



İnme Tedavisi: Güncel Haber ve Gelişmeler *Stroke Treatment: Current News and Developments*

Mehmet Akif Topçuoğlu, Ethem Murat Arsava
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

İnme Tedavisi: Güncel Haber ve Gelişmeler

Bu yılın ilk birkaç ayında, hem akut iskemik ve hemorajik inme tedavisi, hem de ikincil koruma bağlamında birçok önemli çalışma tamamlanmış ve duyurulmuştur. Geniş tartışmaları beraberinde getiren bu çalışmaların belli başlı sonuçları bu makalede ele alınmıştır.

Akut iskemik inme tedavisinde yeni standart nörotrombektomidir.

İstanbul'da düzenlenen "9. Dünya İnme Kongresi" kapsamında 28.10.2014 günü MrClean çalışmasında elde edilen nörotrombektominin etkinliğine dair pozitif sonuçların sunulması ile akut inme tedavisi baştan sona değişmiş oldu. Bu pozitif sonucun duyurulmasını takiben benzer dizayndaki diğer trombektomi çalışmalarında veri toplaması durdurularak, sonuçlar analize tabi tutuldu ve sonuçta aradıklarını bulan nörologlar tamamı olumlu olan sonuçlar (1) ile coşkuya kapıldılar. Şimdilerde ise coşkunun yerini dikkatli bir durum değerlendirilmesine bıraktığı görülmektedir. Çünkü Türkiye dahil birçok ülke bu tedaviyi ekonomik, ülke sathında ve etik olarak uygulayabilme kapasitesine sahip değildir. Dolayısıyla ulusal ölçekte akut inme tedavisi sisteminin (2), yeniden organize edilerek hayata geçirilmesine sıranın gelmiş olduğu düşünülmektedir. Eski yöntemlerin uygulanması artık olanaksızdır. Sunulan sonuçlar yeterince sarsıcıdır, görmezden gelinmesi de mümkün değildir. Söz edilen çalışmaların beşinin meta-analizine dayanarak HERMES grubu bir hastayı iyileştirmek (ki modifiye Rankin skorunu 1 derece indirmek olarak kabul edilmiştir) için nörotrombektomi yapılması gereken inme hastası sayısının sadece 2,6 olduğunu duyurdu (3). Elbette bu tıpta epeyce

nadir görülen çok düşük bir orandır. Ancak nörotrombektominin inmeyi takiben 6-12 saat gibi bir sürede uygulanması, dolayısıyla hastaların "tedavi penceresi" diye adlandırılan bu kısa zaman diliminde tedaviyi uygulayabilme kabiliyeti olan merkezlere getirilebilmesi gerekmektedir. Bu durumda bölgesel düzenleme ve ülkede bir uçtan diğerine yaygınlaştırma şart görünmektedir. İnme sadece metropolitanlarda değil her yerde olmakta ve her ağır inme hastası da ancak bu şekilde tedavi edilebilmektedir. Türkiye intravenöz trombolitik tedavi uygulamasına başlamada Avrupa'da en sona kalan ülkelerden birisi idi. Benzer durumun nörotrombektomide de yaşanmaması ve hastalarımızın, insanımızın menfaati için, herkesin el birliği ve multidisipliner bir yaklaşımla bu bilimsel verinin Türkiye gerçeklerinde hayata geçirilmesi elzemdir. Bu bağlamda en kritik rolü de Türk Nöroloji Derneği'nin üstlenmesi gerektiği açıktır.

Akut iskemik inmede düşük doz intravenöz trombolitik tedavi daha etkili değildir.

ENCHANTED çalışmasında 3,310 hastada inmeyi takip eden 4,5 saat içinde, düşük doz (0,6 mg/kg) intravenöz doku plazminojen aktivatörü (tPA) standart doz (0,9 mg/kg) ile karşılaştırılmıştır (4). Çalışmanın birincil sonlanım ölçütü üçüncü ayda ölüm ve sakatlık oranı olup iki grupta benzer (düşük doz tPA ile %53,2; standart doz ile %51,1) bulunmuştur. Ancak düşük doz ile ölüm oranı daha az iken, sakatlık oranı daha fazla olma eğilimi göstermiştir. Bu çalışma 1,000 hastaya standart doz yerine düşük doz tPA verilirse 19 kişinin ölmekten kurtarılacağı, ancak fazladan 40'ının engelli olacağını işaret etmektedir. Ayrıca major semptomatik intraserebral kanama düşük doz tPA ile daha azdır (%1'e %2,1). Dolayısıyla esas olarak negatif bir çalışma olmakla birlikte bu sonuçlar nörologlar tarafından "düşük doz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 18 06 E-posta: mat@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 26.05.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.06.2016

©Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Bu makale "Creative Commons Atıf-Gayriticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY-NC 4.0)" ile lisanslanmıştır.

tPA daha güvenli” şeklinde yorumlanabilir (5). Buradan kanama riski yüksek olan hastalarda düşük doz tPA uygulaması yapma pratiğine doğru kendiliğinden yönelme olabilir. Sonuçlardan büyülenmeden (4) pratik çıkarsama yapmak için biraz daha veriye gereksinim olduğu ve bu çalışmanın klinik rutini değiştirme gücünden biraz uzak olduğu belirtilmelidir.

