

Avancées récentes dans la prise en charge de l'AVC hyperaigu

Colloque neurovasculaire 2018

SSVQ

vendredi le 16 novembre 2018

Alexandre Y. Poppe MD CM, FRCPC

alexandre.yves.poppe@umontreal.ca

Université de Montréal

Conflits d'intérêts



	Non
X	Oui

<i>Compagnie</i>	<i>Honoraires</i>	<i>Comité adviseur</i>
Boehringer-Ingelheim	X	
BMS-Pfizer	X	X
Bayer		X
Medtronic	X	
EMD Serono	X	

Plan

1. Revoir l'évidence pour la thrombectomie au delà de 6 heures
2. Revoir l'indication de la thrombectomie chez les patients avec une thrombose basilaire
3. Revoir le rôle de la thrombolyse
 - Au-delà de 4.5 heures
 - Tenecteplase versus alteplase

Bienvenue / Welcome

11TH WORLD STROKE CONGRESS

MONTREAL, CANADA | OCTOBER 17-20, 2018



A decorative graphic on the left side of the slide consisting of several hexagons in shades of light blue, grey, and yellow, arranged in a cluster.

La thrombectomie

Au delà de 6 heures

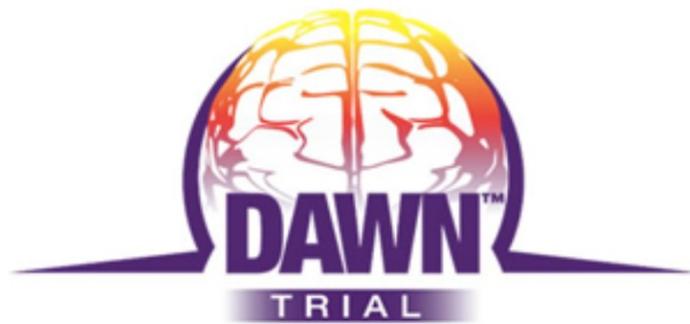




Au delà de 6 heures...



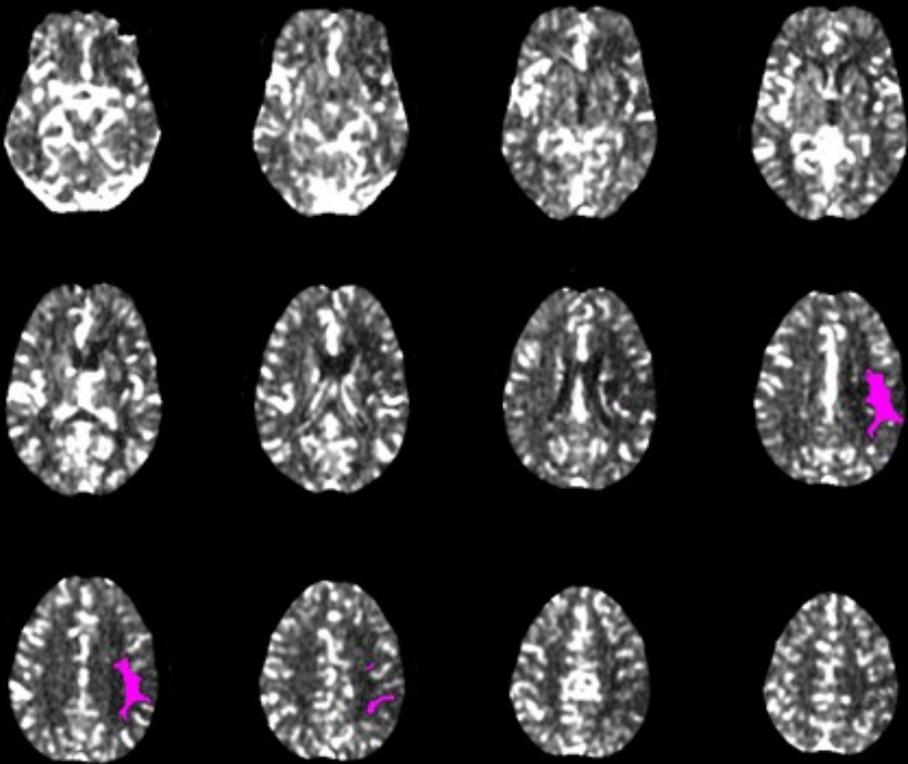
- Environ 30% des patients avec AVC se présentent entre 6 et 24 heures du début
- Environ 2-3% de **tous** les patients avec AVC se présentant dans un centre tertiaire seraient éligibles pour une thrombectomie (selon les critères DAWN et DEFUSE-3)
- Au CHUM, selon le modèle actuel de transferts, ceci représenterait environ **15-20 cas** de thrombectomie additionnels par an



