

Thrombolyse - Actualités -

L. Dubuc – S. Guettier
UNV St Lo - UNV CHU Caen

20 juin 2019
6^{ème} journée régionale de l'AVC



AVC
Normandie

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 Davist, Geoffrey A Donnan†, on behalf of the EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators‡*

Lancet 21 mai 2019



AVC
Normandie

MATERIEL ET METHODE

- Méta-analyse données individuelles
- Objectif : déterminer si la thrombolyse par rtPA pour les IC 4,5-9h ou IC du réveil ayant un mismatch en perfusion améliore le pronostic fonctionnel
- Essais randomisés contrôlés
- 2006 à mars 2019

MATERIEL ET METHODE

- Critères d'inclusion : études sur thrombolyse par rt-PA des IC >4,5h ou AVC du réveil (avec délai entre h estimée du début (midpoint de la sieste) et ttt <9h pour EXTEND et ECASS 4-EXTEND) chez patients >18 ans, ayant eu une imagerie de perfusion (TDM ou IRM) (pas forcément lecture automatisée) et ayant une pénombre
- Critères d'exclusion : thrombectomie (études ayant inclus à partir de 2010 jusque 2018, reco thrombectomie élargie : février 2018), patients pour lesquels NIHSS initial ou mRS à 3 mois indisponible
- CJP : mRS 0-1 à 3 mois ajusté sur âge et NIHSS initial
- CJS : amélioration mRS (analyse ordinale), mRS 0-2



Inclusions de 2010 à 2018 donc avant DEFUSE 3 et DAWN, donc occlusion proximale possible

Core ischémique : CBF <30% en TDM; ADC <620 μ m²/s en IRM

Tissu hypoperfusé = Tmax>6sec (Core + pénombre)

Pénombre = V hypoperfusé – V core

Mismatch ratio = V hypoperfusé/V core

Définition du mismatch perfusion :

