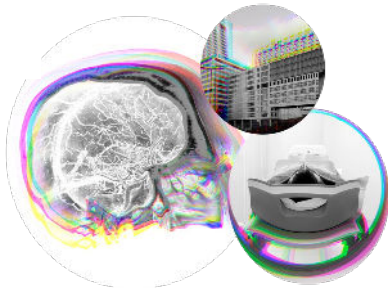


# INTRAVENEUZE BEHANDELOPTIES IN LATE WINDOW NA EEN HERSENINFARCT & ENDOVASCULAIRE BEHANDELOPTIES BIJ EEN BASILARIS OCCLUSIE

dr. Bob Roozenbeek  
neuroloog

Nascholing NNW – 20 januari 2023



Stroke Center

Erasmus MC  
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



# Belangenverklaring

Subsidiegelden voor wetenschappelijk onderzoek, betaald aan Erasmus MC:

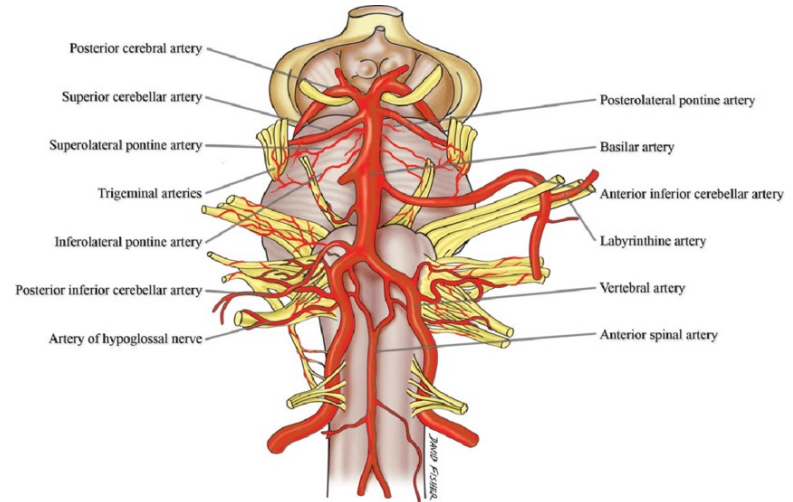
- ZonMw
- Hartstichting
- CONTRAST consortium, ondersteund door Hartstichting/CVON, Hersenstichting, Ministerie van Economische Zaken (PPP Allowance), Stryker, Medtronic, Cerenovus
- Thrombolytic Science International, LCC

# Uitbreiding indicatiegebied acute reperfusetherapie

Intraveneuze trombolyse  
(IVT)

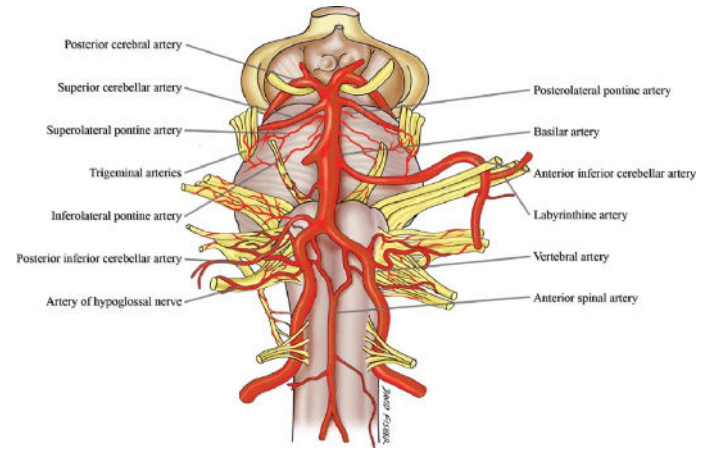


Endovasculaire  
trombectomie (EVT)



# WAKE-UP

# EXTEND



# BASICS

# ATTENTION

# BAOCHE

**WAKE-UP**

**EXTEND**

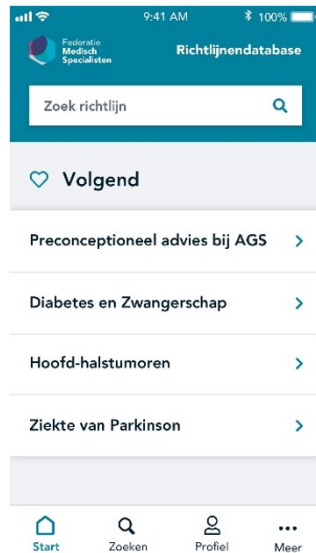
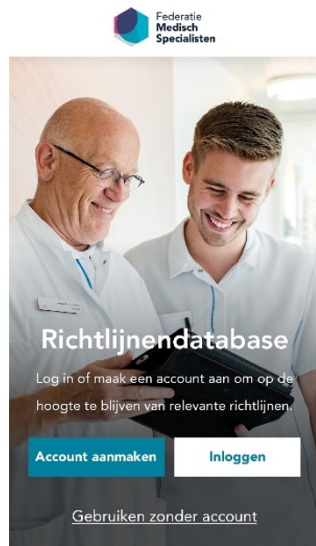