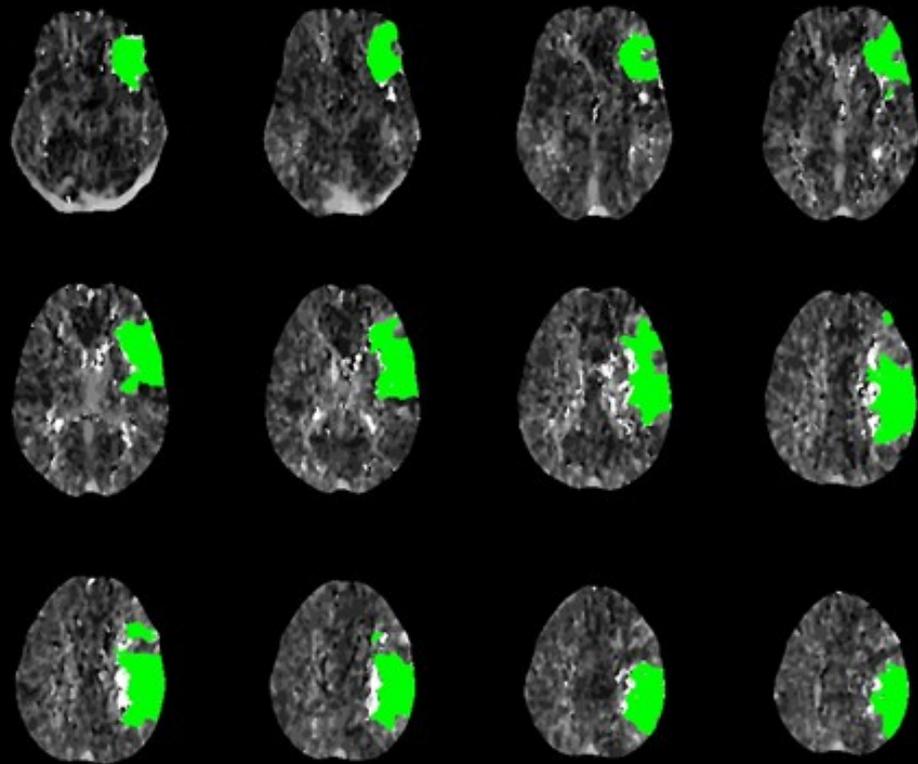
vs

defuse · 3

Study	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Imaging
DAWN	<p>Time to last seen well: 6-24h NIHSS ≥ 10 Pre mRS 0-1 Occlusion: MCA, ICA, or both < 1/3 MCA territory (CT or MRI) Clinical Imaging Mismatch: A. ≥ 80 y/o + core <21 mL B. <80 y/o + core <31 mL C. < 80 y/o, NIHSS ≥ 20 + core <51 mL</p>	<p>Similar to iv thrombolysis</p>	<p>DWI or CT perfusion</p>
DEFUSE-3	<p>Time to last seen well: 6-16h NIHSS ≥ 6 Pre mRS 0-2 Occlusion: MCA, ICA, or both Ischemic core volume <70ml Mismatch ratio is >1.8 + Mismatch volume >15ml</p>	<p>>90 years NIHSS >25; ASPECTS <7 Diabetes + prior stroke; Acute symptomatic occlusions in >1 arterial territory</p>	<p>MR perfusion + DWI CT perfusion</p> <p>[MCA occl + DWI<15ml]</p> <p>Time CT to puncture <1h30 [median: 1h]</p>



CBF (0.3 threshold) 6 ml



Hypoperfusion (Tmax>6s) 82 ml

Mismatch Volume: 76 ml
Mismatch Ratio: 14

iSchemaView **RAPID**
<http://www.ischemaview.com>



Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct



N Engl J Med 2018;378:11-21.

- 26 centres (É-U, Canada, Europe, Australie) entre 2014 et 2017
- Arrêt précoce à 206 patients après analyse intérimaire

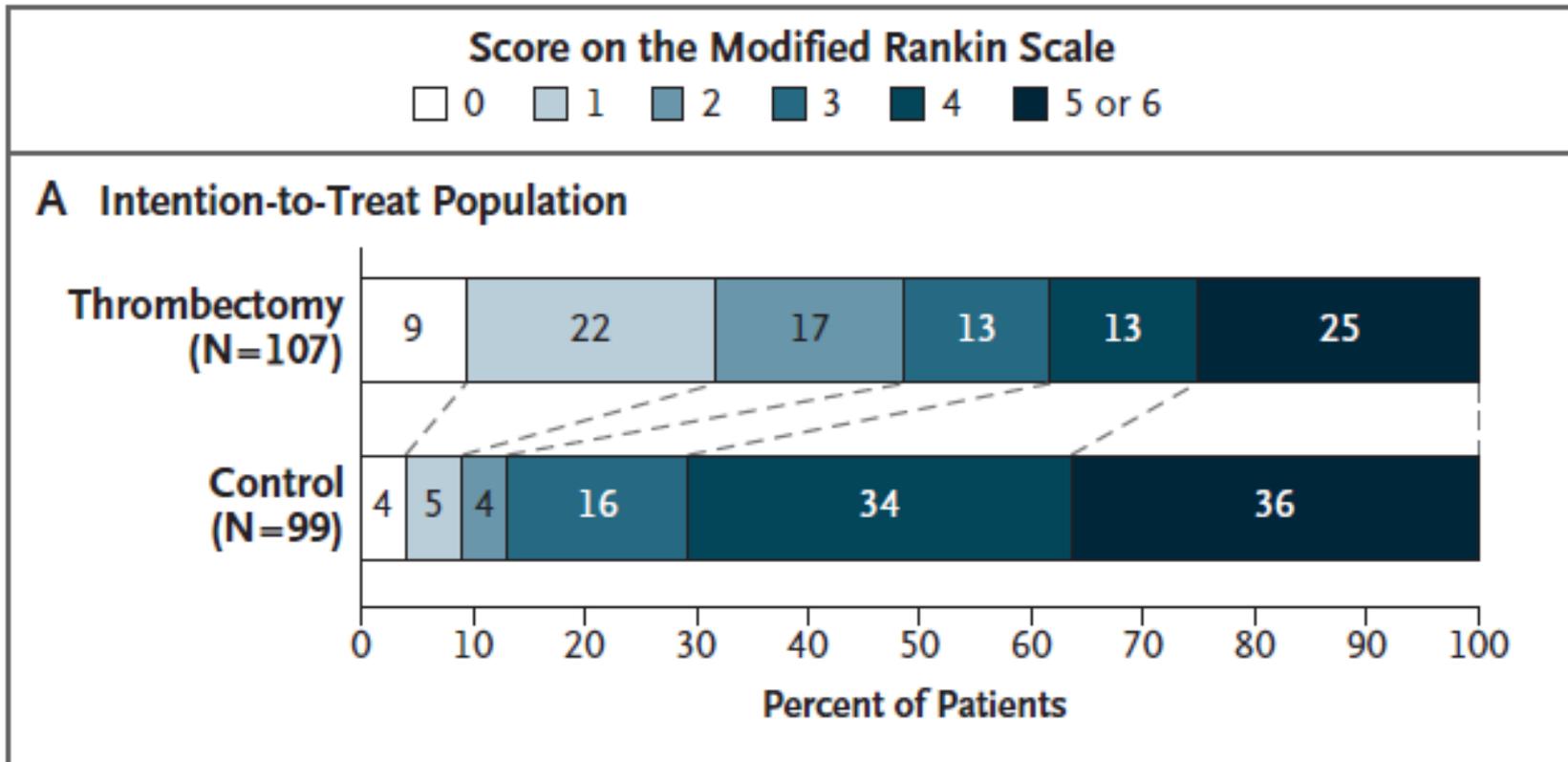
Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Variable	Thrombectomy Group (N = 107)	Control Group (N = 99)
Age — yr	69.4±14.1	70.7±13.2
NIHSS score†		
Median	17	17
Treatment with intravenous alteplase — no. (%)	5 (5)	13 (13)
Infarct volume — ml		
Median	7.6	8.9
Interquartile range	2.0–18.0	3.0–18.1
Type of stroke onset — no. (%)‡		
On awakening	67 (63)	47 (47)
Unwitnessed stroke	29 (27)	38 (38)
Witnessed stroke	11 (10)	14 (14)
Occlusion site — no. (%)§		
Intracranial internal carotid artery	22 (21)	19 (19)
First segment of middle cerebral artery	83 (78)	77 (78)
Second segment of middle cerebral artery	2 (2)	3 (3)
Interval between time that patient was last known to be well and randomization — hr		
Median	12.2	13.3