Mismatch ratio >1,2

Mismatch V >10 mL

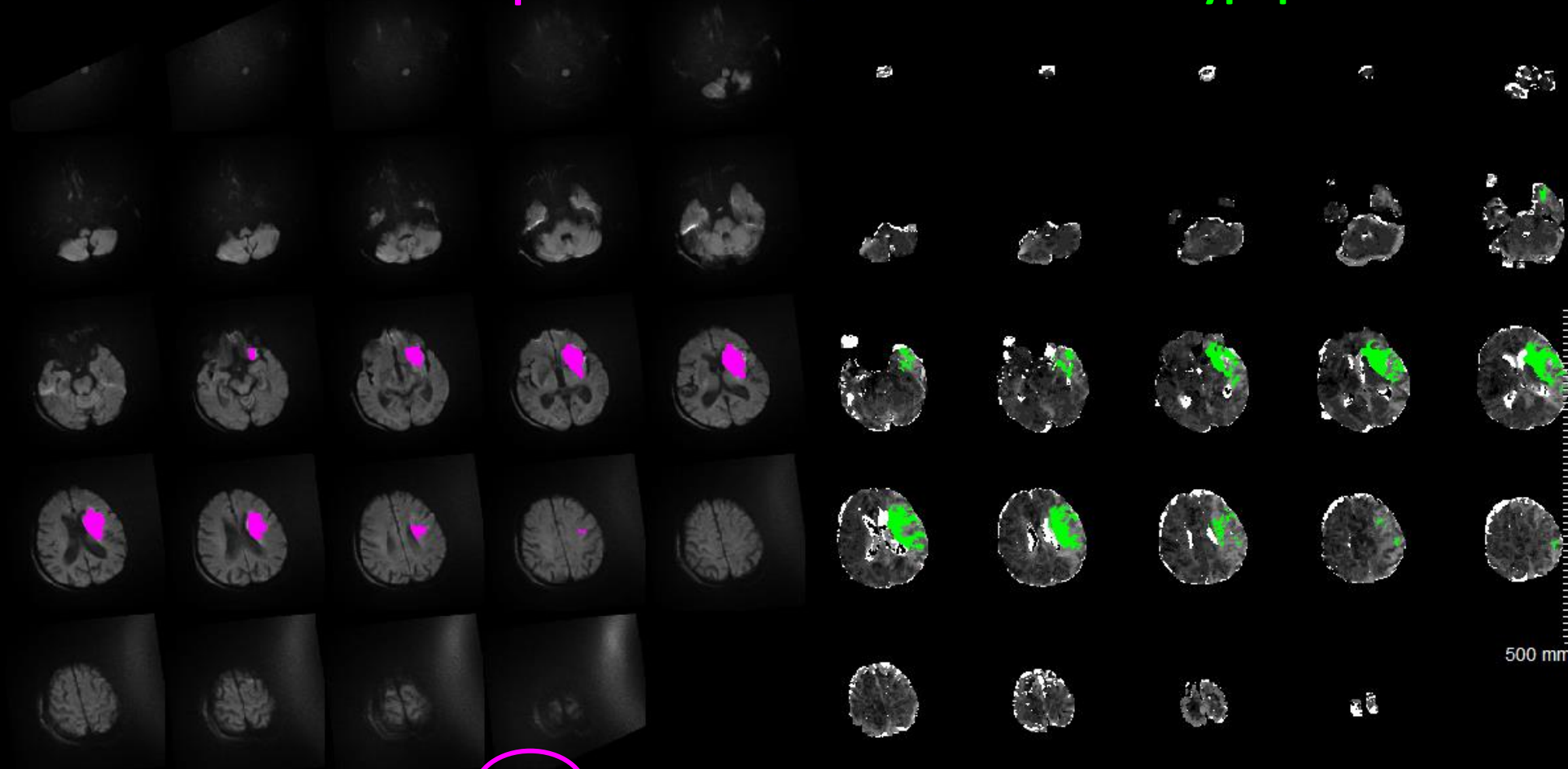
V core <70 mL



AVC
Normandie

Core ischémique

Volume Hypoperfusé



ADC < 620 volume: 33 ml

Mismatch volume: 28 ml
Mismatch ratio: 1.8

Tmax > 6.0s volume: 61 ml

RAPID

RESULTATS

3 études :

- EXTEND (2019), 225 patients, mismatch automatisé, TDM ou IRM
 - ECASS4-EXTEND (2019), 116 patients, lecture visuelle, IRM
 - EPITHET (2008), 69 patients, 3 à 6h => 4,5 à 6h, lecture visuelle, IRM
 - 1 interrompue par la publication de Wake up, 1 interrompue après les publications thrombectomie jusque 24h
- => 414 patients



AVC
Normandie

	Placebo (n=201)	Alteplase (n=213)
Age, years	72.0 (12.3)	73.2 (12.2)
Sex		
Men	116 (58%)	119 (56%)
Women	85 (42%)	94 (44%)
NIHSS score	10 (6-16)	12 (7-17)
Geographical region		
