者，在第3個月時約有15-29%的患者出現顯著失能。
- ▶ 除運動神經功能障礙外，也可能導致認知障礙或憂鬱。

對於輕微或迅速改善且發作時間3小時內的患者，多項研究指出施打rt-PA之後能獲得較好的預後



▶ NINDS 試驗

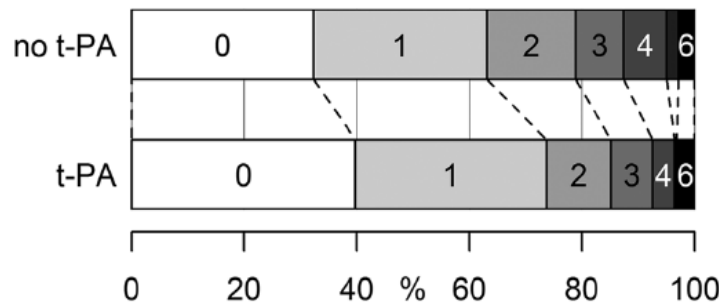
Table 3. Treatment responses at 3 months.*

Definition	3-Month Favorable Outcome, Adjusted [†]	
	OR [§]	95% CI
A	2.0	1.4, 2.7
B	2.1	1.5, 2.9
C	2.0	1.5, 2.8
D	2.0	1.5, 2.8
E	2.0	1.5, 2.8

*Three-month favorable outcome: summary or global statistic defined from a set of measures at 3 months, including a BI \geq 95, mRS $<$ 2, GOS=1, and NIHSS \leq 1.

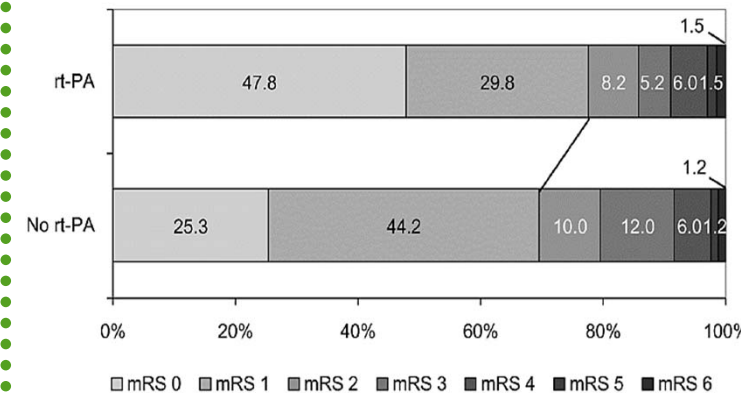
- n=624
- 3個月後有良好預後的勝算是沒有使用rt-PA治療者的**2倍**。

▶ 澳洲登錄研究



- n=890; OR=1.49; 95% CI, 1.17-1.89; P<0.001
- 3個月後有良好預後的勝算是沒有使用rt-PA治療者的**1.5倍**。

▶ 中國登錄研究



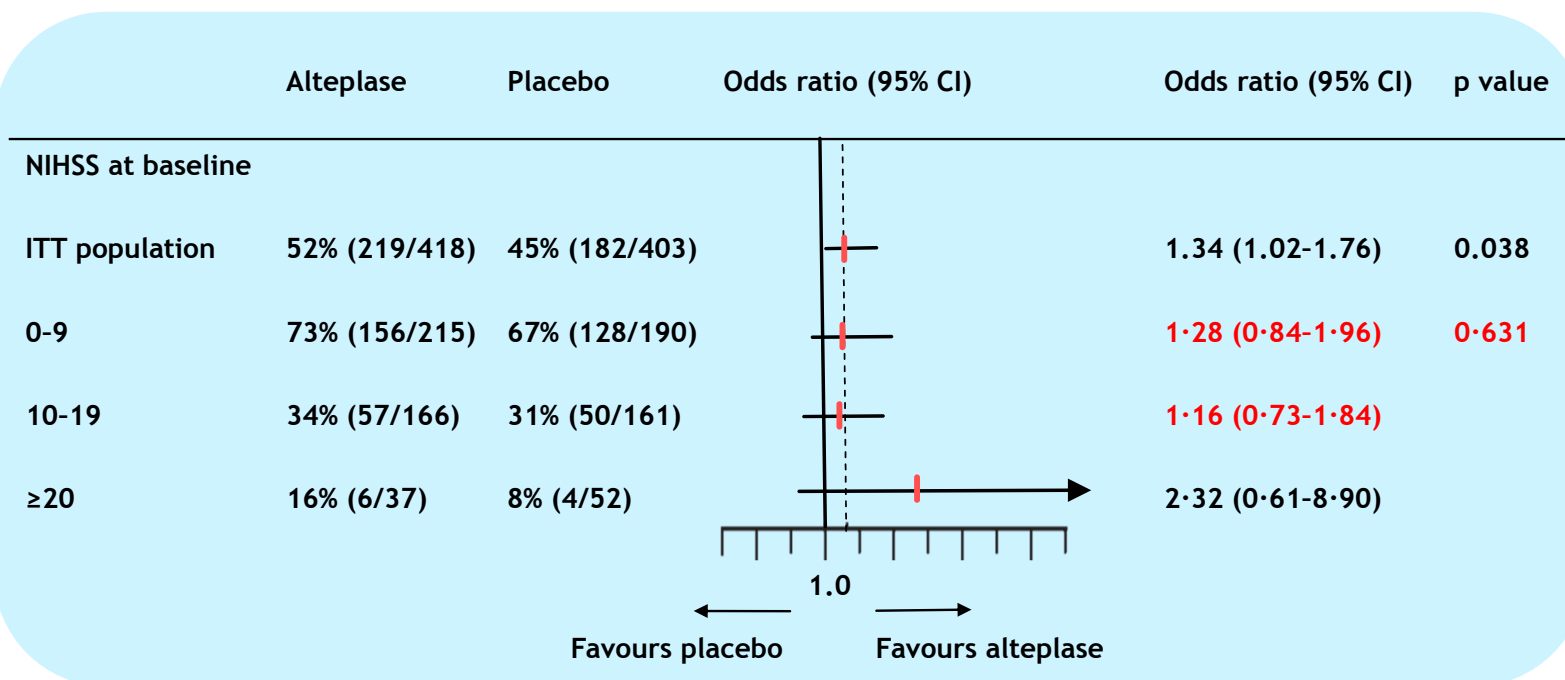
- 接受rt-PA治療者，3個月後有良好預後(mRS=0-1)的比例較高(**77.6%** vs. **69.5%**)。

