



“ESO-Karolinska Stroke Update-konferenserna utgör därför en stor möjlighet för alla intresserade att framföra sina synpunkter på nuvarande och reviderade guidelines för behandling av akut stroke.”

## KAROLINSKA STROKE UPDATE 2014

# – en milstolpe för interventionell behandling av ischemisk stroke

Karolinska Stroke Update är en serie av konferenser vars senaste sammankomst ägde rum 16-18/11 på Clarion Hotel Sign vid Norra Bantorget i Stockholm. Mötet utgjorde det 10:e mötet i denna serie av konferenser i vilka ny forskning diskuteras med avsikten att driva utvecklingen av kliniska guidelines för behandling av stroke. Mötet arrangeras i samarbete med European Stroke Organisation (ESO). Här följer en sammanfattning av docent **Einar E. Eriksson**, Neurologikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna.

**Årets möte hade** samlat ca 400 deltagare och var därmed det största hittills. Arrangörgruppen ledd av Professor Nils Wahlgren och Cecilia Karlsson hade lyckats mycket väl med att samla Europas ledande kliniska forskare i fältet. Mötet kom att presentera data av största vikt för den kliniska handläggningen av akut stroke.

Mötet är utformat i separata sektioner där konsensusgrupper förberett ett utkast för en ny guideline inom ett område. Detta konsensusutkast presenteras sedan parallellt med ett urval av nya data för det samlade auditoriet. En utsedd person ger kommentarer och kritik till det konsensusutkast som presenterats varefter en öppen diskussion hålls, där auditoriet får ge synpunkter på dokumentet. Alla synpunkter noteras och tas tillbaka till konsensusgruppen som vid behov reviderar sitt utkast.

Konsensusgruppen sammanfattar slutligen och lämnar en rekommendation för en ny guideline till ESO. Beslutet om en revision av guidelines fattas sedan av ESO utifrån konsensusdokument, rekommendation samt originaldata.

ESO-Karolinska Stroke Update-konferenserna utgör därför en stor möjlighet för alla intresserade att framföra sina synpunkter på nuvarande och reviderade guidelines för behandling av akut stroke.

De guidelines som diskuterades vid årets ESO-Karolinska Stroke Update var:

- Stroke guidelines – Hur gör man dem tillförlitliga och praktiska?
- Sinustrombos
- Förmaksflimmer och orala antikoagulantia
- Expansiva infarkter i storbjärnshemisfärerna
- Intravenös trombolys
- Temperaturreglering vid akut ischemisk stroke
- Mekanisk trombektomi vid akut stroke
- Prehospital handläggning av akut stroke