Australia or New Zealand	110 (55%)	121 (57%)
Europe	67 (33%)	69 (32%)
Asia	24 (12%)	23 (11%)
Time from stroke onset to randomisation		
>4.5-6.0 h	49 (24%)	58 (27%)
>6.0-9.0 h	48 (24%)	50 (24%)
Wake-up stroke	104 (52%)	105 (49%)
Imaged with CT perfusion	96 (48%)	100 (47%)
Imaged with perfusion-diffusion MRI	105 (52%)	113 (53%)
Time from stroke onset* to initiation of intravenous therapy, min	413 (353-480)	417 (346-485)
Time from last known to be well to initiation of intravenous therapy, min	487 (360-655)	471 (355-649)
Large vessel occlusion	122/198 (62%)	124/205 (60%)
Ischaemic core volume† at initial imaging	8.1 (0-20.4)	8.0 (0-25.3)
Perfusion lesion volume‡ at initial imaging	64.3 (33.2-97.0)	63.9 (27.9-117.2)

6h57 (IQR 5h53-8h05)

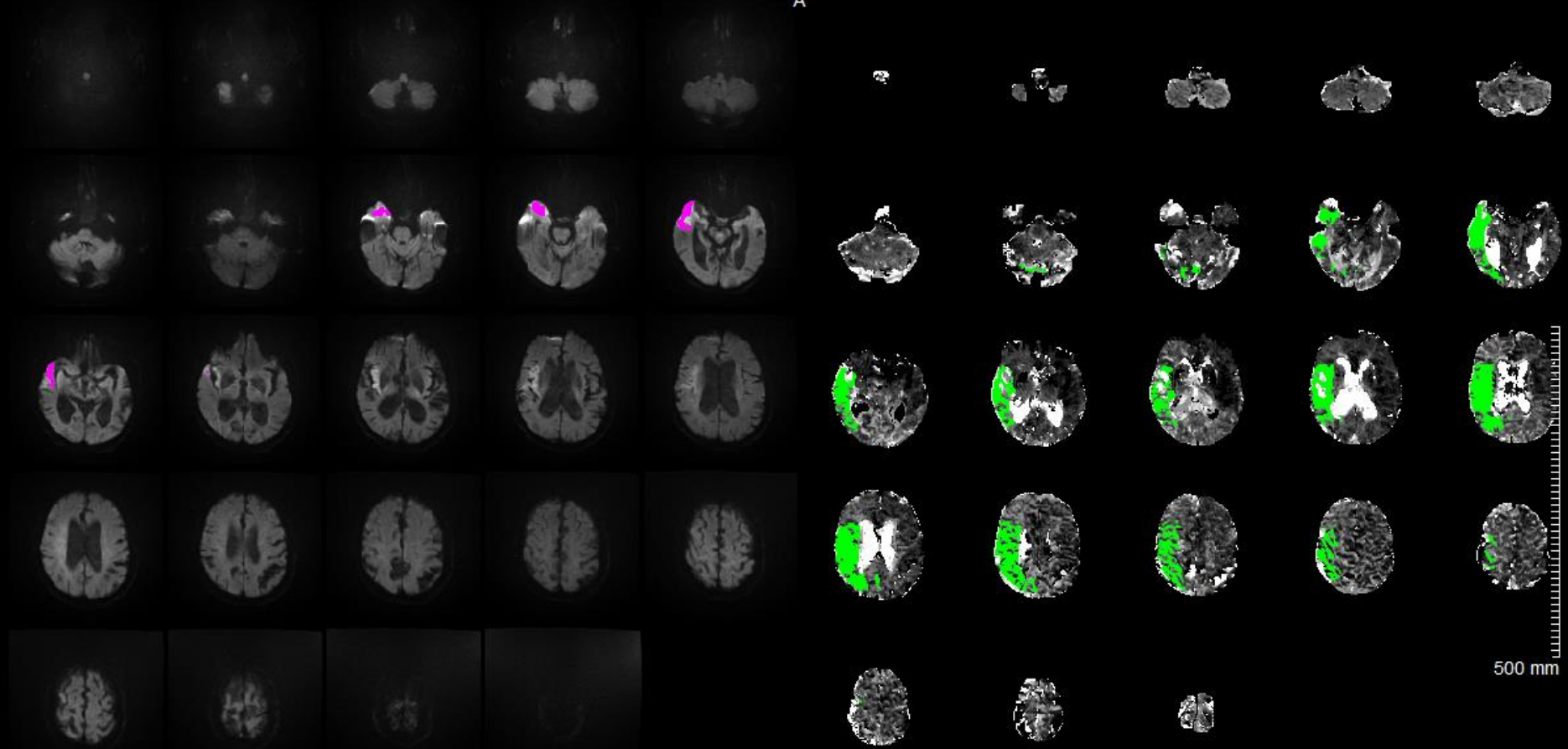
10h42 (IQR 8h40-12h20)