Group Ann Emerg Med. 2005; 46: 243-252
Greisenegger, Seyfang, Kiechl, Lang, & Ferrari Stroke. 2014; 45: 765-769
Chen et al. Scientific reports. 2017; 7: 2299-2299

對於輕微或迅速改善而發作時間3-4.5小時內的患者，ECASS III 試驗次族群分析顯示中風程度不影響預後



結果顯示治療預後 (90 天 mRS 0-1) 與中風嚴重程度沒有相互影響

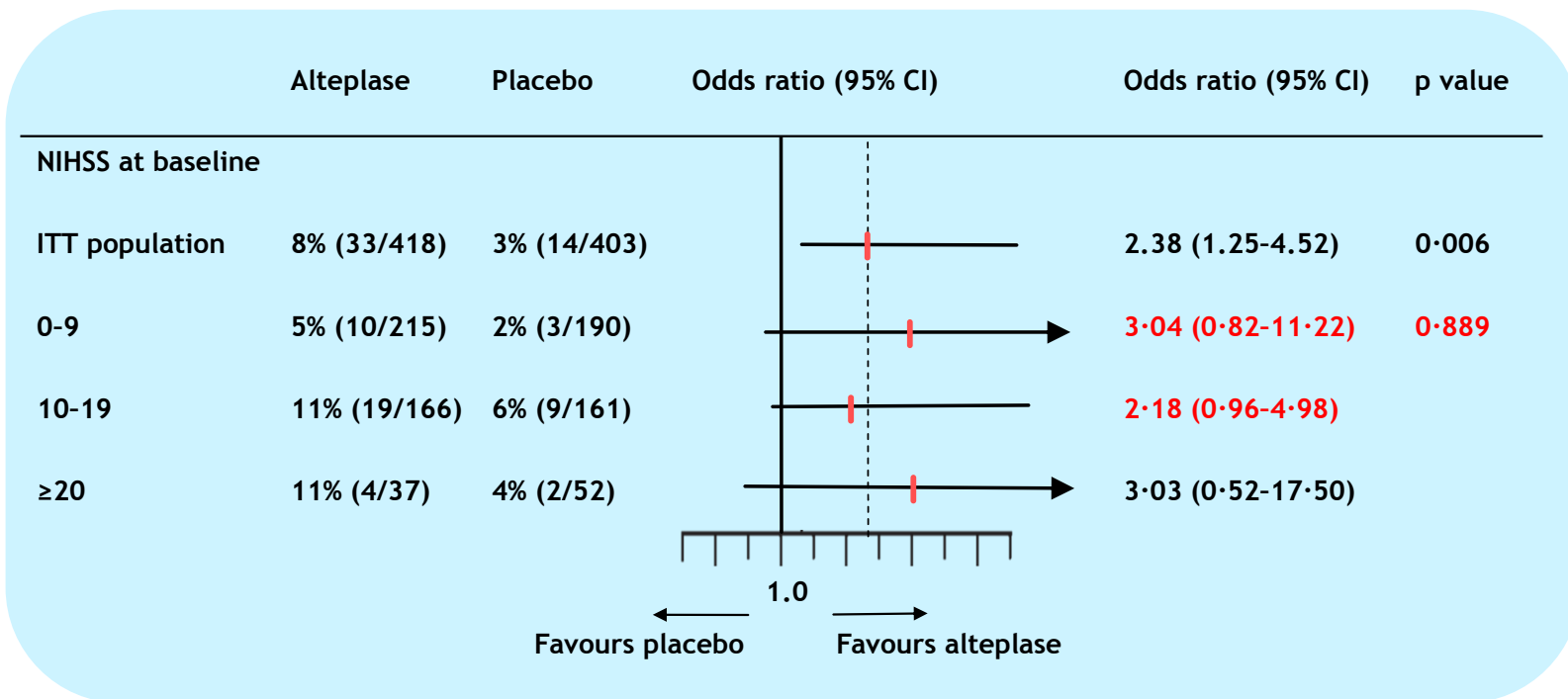


ITT, intention-to-treat; mRS, modified Rankin scale; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study