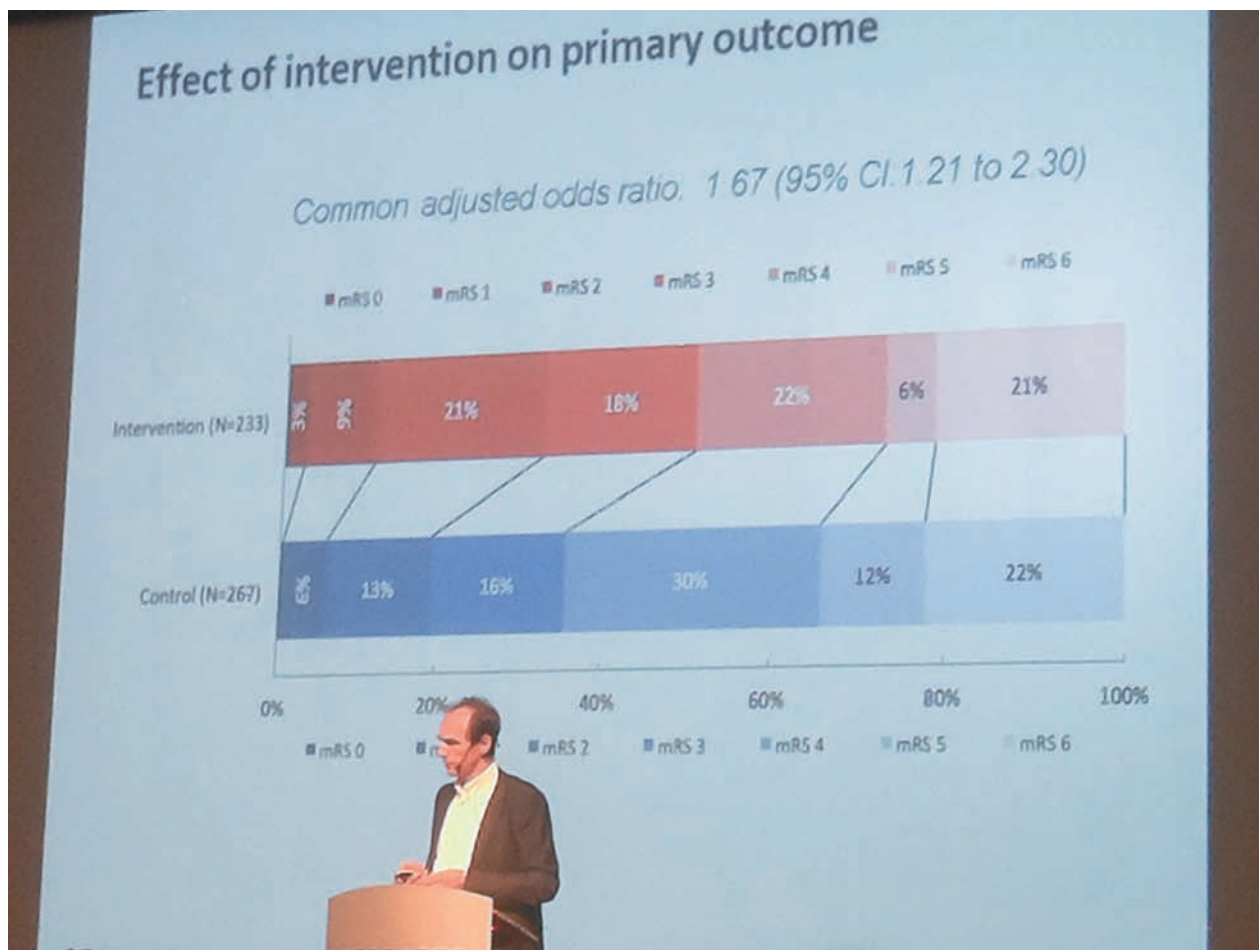
### STROKE GUIDELINES – HUR GÖR MAN DEM TILLFÖRLITLIGA OCH PRAKTISKA?

Den första sessionen handlade om hur vi på bästa sätt bygger upp guidelines för klinisk praxis. Dr Michael Brainin från Donau Universitetet i Krems i Österrike beskrev först tidigare tillvägagångssätt som till stor del stödde sig på olika experters åsikter om handläggning. Detta har förändrats med en ökad

betydelse för evidensbaserad medicin i vilken man studerar tillgängliga data, värderar dem och utifrån bedömningen graderar evidensnivå och styrka i den kliniska rekommendationen. Ett problem kan uppstå i de fall då data av tillräckligt hög kvalitet inte finns tillgängliga. I dessa fall kan rekommendationer ändå vara nödvändiga vilket kan orsaka problem. Exempel på detta kan vara nya behandlingar, men också väletablerade behandlingar för patienter med ovanliga diagnoser.

Professor Werner Hacke från Universitetet i Heidelberg diskuterade därefter de problem som kan uppstå även med förhållandevis okontroversiella guidelines. Det har enligt Professor Hacke visat sig att vi trots tydliga riktlinjer inte följer dessa särskilt bra. Han gav som exempel antikoagulation vid förmaksflimmer och visade att vissa grupper underbehandlas medan andra ofta överbehandlas.

Bart van der Worp från Universitetet i Utrecht diskuterade därefter problemet med "conflict of interest" (COI) i utarbetandet av guidelines. Han pekade speciellt på det faktum att ekonomiska COI i många fall är mindre betydelsefulla än intellektuella dito, det senare exempelvis när en kommittémedlem varit författare till en artikel av vikt för formuleringen av en guideline.