Data are mean (SD), n (%), median (IQR), or n/N (%). NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale. *Onset time measured as the midpoint of falling asleep and waking with stroke symptoms for patients with wake-up stroke. †Relative cerebral blood flow less than 30% of normal blood flow. ‡Time to maximum >6 s.



AVC
Normandie

A

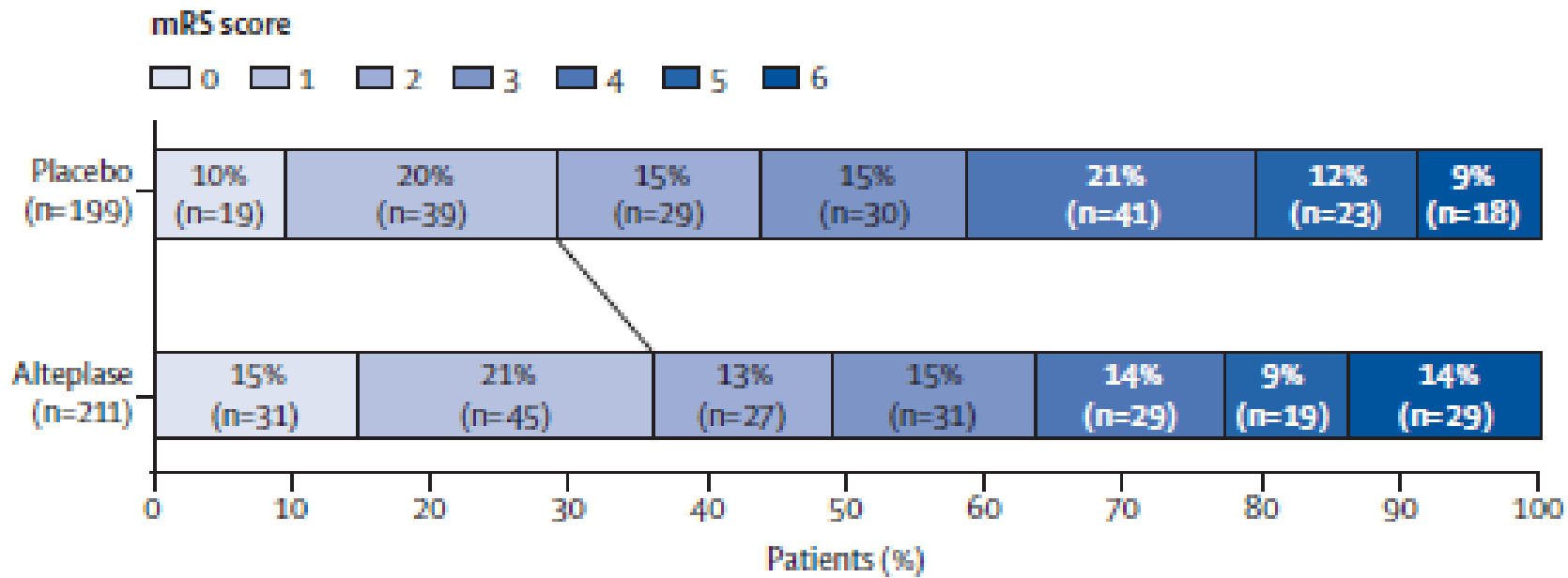


ADC < 620 volume: 8 ml

Mismatch volume: 122 ml
Mismatch ratio: 16.3

Tmax > 6.0s volume: 130 ml

RAPID



rtPA 0-3h
+10%

rtPA 3-4,5h
+5%

mRS 0-1 OR* 1,86 [1,15-2,99]
+6%



AVC
Normandie

	Placebo (n=201)	Alteplase (n=213)	Odds ratio* (95% CI)	p value
Primary outcome				
Excellent functional outcome (mRS score 0-1) at 3 months	58/199 (29%)	76/211 (36%)	1.86 (1.15-2.99)	0.01
Secondary outcomes				
Functional improvement in mRS score at 3 months†	NA	NA	1.60 (1.12-2.27)	0.009
Functional independence (mRS score 0-2) at 3 months	87/199 (44%)	103/211 (49%)	1.74 (1.08-2.81)	0.02



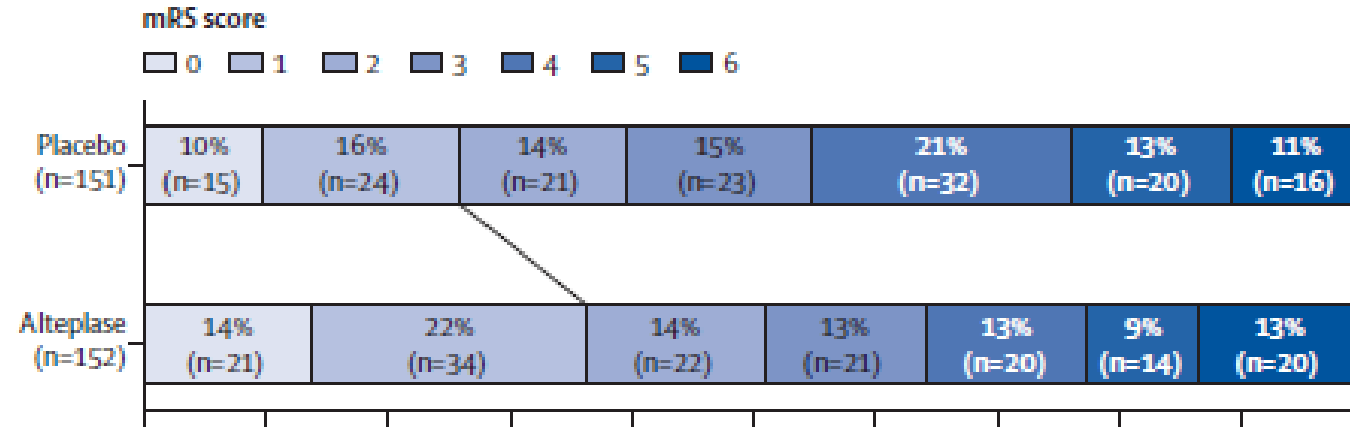
	Placebo (n=201)	Alteplase (n=213)	Odds ratio* (95% CI)	p value
Safety outcomes				
Death at 3 months	18/201 (9%)	29/213 (14%)	1.55 (0.81-2.97)	0.19
Symptomatic intracerebral haemorrhage§	1/201 (<1%)	10/213 (5%)	9.70 (1.23-76.55)	0.03



Sous groupe mismatch de perfusion déterminé automatiquement par RAPID (n=304) (relecture des images)

mRS 0-1 OR* 2,06 [1,17-3,62]
+10%

A



rtPA 0-3h
+10%
rtPA 3-4,5h
+5%

mRS 0-1 OR* 1,22 [0,48-3,10]

