

ANGIO UPDATE 2024

15. und 16. März

Schlaganfall

Matthias Sitzer, Herford

Interessenkonflikte

Forschungsunterstützung:

Öffentlich: DFG, Land NRW, British Heart Foundation, JWGoethe Universität, Innovationsausschuss des GBA

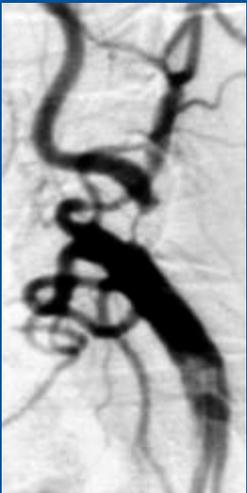
Privat: AstraZeneca, Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Pfizer, Roche Diagnostics

Vortragstätigkeit: Boehringer Ingelheim, Sanofi, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Lilly

Beratertätigkeit: keine

Patente: Europäisches Patent (Nr. 04 765 563.4)
U.S. Patent (No. 14/711,228)

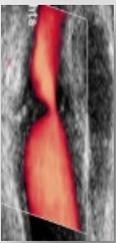
Optimale Therapie einer asymptomatischen, extrakraniellen A.carotis interna-Stenose – neurologische Sicht



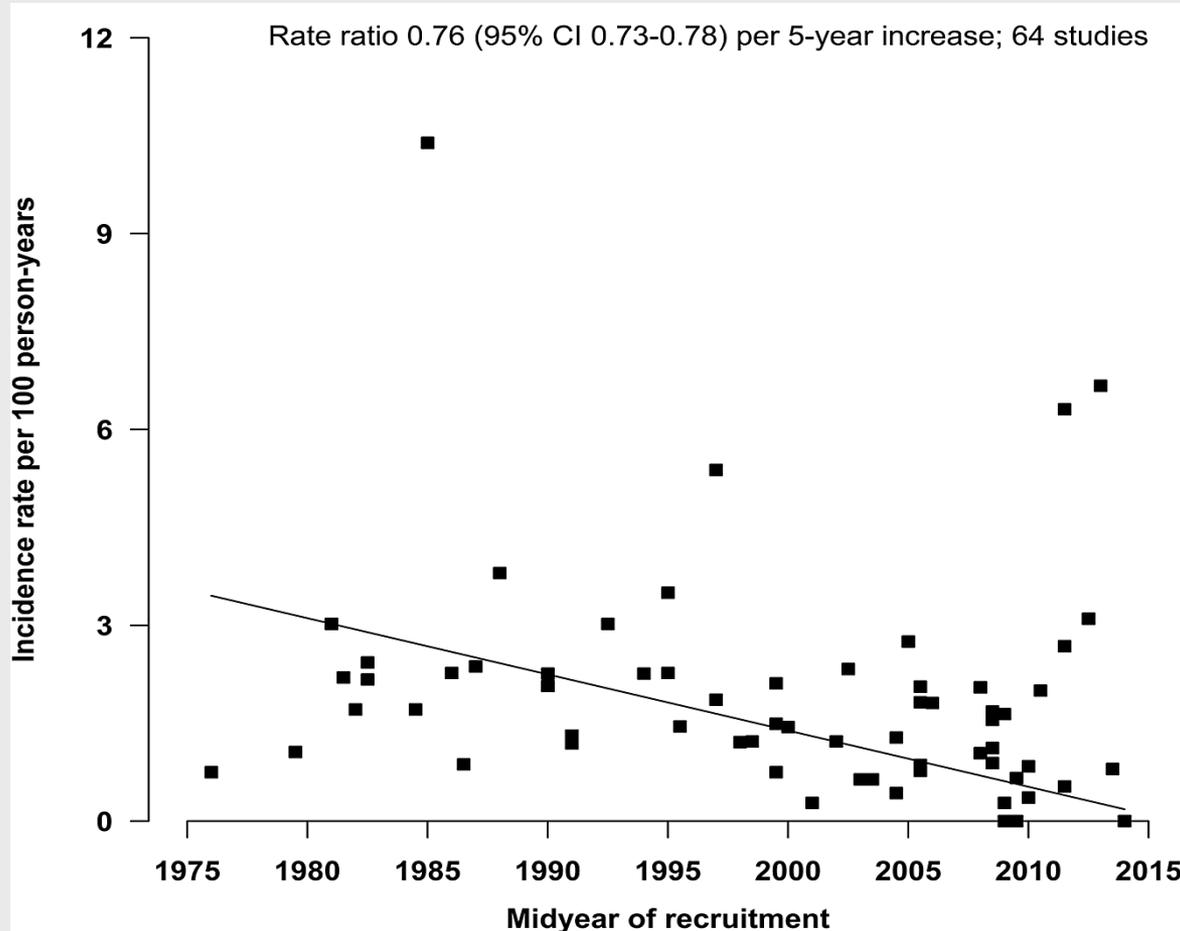
Quelle: M. Sitzer

Ipsilaterales Schlaganfallrisiko unter BMT- zeitliche Trends

Poorthuis *et al.* Stroke 2023;54:1735-1749.



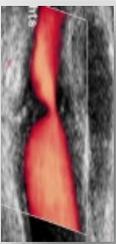
Quelle: M. Sitzer



- **Reduktion der Inzidenz um 24% alle 5 Jahre**
- **Aktuelle Inzidenz $\approx 1 / 100$ Pat-Jahre**
- **<70% Stenose 0,54 / 100 Pat-Jahre**
- **$\geq 70%$ Stenose 1,2 / 100 Pat-Jahre**
- **SPACE-2 Studie 3,1% / 5 Jahre**

Optimale Therapie asymptomatische ACI-Steinose (>60%)

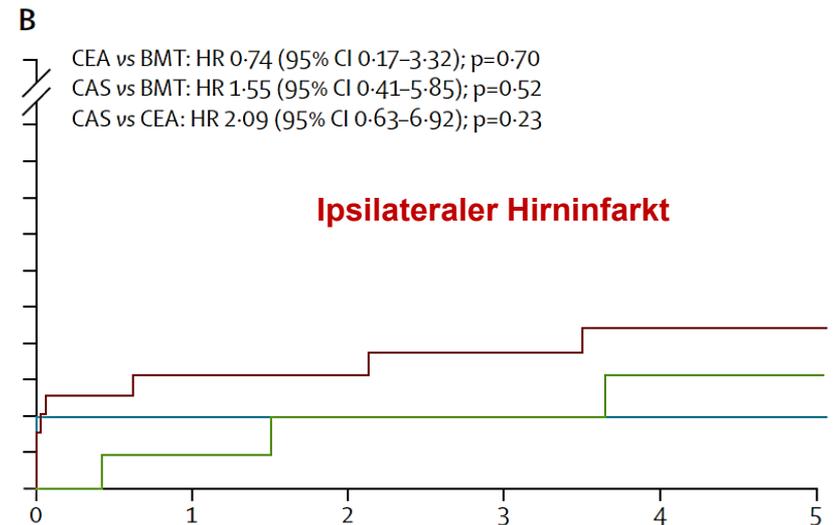
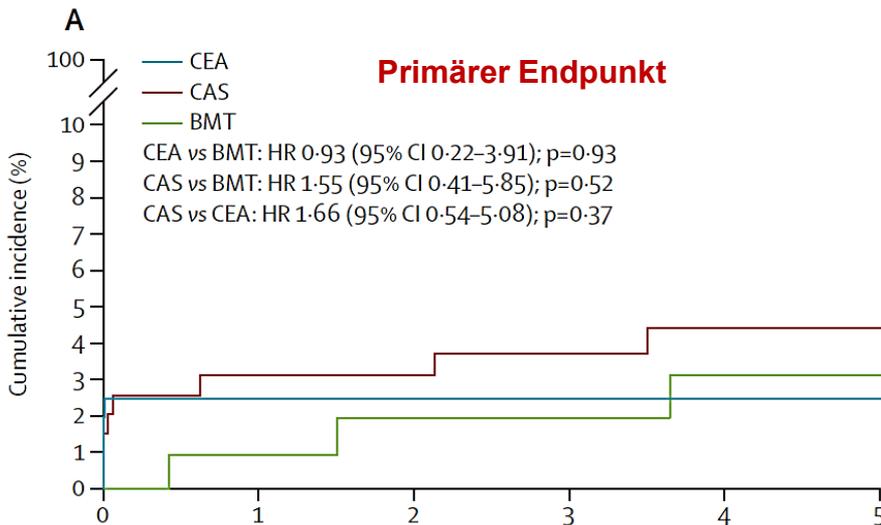
Reiff *et al.* Lancet Neurol 2022;21:877-888.