對於輕微或迅速改善而發作時間3-4.5小時內的患者， ECASS III 試驗次族群分析顯示中風程度不影響sICH風險



結果顯示安全性 (sICH) 與中風嚴重程度沒有相互影響



ITT, intention-to-treat; sICH, symptomatic intracerebral hemorrhage; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study

NIHSS 分數 ≤ 5 的輕度中風患者 在 0~3 或 3~4.5 小時的治療預後結果相似



Guidelines-Stroke Registry 回溯性研究顯示輕度中風不影響預後

Outcome	Total Population (n = 5910)	0 ~ 3 h (n = 4643)	3 ~ 4.5 h (n = 1267)	Univariate P Value
Death	1.3%	1.3%	1.3%	0.79
Discharge home	70.6%	70.3%	71.6%	0.39
Independent ambulation ^a	69.7%	69.6%	70.2%	0.72
Symptomatic ICH	1.8%	2.0%	1.4%	0.20

^a 只限於在基線有獨立行走能力者 (n = 4221)

ICH, intracerebral hemorrhage; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale

Romano JG, et al. JAMA Neurol. 2015;72:423-431.



SITS-ISTR試驗：NIHSS 分數 ≤ 5 的輕度中風患者在 0 ~ 3 或 3 ~ 4.5 小時的 mRS 0-1 預後相似



在輕度中風 (NIHSS score ≤ 5) 患者以靜脈注射 alteplase 治療，不論是 0 ~ 3 小時或 3 ~ 4.5 小時，第 3 個月的良好功能預後 (mRS 0-1) 是相近的

mRS, modified Rankin scale; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; SITS-ISTR, Safe Implementation of Treatment in Stroke International Stroke Thrombolysis Register

Ahmed N, et al. Lancet Neurol. 2010;9866-874.

2019 台灣腦中風學會對輕微或迅速改善之急性缺血中風患者靜脈注射rt-PA治療建議



指引建議	Class	LOE
▶ 輕微或迅速改善 的急性缺血性腦中風患者，經診治醫師判斷合併有 失能狀況 ，且 無禁忌症 時，可考慮於腦中風發作3小時內施打靜脈血栓溶解劑。	Class IIa	A
▶ 輕微或迅速改善的急性缺血性腦中風患者，如 未合併有失能狀況 ，是否施打靜脈血栓溶解劑可 由診治醫師衡量整體益處與風險 後，再做決定。	Class IIb	C-LD

失能
情況

The Re-Examining Acute Eligibility for Thrombolysis (TREAT) Task Force建議：
視野偏盲、失語症、忽視症狀、肢體力量無法抵抗重力、NIHSS>5分、醫師認為中風症狀可能導致失能

使用抗凝血劑之急性缺血中 風患者靜脈注射rt-PA治療



傳統口服抗凝血劑(Warfarin)

GWTG資料庫分析，患者有使用warfarin而INR \leq 1.7時，不會增加施打rt-PA之後SICH的風險



N= 23,437
(1802 with warfarin)

Table 3. Primary and Secondary Outcomes Measures According to Preadmission Warfarin Use

Outcome	No. of Events/Total No. of Patients (%)		OR (95% CI)		P Value
	Preadmission Warfarin Use	No Preadmission Warfarin Use	Unadjusted	Adjusted	
Symptomatic intracranial hemorrhage	102/1802 (5.7)	1005/21 635 (4.6)	1.22 (0.99-1.51)	1.01 (0.82-1.25) ^a	.94
Life-threatening or serious systemic hemorrhage	16/1802 (0.9)	199/21 635 (0.9)	0.99 (0.62-1.56)	0.78 (0.49-1.24) ^a	.29
Any tPA complication ^b	191/1802 (10.6)	1824/21 635 (8.4)	1.29 (1.10-1.52)	1.09 (0.93-1.29) ^a	.30
In-hospital mortality ^c	202/1772 (11.4)	1676/21 304 (7.9)	1.50 (1.29-1.75)	0.94 (0.79-1.13) ^d	.50
Discharge to skilled nursing facility ^e	414/1406 (29.5)	3720/18 464 (20.1)	1.60 (1.43-1.80)	1.16 (1.02-1.32)	.02
Discharge to inpatient rehabilitation facility ^e	518/1406 (36.8)	6113/18 464 (33.1)	1.19 (1.06-1.33)	1.09 (0.97-1.22)	.16

CI: confidence interval; OR: odds ratio.

