

Co ukázala subanalýza výsledků studie ECASS III

doc. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO

Neurologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie European Cooperative Acute Stroke Study III potvrdila bezpečnost a účinnost intravenózní trombolýzy (IVT) rekombinantním tkáňovým aktivátorem plazminogenu (rt-PA) mezi 3 a 4,5 hodinami od rozvoje ischemického iktu. Při subanalýze výsledků této studie byly ve skupině pacientů léčených rt-PA zjištěny oproti placebu signifikantně častěji funkční nezávislost, hodnocená jako skóre modifikované Rankinovy škály (mRS) 0–2 za 90 dnů a dále pak po 30 dnech zlepšení skóre National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) o 8 bodů nebo dosažení skóre NIHSS 0–1 bod, skóre index Barthelové (BI) ≥ 95 , skóre mRS 0–1 a nakonec celkový statistický outcome. Provedení IVT pomocí rt-PA v rozšířeném časovém okně do 4,5 hodiny od rozvoje ischemického iktu tak lze doporučit všem pacientům, splňujícím kritéria jeho podání do 3 hodin.

Klíčová slova: intravenózní trombolýza, rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu, ECASS III.

What subanalysis of the ECASS III study results revealed

Randomized, placebo-controlled European Cooperative Acute Stroke Study III proved the safety and efficacy on the intravenous thrombolysis (IVT) with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) between 3 and 4.5 hours after the onset of ischemic stroke. Subanalysis of the results of this study showed that the following significantly better results were more frequent in rt-PA treated patients when compared to placebo: functional independence, defined as modified Rankin scale (mRS) score of 0–2 after 90 days and, after 30 days, improvement of 8 points on the National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) or achieving a score of 0–1 on the NIHSS, Barthel index (BI) score of ≥ 95 , mRS score of 0–1 and global outcome statistic. The use of the IVT with rt-PA in the extended time window within 4.5 hours since the onset of ischemic stroke may be recommended in all patients, fulfilling the criteria for its administration within 3 hours.

Key words: intravenous thrombolysis, recombinant tissue plasminogen activator, ECASS III.

Neurol. pro praxi 2010; 11(3): 201–203

Seznam zkratk

BI – Barthel index (index Barthelové)

ECASS III – European Cooperative Acute Stroke Study III

GOS – Glasgow outcome scale

IVT – intravenózní trombolýza

mRS – modified Rankin scale (modifikovaná Rankinova škála)

NIHSS – National Institutes of Health stroke scale

NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke

rt-PA – rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu

SITS-MOST – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study

SPC – summary of the product characteristics

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) hodnotila možnost bezpečného prodloužení původního 3hodinového okna pro provedení intravenózní trombolýzy (IVT) rekombinantním tkáňovým aktivátorem plazminogenu (rt-PA) na 4,5 hodiny (Hacke et al., 2008). U pacientů léčených rt-PA (v dávce 0,9 mg/kg hmotnosti) byl ve srovnání s placebem za 90 dnů po proběhlém ischemickém iktu

zjištěn signifikantně lepší výsledný klinický stav, hodnocený jako skóre 0–1 dle modifikované Rankinovy škály (mRS). Také celkový outcome, hodnocený jako souhrn skóre mRS 0–1, skóre indexu Barthelové (BI) ≥ 95 bodů, skóre National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) 0–1 bod a skóre Glasgow outcome scale (GOS) 1 bod, byl statisticky lepší u pacientů léčených rt-PA, přičemž mortalita se v obou skupinách nelišila. Stejně jako v předchozích studiích, ve kterých byla IVT podávána do 3 hodin od rozvoje ischemického iktu (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 1995), i ve studii ECASS III byla incidence intrakraniální hemoragie signifikantně vyšší u pacientů léčených rt-PA ve srovnání s placebem. Absolutní počet symptomatických hemoragií byl však menší v porovnání s jinými studiemi (Fagan et al., 1998).