Wim van Zwam presenterar mRS-data från trombektomistudien Mr Clean. Från bilden framgår en positiv effekt i interventionsgruppen (röd) jämfört med kontrollgruppen (blå).

### SINUSTROMBOS

Nästa område som avhandlades var sinustrombos. Problemet med brist på relevanta data är tydligt för denna diagnos. Emellertid finns övertygande konsensus om användningen av antikoagulantia i akutskedet såväl som 3-12 månader efter händelsen, beroende på underliggande orsak. Konsensusgruppen rekommenderade användningen av lågmolekylärt heparin över ofraktionerat heparin, men styrkan i denna rekommendation är svag. Trombolys kunde inte rekommenderas av konsensusgruppen beroende på bristande data. Värt att notera är att det pågår en randomiserad studie om trombolys vid sinustrombos och att data från denna kommer att bli intressanta att ta del av. Ingen aktiv rekommendation mot trombolys ges, utan beslut om sådan behandling görs av den behandlande läkaren. Steroider rekommenderas inte rutinemässigt, men kan komma ifråga vid underliggande inflammatorisk sjukdom. Trycksänkande

terapi med acetazolamid rekommenderades ej heller, såvida inte patienterna har stegrat ICP med synpåverkan. Dekompressiv kirurgi kan vara aktuellt för patienter med hotande inklämning, dock finns endast liten eller ingen indikation för shuntning. Övrig terapi inkluderar att patienterna bör behandlas med antiepileptika (AED) under akutskedet för att minimera risken för komplicerande epilepsi.

Slutligen bör kvinnor med tidigare sinustrombos behandlas med lågmolekylärt heparin i profylaxdos under graviditet.

Jonathan Coutinho från Amsterdam kommenterade bristen på guidelines för NOAC-gruppen av antikoagulantia, både i den akuta fasen såväl som i den sekundärprofylaktiska fasen av sinustrombos. En annan fråga som han tog upp rörde bristen på data vad gäller både säkerhet och effektivitet rörande användning av intravaskulär trombolys. Bristande data gäller också för rekom-

mendationen av AED vid sinustrombos, men Dr Coutinho kunde ändå stödja denna behandlingsstrategi för att möjligen undvika komplicerande anfall.

### FÖRMAKSFLIMMER OCH ANTIKOAGULANTIA

Leif Friberg, Hjärtkliniken, Danderyds Sjukhus och Anne Hege Aamodt, Oslo Universitetssjukhus inledde med att diskutera orala antikoagulantia med visst fokus på de nyare NOAC-preparaten. NOAC har ju som grupp lika god primärprofylaktisk och än bättre sekundärprofylaktisk effekt mot stroke jämfört med waran. Det pekades också på, vilket är tidigare väl känt, att NOAC i normal dosering innebär lägre risk för intracerebral blödning jämfört med waran. Det påpekades att denna trend gäller också i länder med god kontroll av waranbehandling, t ex Sverige. Förhållandet att NOAC medför lägre risker för intrakraniell blödning – om än något högre risk för blödningar gastroin-

testinalt – betyder att fler patienter med förmaksflimmer kan bli aktuella för profylaktisk behandling eftersom balansen mellan behandlingsvinst och -risk skiftar något. Framtiden får utvisa om detta får praktisk betydelse.

Frågan om hur screening för förmaksflimmer genomförs berördes därefter av Mårten Rosenkvist, Hjärtkliniken, Danderyds Sjukhus. Dagens standard med 24 timmars Holter EKG är inte optimalt, utan data visar att ju längre duration på screeningen desto fler förmaksflimmer upptäcks. Detta är naturligtvis logiskt, vilket påpekades, men också intermittent EKG-mätning med patientvänliga tum-EKG-apparater har också högre detektionsgrad än Holter om testning görs i 10 sekunder 2 gånger per dag i 30 dagar. Vilken detektionsmetod som är mest kostnadseffektiv kan diskuteras och står öppen.