← Terug naar zoekresultaten

# Herseninfarct en hersenbloeding

Initiatief: NVN

Aantal modules: 60



1. Startpagina - Herseninfarct en hersenbloeding
2. Acute opvang herseninfarct/-bloeding
3. Diagnostiek bij herseninfarct/-bloeding +
4. Acute behandeling bij hersenbloeding +
5. Reperfusetherapie voor acute herseninfarct +
6. Behandeling op de Stroke Unit
7. Carotisendarteriëctomie bij herseninfarct +
8. Secundaire preventie na TIA of herseninfarct +
9. Revalidatie na herseninfarct/-bloeding +
10. Organisatie van zorg

# Samenstelling werkgroep

## Richtlijn Herseninfarct & hersenbloeding



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**



B. Roozenbeek  
NVN (vz)



H. den Hertog  
NVN



M. Uyttenboogaart  
NVN



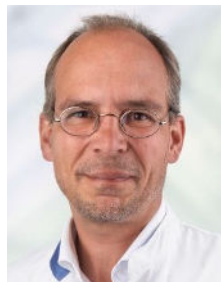
J. Hofmeijer  
NVN



Y. Zuurbier  
NVN



A. Visser-Meily  
VRA



C. Meskers  
VRA



G. Kwakkel  
KNGF



W. van Zwam  
NVvR



I. Verstraaten  
Harteraad



M. Molag  
Kennisinstituut



F. Ham  
Kennisinstituut

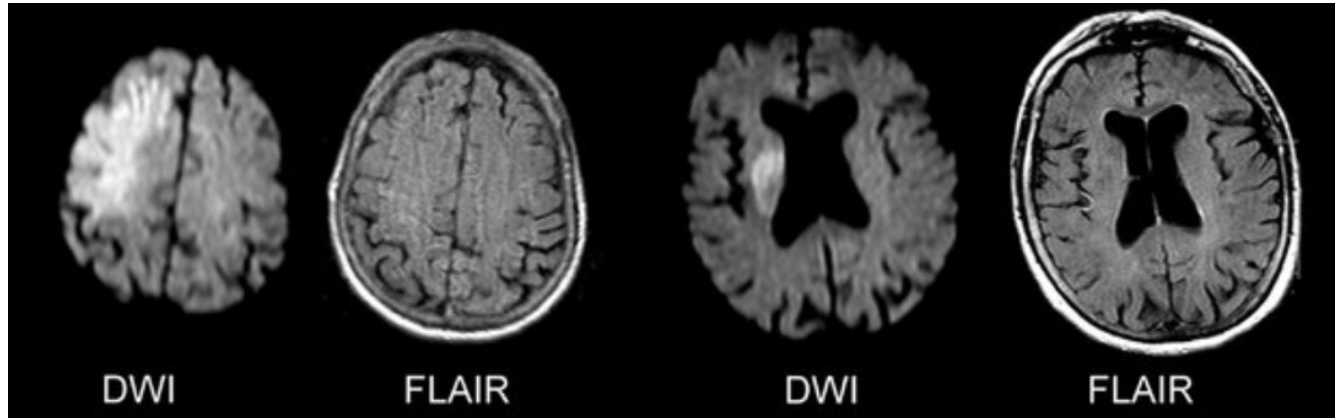
# ‘Wake-up strokes’ en ‘late presenters’

- 20-25% van de beroertes treedt op tijdens de slaap
- Patiënten met corticale beroertes zijn zich vaak niet bewust van uitval
- Eerdere versie van de landelijke richtlijn: >4.5 uur na ‘last seen well’: contra-indicatie voor IVT
- Vraag: Is IVT met alteplase veilig en effectief in het ‘late’ tijdsvenster?

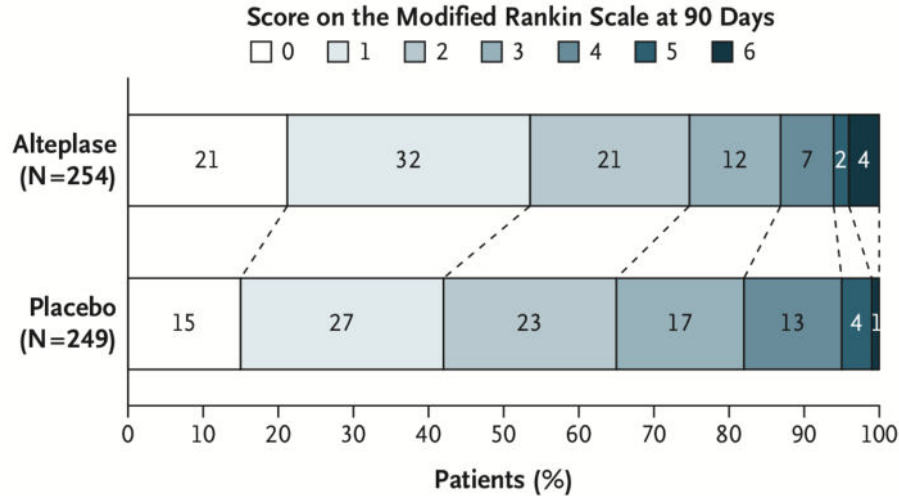


# WAKE-UP

- Herseninfarct met onbekend tijdstip van ontstaan, maar >4,5 uur na 'last seen well' (n=503)
- MRI: DWI-laesie zonder corresponderende afwijking op FLAIR (DWI/FLAIR mismatch)
- Randomisatie: alteplase vs. placebo (1:1)