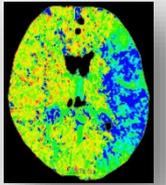
Quelle: M. Sitzer

	CEA (n=203)	CAS (n=197)	BMT (n=113)	p value*
Primary endpoint event**	5 (2.5% [1.0-5.8])	8 (4.4% [2.2-8.6])	3 (3.1% [1.0-9.4])	0.62
Secondary outcome events				
Ipsilateral ischaemic stroke	4 (2.0% [0.7-5.2])	8 (4.4% [2.2-8.6])	3 (3.1% [1.0-9.4])	0.45

** any stroke or death within 30 days or any ipsilateral ischaemic stroke within 5 years



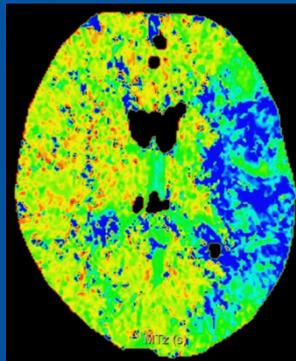
Fazit für Klinik und Praxis



Quelle: M. Sitzer

- Eine asymptotische ACI-Stenose hat unter BMT ein niedriges **ipsilaterales Schlaganfallrisiko** pro Jahr ($< 1\%$)
- In den vergangenen 40 Jahren durchschnittliche **Risikoreduktion** von 24% alle 5 Jahre
- Keine aktuell verfügbare **Therapie** ist eindeutig überlegen
- Bislang keine RCTs für **Subgruppen** mit höherem Risiko (z.B. $\geq 80\%$ Stenosegrad, asymptotische Infarkte in der Bildgebung, echoarme Plaquetextur)

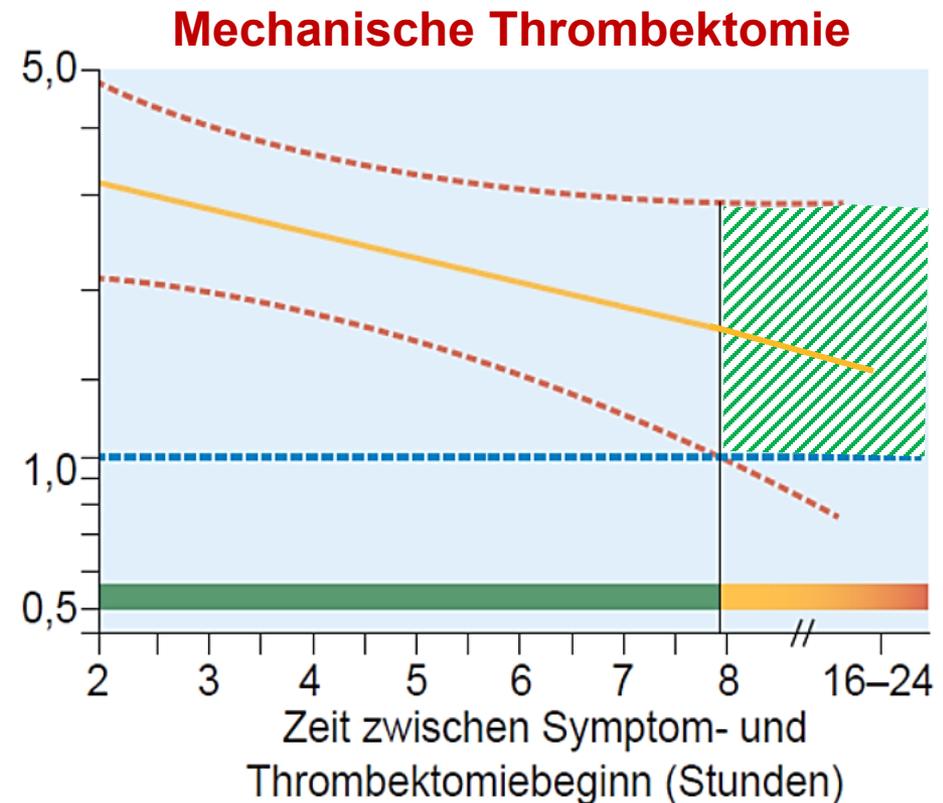
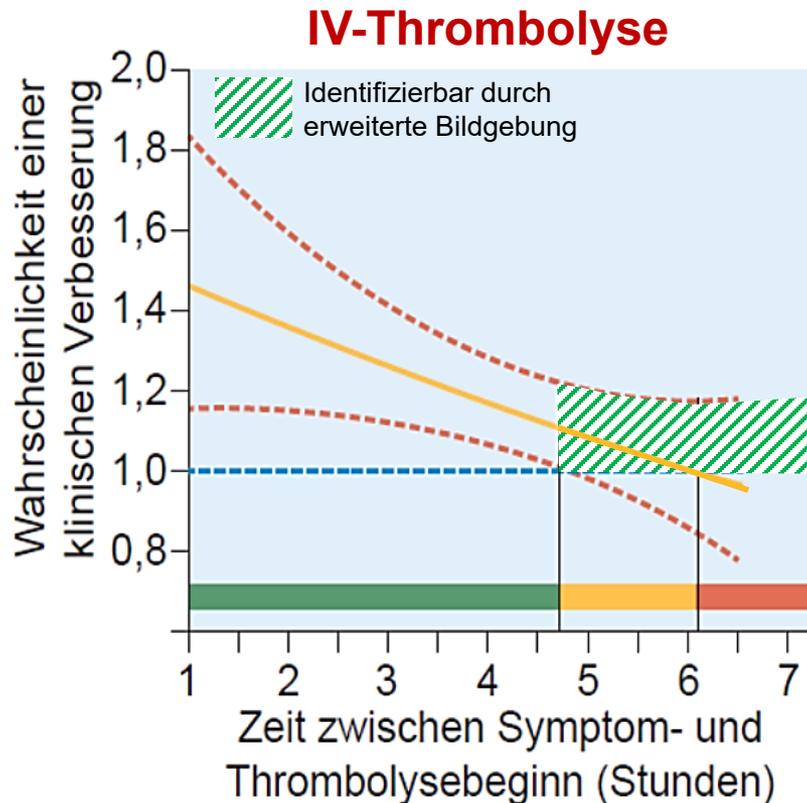
Therapie des akuten Hirnininfarktes



Quelle: M. Sitzer

State of the Art

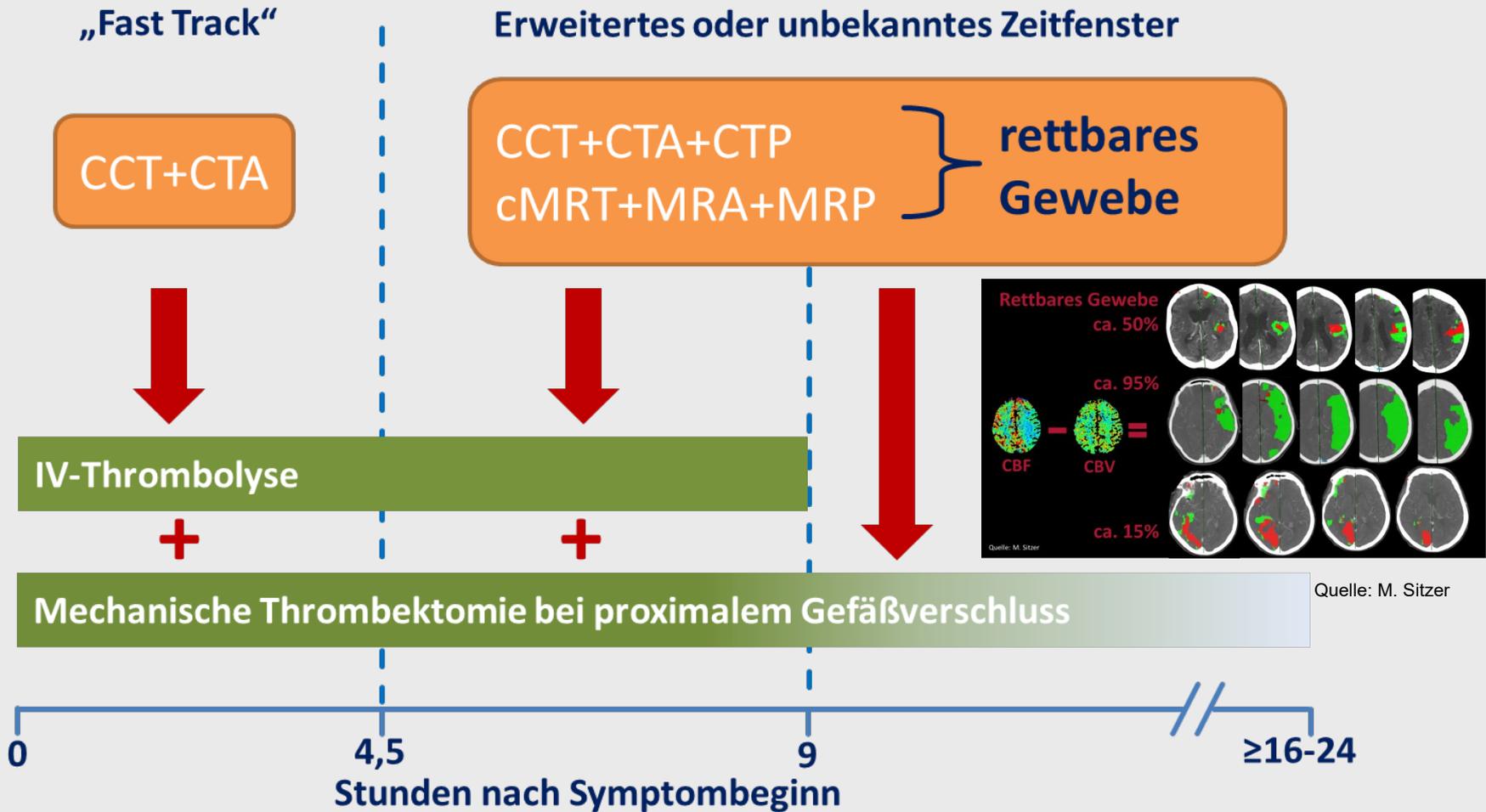
Effektivität-Zeit-Diagramm



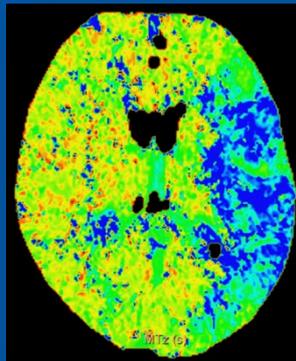
Sitzer, Steinmetz. Neurologie hoch2, Elsevier Verlag;
 modifiziert nach Lees RL et al. Stroke 2016;47:2.373-2.379 und Saver JL et al. JAMA. 2016;316:1.279-1.288

State of the Art

Bildgebungs- und Therapie-Algorithmus



Tenekteplase vs. Alteplase Wachablösung ?

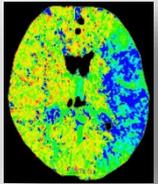


Quelle: M. Sitzer

Tenekteplase

Pharmakologische Eigenschaften & Dosis

Tsivgoulis *et al.* Lancet Neurol 2023;22:418-429. Logallo *et al.* Lancet Neurol 2017;16:781-788.
Li *et al.* Stroke Vasc Neurol 2022;7:47-53. Menon *et al.* Lancet 2022;400:161-169.