B

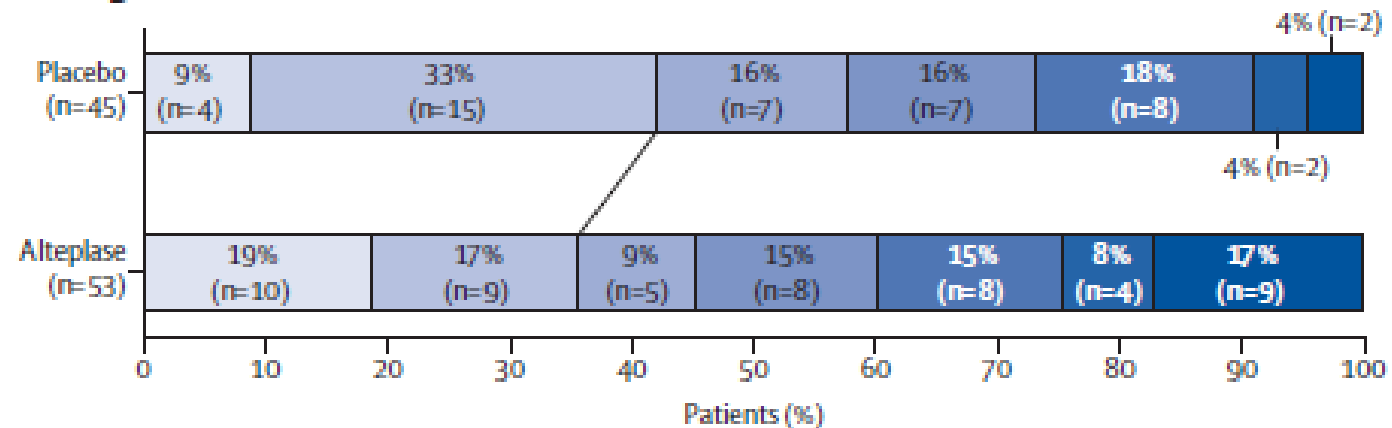


Figure 3: mRS score at 3 months by perfusion mismatch subgroup

mRS score for patients with automated perfusion mismatch (A), and patients without automated perfusion mismatch (B). Among patients with mismatch, one patient in the placebo group was excluded because they did not have mRS assessment at 3 months. Among patients without mismatch, one patient in the placebo group and two patients in the alteplase group were excluded because they did not have mRS assessment at 3 months. Imaging data were not available for six patients in the alteplase group and three patients in the placebo group; thus perfusion mismatch status could not be determined. mRS=modified Rankin Scale.



**AVC
Normandie**

CONCLUSION

La thrombolyse des patients ayant un IC

- datant de plus de 4h30 jusqu'à 9h, ou un IC du réveil
- et ayant un mismatch perfusion favorable

1. **Améliore le pronostic fonctionnel des patients :**

probabilité de pronostic excellent

OR*=1,86 +7% en absolu

et probabilité de réduire son mRS de 1 pt

OR=1,6



AVC
Normandie

CONCLUSION

La thrombolyse des patients ayant un IC

- datant de plus de 4h30 jusqu'à 9h, ou un IC du réveil
- et ayant un mismatch perfusion favorable

1. Améliore le pronostic fonctionnel des patients :

probabilité de pronostic excellent

OR*=1,86 +7% en absolu
OR*=2,06 +10% en absolu

et probabilité de réduire son mRS de 1 pt

OR=1,6
OR=1,68

2. D'autant plus vrai que le mismatch est calculé automatiquement



CONCLUSION

La thrombolyse des patients ayant un IC

- datant de plus de 4h30 jusqu'à 9h, ou un IC du réveil
- et ayant un mismatch perfusion favorable

3. Augmente le risque d'hémorragie cérébrale

4,7%
fatales 2,3%

rtPA 0-4,5h
3,4%
2,6%

4. Sans augmenter le risque de décès



AVC
Normandie

CONCLUSION

pour les IC >4,5h et AVC du réveil*;

en l'absence d'occlusion proximale (...)

penser à la thrombolyse => faire une imagerie de perfusion

Logiciel avec lecture automatisée nécessaire...



**ne pas oublier Wake up! FLAIR négatif si constaté <4h30 : thrombolyse*



AVC
Normandie



AVC
Normandie

Dernières études Thrombolyse

Dr S. Guettier (CHU Caen) ; Dr L. Dubuc (CH Saint-Lô)

20 juin 2019



Thrombolyse par Tenecteplase

- **Pourquoi rechercher de nouveaux thrombolytiques ?**
 - Reperfusion plus rapidement
 - avec ou sans thrombectomie associée
 - Reperfusion davantage de patients
 - notamment sans thrombectomie
 - car ne remplissant pas les critères (60 % des patients à l'heure actuelle)
 - ou ayant des difficultés d'accès aux centres de NRI
 - Améliorer la sécurité
 - Éviter les hémorragies (cérébrales ++) / œdèmes angioneurotiques



Thrombolyse par Tenecteplase

- **Pourquoi la tenecteplase ?**

- Tenecteplase (METALYSE*) =

- Dérivé de l'alteplase

- Plus grande spécificité pour la fibrine
 - Plus grande résistance à l'inactivation par son inhibiteur endogène

- Dans l'IDM : thrombolytique de première ligne (entre 30 et 50 mg selon le poids)

- Reperfusion coronaire comparable à l'alteplase
 - Moins d'hémorragies systémiques



Thrombolyse par Tenecteplase

- **Pourquoi la tenecteplase (suite) ?**
 - Facilité d'utilisation : bolus (vs 1 heure pour alteplase) car durée d'action plus longue
 - Coût :
 - USA : moins coûteux selon les publications
 - France :
 - 1 flacon METALYSE 50 mg = 1759€ HT (actuellement en marché au prix de 1445.3703€ HT au CH St Lô) ;
pas de conditionnement < 50 mg
 - 1 flacon ACTILYSE (50 mg) = 772,50€ HT (actuellement en marché au même tarif) (nb : poso dans AVC = 0,9 mg/kg)