# WAKE-UP

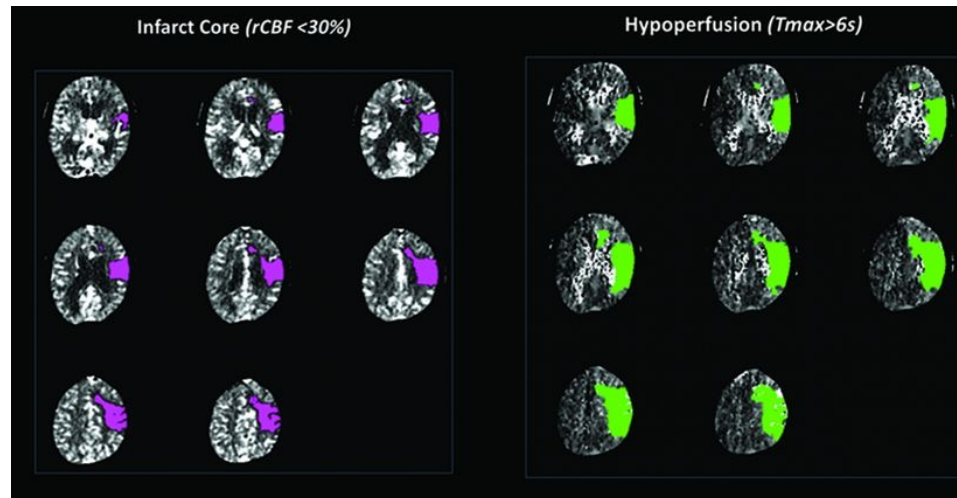


**Primaire uitkomst: mRS 0-1**  
53,3% vs. 41,8%  
aOR 1,61 (95% CI: 1,09 - 2,36)

**Secundaire uitkomst: shift op mRS**  
Common aOR 1,62 (95% CI 1,17 - 2,23)

# EXTEND

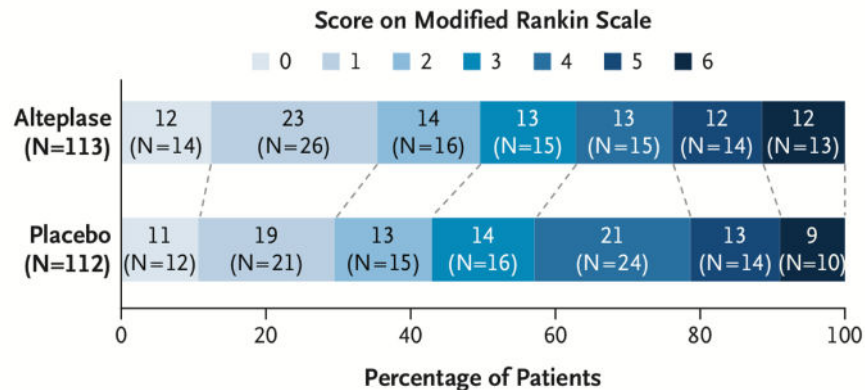
- Herseninfarct 4,5 – 9 uur na ontstaan symptomen of ‘wake-up stroke’ (n=225)
- CT-perfusie of MRI: infarctkern <70 mL, ratio infarctkern+penumbra / infarctkern  $\geq 1.2$  (RAPID)
- Randomisatie: alteplase vs. placebo (1:1)



# EXTEND

**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	Alteplase (N=113)	Placebo (N=112)
Age — yr	73.7±11.7	71.0±12.7
Male sex — no. (%)	59 (52.2)	66 (58.9)
Median NIHSS score (IQR) †	12.0 (8.0–17.0)	10.0 (6.0–16.5)
Clinical history of atrial fibrillation — no. (%)	46 (40.7)	36 (32.1)
Geographic region — no. (%)		
Australia, New Zealand, and Finland	90 (79.6)	88 (78.6)
Taiwan	23 (20.4)	24 (21.4)
Time from stroke onset to randomization — no. (%)		
>4.5 to 6.0 hr	12 (10.6)	11 (9.8)
>6.0 to 9.0 hr	28 (24.8)	28 (25.0)
Awoke with stroke symptoms ‡	73 (64.6)	73 (65.2)
Median time from stroke onset to hospital arrival (IQR) — min	308 (227–362)	293 (230–357)
Median time from stroke onset to initiation of intravenous therapy (IQR) — min	432 (374–488)	450 (374–500)
Median time from hospital arrival to initiation of intravenous therapy (IQR) — min	124 (81–179)	127 (87–171)
Imaging result		
Large-vessel occlusion — no. (%) §	78 (69.0)	81 (72.3)
Median volume of irreversibly injured ischemic-core tissue at initial imaging (IQR) — ml ¶	4.6 (0–23.2)	2.4 (0–19.5)
Median perfusion-lesion volume at initial imaging (IQR) — ml	74.3 (40.1–134.0)	78 (47.7–111.8)



**Primaire uitkomst: mRS 0-1**

35,4% vs. 29,5%

Adjusted RR 1,44 (95% CI: 1,01 - 2,06)

**Secundaire uitkomst: shift op mRS**

Common aOR 1,55 (95% CI 0,96 - 2,49)

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

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

## IPD met data van 3 RCT's (n=410)

- EXTEND (n=225)
- ECASS-4 (n=116)
- EPITHET (n=69)

### Primaire uitkomst: mRS 0-1

36% vs. 29%

aOR 1,86 (95% CI: 1,15 - 2,99)