Akut iskemik inmede terapötik hipoterminin yararı yoktur.

ICTuS-2 çalışmasının sonuçları geçen şubat ayında Los Angeles'ta yapılan Uluslararası İnme Konferansı'nda sunuldu (6). Bu çalışmada 120 olguda trombolitik tedaviye ekleme veya tek başına “endovasküler” hipoterminin faydası olmadığı gibi mortaliteyi artırdığı (normotermi %8,8 ve hipotermi %15,9) görüldü. Mortalite yükselmesinin nedeni hipotermi grubundaki pnömoni artışı olup (%19'a %10), bu önemli ve önlemesi kolay olmayan bir problem olarak görünmektedir. İnme tedavisinde hipoterminin etkinliği “eksternal” soğutmanın kullanıldığı Eurohyp-1 çalışmasının sonlanmasına kadar açığa çıkmayacaktır (7). Ancak özellikle geniş infarkt ve/veya beyin ödemi olan hastalarda nöroloji yoğun bakım ünitelerinde hipotermi kullanımı küçük ölçekli çalışmaların olumlu sonuçları temelinde devam edecek gibi görünmektedir (8).

Warfarine bağlı serebral kanamalarda bozuk hemostazın düzeltilmesi için faktör konsantrasi taze donmuş plazmadan üstündür.

INCH çalışmasında warfarin alırken intraserebral kanama geçiren hastalarda Uluslararası düzeltme oranı (INR) normalizasyonunu sağlama açısından protrombin kompleks konsantreleri geleneksel taze donmuş plazma uygulamasından daha etkin bulunmuştur. Terapötik pencerede hedef INR değerine zamanında ulaşma (infüzyon başladıktan sonraki 3 saat içinde 1,2'nin altına), taze donmuş plazma ile %9 iken protrombin kompleks konsantrasi ile %77 seviyesine ulaşılmıştır (9). Bu sonucun klinik sonlanım üzerine olan etkisi halen netleşmemiş olmakla birlikte dört-faktör içeren konsantrelerin hızı ve etkinliğine dair INCH verisinin mevcut pratiği etkilememesi düşünülemez.

Antiagregan kullanırken oluşan intraserebral kanamalarda trombosit solüsyonunun faydadan çok zararı vardır.

Antiagregan kullanırken supratentoryal intraserebral kanama geçiren 190 olgunun randomize edildiği PATCH çalışması ilk 6 saat içinde trombosit solüsyonu uygulamasının üçüncü ay sonunda mortaliteyi yaklaşık 2 kat (%95 güven aralığı; 1,18-3,56) artırdığını gösterdi (10). Bu çalışmada aspirin alan 71 hastaya “bir” ve clopidogrel alan 16 hastaya “iki” ünite trombosit verilmesi standart dışı olsa da hastane komplikasyonlarının tedavi grubunda artışı bu olumsuz sonuca asıl etkiyi yapmış gibi görünmektedir. Dolayısıyla halen epeyce yaygın ve görünürde makul bu uygulamanın (antiagregana bağlı kanamaların yaklaşık ¼'inde platelet solüsyonu veriliyor) ilave veri gelene karar terk edilmesi gerekmektedir.

Yeni oral antikoagülanlar için etkin antidotlar geliştirilmiştir.

Son birkaç yılda çok çeşitli yöntemlerle uzun dönem, yüksek çözünürlükte ve gündelik yaşam devam ederken kalp ritminin

monitörize edilebilmesi “nedeni bilinmeyen embolik inme” dahil vasküler riskin yüksek olduğu tüm hasta gruplarında atrial fibrilasyonun daha fazla oranda tespit edilmesine yol açtı (11). Kanama riski daha az olan yeni oral antikoagülanların (YOAK) ve sol atrial apendiküler kapatma gibi çok çeşitli profilaksi yöntemlerinin de benzer zaman diliminde devreye girmesi ile atrial fibrilasyon tanı ve tedavisi son 5 yılda epeyce değişmiş oldu. YOAK grubunda yer alan dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban ülkemizde piyasada bulunmaktadır. Bu ilaçların antidotları olan idarucizumab ve andexanet alfanın da etkinlikleri kısa süre önce duyurulmuş olup YOAK'lara dair yersiz bir tereddütü azaltıcı niteliktedir. İnmede YOAK ve antidotlarının kullanımına dair güvenilir kılavuzlar yayınlanmıştır (12). Nöroloji uzmanlarının bu ilaçları etkin şekilde kullanabilmesi hasta sağlığı açısından kritik önemdedir ve etkin kullanımın ilk aşamasının da iyi bilmek olduğu düşünülmektedir.