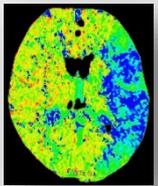
Quelle: M. Sitzer

- **Modifikation der Alteplase, ebenfalls rekombinant hergestellter Gewebsplasminogenaktivator**
- **höhere Fibrinaffinität**
- **schnellerer Wirkeintritt und längere Halbwertszeit**
- **Geringere Inhibition durch Plasminogenaktivator-Inhibitor-1**
- **Bolusapplikation über 5-10 Sekunden**
- **Dosierungen: 0,1-0,4 mg /kg KG ; höhere Blutungsrate unter höherer Dosis; Nicht-Unterlegenheit gegenüber Alteplase von 0,25 mg / kg KG bis maximal 25 mg**

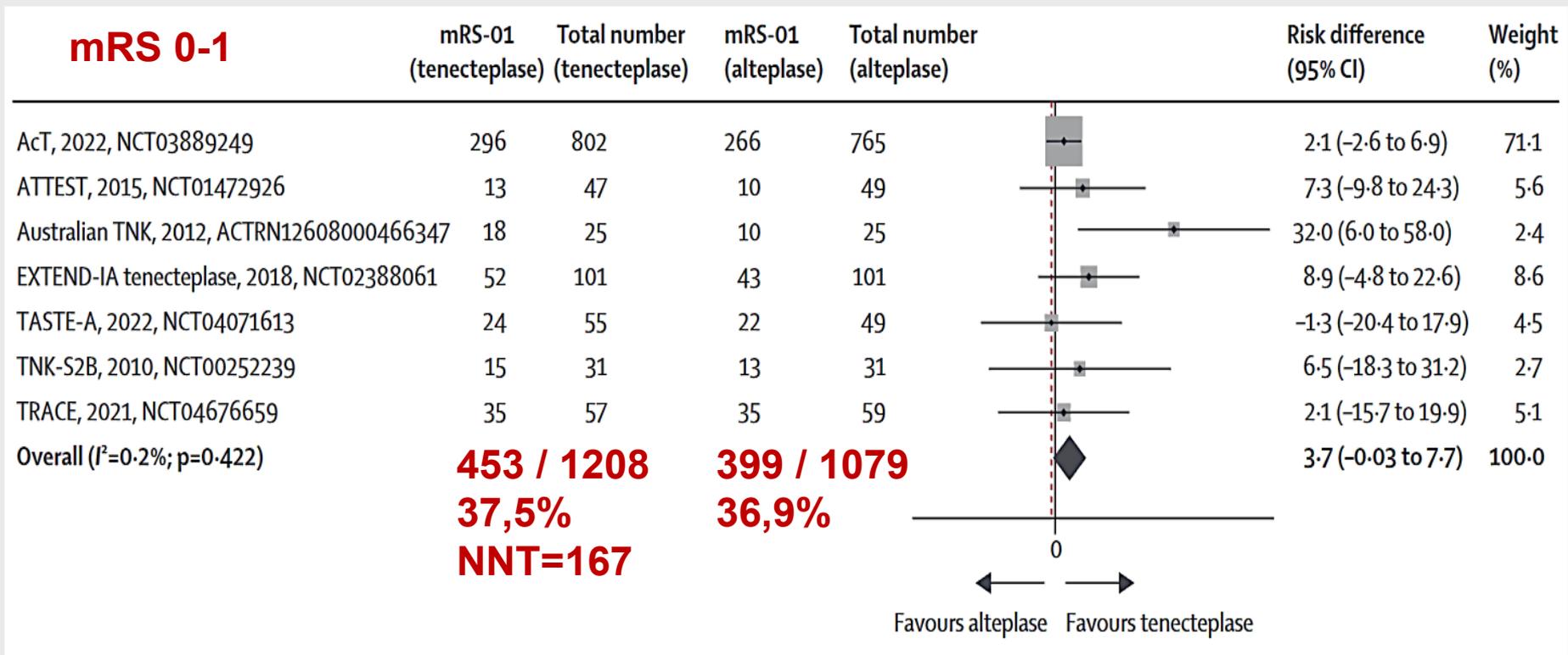
Tenecteplase (<6h)

Exzellente funktionelle Erholung nach 90 Tagen

Tsivgoulis *et al.* Lancet Neurol 2023;22:418-429.



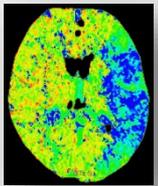
Quelle: M. Sitzer



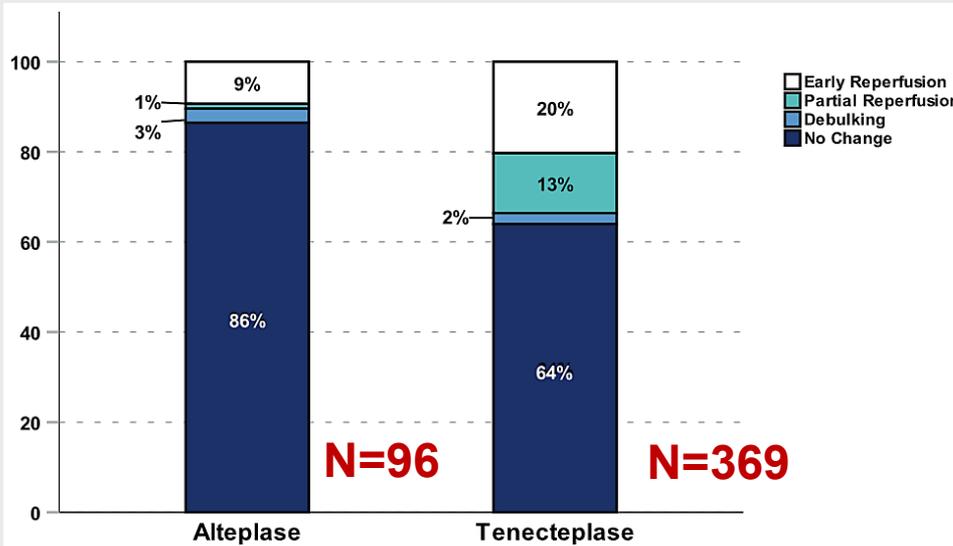
Tenecteplase

Frühe Rekanalisation I (RCTs) (TICI-Score 2b-3)

Yogendrakumar *et al.* Stroke 2023;54:706-714.



Quelle: M. Sitzer

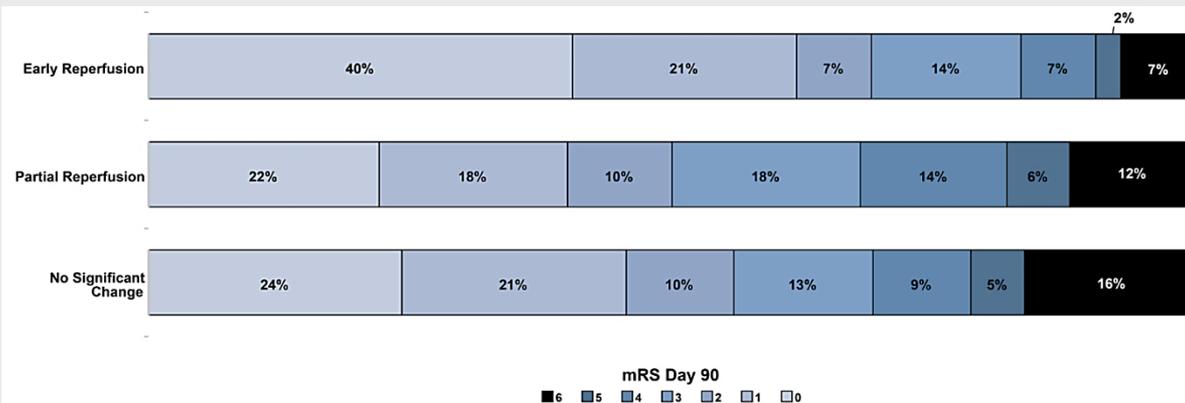


OR_{adj} 2,18; 95%-KI 1,03-4,63

MCA/M1_{prox}
OR_{adj} 2,09; 95%-KI 0,62-7,02

MCA/M1_{dist}+M2
OR_{adj} 3,73; 95%-KI 1,25-11,11

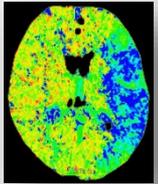
Geringe Thrombuslast
OR_{adj} 3,93; 95%-KI 1,5-10,33



Kein Effekt bei weit proximal gelegenen Verschlüssen (ICA, C7)

Gepoolte Datenanalyse:
EXTEND-IA TNK +
EXTEND-IA TNK Part 2

Early Recanalization Among Patients Undergoing Bridging Therapy With Tenecteplase Or Alteplase



Quelle: M. Sitzer

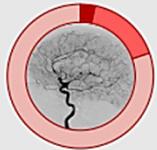
Pooled analysis of two French multicenter registries (13 centers)
Anterior circulation stroke with large vessel occlusion intended for bridging therapy

Tenecteplase Cohort (TETRIS)
n = 787

Alteplase Cohort (PREDICT)
n = 1087

Propensity score using overlap of weights
Exact imbalance between all patient characteristics

EARLY RECANALISATION (ER)



19.8%

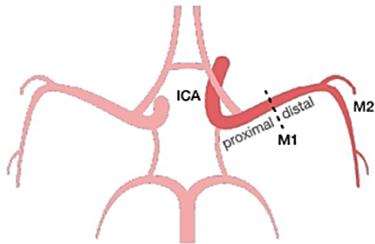
mTICI 2b/3
OR 1.09 [0.83-1.44]; $p=0.52$



18.5%

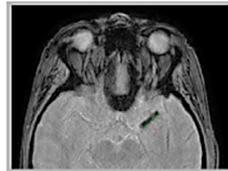
Evaluation of the influence of known ER predictors

Site of occlusion



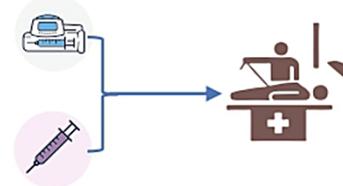
No differential effect
 $P_{interaction}=0.80$

Thrombus length (SVS)



Differential effect
 $P_{interaction}=0.003$
SVS ≥ 10 mm
OR 2.43 [1.02-5.81], $P=0.04$

Time from IVT to ER_{eval}



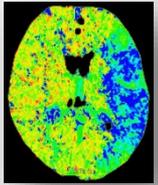
No differential effect
 $P_{interaction}=0.40$

Tenekteplase Frühe Rekanalisation II (Fallserie) (TICI-Score 2b-3)

Checkouri *et al.*
Stroke 2023;54
2491-2499.