Profylaktisk behandling av förmaksflimmer behöver heller inte inkludera antikoagulantia, vilket Grethe Andersen från Aarhus Universitetssjukhus demonstrerade i sin föreläsning om endovaskulär ocklusion av vänster förmaksöra. Den metod hon beskrev minskar insjuknanden i stroke från 7,2% till 2,3%. Data är emellertid begränsade och större kontrollerade studier är av vikt. Emellertid kan ocklusion av vänster förmaksöra utgöra ett alternativ till antikoagulantia hos patienter med kontraindikationer.

Konsensusgruppens dokument innehöll därför följande intressanta rekommendationer:

- Alla patienter med ökad risk för stroke, exempelvis med CHADS2 mer än 1, ska behandlas med antikoagulantia, företrädesvis NOAC-preparat. Man kan i dagsläget inte klart skilja de olika NOAC åt, utan de har liknande effektivitetsprofil.

- Patienter med mekanisk hjärtklaff ska inte behandlas med NOAC.

- Screening för förmaksflimmer ska göras med minst 24 timmars EKG, men det kan finnas anledning att öka denna tid, alternativt genomföra intermittent EKG-mätning över längre tid för att öka sensitiviteten för detektion av förmaksflimmer, detta speciellt hos patienter äldre än 55 år.

#### EXPANSIVA INFARKTER I STORHJÄRNSHEMISFÄRERNA

Bart van der Worp från Utrecht inledde presentationerna om expansiva cerebrala infarkter med att prata om de icke-kirurgiska behandlingsmetoder som används. Olyckligtvis har dessa inte gett tydliga positiva resultat men exempelvis osmotisk terapi anses värt att pröva i vissa situationer.

Kirurgisk dekompensation däremot har vunnit starkt stöd sedan metoden började användas. I gruppen 18-60 år som behandlas för malign mediainfarkt med hemikraniectomi är NNT för att rädda en patient till livet lika med 2,1, vilket är en remarkabel siffra. Data för senare operation är mycket mer oklara. Sedan den senaste Stroke Update 2012 har studien DESTINY II som studerar värdet av hemikraniectomi hos patienter mellan 61 och 80 år publicerats. Erik Jüttler från Berlin som var försteförfattare för denna studie demonstrerade för auditoriet positiva resultat för överlevnad också i denna äldre patientgrupp med ett NNT=3 för att rädda livet på en patient. Han betonade vikten av att operera tidigt eftersom tidig operation ger bättre resultat. Att avvakta och observera patienterna tills de försämrats avfärdade Dr Jüttler kategoriskt. Operationsbeslut ska istället vara baserat på tidigt kliniskt status, främst poäng på NIHSS. Att invänta försämring i med-

vetandegrad, medellinjeförskjutning eller stegring i ICP är enligt Dr Jüttlers mening att invänta hjärnskada.

I jämförelse med DESTINY I visar DESTINY II att neurologiskt resultat är betydligt sämre i den äldre patientgruppen. Dr Jüttler pekade på den centrala frågan om i vilken grad vi accepterar neurologisk funktionsnedsättning. Fritt citat från Dr Jüttler:

”When treating many different acute events in the brain including ICH, basilar artery thrombosis amongst others, most of them have unfavorable outcomes. Still, we treat them. Hemispherectomy is one such treatment. If we question the use of hemispherectomy we should question many different treatments for different cerebral conditions”.

Även om man kan ha synpunkter om vad Dr Jüttler hävdade, är detta tänkvärda ord när man står inför valet om hemikraniectomi eller ej hos äldre patienter.

Konsensusgruppens rekommendationer färgades av fynden gjorda i DESTINY II och rekommenderade att ingen åldersgräns bör råda för hemikraniectomi hos patienter med stora infarkter, givet att alternativet är en mortalitet på uppåt 80% (se vidare faktaruta).