DAWN: Results (NNT=3)

Table 2. Efficacy Outcomes.*

Outcome	Thrombectomy Group (N=107)	Control Group (N=99)	Absolute Difference (95% CI)†	Adjusted Difference (95% Credible Interval)‡	Posterior Probability of Superiority
Primary end points					
Score on utility-weighted modified Rankin scale at 90 days§	5.5±3.8	3.4±3.1	2.1 (1.2–3.1)	2.0 (1.1–3.0)	>0.999
Functional independence at 90 days — no. (%)¶	52 (49)	13 (13)	36 (24–47)	33 (21–44)	>0.999



Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging

defuse · 3

N Engl J Med 2018;378:708-18.

- Arrêt précoce à 182 patients après analyse intermédiaire
- 38 centres aux États-Unis

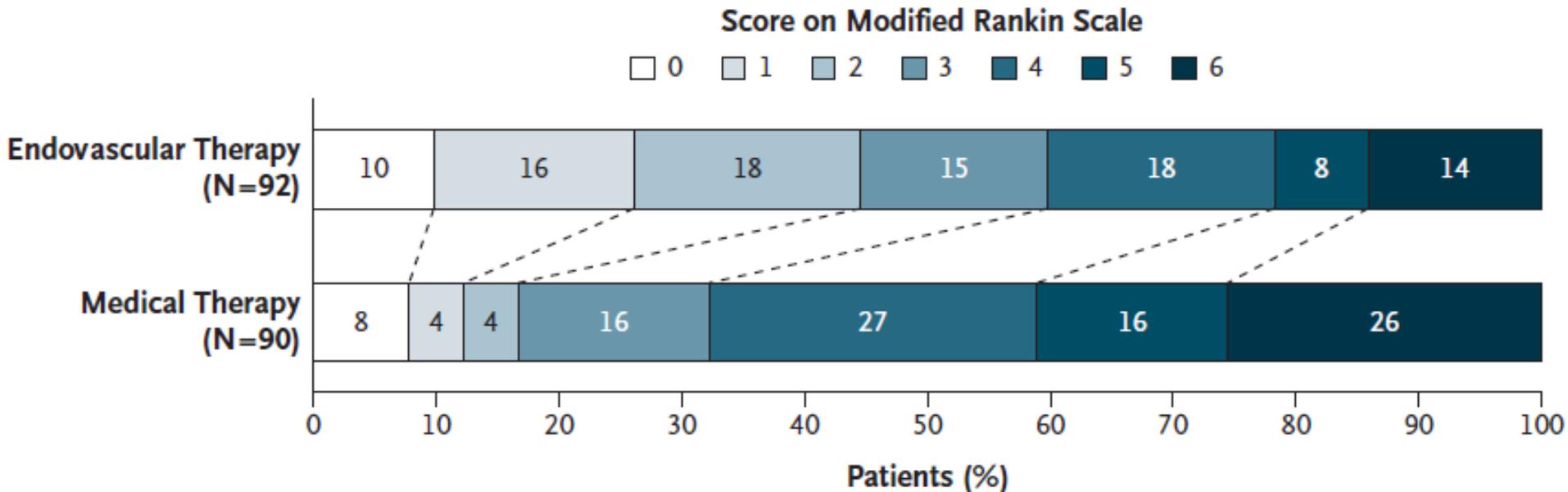
Table 1. Baseline Characteristics of the Patients and Features of Thrombectomy.*

Characteristic	Endovascular Therapy (N = 92)	Medical Therapy (N = 90)
Median age (IQR) — yr	70 (59–79)	71 (59–80)
Female sex — no. (%)	46 (50)	46 (51)
Median NIHSS score (IQR) [†]	16 (10–20)	16 (12–21)
Stroke onset witnessed — no. (%)		
Yes [‡]	31 (34)	35 (39)
No		
Symptoms were present on awakening	49 (53)	42 (47)
Symptoms began during wakefulness	12 (13)	13 (14)
Treatment with intravenous t-PA — no. (%) [§]	10 (11)	8 (9)
Imaging characteristics [¶]		
Qualifying imaging — no. (%)		
CT perfusion imaging	69 (75)	64 (71)
Diffusion and perfusion MRI	23 (25)	26 (29)
Median volume of ischemic core (IQR) — ml	9.4 (2.3–25.6)	10.1 (2.1–24.3)
Median volume of perfusion lesion (IQR) — ml	114.7 (79.3–146.3)	116.1 (73.4–158.2)
Occlusion site on baseline CTA or MRA — no. (%)		
Internal carotid artery	32 (35)	36 (40)
Middle cerebral artery ^{**}	60 (65)	54 (60)
Median ASPECTS on baseline CT (IQR) ^{††}	8 (7–9)	8 (7–9)

DEFUSE 3: Results (NNT=3-4)

Table 2. Clinical and Imaging Outcomes.