Recentně pak byla provedena subanalýza výsledků studie ECASS III (Bluhmki et al., 2009). Při této subanalýze byly ve skupině pacientů léčených rt-PA zjištěny oproti placebu následující signifikantně lepší výsledky: funkční nezávislost (hodnocená jako skóre mRS 0–2) za 90 dnů a dále pak po 30 dnech zlepšení skóre NIHSS o 8 bodů nebo dosažení skóre NIHSS 0–1 bod, skóre BI ≥ 95 , skóre mRS 0–1 a nakonec

celkový statistický outcome, jak byl definován výše – blíže viz tabulku 1. Při hodnocení závislosti dosažení skóre mRS 0–1 po 90 dnech na různých faktorech byl nalezen statisticky signifikantní rozdíl pouze v případě předchozího iktu v anamnéze. V obou podskupinách pacientů (tedy s iktem i bez iktu v anamnéze) bylo skóre mRS 0–1 dosaženo častěji při léčbě rt-PA, ale právě u pacientů s iktem v anamnéze léčených rt-PA bylo oproti placebu dosaženo výsledku signifikantně lepšího (63 % oproti 33 %). Toto zjištění je v rozporu s dříve publikovanými údaji a může být podmíněno malým počtem pacientů.

Při sledování závislosti mortality na různých faktorech byl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl pouze v případě kouření. Mortalita dosáhla u aktivních kuřáků léčených rt-PA 4 %, zatímco u kuřáků léčených placebem 13 %. Kouření zde tedy mělo protektivní efekt. Stejný protektivní efekt byl již zaznamenán v minulosti u pacientů, kterým byla podána trombolýza pro akutní ischemický iktus nebo infarkt myokardu (Levine, 2005; Ovbiagele a Saver, 2005). Za možný patogenetický podklad je považována zvýšená aktivace nebo agregace trombocytů a vysoké koncentrace cirkulujícího fibrinogenu a trombinu u kuřáků, vedoucí k rozvoji cévní okluze

Tabulka 1. Statisticky signifikantní rozdíly mezi pacienty léčenými rt-PA versus placebem po 30, respektive 90 dnech

Sledovaný parametr	Populace pacientů zamýšlených k léčbě (Intention-to-treat population)			Populace pacientů léčených dle protokolu (Per-protocol population)		
	rt-PA	placebo	p	rt-PA	placebo	p
Skóre mRS 0–2 po 90 dnech	67 %	62 %	0,138	69 %	62 %	0,044
Skóre NIHSS 0–1 po 30 dnech	45 %	35 %	0,004	47 %	36 %	0,002
Skóre BI ≥ 95 po 30 dnech	56 %	50 %	0,069	59 %	51 %	0,045
Zlepšení skóre NIHSS o 8 bodů nebo dosažení skóre NIHSS 0–1 bod po 30 dnech	58 %	51 %	0,031	61 %	52 %	0,012
Skóre mRS 0–1 po 30 dnech	45 %	36 %	0,013	47 %	38 %	0,012

spíše mechanismem trombogeneze než atero-
geneze. U takto vzniklých okluzí mozkových cév
na podkladě trombózy je větší pravděpodob-
nost dosažení jejich zprůchodnění procesem
fibrinolýzy.

V případě podkupinové analýzy výskytu
symptomatického intrakraniálního krvácení byl
zjištěn statisticky signifikantní rozdíl jen u věku.
Zatímco u pacientů ve věku do 65 let léčených
rt-PA se vyskytlo toto krvácení ve 4 %, u paci-
entů ve věku ≥ 65 let léčených rt-PA v 11 %.
U pacientů léčených placebem pak byl výskyt
symptomatického intrakraniálního krvácení
v uvedených věkových kategoriích 6 %, respek-
tive 2 %. Přesná příčina výskytu těchto krvácení
u starších pacientů není známá. Přesto však
poměr přínosu a rizika podání rt-PA zůstává
ve všech významných studiích (NINDS, ECASS,
ATLANTIS, SITS-MOST) pozitivní ve všech vě-
kových kategoriích (Lansberg et al., 2009). Dle
analýzy pěti významných studií je prediktorem
špatného výsledného klinického stavu věk a ni-
koliv léčba rt-PA (Kent et al., 2006) a podle mul-
tivarizační analýzy dat z registru SITS-MOST je
vyšší věk spojen s horším výsledným klinickým
stavem, ale není nezávislým prediktorem sym-
ptomatické intrakraniální hemoragie (Wahlgren
et al., 2008b). Riziko rozvoje symptomatické
intrakraniální hemoragie po podání rt-PA paci-
entům ve věku 80 let a starším se jeví obdob-
né jako u mladších pacientů léčených rt-PA
stejně jako u v minulosti neléčených starších
pacientů, takže je nepravděpodobné, že by
riziko hemoragických komplikací převážilo po-
tenciální přínos léčby rt-PA u starších pacientů
(Engelter et al., 2006). Výskyt symptomatických
intrakraniálních krvácení však podle výsledků
subanalýzy studie ECASS III nezávisel například
na předchozí antiagregační terapii nebo času
od rozvoje symptomů iktu do zahájení léčby.
Tato podkupinová analýza mortality i výskytu
symptomatického intrakraniálního krvácení
byla celkově ve shodě jak s výsledky předcho-
zích randomizovaných (The NINDS t-PA Stroke

Study Group 1997a), tak i observačních studií
(Wahlgren et al., 2007) a v obou případech
nebyla nalezena nová riziková podskupina
pacientů.