Thrombolyse par Tenecteplase

- Etude EXTEND IA TNK

- AIC avec occlusion artérielle proximale candidats à la thrombectomie, avec mismatch évalué par TDM de perfusion thrombolyse < 4,5 h après début des symptômes :
 - 1 bras alteplase
 - 1 bras tenecteplase **0,25 mg/kg** (max 25 mg)
- Critère de jugement principal : recanalisation artérielle (> 50 %) ou absence de thrombus sur l'artériographie initiale

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 26, 2018

VOL. 378 NO. 17

Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy
for Ischemic Stroke

B.C.V. Campbell, P.J. Mitchell, L. Churilov, N. Yassi, T.J. Kleinig, R.J. Dowling, B. Yan, S.J. Bush, H.M. Dewey, V. Thijs, R. Scroop, M. Simpson, M. Brooks, H. Asadi, T.Y. Wu, D.G. Shah, T. Wijeratne, T. Ang, F. Miteff, C.R. Levi, E. Rodrigues, H. Zhao, P. Salvaris, C. Garcia-Esperon, P. Bailey, H. Rice, L. de Villiers, H. Brown, K. Redmond, D. Leggett, J.N. Fink, W. Colcutt, A.A. Wong, C. Muller, A. Coulthard, K. Mitchell, J. Clouston, K. Mahady, D. Field, H. Ma, T.G. Phan, W. Chong, R.V. Chandra, L.-A. Slater, M. Krause, T.J. Harrington, K.C. Faulder, B.S. Steinfurt, C.F. Bladin, G. Sharma, P.M. Desmond, M.W. Parsons, G.A. Donnan, and S.M. Davis,
for the EXTEND-IA TNK Investigators*



Thrombolyse par Tenecteplase

- **Etude EXTEND IA TNK : Résultats (202 patients)**
 - Reperfusion > 50 %
 - 22 % avec tenecteplase
 - 10 % avec alteplase $p=0,03$
 - Nb : délai médian entre thrombolyse et ponction artérielle : **45 minutes**
 - Score de Rankin à 3 mois :
 - Meilleur pronostic fonctionnel pour tenecteplase pour médiane Rankin 2 versus Rankin 3
 - Mais pas de différence significative pour nombre de patients indépendants à 3 mois ni sur amélioration précoce (- 8 points de NIHSS à 72h)
 - Taux d'hémorragies symptomatiques identique : 1 %



Thrombolyse par Tenecteplase

- **Etude NORTEST** ([Lancet Neurol. 2017 Oct;16\(10\):781-788](#))
 - AIC éligibles pour thrombectomie ; sélectionnés uniquement par TDM ; thrombolyse < 4,5 h
 - 1 bras tenecteplase **0,4 mg/kg**
 - 1 bras alteplase
 - Critère de jugement principal : Rankin 0-1 à 3 mois
 - Résultats :
 - pas de différence significative entre les 2 groupes ; pas de supériorité sur le pronostic fonctionnel (mais beaucoup d'AIC mineurs dont beaucoup n'ayant pas d'occlusion artérielle proximale, AIT, stroke mimics...)
 - Profil de sécurité similaire



Thrombolyse par Tenecteplase

- Tenecteplase vs alteplase en situation de « drip and shift » :

Recanalization before Thrombectomy in Tenecteplase vs. Alteplase-Treated Drip-and-Ship Patients

Pierre Seners,^a Jildaz Caroff,^{b*} Nicolas Chausson,^{c*} Guillaume Turc,^a Christian Denier,^d Michel Piotin,^e Manvel Aghasaryan,^c Cosmin Alecu,^c Olivier Chassin,^d Bertrand Lapergue,^f Olivier Naggara,^g Marc Ferrigno,^h Caroline Arquizan,ⁱ Tae-Hee Cho,^j Ana-Paula Narata,^k Sébastien Richard,^l Nicolas Bricout,^m Mikael Mazighi,^e Vincent Costalat,ⁿ Benjamin Gory,^o Séverine Debiais,^p Arturo Consoli,^q Serge Bracard,^o Catherine Oppenheim,^g Jean-Louis Mas,^a Didier Smadja,^{c,*} Laurent Spelle,^{b*} Jean-Claude Baron,^{a,*} on behalf of the PREDICT-RECANAL collaborators

- Étude multicentrique **rétrospective** AIC avec occlusion proximale pris en charge en « drip and shift »
 - tenecteplase 0,25 mg/kg (160 patients) ou alteplase (816 patients)
 - Taux de reperfusion précoce sur l'artériographie initiale identique entre les 2 groupes (nb : délai thrombolyse-premier cliché d'artériographie : **93 mn**) ;
 - pas de différence sur Rankin 0-2 à 3 mois
 - Mais reperfusion plus précoce avec tenecteplase