Xian et al. JAMA. 2012; 307: 2600-2608

傳統口服抗凝血劑(Warfarin)

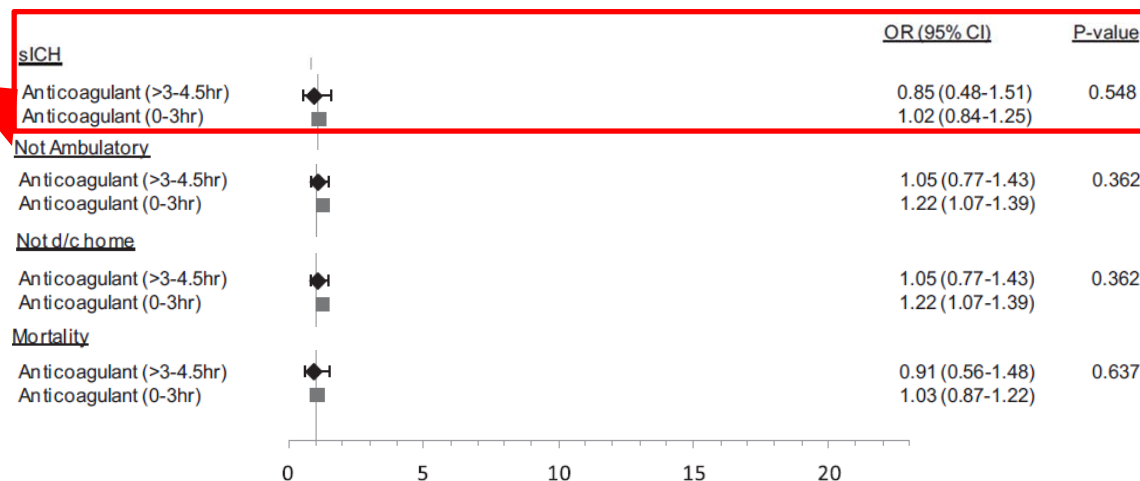
當治療時間在3-4.5小時，對於使用Warfarin而INR ≤ 1.7的患者，不會增加施打rt-PA之後sICH的風險



- ▶ GWTG 資料庫分析顯示對於使用Warfarin而INR ≤ 1.7的患者，當治療時間在3-4.5小時，相比3小時內患者，施打rt-PA之後症狀性腦出血的風險**不會增加**。

Table 3. Outcomes in Patients With Additional Exclusion Criteria by Treatment Window

	IV tPA 0–3 h, %	IV tPA >3–4.5 h, %	PValue
Anticoagulation (n=2311)			
sICH	6.8	5.7	0.49
Not ambulatory	75.3	73.4	0.53
Not d/c to home	72.3	68.7	0.22
Mortality	12.7	12.4	0.87



CI: confidence interval; OR: odds ratio.

Cronin et al. Stroke. 2014; 45: 2745-2749

針劑型抗凝血劑(Heparin/low molecular weight heparin)
 對於24小時內使用LMWH的患者，施打rt-PA會增加其
 SICH的風險。



Table 3. Outcomes segregated with respect to prior-treatment groups: univariate analysis

	No treatment (n = 1,384)	LMWH (n = 21)	p
NIHSS at 7 days	3 (0; 11)	8.50 (2.25; 15.75)	0.056 ^a
ΔNIHSS at 7 days from baseline	6.2 ± 6.7	3.7 ± 8.2	0.061
Improvement (>8 points ΔNIHSS)	640 (51.4)	4 (20)	0.036 ^a
mRS 0–2 at 3 months	797 (58)	7 (33)	0.021 ^a
Any hemorrhage	246 (18)	8 (38)	0.017 ^a
SICH	31 (2.3)	3 (14.3)	<0.001 ^a
Mortality	154 (11.4)	6 (30)	0.010

針劑型抗凝血劑(Heparin/low molecular weight heparin)

SITS-ISTR分析：對於低劑量LMWH預防DVT的患者，施打rt-PA不會增加其SICH的風險，治療預後也與其他患者相當



- ▶ 分析2003至2017年109,291位接受rt-PA治療患者，**1047位(1.3%)**有使用低劑量的LMWH預防深層靜脈栓塞，其**SICH與3個月良好功能比例**與其他患者相當。

Table 4. Outcomes Comparing Patients With and Without Prophylactic Heparin Treatment, Before and After Matching

Outcome	LMWH Group, % (Unmatched)	Non-LMWH, % (Unmatched)	Difference, % (Unmatched)	P Value	LMWH Group, % (Matched)	Non-LMWH, % (Matched)	Matched Difference, %*	P Value
SICH SITS-MOST (N=362)	2.0%	1.6%	0.4%	0.226	1.9%	2.8%	-0.8%	0.450
SICH-ECASS II (N=356)	6.1%	4.0%	2.1%	<0.01	3.1%	4.2%	-1.1%	0.431
SICH-NINDS (N=357)	8.2%	5.8%	2.4%	<0.01	4.8%	5.9%	-1.1%	0.511
24-h parenchymal hematoma (N=367)	8.6%	6.7%	1.9%	<0.01	6.0%	7.4%	-1.4%	0.455
7-d mortality (N=336)	21.2%	11.4%	9.8%	<0.01	10.1%	7.1%	3.0%	0.128
3-mo mortality (N=278)	30.1%	16.1%	14.0%	<0.01	30.7%	22.7%	7.9%	0.022
3 mo functional dependency or death (mRS score of 3-6) (N=266)	59.2%	43.4%	15.8%	<0.01	59.1%	55.3%	3.8%	0.302

非維生素K拮抗劑口服抗凝血劑(NOAC)

對於有使用NOAC的患者，不會增加施打rt-PA之後SICH的風險



- ▶ Guidelines-Stroke Registry 回溯性研究顯示有使用NOAC和未使用NOAC的患者相比，於施打rt-PA後，發生SICH的相對風險並未較高。