Outcome	Endovascular Therapy (N=92)*	Medical Therapy (N=90)	Odds Ratio or Risk Ratio (95% CI)†‡	P Value
Primary efficacy outcome: median score on modified Rankin scale at 90 days (IQR)‡	3 (1–4)	4 (3–6)	2.77 (1.63–4.70)§	<0.001
Secondary efficacy outcome: functional independence at 90 days — no. (%)¶	41 (45)	15 (17)	2.67 (1.60–4.48)	<0.001



DAWN et DEFUSE 3: des Réponses et des Questions

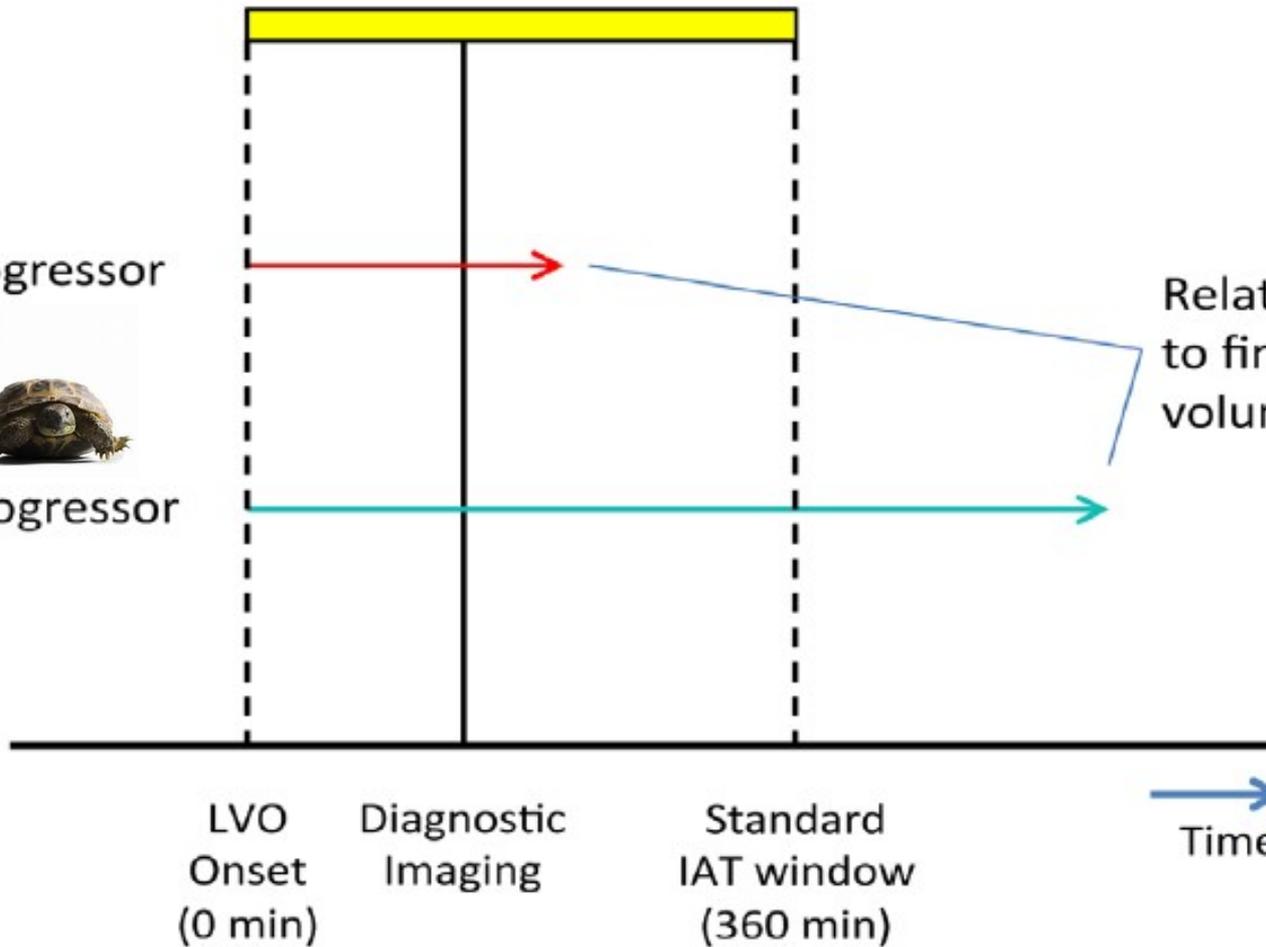
- Chez des patients hautement sélectionnés entre 6-24h (avec forte proportion d'AVCs au réveil), l'efficacité de la thrombectomie en AVC est **indubitable**
- La viabilité du parenchyme importe plus que le temps de début des symptômes
- Limitations et questions persistantes
 - À quelle proportion de patients s'appliquent les études de fenêtre de temps prolongée (DAWN, DEFUSE 3)?
 - Quelle est la valeur ajoutée du CTP (par rapport à CT seul) pour la sélection des patients?

Potential window for bridging neuroprotective therapies

Fast progressor



Slow progressor



Stroke. 2017;48:2621-2627.

Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018



Boulanger J-M et al. Int J Stroke 2018

Box 4C: Advanced CT imaging criteria for EVT Selection

1. Sites using CTP imaging should utilize software that provides reproducible objective measurements of ischemic core and penumbra.
2. An occluded proximal intracranial artery (carotid artery, M1 segment of the MCA, or proximal M2 divisions) of the anterior circulation, which is a target lesion amenable to EVT. The location of occlusion is defined by an arterial phase CTA from ascending aorta to the vertex of the head. Inclusion of the aortic structures allows planning and assessment of the technical feasibility of an endovascular approach to the occluded intracranial artery.
3. There is evidence to suggest that moderate-to-good pial collateral filling (as defined by CTA) or evidence of CTP mismatch predict a better response to EVT.
4. Stroke imaging on-site with 24-h access, seven days a week, including a CT scanner (i.e., third-generation or higher helical scanner) with programming for CTA; multiphase or dynamic CTA or CTP imaging can also be used if available on-site.

Note: ASPECTS score is one tool to estimate core: A small-to-moderate ischemic core can be defined by an ASPECTS score of 6 or higher on NCCT or areas of low cerebral blood volume (CBV) or cerebral blood flow (CBF) maps on CTP imaging.