İntraserebral kanamalarda akut dönemde sistolik kan basıncını çok fazla düşürmek ekstra yarar sağlamaz.

2013 yılında yayınlanan INTERACT-2 çalışmasında akut dönemde kan basıncı kontrolünün ılımlı derecede de olsa yararlı olduğu gösterilmiş iken, agresif (hızlı ve fazla) derecede kan basıncı düşürülmesinin faydasız olduğu Mayıs 2016'da ATACH-2 çalışması ile duyuruldu. ATACH-2 çalışmasına ilk 4,5 saat içindeki 60 cc'den küçük 1000 intraserebral kanama olgusu dahil edilmiş ve intravenöz nicardipin ile kan basıncı tedavi grubunda 110 mmHg, kontrol grubunda ise kan basıncı değeri 140 mmHg seviyesine indirilerek 24 saat bu aralıklarda tutulmuştur. Hematom genişlemesinde hafif derecede bir azalma sağlasa da daha düşük kan basıncı grubunda kötü prognoz (3. ay modifiye Rankin 4-6) hiç azalmamış, aksine biraz (%1 kadar) yüksek kaldığı görülmüştür. ATACH-2 çalışmasında hastaların %80'inde randomizasyondan önce etkili kan basıncı kontrolünün zaten sağlanmış olması tedavi grupları arasındaki farkı anlamlı derecede etkilemiş olabilir. Ancak verili durumda akut intraserebral kanamalı olguların sistolik kan basıncı değerini ilk 24 saat için INTERACT-2 ve ATACH-2 çalışmalarının sonuçlarını birleştirerek 120-140 mmHg bandında tutmak, daha alt değerlere indirmemek makul görünmektedir.

Karotis arter revaskülarizasyonunda yeni standartlara ihtiyaç vardır.

Servikal karotis arter stenozunda özellikle düşük risk gruplarında medikal tedaviye revaskülarizasyonun (stentleme veya endarterektomi) eklenmesinin yeri önemli bir tartışma konusu olmaya devam ediyor (13). Anti-aterosklerotik medikal tedavi titiz kan basıncı, kan şekeri ve dislipidemi tedavisi ile antiagregan kullanımını içermektedir. En önemli unsur ise yine yaşam tarzına dair olup sigara içilmemesi, yeterli fizik aktivite ve diyet/kilo vermeyi kapsamaktadır. Bu yaklaşım özel klinik ve biyokimyasal hedeflerin tutturulmasını gerektirdiğinden zaman alıcıdır. Ancak unutulmamalı ki hali hazırda asemptomatik ileri dereceli karotis stenozunda revaskülarizasyonun etkisini test eden CREST-2 çalışmasında, sistolik kan basıncı ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü dahil monitörize hedeflere ulaşmadan sorumlu olanlar nörologlardır. Demek oluyor ki nörolog kendi hastasının vasküler hastalıklarını takip ve tedavi etmelidir. Bu kapsamda dikkati çeken bir gelişme, son dönemde yayınlanan ACT-I çalışmasında asemptomatik karotis stenozu olgularında stentleme ve endarterektomi arasında fark gözükmemesi oldu (2).

Önemlisi, peri-prosedürel inme ve ölüm riskinin %3'ün altına ve beş yıl inmesiz yaşam şansının %90'ın üzerine getirilmiş olması, güncelde kabul edilen eşik değerlerinin gözden geçirilmesi gereksinimini işaret ediyor.

İnme profilaksisinde ticagrelor daha etkili değildir.