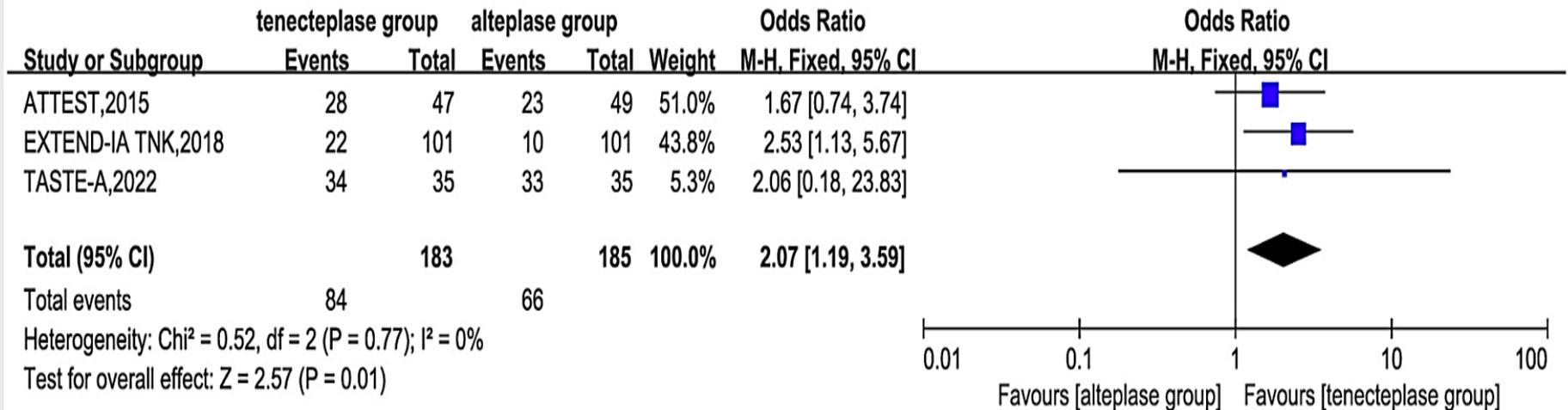
Tenecteplase

Frühe Rekanalisation III (RCTs Metaanalyse) (TICI-Score 2b-3)



Quelle: M. Sitzer

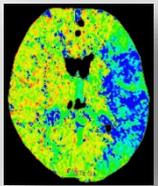
Wang *et al.* J Neurol Sci 2024;458:122912.



Tenekteplase

Sicherheitsendpunkte, ICB + Mortalität

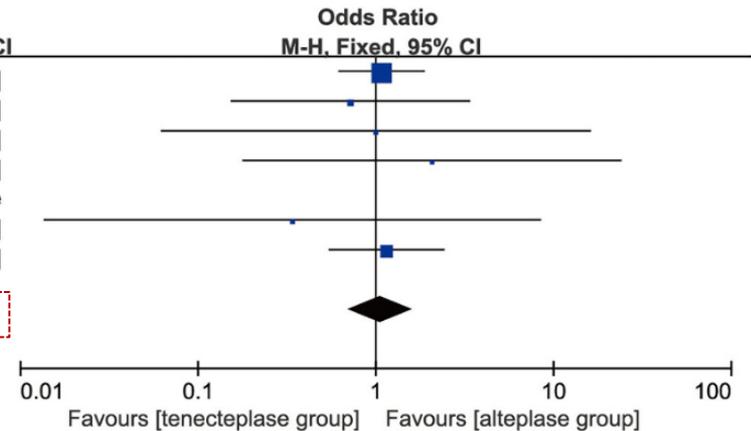
Wang *et al.* J Neurol Sci 2024;458:122912.



Quelle: M. Sitzer

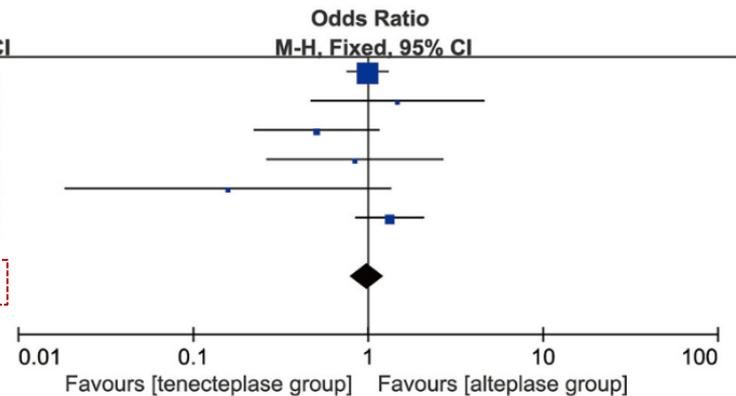
Intrazerebrale Blutung

Study or Subgroup	tenecteplase group		alteplase group		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ACT,2022	27	800	24	763	54.3%	1.08 [0.61, 1.88]
ATTEST,2015	3	52	4	51	8.7%	0.72 [0.15, 3.39]
EXTEND-IA TNK,2018	1	101	1	101	2.3%	1.00 [0.06, 16.21]
Haley,2010	2	31	1	31	2.1%	2.07 [0.18, 24.07]
TASTE-A,2022	0	55	0	49		Not estimable
TRACE,2021	0	57	1	59	3.3%	0.34 [0.01, 8.50]
TRACE-2,2023	15	711	13	706	29.2%	1.15 [0.54, 2.43]
Total (95% CI)		1807		1760	100.0%	1.06 [0.70, 1.60]
Total events	48		44			
Heterogeneity: Chi ² = 1.05, df = 5 (P = 0.96); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)						



Mortalität

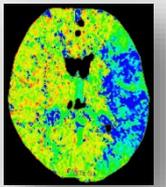
Study or Subgroup	tenecteplase group		alteplase group		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ACT,2022	122	796	117	758	60.6%	0.99 [0.75, 1.31]
ATTEST,2015	8	47	6	49	2.9%	1.47 [0.47, 4.61]
EXTEND-IA TNK,2018	10	101	18	101	9.7%	0.51 [0.22, 1.16]
Haley,2010	7	31	8	31	3.7%	0.84 [0.26, 2.69]
TRACE,2021	1	57	6	59	3.5%	0.16 [0.02, 1.35]
TRACE-2,2023	46	711	35	706	19.6%	1.33 [0.84, 2.09]
Total (95% CI)		1743		1704	100.0%	0.99 [0.80, 1.23]
Total events	194		190			
Heterogeneity: Chi ² = 7.46, df = 5 (P = 0.19); I ² = 33%						
Test for overall effect: Z = 0.09 (P = 0.93)						



Tenecteplase

Wake up-Stroke (TNK 0,25 mg/kg, max. 25mg)

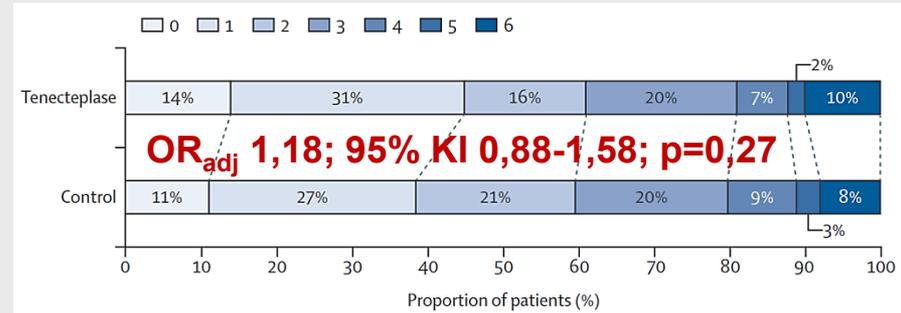
Roaldsen *et al.* Lancet Neurol 2023;22:117-126.