### Secundaire uitkomst: shift op mRS

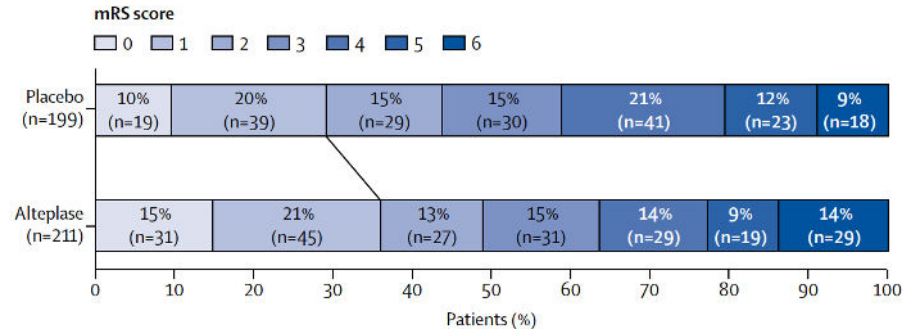
Common aOR 1,60 (95% CI 1.12 - 2.27)

### Veiligheidsuitkomst:

#### symptomatische hersenbloeding

5% vs. <1%

aOR 1,55 (95% CI: 1,23 - 76,55)



# Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data

*Götz Thomalla, Florent Boutitie, Henry Ma, Masatoshi Koga, Peter Ringleb, Lee H Schwamm, Ona Wu, Martin Bendszus, Christopher F Bladin, Bruce CV Campbell, Bastian Cheng, Leonid Churilov, Martin Ebinger, Matthias Endres, Jochen B Fiebach, Mayumi Fukuda-Doi, Manabu Inoue, Timothy J Kleinig, Lawrence L Latour, Robin Lemmens, Christopher R Levi, Didier Leys, Kaori Miwa, Carlos A Molina, Keith W Muir, Norbert Nighoghossian, Mark W Parsons, Salvador Pedraza, Peter D Schellinger, Stefan Schwab, Claus Z Simonsen, Shlee S Song, Vincent Thijs, Danilo Toni, Chung Y Hsu, Nils Wahlgren, Haruko Yamamoto, Nawaf Yassi, Sohei Yoshimura, Steven Warach, Werner Hacke, Kazunori Toyoda, Geoffrey A Donnan, Stephen M Davis, Christian Gerloff, on behalf of the Evaluation of unknown Onset Stroke thrombolysis trials (EOS) investigators\**

## IPD met data van 4 RCT's (n=843)

- EXTEND (n=146)
- ECASS-4 (n=63)
- THAWS (n=130)
- WAKE-UP (=490)

Mediane tijd van 'last seen well' tot  
behandeling: 10,6 u (IQR: 8,6 - 12,4)

## Primaire uitkomst: mRS 0-1

49% vs. 39%

aOR 1,49 (95% CI: 1,10 - 2,03)

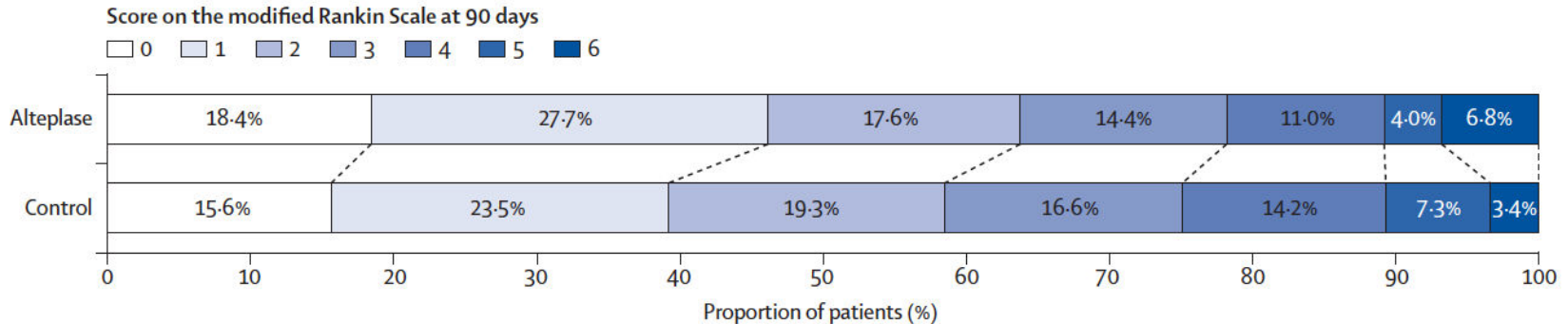
## Secundaire uitkomst: shift op mRS

Common aOR 1,38 (95% CI 1,05 - 1,80)

## Veiligheidsuitkomst: symptomatische ICH

3% vs. 1%

aOR 3,51 (95% CI: 0,98 - 12,60)





# Overwegingen

- Trials tonen een gunstig effect van alteplase in late tijdsvenster op functionele uitkomst
- Meer bloedingen na alteplase dan na placebo, maar niet meer dan in reguliere tijdsvenster
- Mediane volume van infarctkern in trials veel kleiner dan maximaal was toegestaan
- Variatie tussen de trials in de gebruikte tijdsvensters / referentiepunten:
  - bekende aanvangstijdstip
  - middelpunt van de slaap
  - tijdstip van ontdekken van symptomen
  - tijdstip 'last seen well'