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

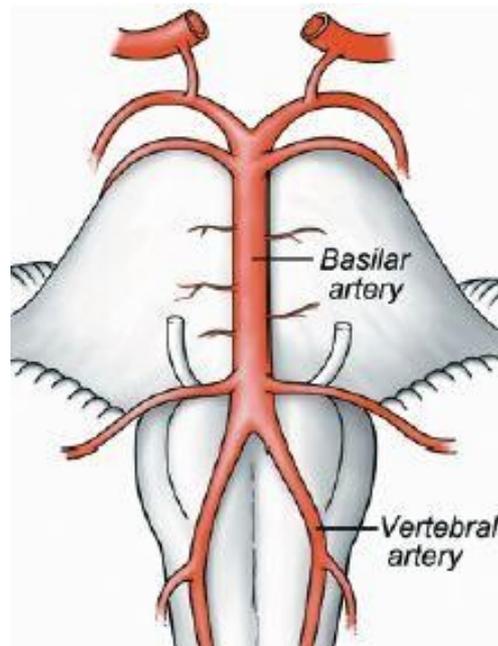
2.2. Brain Imaging

11. Additional imaging beyond CT and CTA or MRI and magnetic resonance angiography (MRA) such as perfusion studies for selecting patients for mechanical thrombectomy in <6 hours is not recommended.
12. In selected patients with AIS within 6 to 24 hours of last known normal who have LVO in the anterior circulation, obtaining CTP, DW-MRI, or MRI perfusion is recommended to aid in patient selection for mechanical thrombectomy, but only when imaging and other eligibility criteria from RCTs showing benefit are being strictly applied in selecting patients for mechanical thrombectomy.

III: No Benefit	B-R
I	A

Thrombose basilaire

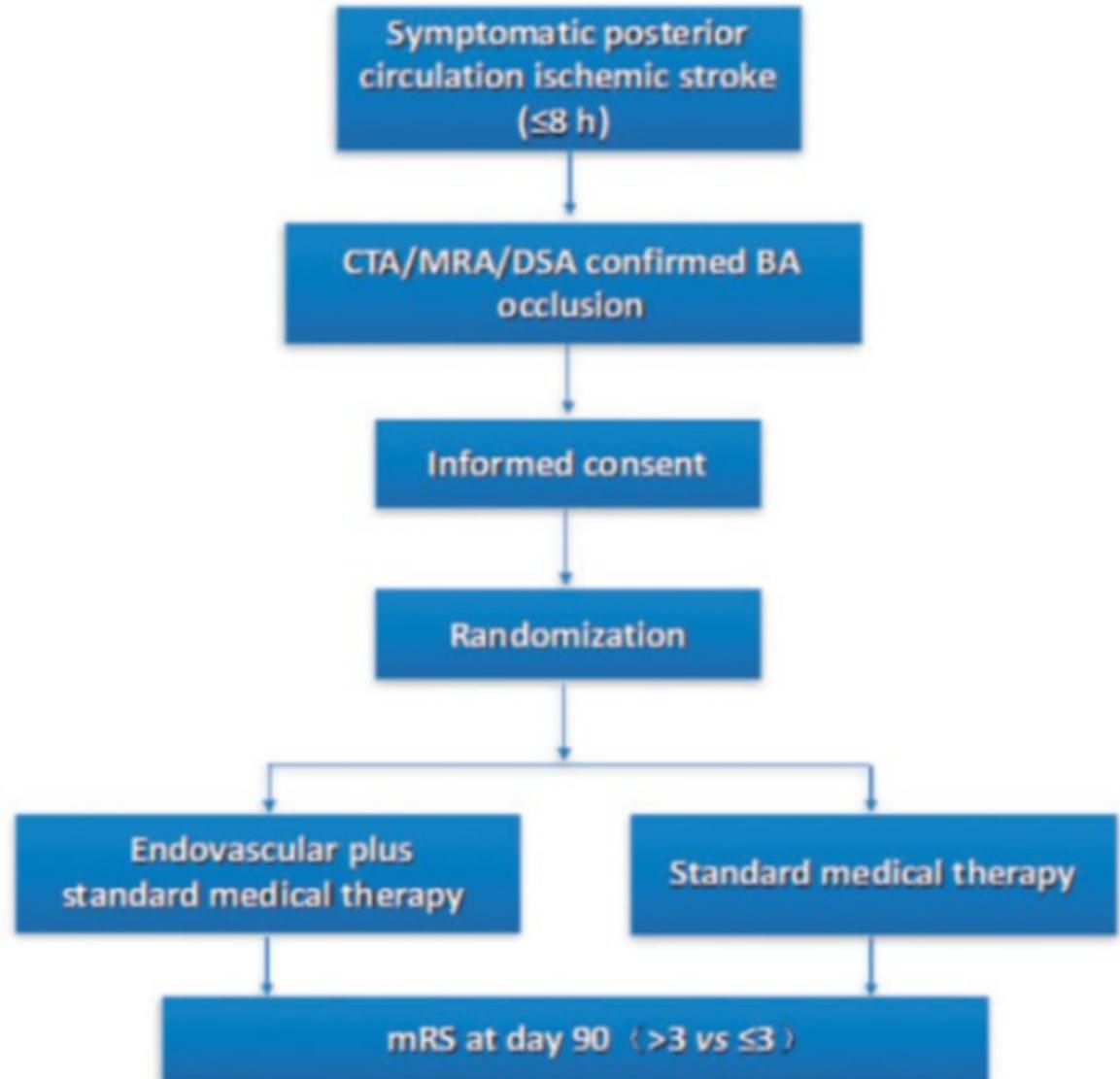
Nouvelles évidence pour la thrombectomie



Étude BEST (WSC 2018)