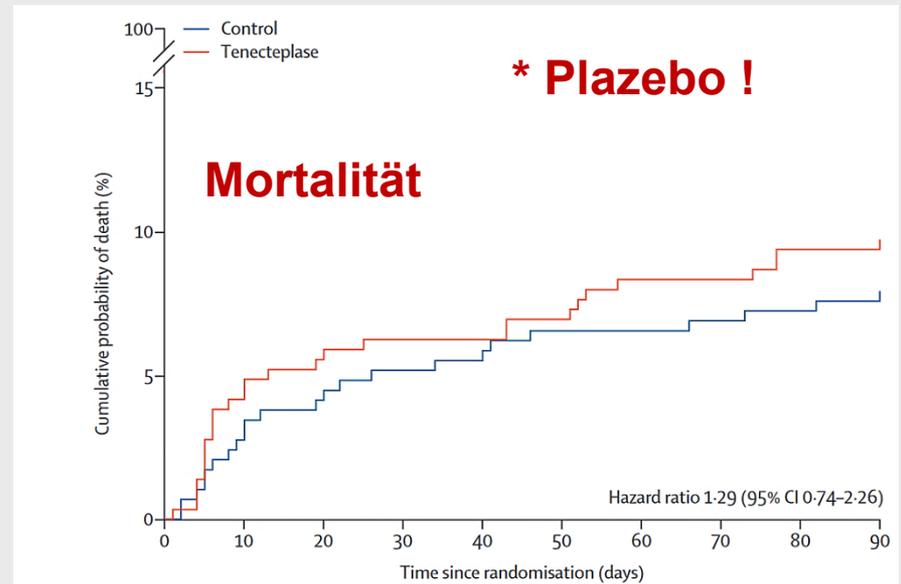
Quelle: M. Sitzer

Einschlußkriterien (TWIST):

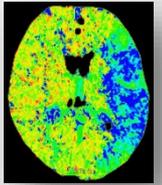
- NIHSS ≥ 3 Punkte
- Nativ-CCT: \emptyset ICB, ASPECT ≥ 6
- Therapiebeginn $< 4,5$ Std. nach Erwachen



	Tenecteplase group (n=288)	Control group* (n=290)
(Continued from previous column)		
Large vessel occlusion*†	69/231 (30%)	83/226 (37%)
Endovascular treatment	18 (6%)	42 (14%)
Time from last known to be well to random assignment, min	652 (553-774)	653 (524-755)
Time from wake-up to hospital admission, min	112 (75-160)	110 (80-150)
Time from wake-up to random assignment, min	173 (126-217)	175 (126-220)
Time from hospital arrival to start of thrombolysis, min	56.0 (43.0-80.0)	NA



Fazit für Klinik und Praxis

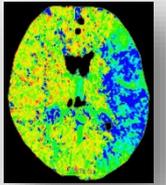


Quelle: M. Sitzer

- Tenekteplase (TNK) ist der Alteplase in Bezug auf Effektivität und Sicherheit innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn **nicht** unterlegen
- Empfohlene Dosis in Zukunft wahrscheinlich **0,25mg/kg KG**, max. 25 mg als Bolus über 5-10 Sekunden
- TNK hat möglicherweise pharmakodynamische Vorteile
 - höhere Rate **früher Rekanalisation** bei prox. Verschuß
 - evtl. Vorteile bei der Anwendung in **Mobilen-SUs** (s. Manuskript)
- Erweiterung der Indikation zur iv-Thrombolyse (z.B. Wake up-Stroke **ohne** komplexe Bildgebung) mit TNK bislang nicht zu erreichen
- Es fehlen noch Daten zum erweiterten Zeitfenster **>6 Stunden**

State of the Art

IV-Thrombolyse bei bestehender OAK ?



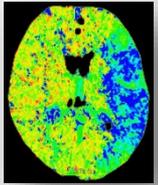
Quelle: M. Sitzer

- **Bestehende orale Antikoagulation traditionell Kontraindikation gegen eine IV-Thrombolyse**
- **Ausnahmen:**
 - **VKA: INR <1,8**
 - **Dabigatran: Antagonisierung mit Idarucizumab**
- **Alle anderen Fälle ?**

Alteplase/Tenekteplase

iv-Thrombolyse bei DOAK-Therapie I

Meinel *et al.* JAMA Neurol 2023;80:233-243.



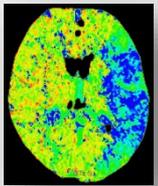
Quelle: M. Sitzer

- Retrospektive Kohortenstudie: IV-Thrombolyse
- DOAK-Einnahme <48 Std. oder keine (!)
- primärer Endpunkt: symptomatische intrakranielle Blutung <36 Std. nach IV-Thrombolyse

Characteristic	Total, No.	No. (%)			P value
		All patients (N = 33 207)	Controls (n = 32 375)	Patients with recent ingestion of DOACs (n = 832)	
Age, median (IQR), y	33 198	73 (62-80)	72 (62-80)	79 (71-85)	<.001
Type of anticoagulation used					
Dabigatran		0	0	342 (41)	
Rivaroxaban		0	0	258 (31)	<.001
Apixaban		0	0	163 (20)	
Edoxaban	33 207	0	0	68 (8)	
DOAC, not specified which agent		0	0	1 (<1)	
Vitamin K antagonists		0	689 (2.1)	0	

Alteplase/Tenecteplase iv-Thrombolyse bei DOAK-Therapie II

Meinel *et al.* JAMA Neurol 2023;80:233-243.



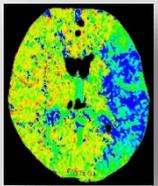
Quelle: M. Sitzer

Outcome	Controls (n = 32 035)	All patients with recent ingestion of DOACs (n = 832)	DOAC plasma levels measured (n = 225)	Idarucizumab (n = 252)	Neither known levels nor idarucizumab (n = 355)
Primary outcome					
Symptomatic intracranial hemorrhage within 36 h, % (95% CI)	4.1 (3.9-4.4)	2.5 (1.6-3.8)	3.1 (1.3-6.3)	1.2 (0.2-3.4)	3.1 (1.6-5.5)
Unadjusted OR (95% CI)	NA	0.62 (0.40-0.96)	0.66 (0.31-1.40)	0.30 (0.09-0.92)	0.84 (0.46-1.53)
P value	NA	.03	.28	.04	.56
Adjusted OR (95% CI)	NA	0.57 (0.36-0.92)	0.56 (0.26-1.21)	0.36 (0.09-1.48)	0.66 (0.35-1.25)
P value	NA	.02	.14	.16	.20

Subgroup	Total, No.	Association of DOAC intake with sICH <36 h, adjusted OR (95% CI)	P value
Documented DOAC plasma levels >100 ng/mL or proven ingestion <12 h before IVT			
Yes	252	0.57 (0.23-1.42)	.23
No	580	0.57 (0.33-0.98)	.04

Alteplase/Tenecteplase iv-Thrombolyse bei DOAK-Therapie III

Liang *et al.* J Neurol 2023;270:4192-4200.

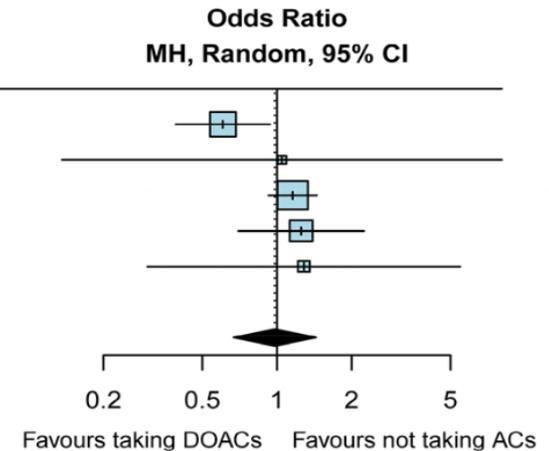


Quelle: M. Sitzer

unadjusted

Study	Taking DOACs		Not taking ACs		Weight	Odds Ratio MH, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Meinel et al. 2023	21	832	1314	32035	28.7%	0.61 [0.39; 0.94]
Okada et al. 2022	1	40	18	753	3.3%	1.05 [0.14; 8.05]
Kam et al. 2022	81	2207	5129	160831	39.8%	1.16 [0.92; 1.45]
Xian et al. 2017	12	251	1587	41136	22.2%	1.25 [0.70; 2.24]
Matute et al. 2012	2	70	31	1384	6.0%	1.28 [0.30; 5.48]
Total (95% CI)		3400	236139		100.0%	0.98 [0.67; 1.44]

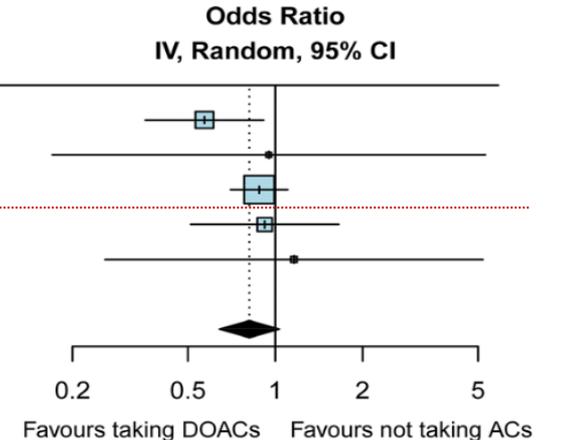
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.0822$; $\chi^2 = 7.23$, $df = 4$ ($P = 0.12$); $I^2 = 45\%$
 Test for overall effect: $Z = -0.10$ ($P = 0.92$)



adjusted

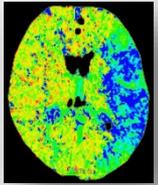
Study	logOR	SE	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
Meinel et al. 2023	-0.5621	0.2394	21.3%	0.57 [0.36; 0.91]
Okada et al. 2022	-0.0513	0.8765	1.9%	0.95 [0.17; 5.29]
Kam et al. 2022	-0.1278	0.1153	59.9%	0.88 [0.70; 1.10]
Xian et al. 2017	-0.0834	0.2995	14.4%	0.92 [0.51; 1.65]
Matute et al. 2012	0.1484	0.7647	2.4%	1.16 [0.26; 5.19]
Total (95% CI)			100.0%	0.81 [0.64; 1.03]

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.0110$; $\chi^2 = 3.06$, $df = 4$ ($P = 0.55$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = -1.71$ ($P = 0.09$)