# Aanbeveling: IVT 'late' tijdsvenster

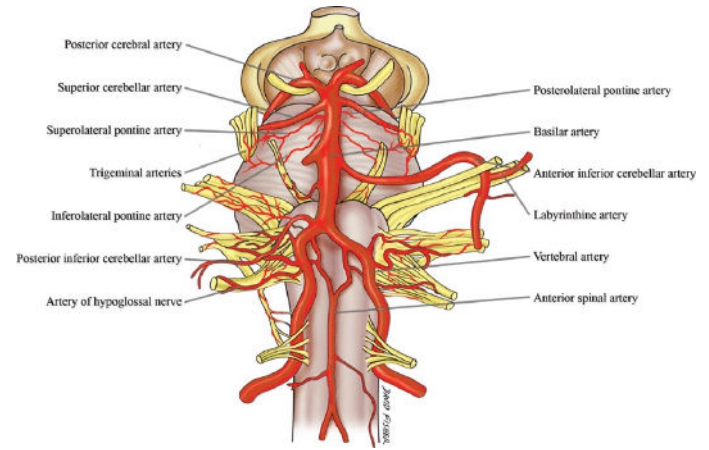
Behandel patiënten bij wie de behandeling pas na 4,5 uur kan worden gestart of met een onduidelijk begintijdstip van de klachten, maar “last seen well” meer dan 4,5 uur geleden met intraveneuze alteplase op voorwaarde dat:

- behandeling binnen 12 uur na “last seen well” of begin van de verschijnselen kan worden gestart; en
- de veronderstelde infarctkern kleiner is dan 25 mL en de penumbra minstens zo groot is als de infarctkern, vastgesteld met MRI of CT perfusie, óf een DWI/FLAIR mismatch op MRI.

Dit laatste criterium geldt ook voor patiënten met een lacunair syndroom zonder CT perfusie afwijkingen.

# WAKE-UP

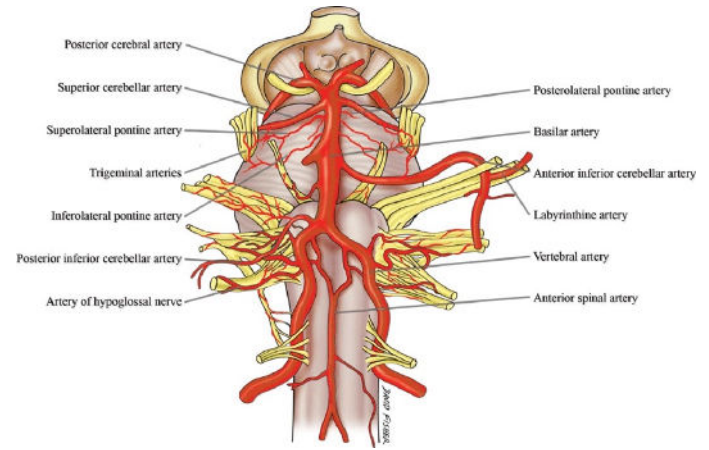
# EXTEND



# BASICS

# ATTENTION

# BAOCHE



**BASICS**

**ATTENTION**

**BAOCHE**

# EVT bij basilarisocclusie

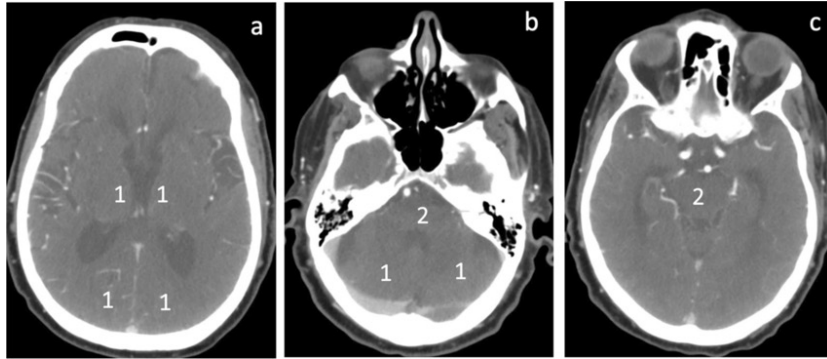
- EVT bij large-vessel occlusions in de voorste circulatie is zeer effectief
- Herseninfarct door basilarisocclusie:
  - Verschil in anatomie
  - Andere klinische presentatie
  - Sombere prognose (tot 80% overlijden of ernstige handicap)
- **Vraag:** Is EVT veilig en effectief bij een herseninfarct door een basilarisocclusie?

# BASICS

- Herseninfarct door basilarisocclusie (n=300)
- <6 uur na geschatte tijd van ontstaan van symptomen
- Aanvankelijk NIHSS  $\geq 10$ , later ook NIHSS <10
- Randomisatie: endovasculaire therapie vs. standaard medische zorg (1:1)
- Screening log: 29% van de patiënten met basilarisocclusie niet geïnccludeerd

	Endovascular	Best medical care
Median baseline NIHSS	21	22
Median time from stroke onset to thrombectomy	4.4 hrs (3.3-6.2)	--
Median PC-ASPECTS	8 (6-9)	8 (6-9)