#### INTRAVENÖS TROMBOLYS

Kennedy Lees från Glasgow inledde avsnittet med att belysa fördelarna med trombolys med tPA inkluderande att det förbättrar överlevnad utan sequelae och minskar funktionsnedsättning mätt enligt mRS-skalan utan att försämra överlevnad efter 30 dagar. Rudiger von Kummer från Gustaf Universitetet i Dresden följde upp med att berätta om DIAS3, en trombolysstudie där man istället för tPA använt desmoteplas som aktiv substans. Studien kunde inte visa några signifikanta positiva skillnader jämfört med alteplas, men trender mot mindre ischemisk kärna och bättre neurologiskt resultat kunde ses. Michael Mazyra från Karolinska Sjukhuset visade intressanta data från SITS-registret från patienter som trombolyserats, trots att de stått på antikoagulantia. Det har visat sig att trombolys enligt standarddosering med tPA inte medför någon ökad risk för blödning om INR $\leq$ 1,7, vilket återspeglas i de amerikanska guidelines som rekommenderar trombolys

**”Det har visat sig att trombolys enligt standarddosering med tPA inte medför någon ökad risk för blödning om INR $\leq$ 1,7”**



även hos patienter med antikoagulantia med sådant INR-värde. Andra data som t ex Baselgruppens material har inte heller visat på någon ökad blödningsrisk hos 47 patienter med NOAC eller 77 patienter med warfarin. Data tycks alltså stödja att antikoagulantia inte utgör någon stor riskfaktor för intrakraniell blödning hos patienter som behandlats med tPA.

Rekommendationerna som konsensusgruppen sedan redogjorde för förordade därför en liberalisering av användningen av trombolys till att även rekommendera tPA till patienter med antikoagulantia om  $INR \leq 1,7$ . För att detta ska kunna genomföras effektivt, rekommenderas användningen av snabbtest för INR vid det akuta omhändertagandet av strokepatienter. Emellertid kan man i dagsläget inte rekommendera trombolys till patienter som står på NOACs beroende på brist på data. Övriga viktiga ändringar inkluderar att den övre åldersgränsen för trombolys tas bort och att mekanisk trombektomi rekommenderas inom 6 timmar för basilaristrombos och akut ocklusion av stora artärer i den främre cirkulationen (se vidare nedan).

### MEKANISK TROMBEKTOMI VID AKUT STROKE

Det fanns stora förväntningar på avsnittet om mekanisk trombektomi inför årets Stroke Update. Efter de tre negativa studierna SYNTHESIS Expansion trial, the IMS-III (Interventional Management of Stroke III) trial, and the MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) var intresset stort efter att resultatet från Mr Clean (Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands) presenterats vid World Stroke Congress i Istanbul i oktober några veckor före Stroke Update. Wim van Zwam representerade Mr Clean-gruppen och presenterade data från studien.

Mr Clean-studien genomfördes som en randomiserad studie där 500 patienter med artäroklusion i främre cirkulationen inkluderades och lottades till mekanisk behandling eller "best medical treatment" inklusive trombolys. Tidsgränsen för mekanisk intervention var satt till 6 timmar. Trombolys kunde

inom 4,5 timmar ges i både kontroll- och interventionsarmarna. Stentrievors användes i nästan alla trombektomier. Analysen av neurologiskt resultat gjordes blindat vid 90 dagar. Resultaten visade att neurologiskt resultat mätt enligt mRS-skalan förbättrades signifikant av mekanisk intervention jämfört med endast trombolys. Sekundärt resultatmätt NIHSS vid 24 timmar respektive 7 dagar förbättrades också tydligt av interventionell behandling. Dr van Zwam konkluderade att mekanisk trombektomi inom 6 timmar har positiv effekt på resultatet vid större ocklusion i den främre cirkulationen.

Som konsekvens till de positiva resultaten för Mr Clean har två andra trombektomistudier (EXTEND-IA; Extending the time for thrombolysis in Emergency Neurological deficits-IntraArterial och ESCAPE; Endovascular treatment for small core and proximal occlusion ischemic stroke) stoppats efter att interimstudier visat positiva resultat jämfört med enbart trombolys (de tre studierna har sedan Stroke Update 2014 publicerats i New England Journal of Medicine, författarens anm). Nyheterna att det nu finns tre studier som talar för goda effekter av trombektomi vid akut stroke har fått stort genomslag i strokeforskningskretsar.