Symptomatische intrakranielle Blutung

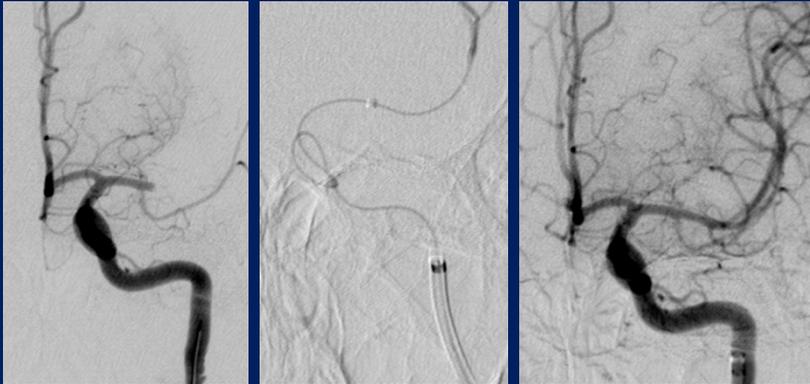
Fazit für Klinik und Praxis



Quelle: M. Sitzer

- Akute Schlaganfallpatienten mit DOAC **unterscheiden** sich in vielen Aspekten von Patienten ohne DOAC (VHFL, Alter, Komorbiditäten, Schweregrad des Schlaganfalls)
- Retrospektive Fallserien suggerieren eine **nicht-erhöhte, adjustierte Rate** symptomatischer, **intrakranieller Blutungen** bei DOAC-Patienten, die intravenös lysiert werden
- Retrospektive Fallserien suggerieren sogar ein besseres **funktionelles Outcome** bei DOAC-Patienten nach Thrombolyse (nicht dargestellt)
- RCTs fehlen, bislang **keine** LL-Empfehlung

Mechanische Thrombektomie

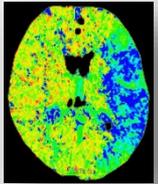


Quelle: M. Sitzer

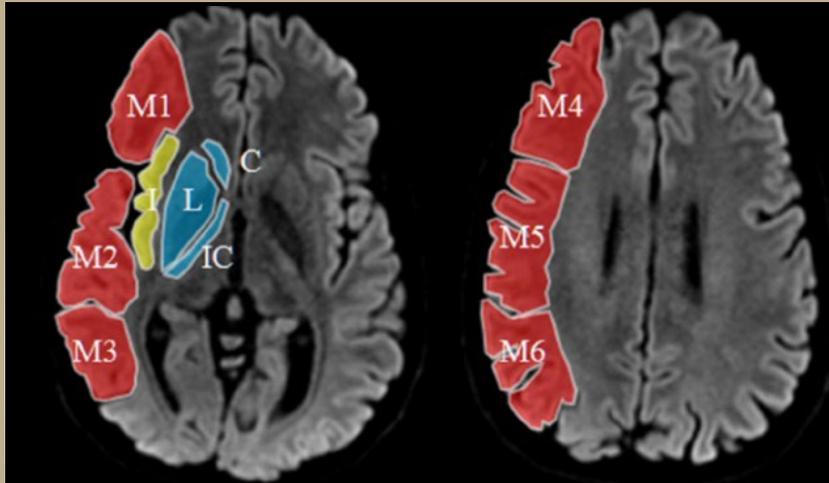
- bereits demarkierter, größerer Infarkt (ASPECT 3-5)
- Basilarisverschluss
- optimales TAH-Konzept bei gleichzeitiger Stentimplantation

ASPECT-Score

Lassalle *et al.* Stroke 2016;47:2553-2558.



Quelle: M. Sitzer

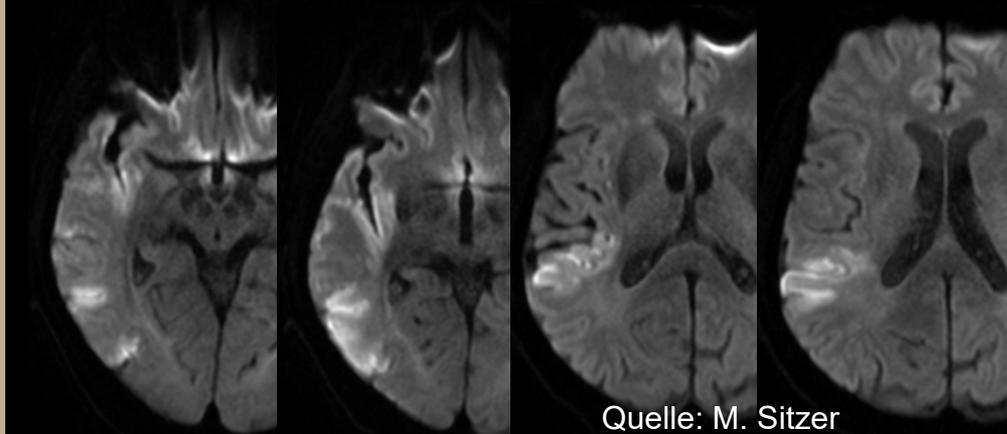


Lassalle *et al.* Stroke 2016;47:2553-2558.



Quelle: M. Sitzer

ASPECT 8/10



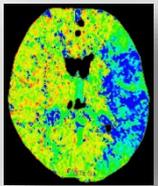
Quelle: M. Sitzer



ASPECT 5/10

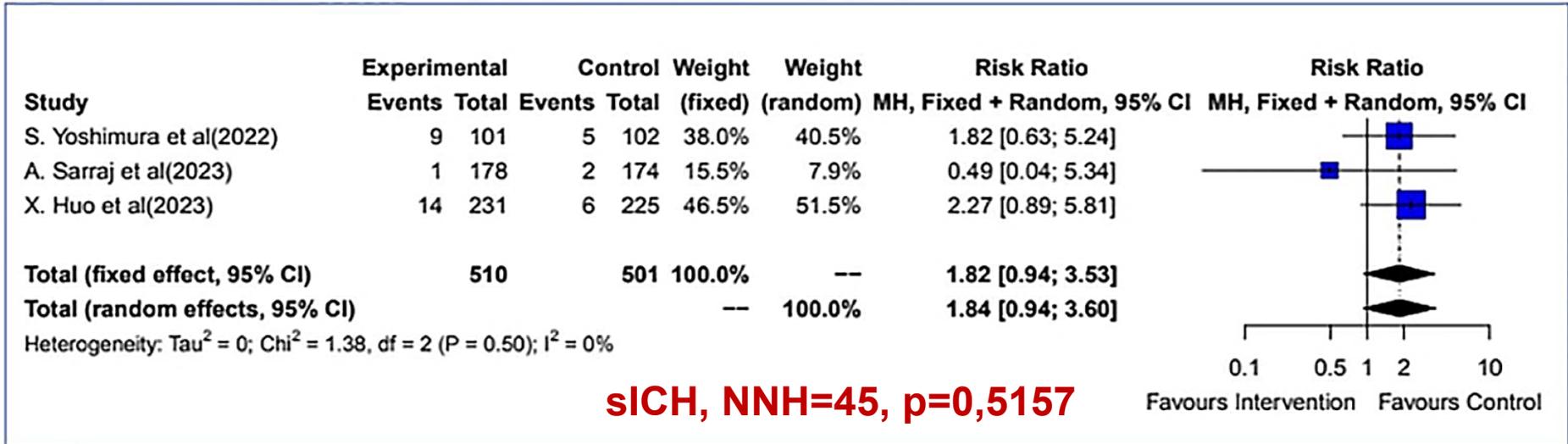
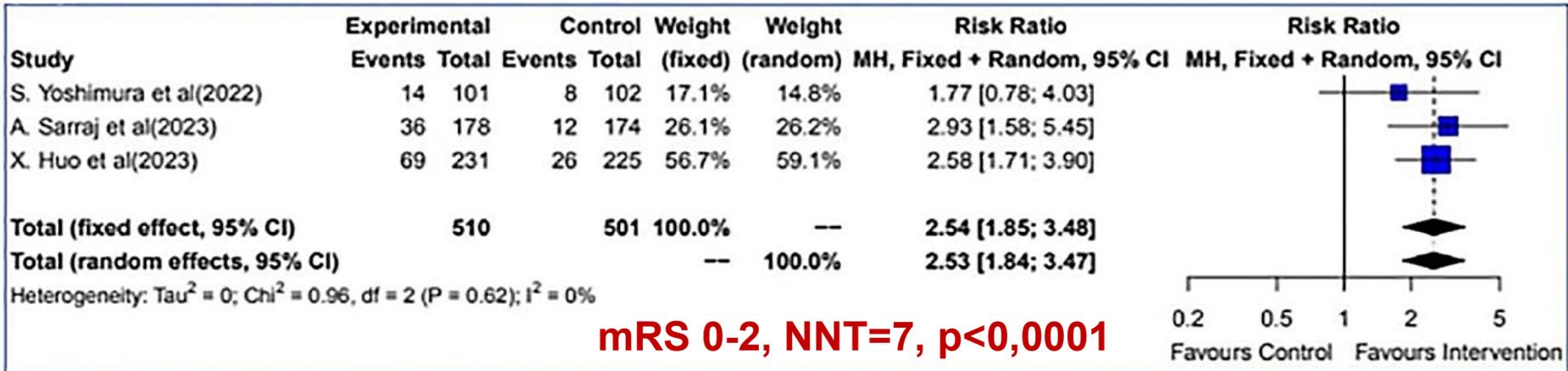
Thrombektomie bei großem Infarkt

ASPECT 3-5

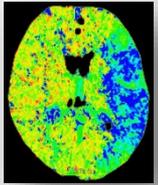


Quelle: M. Sitzer

Panigrahi *et al.* Eur Stroke J 2023;8:932-941.