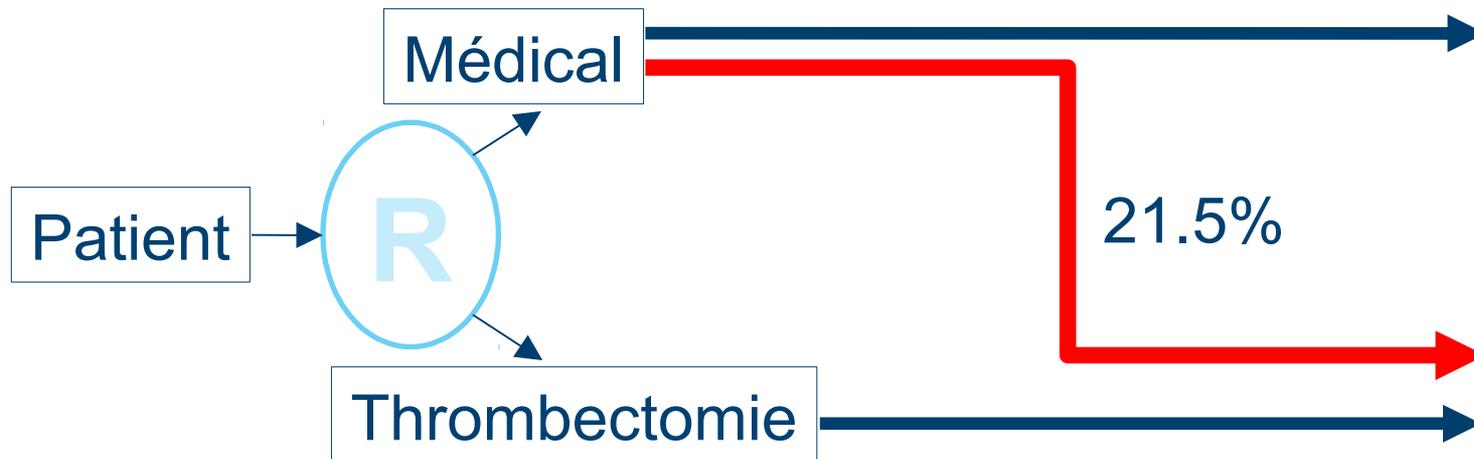
- Étude multicentrique en Chine
- Thrombose basilaire exclue de la plupart des études de thrombectomie
- Présenté au WSC 2018, non-publié

Xinfeng Liu¹, Gelin Xu¹, Yuxiu Liu², Wusheng Zhu¹, Minmin Ma¹, Yunyun Xiong¹, Wenjie Zi¹, Qiliang Dai¹, Thomas Leung³, Bernard Yan⁴, Stephen Davis⁴, David S Liebeskind⁵, Vítor M Pereira⁶ and Raul G Nogueira⁷;
on behalf of the BEST Trial Investigators



BEST: minée par une perte d'équipoise

- N = 131
- Étude arrêtée par DSMB car taux trop élevé de *cross-over* (21.5%) dans le groupe randomisé au Tx médical



BEST

- AVCs **sévères**:
 - NIHSS 31 vs 25
 - GCS environs 6
- Environ 20% traité avec tPA-IV
- Randomisation 4.5 heures après début des Sx
- Dans groupe endovasculaire, recanalisation environs 7 heures post-Sx

BEST: Résultats

- **Intention-to-treat:**

- mRS 0-3: 42.4% vs 32.3% (p=0.232)
- Hémorragie cérébrale symptomatique: 7.6% vs 0% (p=0.058)
- Mortalité à 90 jrs: 33.3% vs 38.5% (p=0.541)

- **As treated:**

- mRS 0-3: 46.6% vs 24.1% (p=0.008)
- mRS 0-2: 39.0% vs 18.5% (p=0.0012)
- Mortalité à 90 jrs: 29.9% vs 44.4% (p=0.087)

AVC sur occlusion basilaire: question réglée..?

- BEST est strictement parlant une étude négative
- BASICS-2 aux Pays-Bas peine à recruter
- L'équipoise semble quasi-inexistant...
- L'étiologie (embolique vs athéromatose intracrânienne) pourrait influencer la réponse au traitement



Thrombolyse IV

Nouvelles indications et nouveaux agents



Étendre la fenêtre pour la thrombolyse



EXTEND



MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset

G. Thomalla, C.Z. Simonsen, F. Boutitie, G. Andersen, Y. Berthezene, B. Cheng, B. Cheripelli, T.-H. Cho, F. Fazekas, J. Fiehler, I. Ford, I. Galinovic, S. Gellissen, A. Golsari, J. Gregori, M. Günther, J. Guibernau, K.G. Häusler, M. Hennerici, A. Kemmling, J. Marstrand, B. Modrau, L. Neeb, N. Perez de la Ossa, J. Puig, P. Ringleb, P. Roy, E. Scheel, W. Schonewille, J. Serena, S. Sunaert, K. Villringer, A. Wouters, V. Thijs, M. Ebinger, M. Endres, J.B. Fiebach, R. Lemmens, K.W. Muir, N. Nighoghossian, S. Pedraza, and C. Gerloff, for the WAKE-UP Investigators*

New Engl J Med 2018

- AVC non-éligible à la thrombectomie avec début inconnu
- Technique de mismatch FLAIR-DWI à l'IRM:
Lésion visible à la diffusion mais PAS au FLAIR