# BASICS



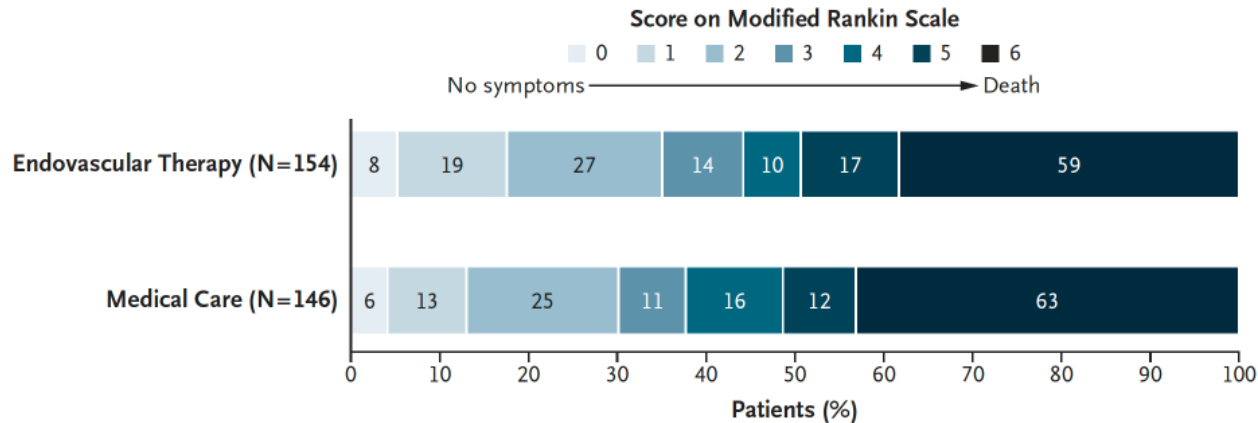
**Primaire uitkomst: mRS 0-3**

68% vs. 55%

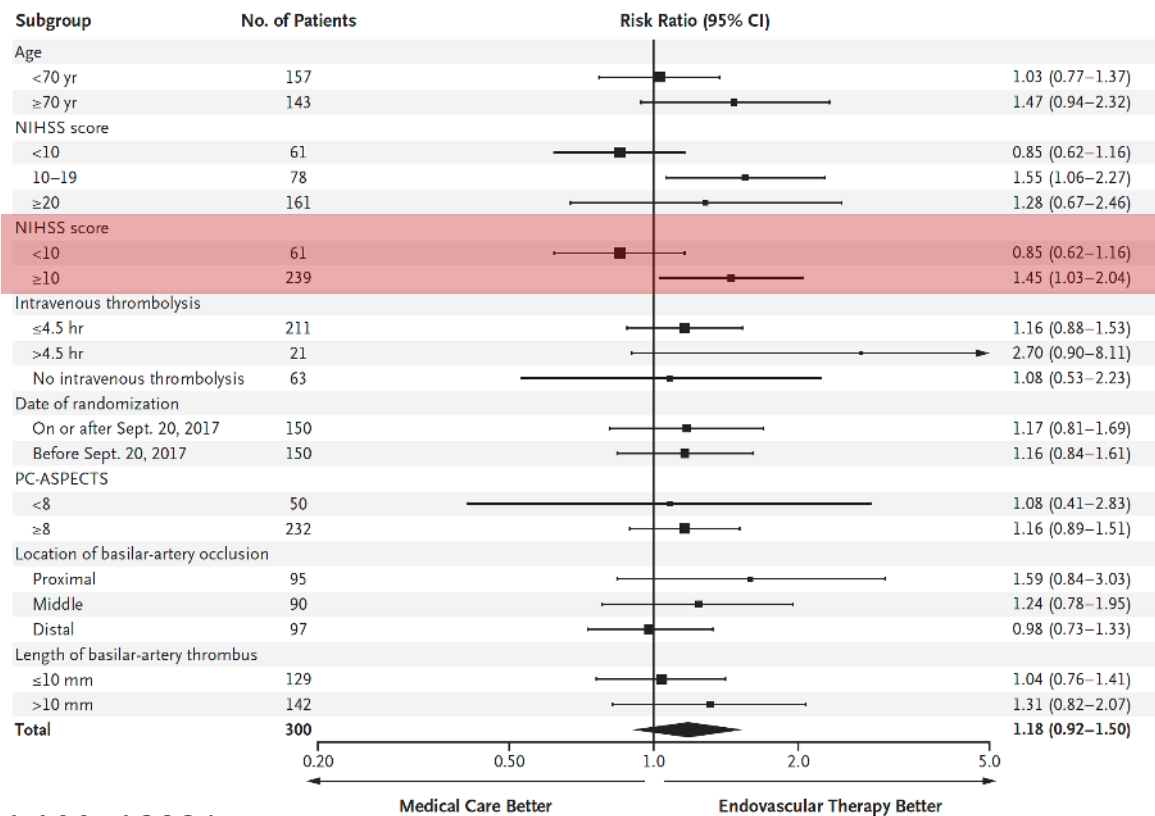
Risk ratio 1,18 (95% CI 0,92-1,50)

**Secundaire uitkomst: shift op mRS**

cOR 1,35 (95% CI 0,88-2,88)



# BASICS





# ATTENTION

- Herseninfarct door basilarisocclusie (n=340)
- <12 uur na geschatte tijd van ontstaan van symptomen
- NIHSS  $\geq 10$
- Randomisatie: trombectomie vs. 'best medical care' (2:1)

	Thrombectomy	Best medical care
Median baseline NIHSS	24 (15-35)	24 (14-35)
Median time from stroke onset to randomization	5.1 (3.6-7.2)	4.9 (3.5-7.0)
Cause: intracranial large-artery atherosclerosis	48%	37%
Median PC-ASPECTS	9 (8-10)	10 (8-10)