Trombosit adenozin difosfat reseptörü 'P2Y12' antagonistlerinden ticlopidin ve clopidogrel inme sekonder profilaksisinde yıllardır başarı ile kullanılmaktadır. Bu grubun daha yeni ve nükleozid analogu olması açısından farklı bir üyesi olan ticagrelor ülkemizden de katılım olan SOCRATES çalışmasında 13,199 non-kardiyoembolik inme veya yüksek riskli geçici iskemik atak olgusunda 3 ay içindeki inme, kalp krizi ve ölümü engelleme açısından aspirin ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta ilk 24 saat içinde 180 mg yüklemeyi takiben 2x90 mg dozunda verilen ticagrelor, 300 mg yüklemeye ardından 100 mg/gün devam edilen aspirine benzer bir perspektif ortaya koymuştur (14). Ticagrelor alanlarda iskemik inme oranı %5,8 iken aspirin grubunda %6,7'dir. Ticagrelor aspirine benzer ve sayısal olarak biraz daha az kanamaya yol açmıştır. Major kanama ticagrelor ile %0,5 ve aspirin ile %0,6 oranında görülmüş iken intraserebral kanama sırası ile %0,2 ve %0,3, mortal kanama ise her iki ilaç ile %0,1 olarak tespit edilmiştir. Planlı alt grup analizinde 65 yaşından genç, minör (Ulusal Sağlık Enstitüsü inme skoru 3 veya daha az) veya aspirin almakta iken gelişen inmelerde ticagrelor ilk 12 saatte kullanılırsa daha etkili olabileceği saptanmıştır. Ancak çalışma bu grupları ayrıca test etme gücünde değildir ve bu hipotezlerin gelecek çalışmalara konu olması düşünülebilir. Klinik pratikte aspirin almakta iken inme geçirilmesi halinde klopidogrel gibi klasik thienopiridinlere geçilmesi sık bir uygulamadır. Bu bağlamda bir thienopiridin olmamasına karşın benzer mekanizma üzerinden etki eden ticagrelor destekleyici bir veri üretmiş olmaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

- Bektas H, Cabalar M, Topcuoglu MA, Arsava EM. Akut İskemik İnmede Endovasküler Tedavi: Son Bir Yılda Ne Değişti? Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2016;22:1-8.
- Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, Wechsler L, Jaff MR, Gray W, Investigators AI. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. N Engl J Med 2016;374:1011-1020.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Davalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millan M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Roman LS, Ribo M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG, collaborators H. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016;387:1723-1731.
- Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Broderick JP, Chen X, Chen G, Sharma VK, Kim JS, Thang NH, Cao Y, Parsons MW, Levi C, Huang Y, Olavarria VV, Demchuk AM, Bath PM, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Ricci S, Roffe C, Pandian J, Billor L, Woodward M, Li Q, Wang X, Wang J, Chalmers J, Investigators E, Coordinators. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2016;374:2313-2323.
- Sila C. Finding the Right t-PA Dose for Asians with Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2016;374:2389-2390.
- Lyden P, Hemmen T, Rapp K, Ernstrom K, Agarwal S, Concha M, Hussain S, Dugan G, Raman R, Grotta J. ICTUS-2 Final Results Program and abstracts of the American Heart Association/American Stroke Association International Stroke Conference 2016; February 17-19, 2016; Los Angeles, California Abstract LB4. 2016 https://professional.heart.org/icc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_481852.pdf (13-5-2016'da ulasildi) (2016).
- van der Worp HB, Macleod MR, Bath PM, Demotes J, Durand-Zaleski I, Gebhardt B, Gluud C, Kollmar R, Krieger DW, Lees KR, Molina C, Montaner J, Roine RO, Petersson J, Staykov D, Szabo I, Wardlaw JM, Schwab S, Euro HYPi. EuroHYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke. Int J Stroke 2014;9:642-645.
- Su Y, Fan L, Zhang Y, Zhang Y, Ye H, Gao D, Chen W, Liu G. Improved Neurological Outcome With Mild Hypothermia in Surviving Patients With Massive Cerebral Hemispheric Infarction. Stroke 2016;47:457-463.
- Steiner T, Poli S, Griebel M, Husing J, Hajda J, Freiberger A, Bendszus M, Bosel J, Christensen H, Dohmen C, Hennerici M, Kollmer J, Stetefeld H, Wartenberg KE, Weimar C, Hacke W, Veltkamp R. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. Lancet Neurol 2016;15:566-573.
- Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, Majoie CB, Beenen LF, Marquering HA, Vermeulen M, Nederkoorn PJ, de Haan RJ, Roos YB, Investigators P. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016;387:2605-2613.
- Albers GW, Bernstein RA, Brachmann J, Camm J, Easton JD, Fromm P, Goto S, Granger CB, Hohnloser SH, Hylek E, Jaffer AK, Krieger DW, Passman R, Pines JM, Reed SD, Rothwell PM, Kowey PR. Heart Rhythm Monitoring Strategies for Cryptogenic Stroke: 2015 Diagnostics and Monitoring Stroke Focus Group Report. J Am Heart Assoc 2016;5:e002944.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015;17:1467-1507.
- Chaturvedi S, Sacco RL. Are the Current Risks of Asymptomatic Carotid Stenosis Exaggerated?: Further Evidence Supporting the CREST 2 Trial. JAMA Neurol 2015;72:1233-1234.
- Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS, Committee SS, Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016;375:35-43.