=

≤4.5 heures du début

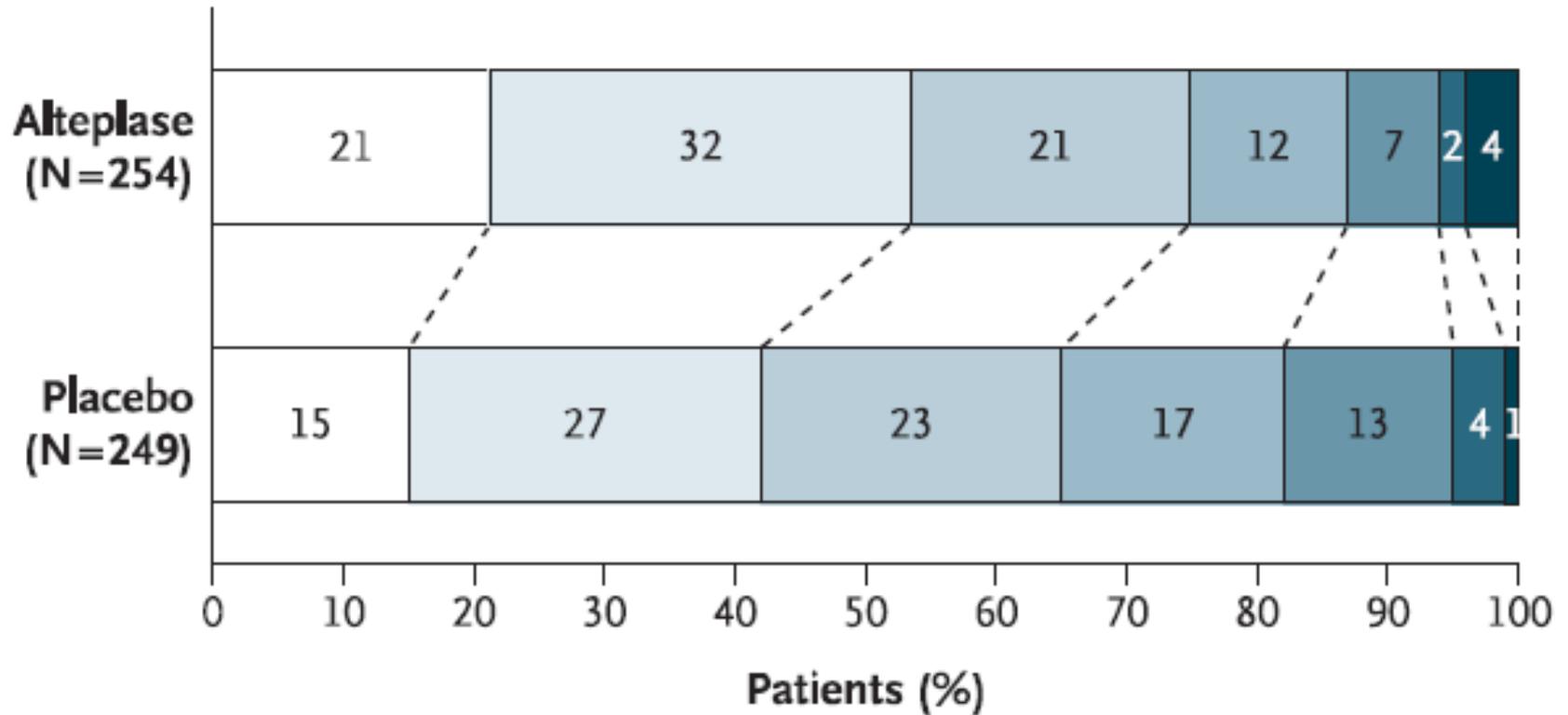


- N= 503 pts
- AVCs plutôt légers (NIHSS 6)
- 1/3 avec occlusion vasculaire visible
- 90% des pts avec AVC au réveil matinal
- tPA débuté environs 10hrs après vu normal



Score on the Modified Rankin Scale at 90 Days

0 1 2 3 4 5 6



mRS 0-2: 54.3 vs 41.8%
P=0.02



Mais...

- 3x plus de mortalité à 90 jrs:
 - 4.1 vs 1.2 % (p=0.07)
- 10x plus d'hémorragie cérébrale sévère (PH2):
 - 4.0 vs 0.4% (p=0.03)
- Nécessité de faire un IRM

EXTEND

EXtending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (WSC 2018)

- Présenté au WSC 2018, non-publié
- Étude Australienne, multicentrique (2012-2018)
- AVC sans intention de thrombectomie
- NIHSS 4-26
- Délai entre 4.5-9 heures ou AVC au réveil
- Sélection par CTP (RAPID)

tPA-IV versus placebo

EXTEND

EXtending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits

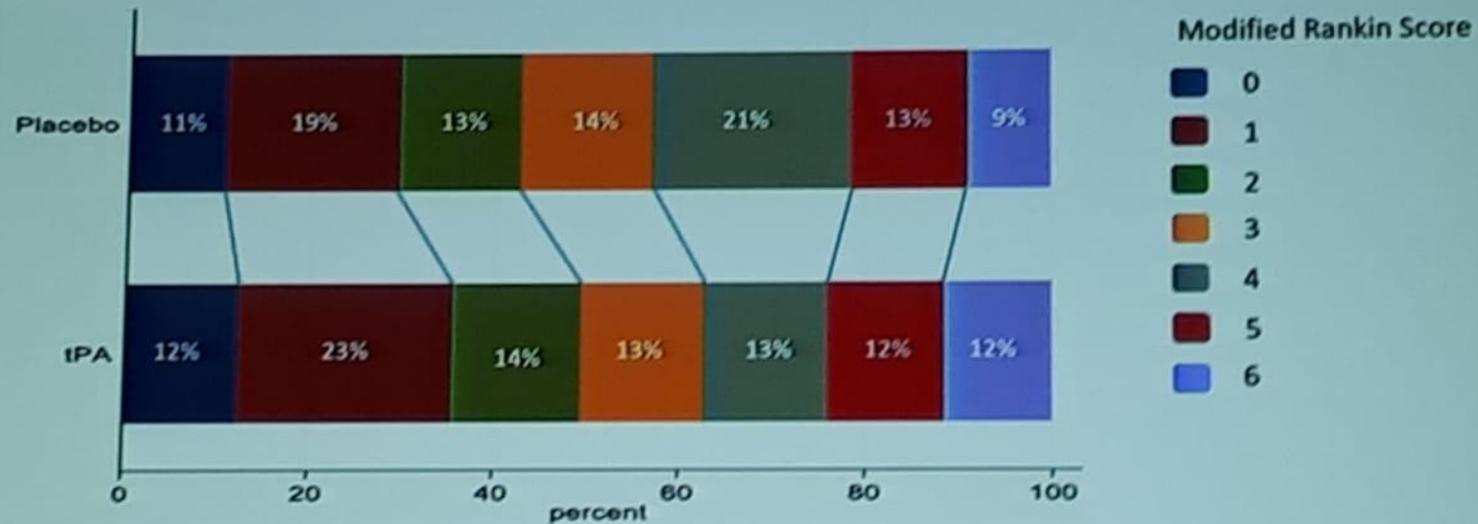
- Interrompue après inclusion de 225 patients suite aux résultats de WAKE-UP
- AVCs modérés (NIHSS 11)
- 70% avec occlusion vasculaire proximale
- 2/3 des pts avec AVC au réveil matinal
- tPA débuté environs 9 hrs après vu normal