Heinrich Mattle från Bern och Christoph Cognard från Toulouse utvecklade diskussionen vidare om var vi för närvarande står i behandlingen av akut ischemisk stroke med trombektomi. Dr Mattle hänvisade till redan tidigare kända data att stora tromber över 8 mm i längd svårigen låter sig lyseras, åtminstone med tPA i de protokoll som används idag. Logiskt följer också att tromber i stora kärl är svåråtkomliga för trombolys enbart och att trombektomi kan spela stor roll vid behandlingen av patienter med proximala ocklusioner. Dr Cognard prisade de ansvariga för Mr Clean då han tyckte att de använde rätt patientgrupp för att få positiva effekter av sin behandling; nämligen patienter med tidig trombektomi vid stora kärlocklusioner med stora neurologiska deficit (hög NIHSS poäng – medel 17 i Mr Clean). Dr Cognard konstaterade vidare att 1905 patienter inkluderats i väldesignade randomiserade studier för trombektomi som gett positiva data. Detta ville

Dr Cognard hävda var tillräckligt för en god säkerhet i att kunna rekommendera trombektomi för stora kärlocklusioner. Vissa studier kan också fortsätta inkludera patienter, även om dessa studier kanske inte kan göras enligt ett randomiseringsprotokoll. Olav Jansen från Kiel avslutade diskussionen med att redogöra för delar av den tekniska utvecklingen i trombektomifältet där stentrievors för närvarande är helt dominerande. Oavsett vilken metod som används konstaterade han att PCI i koronarkärl har en rekanaliseringsgrad på 90% medan cerebral trombektomi har siffror på 70-80%. Han lade därför fram tanken att andelen rekanaliserade kärl skulle kunna öka i framtiden trots den cerebrala cirkulationens många specifika svårigheter.

Konsensusgruppen föreslog att:

- Trombektomi ska erbjudas patienter med verifierad ocklusion i stort kärl i främre cirkulationen inom 6 timmar.
- IV trombolys ska ges oavsett om man planerar trombektomi såvida inte kontraindikationer finns.
- Trombektomi ska genomföras vid erfarna centra av kunnig neurointerventionist.
- Ingen åldersgräns ska finnas för trombektomi.

I den efterföljande diskussionen fick konsensusgruppen kritik för att den redan före publiceringen av Mr Clean rekommenderat ändring av guidelines. Dr Kennedy Lees uttryckte sin oro för att det skulle bli svårare att göra studier för om nu, vilket kanske skulle öppna för kritik av behandling med mekanisk trombektomi i framtiden. Christoph Cognard som var medlem i konsensusgruppen berättade att gruppen inte velat vänta ytterligare 2 år till nästa Stroke Update innan rekommendationer om trombektomi skulle ges. Diskussionen mynnade ut i att konsensusgruppen skulle kvarstå ytterligare några månader och åtminstone fram tills dess att Mr Clean, EXTEND-IA och ESCAPE publicerats, varefter de kunde värderas och förmodligen utgöra basen för en rekommendation. Den rekommendation som

konsensusgruppen hade föreslagit kan därför anses vara bordlagd fram tills gruppen fått ta del av de tre studiernas samlade data. En ny värdering ska då göras och presenteras för ESO. Tills vidare rekommenderas att studier fortsätter som planerat och att alla patienter som genomgår trombektomi dokumenteras i register – exempelvis SITS - för att möjliggöra uppföljning.

#### PREHOSPITAL HANDLÄGGNING AV AKUT STROKE

Det sista området som avhandlades var prehospitalt omhändertagande av strokepatienter. Den prehospitala organisationens betydelse för snabb handläggning poängterades med fokus på snabb utvärdering och transport till sjukhus. Några av de olika möjligheterna är:

- Utbildning av allmänheten för att lära dem känna igen strokesymtom.

- Strokelarm från ambulans till sjukhus.

- Så mycket som möjligt ska göras när patienten är på väg till sjukhus, inte när patienten kommit till sjukhus. All diagnostisk tid och alla transporter ska minimeras. Här diskuterades också möjligheten dels med utbyggnad av telemedicin, dels möjligheten med mobila stroke-team, det senare har testats i Berlin med bra resultat.