# ATTENTION

## Primaire uitkomst: mRS 0-3

46% vs. 23%

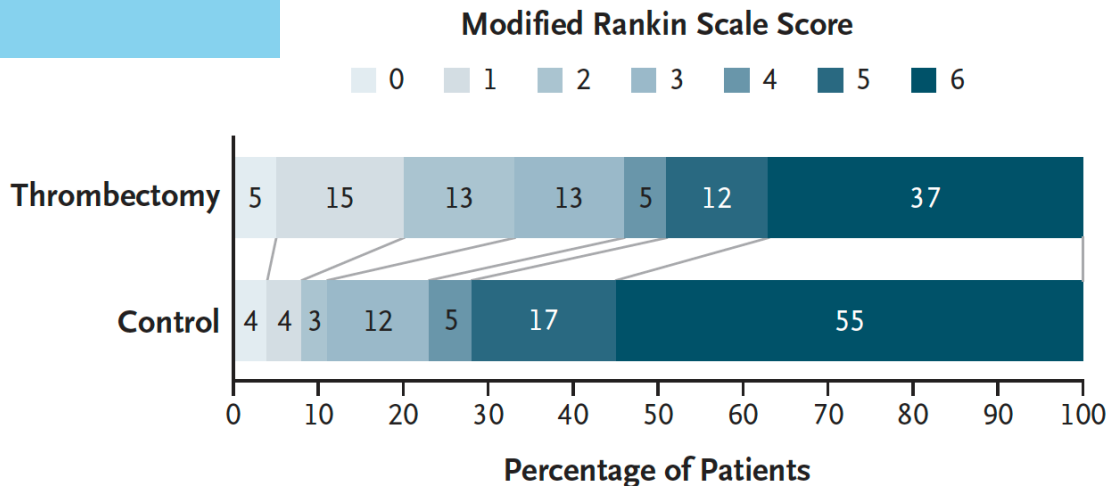
Adjusted rate ratio 2,06 (95% CI 1,46-2,91)

## Secundaire uitkomst: shift op mRS

Common OR 2,87 (95% CI 1,84-4,47)

## Veiligheidsuitkomst: symptomatische ICH

5% vs. 0 (niet statistisch getest)



# BAOCHE

- Herseninfarct door basilarisocclusie (n=217)
- 6-24 uur na geschatte tijd van ontstaan van symptomen
- Aanvankelijk NIHSS  $\geq 10$ , later NIHSS  $\geq 6$  en PC-ASPECTS  $\geq 6$
- Randomisatie: medische behandeling + trombectomie vs. alleen medische behandeling (1:1)

	Thrombectomy	Best medical care
Median baseline NIHSS	20 (15-29)	19 (12-30)
Median time from stroke onset to randomization	11.0 hrs (8.5-14.3)	11.0 hrs (8.2-13.9)
Median PC-ASPECTS	8 (7-10)	8 (7-10)

# BAOCHE

Inclusie vroegtijdig gestaakt na interimanalyse i.v.m. overtuigend gunstig effect

## Primaire uitkomst: mRS 0-3

46% vs. 24%

Adjusted rate ratio 1,81 (95% CI: 1,26 - 2,60)

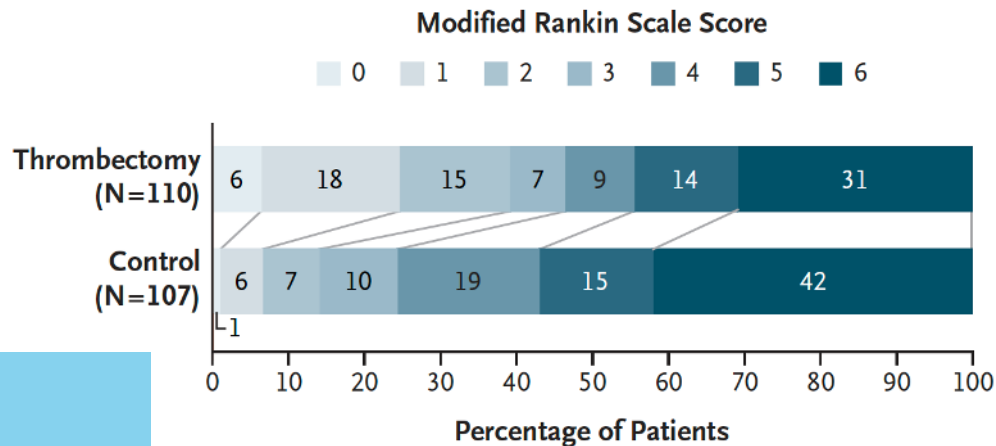
## Secundaire uitkomst: mRS 0-4

55% vs. 43%

Adjusted rate ratio 1,21 (95% CI: 0,95 - 1,54)

## Secundaire uitkomst: shift op mRS

Common aOR 2,64 (95% CI: 1,54 - 4,50)



# Overwegingen

- Trials tonen een gunstig effect van trombectomie bij patiënten met een herseninfarct door een basilarisocclusie met matig tot ernstige uitval en beperkte ischemische veranderingen op CT-hersenen
- Gunstig effect meest overtuigend in trials in Aziatische populaties met relatief vaak intracraniële atherosclerose als oorzaak
- Onzekerheid over effect bij lichte uitval en niet-Aziatische populaties met vaker embolische oorzaak