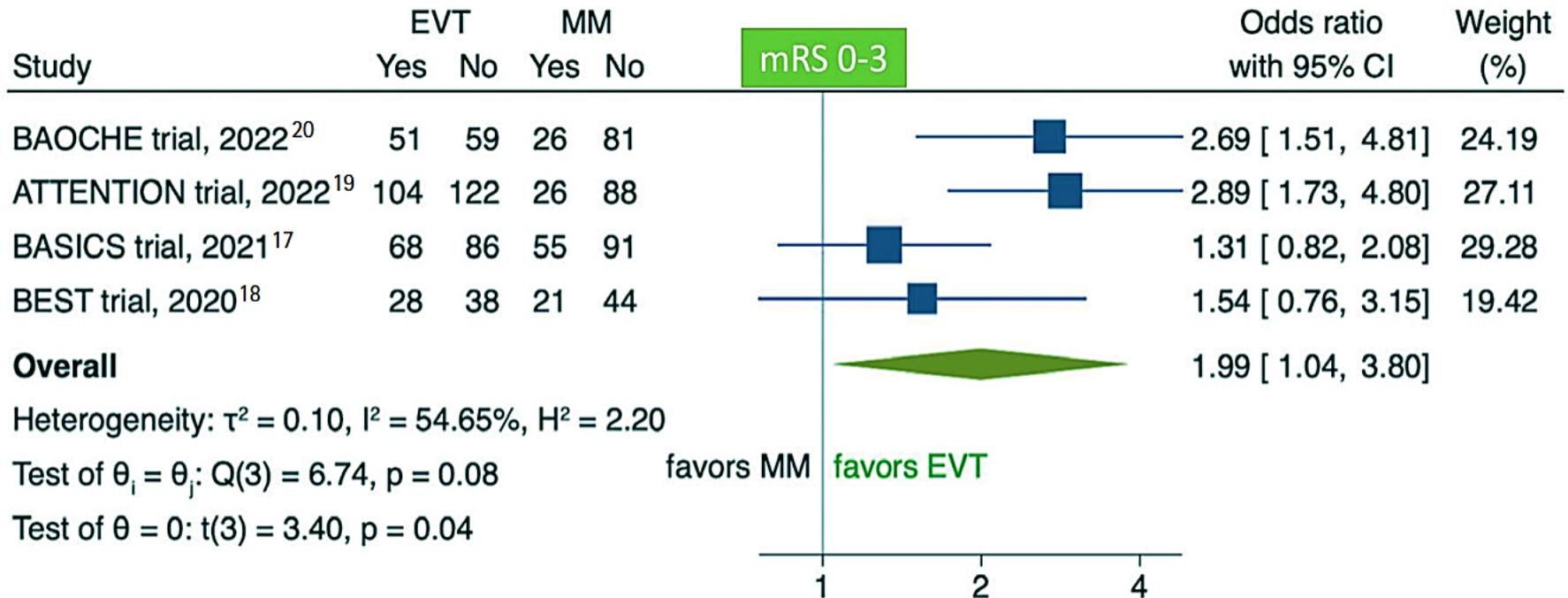


Thrombektomie Verschluss der A.basilaris/A.vertebralis (V4) I



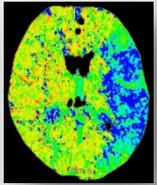
Quelle: M. Sitzer

Abdalkader *et al.* J Stroke 2023;25:81-91.



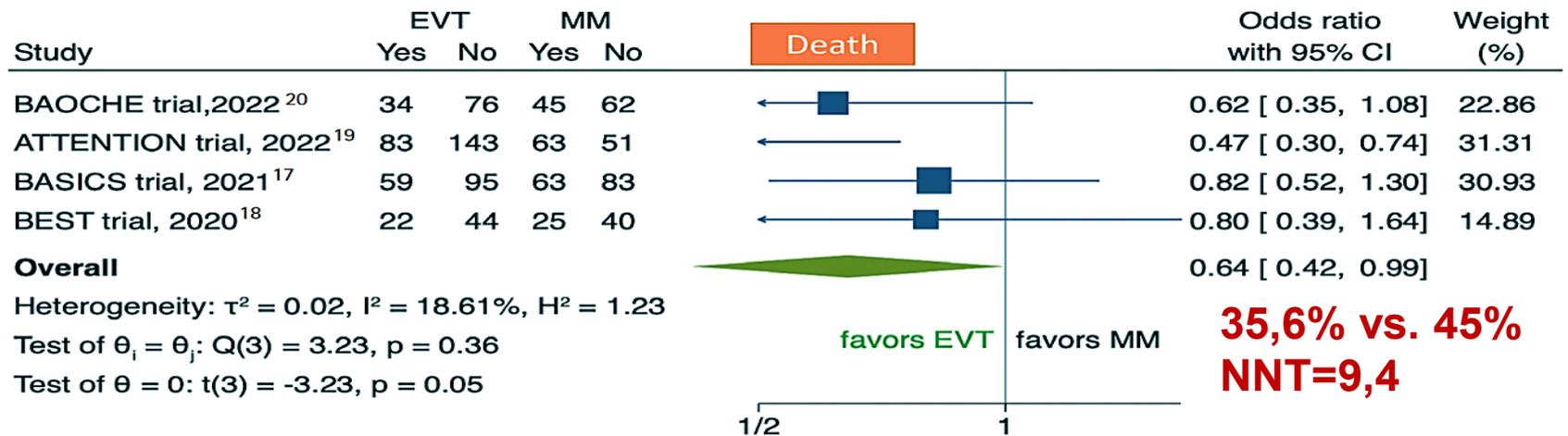
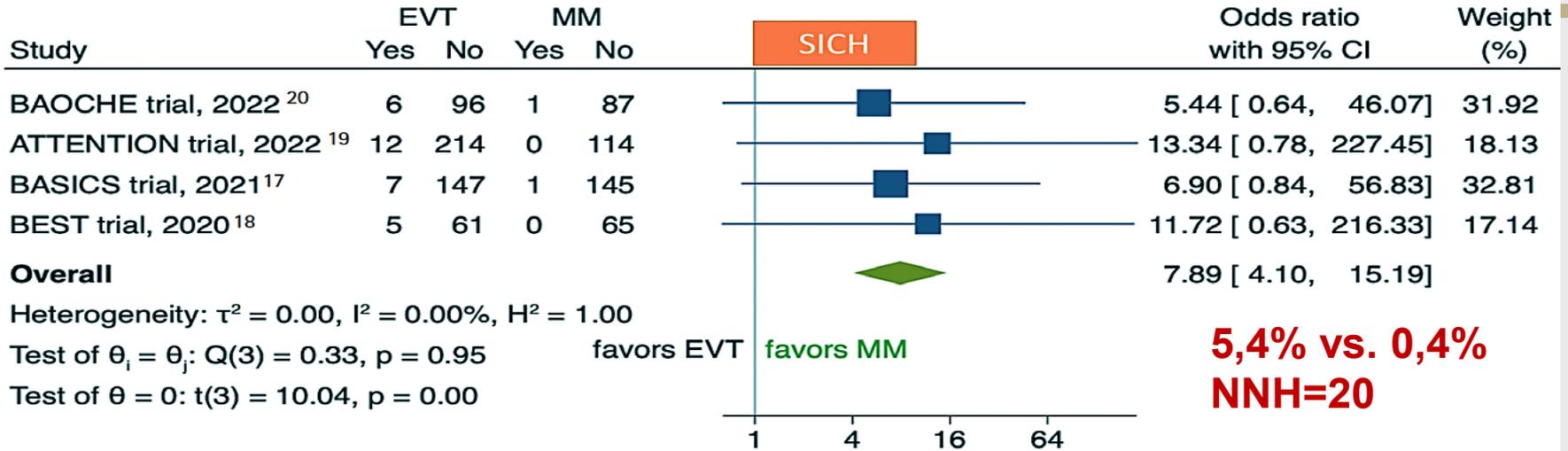
mRS 0-3, EVT 45,1% vs. MM 29,7%, NNT=6,5, p=0,04

Thrombektomie Verschluss der A.basilaris/A.vertebralis (V4) II



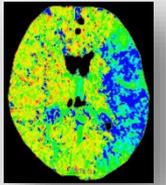
Quelle: M. Sitzer

Abdalkader *et al.* J Stroke 2023;25:81-91.



State of the Art

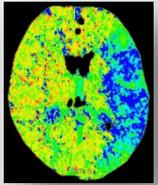
TAH nach Lyse/Thrombektomie/Stent ?



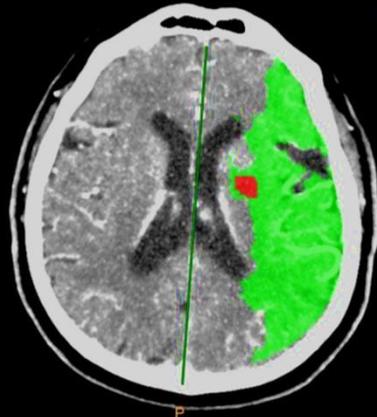
Quelle: M. Sitzer

- **Nach iv-Thrombolyse \pm Thrombektomie TAH-Beginn bislang erst nach 24 Stunden**
- **Risiko der sekundären Einblutung allerdings nie systematisch untersucht**

Fall mit sog. Tandemokklusion I



Quelle: M. Sitzer



Quelle: M. Sitzer



Quelle: M. Sitzer

68jähriger Patient

7:00 Uhr zuletzt asymptomatisch

7:50 Uhr aufgefunden mit Hemiparese rechts und Aphasie

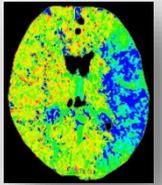
8:15 Uhr ZNA, keine Antikoagulation

8:30 Uhr CCT/CTP/CTA durchgeführt (ASPECT 9)