Při hodnocení závislosti dosažení dobrého
výsledného klinického stavu po 90 dnech (defi-
novaného jako skóre mRS 0–1, respektive skóre
NIHSS 0–1 bod) na vstupní tíži neurologického
deficitu bylo zjištěno, že pozitivní efekt rt-PA
oproti placebo je zachován i v případě pacientů
s nejtěžšími iktu (se vstupním skóre NIHSS ≥ 20
bodů). Tímto byl potvrzen pozitivní efekt rt-PA
u všech pacientů s iktu bez závislosti na jeho
tíži, a to ve shodě s dříve publikovanými daty
(The NINDS t-PA Stroke Study Group 1997b). Při
hodnocení výsledků studie ECASS III je však tře-
ba mít na zřeteli, že z této studie byli vyloučeni
pacienti s nejtěžšími iktu.

Výsledky provedené subanalýzy potvrdi-
ly výsledky studie NINDS s 3hodinovým tera-
peutickým oknem (The National Institute of
Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke
Study Group 1995) a podpořily také výsled-
ky dvou metaanalýz z observačního registru
SITS, předpokládajících přínos rt-PA při jeho
užití v prodlouženém terapeutickém okně
(The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study
Group Investigators, 2004; Wahlgren et al., 2008a;
Wardlaw et al., 2009).

Závěrem lze tedy konstatovat, že na zákla-
dě provedené subanalýzy lze doporučit prove-
dení IVT pomocí rt-PA v rozšířeném časovém
okně do 4,5 hodiny od rozvoje ischemického
iktu u všech pacientů, splňujících kritéria je-
ho podání do 3 hodin, a to přesto, že podání
mezi 3–4,5 hodinami dosud není zahrnuto
v evropských souhrnných údajích o příprav-
ku (SPC). Toto doporučení je v plném souladu
také se současnou platnou verzí doporučení
Evropské iktové organizace 2008–2009 stran ma-
nagementu ischemické cévní mozkové příhody
a tranzitorní ischemické ataky (The European
Stroke Organisation (ESO) Executive Committee
and the ESO Writing Committee 2008; Update

Guidelines January 2009 New Elements), a to
jak v případě prodlouženého časového okna,
tak i v případě možnosti podání rt-PA vybraným
pacientům ve věku do 18 a nad 80 let. Nadále
je však nutno mít na mysli, že čím dříve je rt-PA
podán, tím lepší je šance na zlepšení klinického
stavu pacientů.

Literatura

1. Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, Wardlaw J, Hacke W. Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1095–1102.

2. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of ≥80 versus <80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age Ageing* 2006; 35: 572–580.

3. Fagan SC, Morgenstern LB, Pettit A, Ward RE, Tilley BC, Marler JR, Levine SR, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Frankel M, Brott TG, Walker MD. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Neurology* 1998; 50: 883–890.

4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329.

5. Kent DM, Selker HP, Ruthazer R, Bluhmki E, Hacke W. The stroke-thrombolytic predictive instrument: a predictive instrument for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 2957–2962.

6. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Stroke* 2009; 40: 2438–2441.

7. Levine SR. Smoke without fire: the complex effects of cigarette smoking on thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 183.

8. Ovbiagele B, Saver JL. The smoking–thrombolysis paradox and acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 293–295.

9. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–774.

10. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.

11. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587.

12. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2109–2118.

13. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997; 28: 2119–2125.

14. Update Guidelines January 2009 New Elements. Available from: URL: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Extended_Thrombolysis_KSU.pdf.

15. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD000213.

16. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic

stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275–282.

17. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303–1309.

18. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome re-

sults to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke* 2008; 39: 3316–3322.

**doc. MUDr. Roman
Herzig, Ph.D., FESO**

*Neurologická klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
herzig.roman@seznam.cz*