Table 4. Primary and Secondary Outcomes After Propensity Score Matching

	No. Events/Total No. of Patients (%)			Odds Ratio NOACs vs No (95% CI)	Odds Ratio Warfarin vs No (95% CI)
	NOACs (n=245)	Warfarin with INR<1.7 (n=245)	No Oral Anticoagulant (n=245)		
Primary outcomes					
Symptomatic intracranial hemorrhage <36 h	12/245 (4.9)	12/245 (4.9)	15/245 (6.1)	0.79 (0.36–1.72)	0.79 (0.36–1.72)
Life-threatening or serious systemic hemorrhage <36 h	1/245 (0.4)	1/245 (0.4)	1/245 (0.4)	1.00 (0.06–16.1)	1.00 (0.06–16.1)
Any rt-PA complication*	16/245 (6.5)	23/245 (9.4)	24/245 (9.8)	0.64 (0.33–1.24)	0.95 (0.53–1.74)

2019 台灣腦中風學會對使用抗凝血劑之急性缺血性腦中風患者靜脈注射rt-PA治療建議

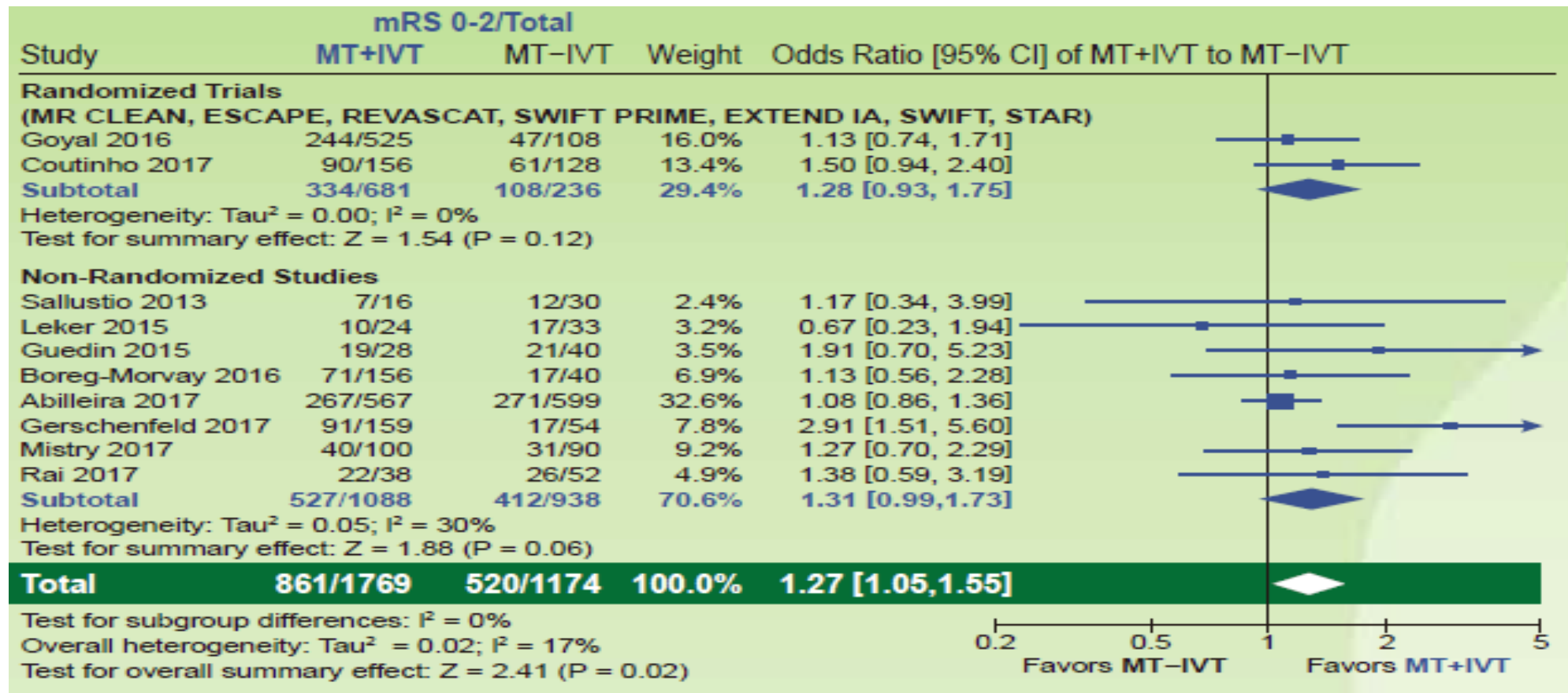


指引建議	Class	LOE
▶ 急性缺血性腦中風發作 3小時內 ，有使用 warfarin 之患者，若 INR ≤1.7 ，可考慮施打血栓溶解劑。	Class IIb	B-NR
▶ 急性缺血性腦中風發生 前48小時內 使用 heparin 之患者，且aPTT高於正常值上限，不建議施打血栓溶解劑。	Class III	C-EO
▶ 急性缺血性腦中風發生 前24小時內 使用 低分子量肝素(LMWH) 之患者，不建議施打血栓溶解劑。	Class III	B-NR
▶ 於急性缺血性腦中風患者，若中風發生 前48 小時內 曾服用非維生素K 拮抗劑口服抗凝血劑（ NOAC ：dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban），不建議施打血栓溶解劑（Class III；LOE C-EO），而此類患者若懷疑有顱內大血管阻塞，可考慮進行動脈內機械取栓術（Class IIb；LOE B）。至於針對服用 dabigatran 的急性缺血性腦中風患者， 可考慮使用反轉劑idarucizumab 後再施打血栓溶解劑（Class IIb；LOE C-EO）。	Class III	C-EO
	Class IIb	B-NR
	Class IIb	C-EO