Thrombolyse par Tenecteplase

- **Études en cours :**
 - Tenecteplase versus alteplase in disabling stroke : ATTEST-2
 - Tenecteplase versus alteplase in patients with penumbra : TASTE Trial
 - Tenecteplase versus non thrombolytic control for wake-up stroke : TWIST
 - Tenecteplase versus non thrombolytic control for minor stroke with intracranial artery occlusion : TEMPO-2 trial



Thrombolyse par Tenecteplase

- Conclusion :

- En attendant les recommandations françaises et les nouvelles études :
 - à considérer avant thrombectomie dans les situations de « mothership » ?
 - plutôt à 0,25 mg/kg

- Nb : reco AHA March 2018 (avant résultats Extend IA TNK) :

AHA/ASA Guideline

2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

2. Tenecteplase administered as a 0.4-mg/kg single IV bolus has not been proven to be superior or noninferior to alteplase but might be considered as an alternative to alteplase in patients with minor neurological impairment and no major intracranial occlusion.	IIb	B-R	New recommendation.
IV tenecteplase has been compared to IV alteplase up to 6 hours after stroke onset in 3 phase II and 1 phase III superiority trials; tenecteplase appears to be similarly safe, but it is unclear whether it is as effective as or more effective than alteplase. ^{89,91,169,170} In the largest trial of 1100 subjects, tenecteplase at a dose of 0.4 mg/kg failed to demonstrate superiority and had a safety and efficacy profile similar to that of alteplase in a stroke population composed predominantly of patients with minor neurological impairment (median NIHSS score, 4) and no major intracranial occlusion. ¹⁷⁰ Tenecteplase is given as a single IV bolus as opposed to the 1-hour infusion of alteplase.			See Table XXXIX in online Data Supplement 1.



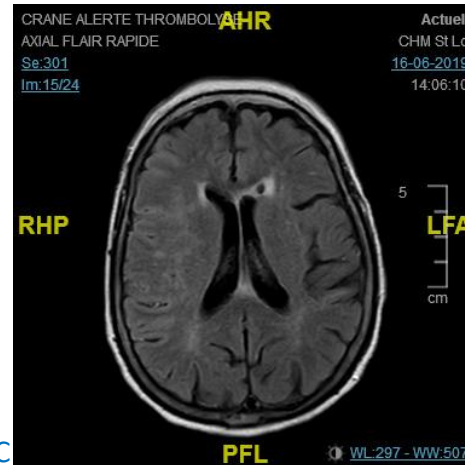
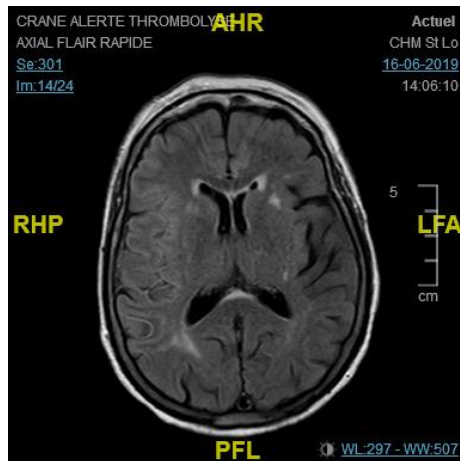
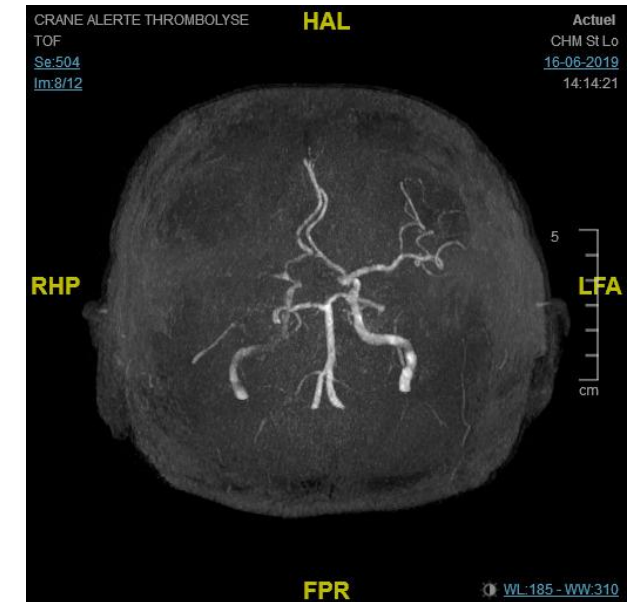
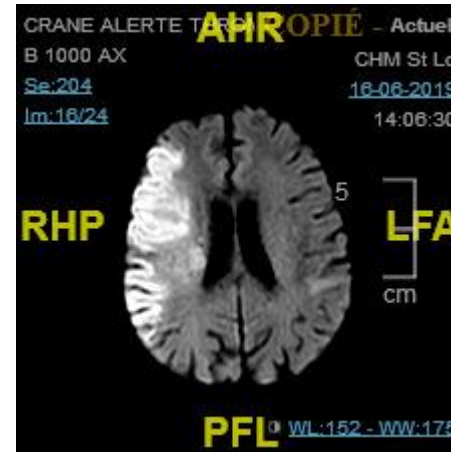
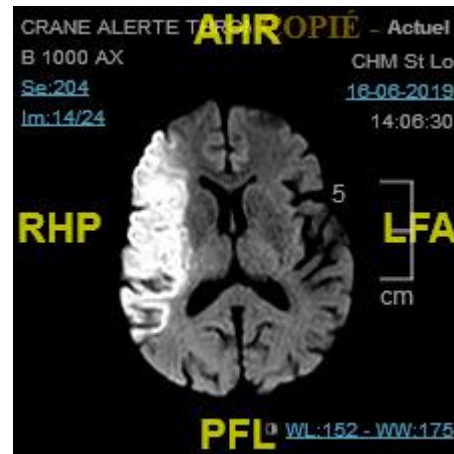
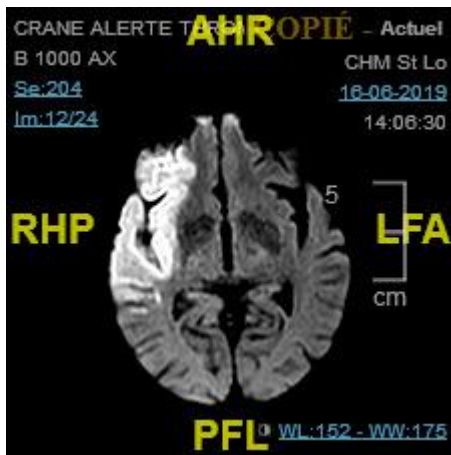
Cas clinique de « vraie vie »