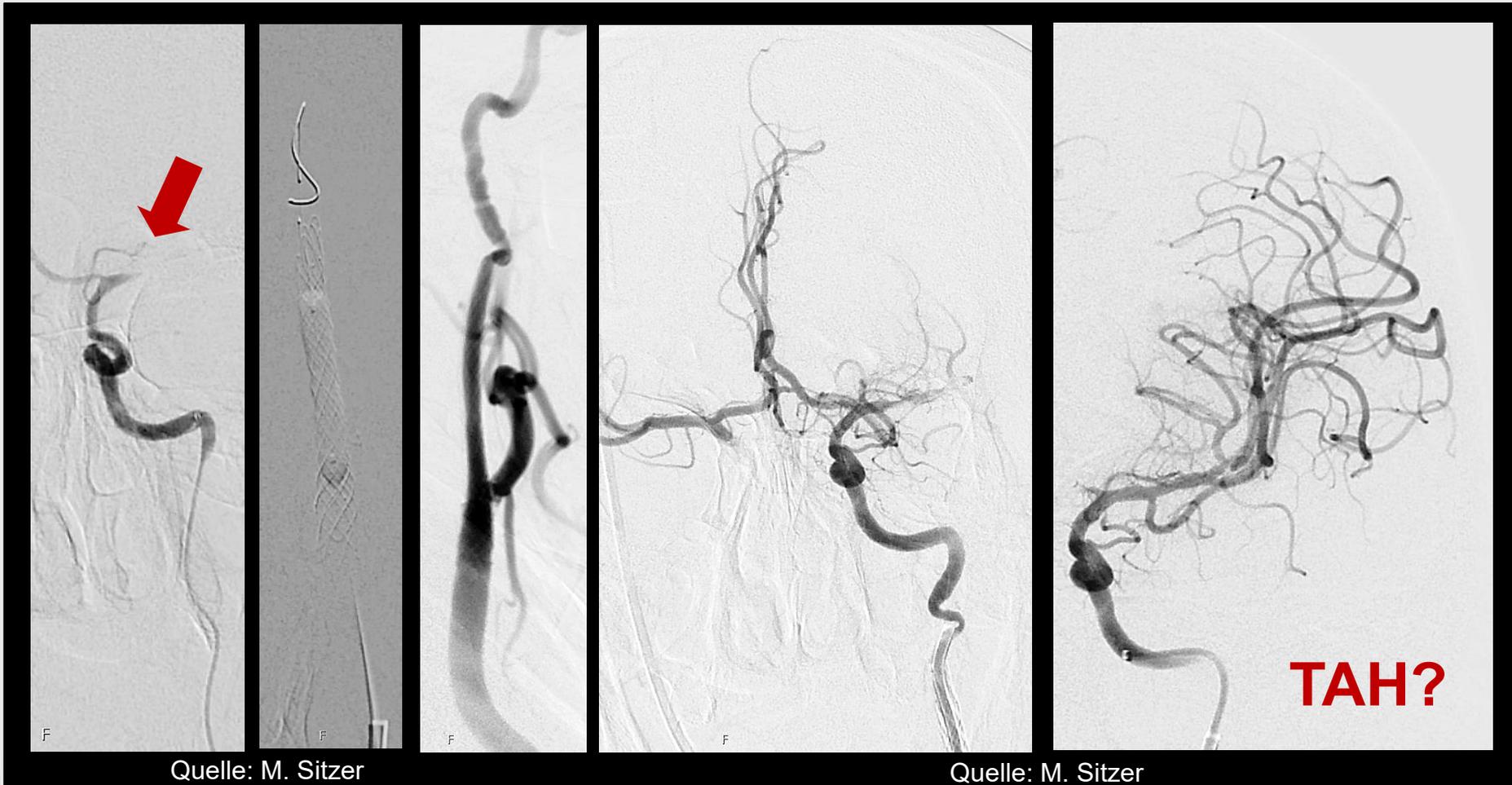
8:45 Uhr Start iv-Thrombolyse

9:10 Uhr Leistenpunktion

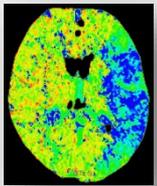
Fall mit sog. Tandemokklusion II



Quelle: M. Sitzer

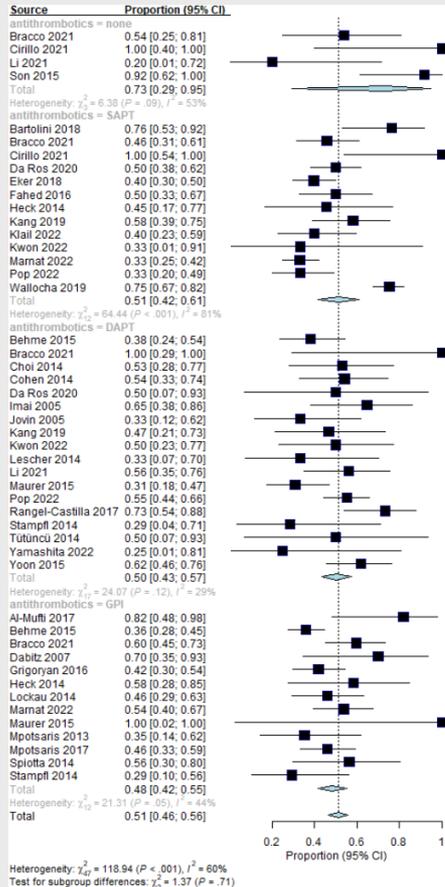


TAH nach Lyse/Thrombektomie und Stent ?



Quelle: M. Sitzer

Diana *et al.* J Neurointerv Surg 2024;16:243-247.

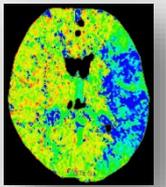


TAH (N)	mRS 0-2 Tag 90, % (95%-KI)	sICH, % (95%-KI)
Keine (34)	73 (29-95)	10 (5-17)
Mono (672)	51 (42-61)	10 (7-14)
Dual (421)	50 (43-57)	7 (5-10)
GPI* (496)	48 (42-55)	10 (7-13)
Total (1623)	51 (46-56)	9 (7-11)

Keine signifikanten Unterschiede !

*GPI, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (v.a. Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban)

TAH nach Lyse/Thrombektomie und Stent ?



Quelle: M. Sitzer

Diana *et al.* J Neurointerv Surg 2024;16:243-247.

Antithrombotic regimen in emergent carotid stenting for acute ischemic stroke due to tandem occlusion: a meta-analysis of aggregate data

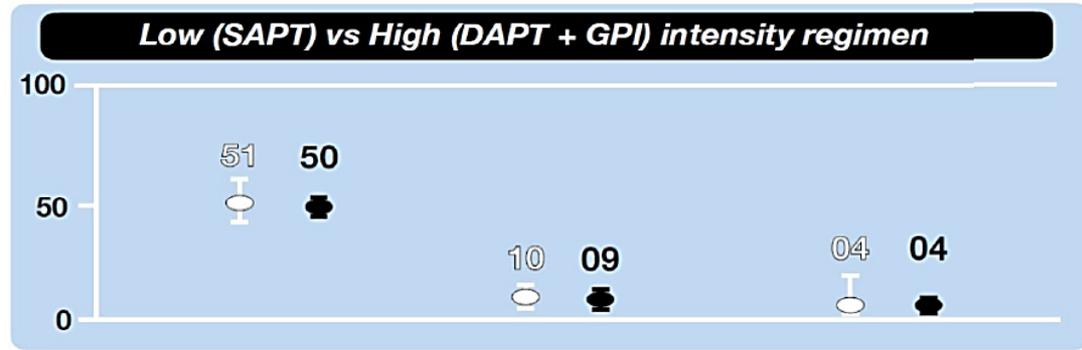
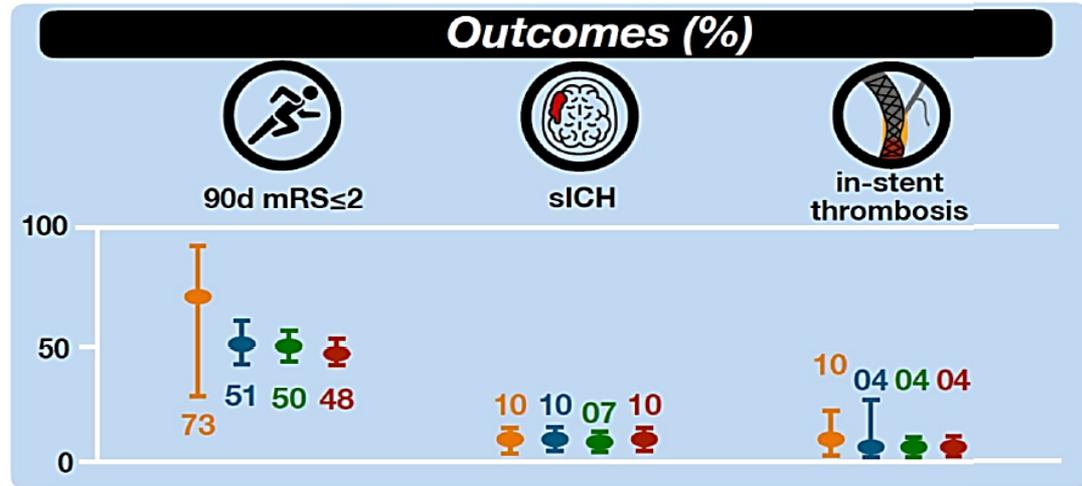
What is the optimal peri-procedural antithrombotic regimen after emergent carotid artery stenting in patients with acute ischemic stroke due to tandem occlusion?

Included articles n= 34 observational studies
Tot n of pts n= 1658

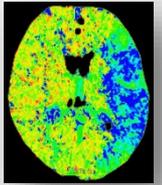
   

noAPT n= 34 SAPT n= 672 DAPT n= 421 GPI n= 496

- Primary outcome: 90 days mRS 0-2
- Secondary outcomes: sICH, in-stent thrombosis (<24h)



Fazit für Klinik und Praxis



Quelle: M. Sitzer

- Die mechanische Thrombektomie eines proximalen Gefäßverschlusses bei bereits **demarkiertem, größerem Infarkt** erhöht den Anteil der Patienten mit gutem klinischen Ergebnis (NNT=7)
- Die Indikation kann **ohne erweiterte Bildgebung** bis zu 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik gestellt werden
- Die Thrombektomie eines Verschlusses der **A.basilaris** innerhalb von 24 Stunden **reduziert** Behinderung und Mortalität, erhöht die Blutungswahrscheinlichkeit
- Diese Indikationserweiterung hat bereits Eingang in den klinischen Alltag gefunden (siehe modifizierte **Therapiekarten** im Manuskript)
- Nach der Kombination „**Bridging plus Stent**“ kann eine TAH zeitnah verabreicht werden, GPIs sind nicht von Vorteil