# Mijn aanbeveling\*: EVT basilarisocclusie

Overweeg behandeling met EVT bij patiënten met een herseninfarct door een basilarisocclusie indien:

- <24 uur na 'last seen well'
- NIHSS score van  $\geq 6$
- PC-ASPECTS  $\geq 6$

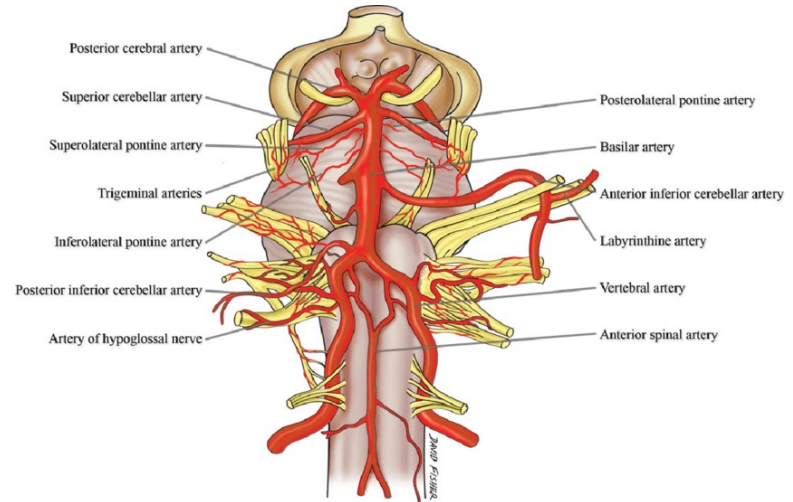
\* En dus niet die van de richtlijnwerkgroep

# Uitbreiding indicatiegebied acute reperfusetherapie

Intraveneuze trombolyse (IVT)



Endovasculaire trombectomie (EVT)



# Samenvatting: 'late' IVT

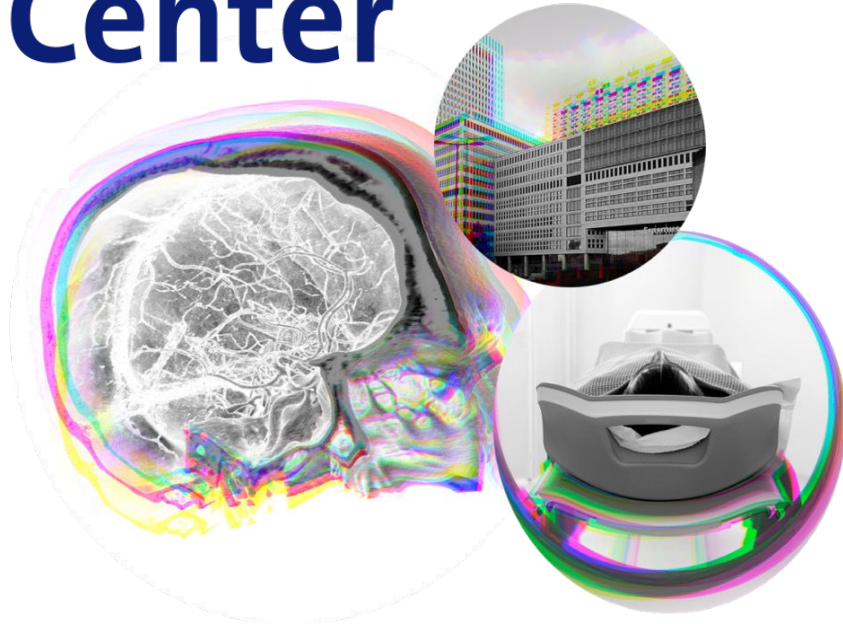
- Gerandomiseerd onderzoek laat zien dat IVT veilig en effectief kan worden toegepast in het 'late' tijdsvenster
- Beeldvormende diagnostiek (CT-perfusie of MRI) is noodzakelijk voor selectie van geschikte patiënten
- Volumina van de infarctkern van de in de trials geïnccludeerde patiënten waren (veel) kleiner dan maximaal was toegestaan volgens de inclusiecriteria
- Landelijke richtlijn adviseert 'late' patiënten te behandelen met IVT, maar beveelt conservatievere grenswaarden aan voor de infarctkern dan de RCT's
- Implicatie: CT-perfusie of MRI dient 24/7 acuut beschikbaar te zijn in ziekenhuizen die acute beroertebehandelingen aanbieden



# Samenvatting: EVT voor basilarisocclusie

- Gerandomiseerd onderzoek laat zien dat EVT veilig en effectief is bij herseninfarct door basilarisocclusie
- Gunstige effect meest overtuigend bij patiënten met matige tot ernstige uitval en beperkte ischemische veranderingen op de CT-hersenen
- De twee positieve RCT's zijn verricht in China waar intracraniële atherosclerose veel vaker voorkomt als oorzaak van basilarisocclusie dan in niet-Aziatische populaties
- Nieuw onderzoek zal moeten uitwijzen of EVT ook effectief is bij lichte uitvalsverschijnselen en in niet-Aziatische populaties

# Stroke Center



[www.erasmusmc.nl/stroke-center](http://www.erasmusmc.nl/stroke-center)

[b.roozenbeek@erasmusmc.nl](mailto:b.roozenbeek@erasmusmc.nl)