Konsensusgruppen rekommenderade givetvis snabb diagnostik och handläggning men i nuläget inte telemedicin eller mobila stroke-team. Det förra beroende på brist på data, det senare på grund av mycket höga kostnader. Emellertid anses båda vara värda att studera vidare.

#### KONKLUSION

Sammanfattningsvis var årets Stroke Update ett mycket betydelsefullt möte. Tack vare nya studier börjar tiden då mekanisk trombektomi kan bli standardbehandling närma sig. Detta är glädjande, men kommer också att ställa stora krav på vården och dess organisation. Också vad gäller hemikraniectomi ändras nu guidelines till att bli mindre restriktiva vad gäller ålder och betydligt fler patienter kan komma ifråga. Framtiden får visa om dessa förändringar kommer att leda till bättre resultat för patienter med svår ischemisk stroke.



EINAR E. ERIKSSON  
Docent, Specialistläkare  
Internmedicin/Neurologi,  
Neurologkliniken,  
Karolinska Universitets-  
sjukhuset Solna  
einar.eriksson@ki.se

#### VIKTIGA PUNKTER OCH FÖRÄNDRINGAR I GÄLLANDE GUIDELINES FÖR BEHANDLINGEN AV AKUT ISCHEMISK STROKE (FRITT ÖVERSATT)

##### Förmaksflimmer och antikoagulantia

- Profylaktisk behandling av förmaksflimmer med antikoagulantia ska företrädesvis göras med NOACs.
- Screening för förmaksflimmer efter ischemisk stroke bör göras med minst 24 timmars EKG. Hos patienter äldre än 55 år och där normal screening inte avslöjat någon embolikälla bör en mer intensiv screening med "event recorder", intermittent EKG (tum-EKG) eller implanterbar recorder genomföras.

##### Dekompressiv kirurgi vid ischemisk stroke

- Kirurgisk dekompression ska genomföras inom 48 timmar på utvalda patienter, 60 år eller yngre, med expansiva infarkter i storhjärnshemisfärerna (befintlig rekommendation).
- Det finns inte tillräckligt med data för att rekommendera dekompressiv kirurgi efter längre tid än 48 timmar.
- Tidigare oberoende patienter över 60 år med större infarkter i storhjärnan kan bli behandlade med dekompressiv kirurgi, emellertid ska vinsten i form av ökad överlevnad värderas mot risken att överleva med stora neurologiska sekvelae.

##### Intravenös trombolys

- Intravenös trombolys ska ges till alla patienter med misstanke om ischemisk stroke utan någon övre åldersgräns.
- Intravenös trombolys ska ges till patienter med vitamin K-beroende antikoagulantia om  $INR \leq 1,7$ . Detta förutsätter användningen av snabbtest för INR vid akutmottagningar.

- Intravenös trombolys rekommenderas inte till patienter med NOAC.

##### Mekanisk trombektomi\*

- Mekanisk trombektomi rekommenderas till patienter med okklusion av stora artärer i den främre cirkulationen inom 6 timmar efter symtomdebut.
- Mekanisk trombektomi ska inte fördröja intravenös trombolys där sådan behandling är indicerad.
- Mekanisk trombektomi rekommenderas vid akut basilaristrombos.
- Mekanisk trombektomi rekommenderas som första linjens terapi vid större artäroklusioner hos patienter som behandlas med antikoagulantia (IV tPA kan ges om  $INR \leq 1,7$ , författarens anmärkning, se ovan rekommendationer för trombolys).
- Hög ålder utgör ingen kontraindikation för trombektomi.

\* Rekommendationer från Stroke Updates konsensusgrupp är preliminära och avvaktar publiceringen av de randomiserade studierna Mr Clean, EXTEND-IA och ESCAPE. Slutliga förslag kommer att presenteras under våren 2015. Tills vidare rekommenderas att studier fortsätter som planerat och att alla patienter som genomgår trombektomi dokumenteras i register för att möjliggöra uppföljning.