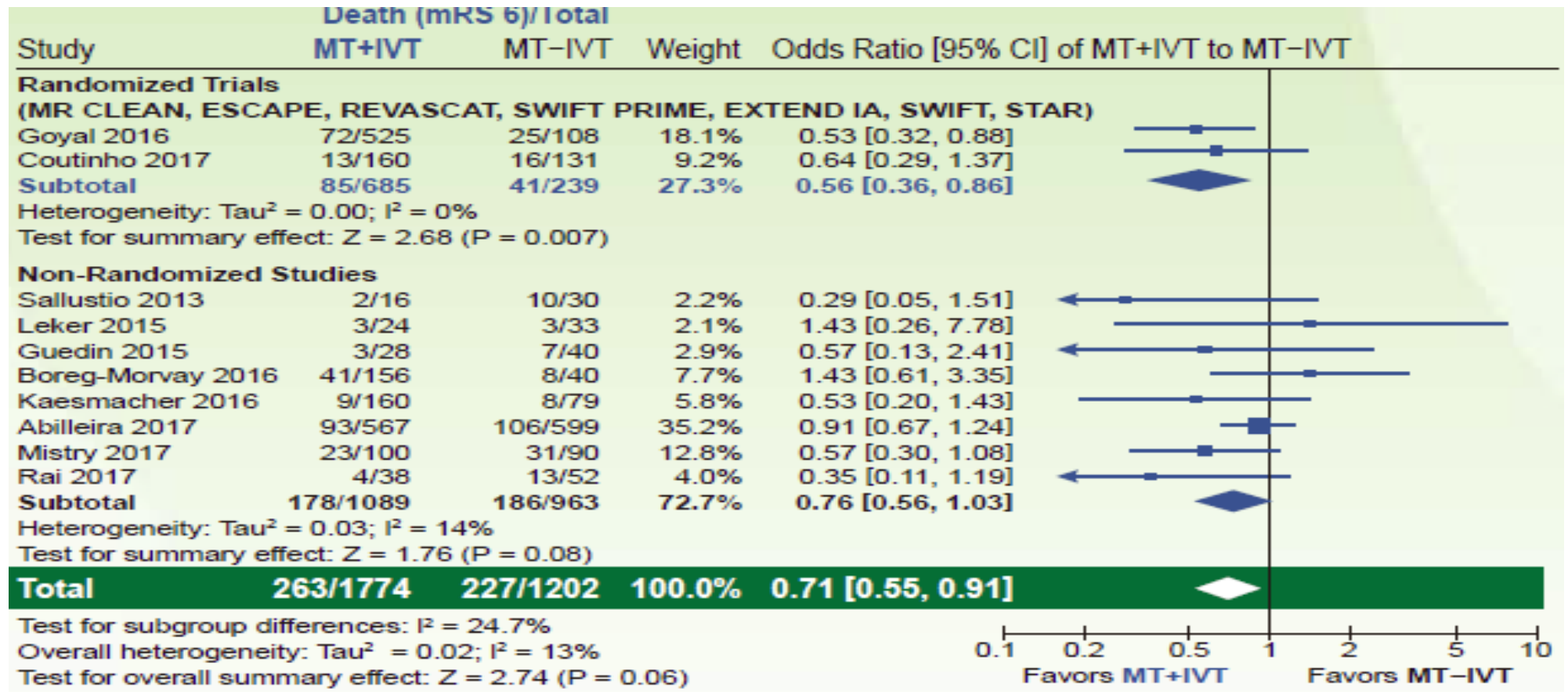
使用抗凝血劑之急性缺血中 風患者靜脈注射rt-PA治療



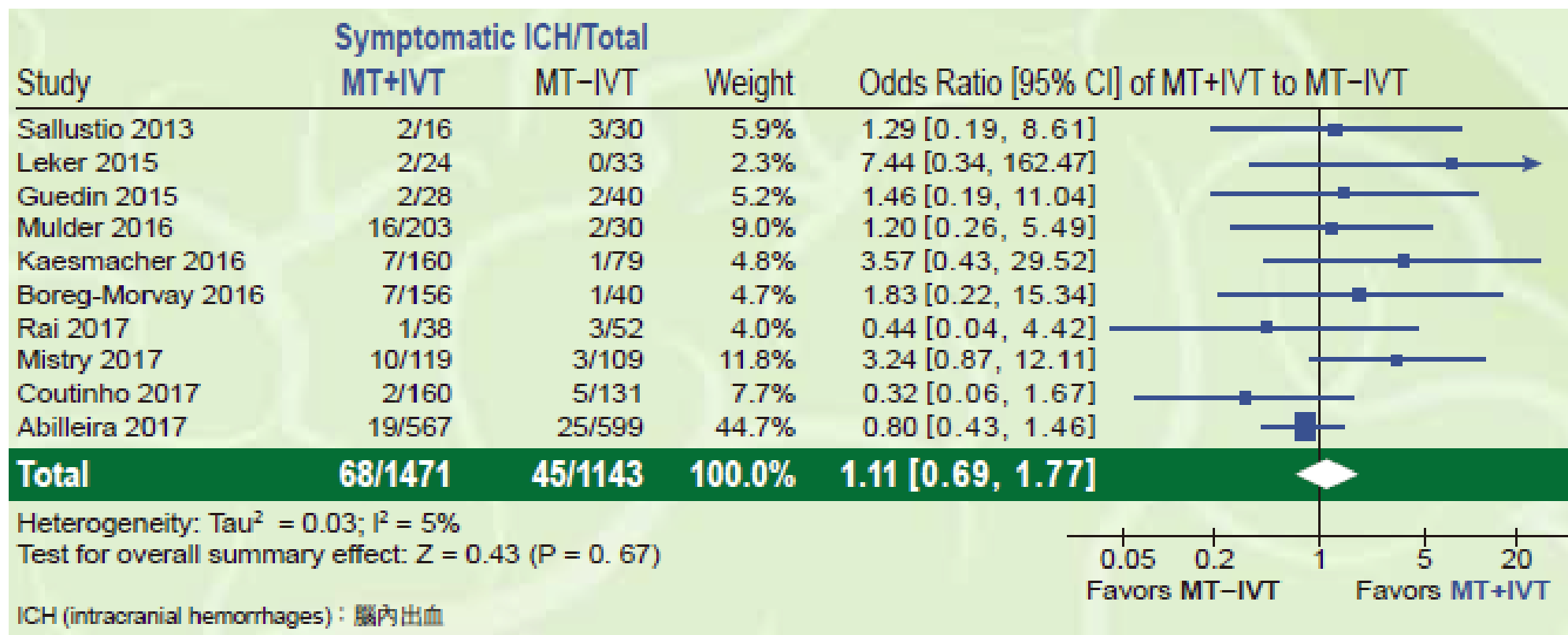
統合分析顯示，靜脈溶栓橋接動脈取栓相較於直接取栓，
可以增加預後mRS(0-2)改善機會1.27倍