- Femme 91 ans
- autonome (Rankin = 1 ; ne conduit pas et IDE matin et midi pour insuline)
- Vit seule au domicile
- Atcd : diabète de type 2 insulino-requérant ; angor d'effort (Kardegic 75)
- Alerte thrombolyse le 16/06 pour hémiparésie gauche constatée par IDE à 12h ; vue bien pour la dernière fois à 7h30
- Arrivée au SAU : NIHSS= 16 ; ECG = FA



Cas clinique de « vraie vie »

- IRM cérébrale (H + 6h36 de la dernière fois où elle a été vue sans symptômes)





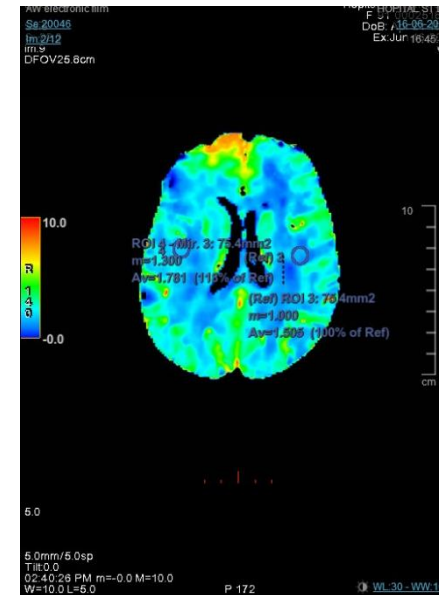
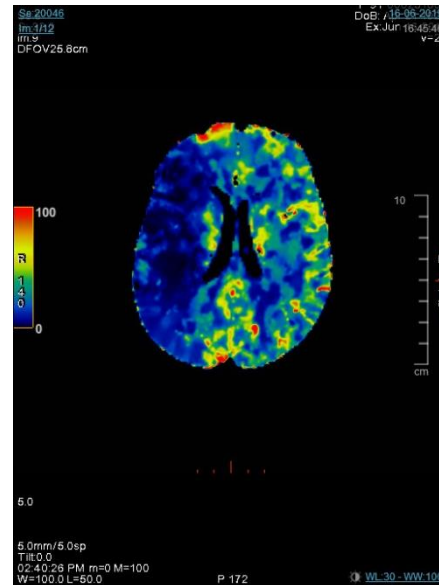
Cas clinique de « vraie vie »

- Récusée de la thrombolyse précoce car FLAIR +
- Discussion thrombectomie tardive :
 - DAWN ?
 - volume en diffusion non calculable avec outil classique (pas de RAPID en CHG ; images télé-transmises non traitées pour le moment par RAPID du CHU de Caen)
 - volume visuellement estimée largement > 21 ml (groupe A de Dawn ≥ 80 ans ; NIHSS ≥ 10)
 - DEFUSE 3 ? Pas d'évaluation de la pénombre sur l'imagerie initiale de la patiente
- Discussion Thrombolyse tardive
 - Pas d'évaluation de la pénombre sur l'imagerie initiale de la patiente



Cas clinique de « vraie vie »

- TDM de perfusion : difficultés de post-traitement des images : résultat ?





Cas clinique de « vraie vie »

- Finalement : ni thrombolyse ni thrombectomie
- J2 (18/06) : NIHSS= 19
- TDM de contrôle :