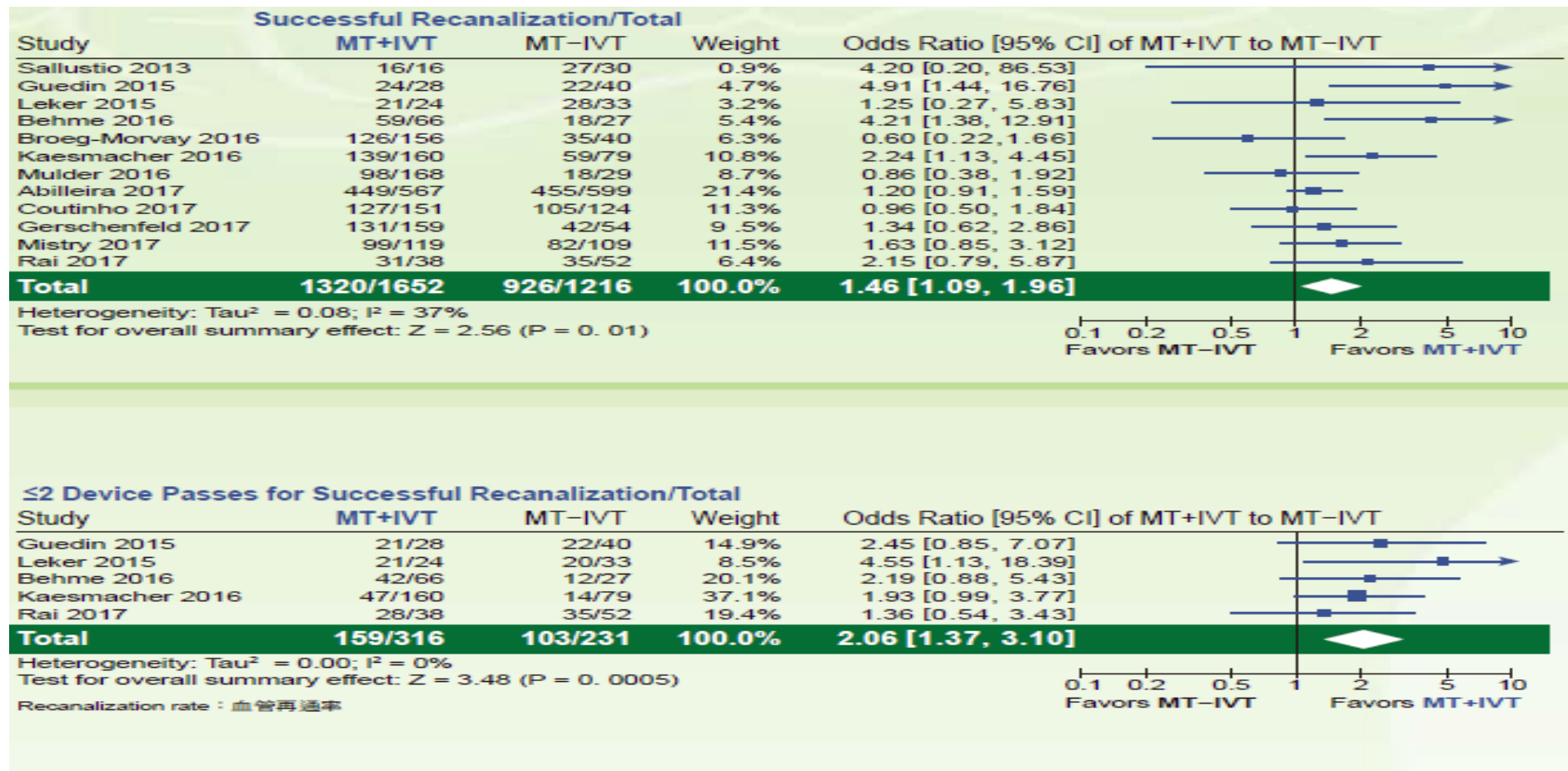
統合分析顯示，靜脈溶栓橋接動脈取栓相較於直接取栓，可以降低總死亡率近30%



統合分析顯示，靜脈溶栓橋接動脈取栓相較於直接取栓，並不會增加顱內出血機率



統合分析顯示，靜脈溶栓橋接動脈取栓相較於直接取栓，
可以增加血管再通率並降低血管再通次數



Meta-analysis顯示即使是大血管阻塞之患者，及早給予rt-PA仍明顯有效



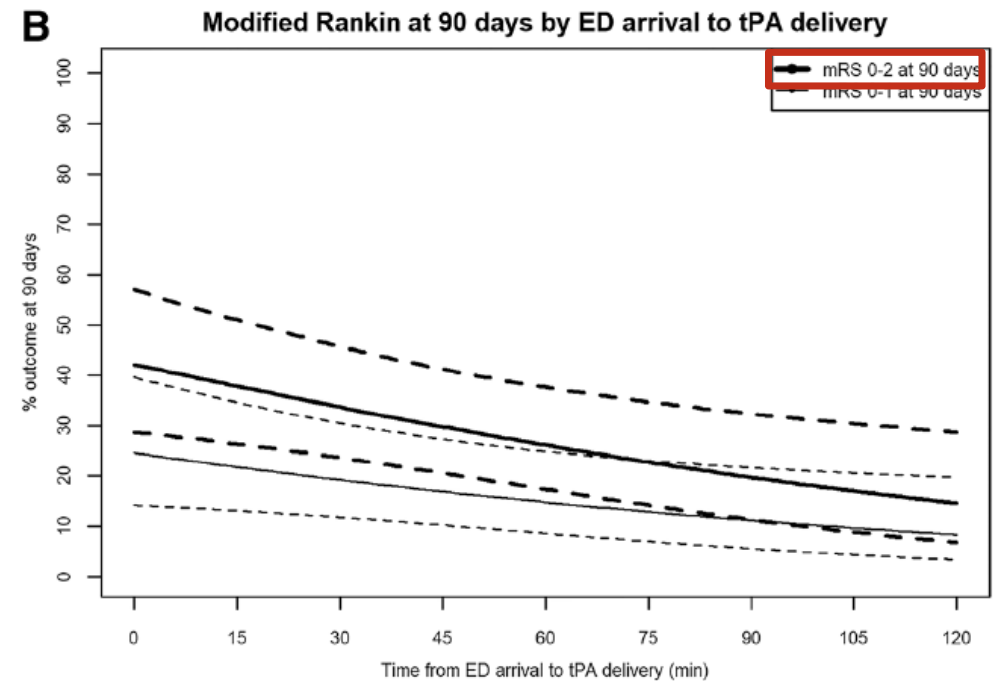
- ▶ 7 trials
- ▶ N=601

Meta-analysis顯示，在601位大血管阻塞的患者僅接受rt-PA治療，每增加60分鐘則mRS為0-2分的機會降低53% → 應及早給予rt-PA

Table 2. Effect of OTT and DTN on Adjusted Patient Outcomes

Outcome*	Odds Ratio (95% CI)	
	OTT (per 60 min)	DTN (per 60 min)
mRS (ordinal)	0.80 (0.68–0.95)	0.55 (0.37–0.81)
mRS 0–2	0.82 (0.66–1.03)	0.47 (0.28–0.80)
mRS 0–1	0.76 (0.58–0.99)	0.51 (0.29–0.92)
Death	0.99 (0.79–1.23)	1.07 (0.59–1.93)
sICH	0.74 (0.43–1.28)	0.44 (0.12–1.66)

DTN indicates door-to-needle time; mRS, modified Rankin Scale; OTT, onset-to-treatment time; and sICH, symptomatic intracerebral hemorrhage.



2019 台灣腦中風學會對可能或即將進行動脈內取栓術之急性缺血中風患者靜脈注射rt-PA治療(橋接治療)建議



指引建議

- ▶ 疑似或確診**大血管阻塞**之急性缺血性腦中風患者，可能或將進行動脈內**取栓術前**，若符合靜脈施打血栓溶解劑條件，可**先施打**靜脈血栓溶解劑治療。
- ▶ 疑似或確診**大血管阻塞**之急性缺血性腦中風患者，開始接受靜脈血栓溶解劑治療時，宜盡快啟動動脈內取栓術之評估與後續治療，**不需等待或觀察**靜脈血栓溶解劑的療效。

Class

LOE

Class IIa

A

Class IIa

B-R

Thank you