EXTEND

Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits



Results: Primary End Point



mRS 0-1 at 90 days

Adjusted Relative Risk **1.44** (95%C.I. 1.01, 2.06) **P=0.04**

mRS 0-2: 50% vs 43% (p=0.017)

EXTEND

Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits

- Plus d'hémorragie cérébrale symptomatique
 - 6% vs 1% ($p=0.053$)
- Mortalité semblable à 90 jours
 - 12% vs 9% ($p=0.67$)

Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018



Boulanger J-M et al. Int J Stroke 2018

L'essai comprenait des patients ayant subi un AVC, qui n'étaient pas des candidats à la thrombectomie endovasculaire et qui auraient autrement répondu aux critères d'administration d'altéplase par voie intraveineuse en phase aiguë

1. L'essai montre que l'administration d'altéplase par voie intraveineuse plus de 4,5 h après la dernière fois où le patient a été vu en bonne santé a un effet clinique bénéfique, et ce, chez les patients dont l'heure du début des symptômes est inconnue (aucune limite supérieure de temps écoulé n'a été définie).
2. Si on envisage d'administrer l'altéplase après 4,5 h de temps écoulé, il faut consulter un médecin possédant des connaissances spécialisées en AVC. La sélection des patients pour l'administration d'altéplase chez les patients **dont le début des symptômes s'est produit il y a plus de 4,5 heures** au moyen de la TDM, de l'angiographie par TDM et de la perfusion par TDM reste non démontrée à l'heure actuelle.

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. Collecutt, 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. Steinfors, C.F. Bladin, G. Sharma, P.M. Desmond, M.W. Parsons, G.A. Donnan, and S.M. Davis,
for the EXTEND-IA TNK Investigators*

N Engl J Med 2018;378:1573-82

- 202 patients en Australie et en Nouvelle-Zélande
- AVC \leq 4.5 heures éligible pour thrombectomie et thrombolyse (occlusion proximale)
- Phase 2b
- Randomisation 1:1 alteplase vs. TNK (0.25mg/kg)
- Outcome primaire: recanalisation ou reperfusion \geq 50% lors de l'angiographie

EXTEND-IA TNK

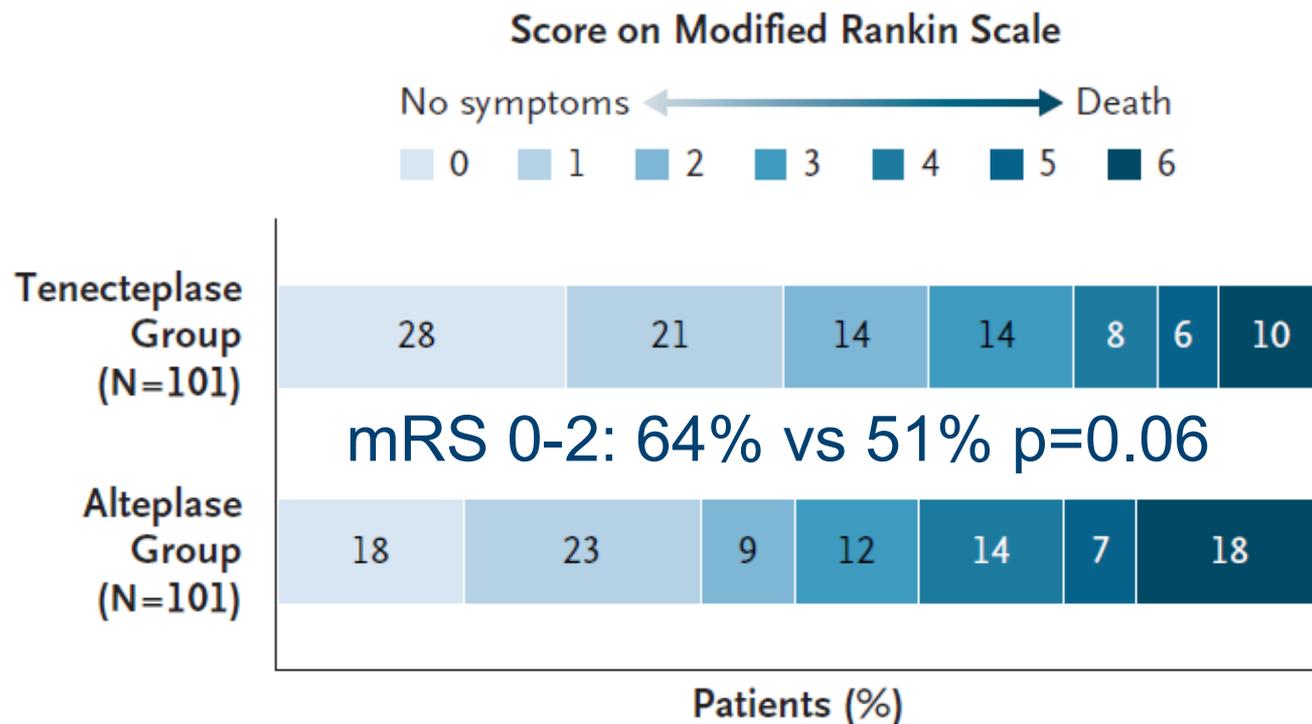
- Angiographie environs 55 minutes post-bolus
- Taux de recanalisation:

TNK 22% vs Alteplase 10% (p=0.002)

EXTEND-IA TNK

- Angiographie environs 55 minutes post-bolus
- Taux de recanalisation:

TNK 22% vs Alteplase 10% (p=0.002)



Alteplase Tenecteplase





Des questions persistent...

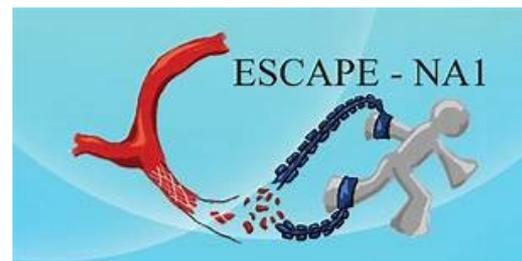


À l'étude

Mothership vs drip and ship
(RACECAT)
Nécessité du tPA-IV (SWIFT-Direct,
SAFE-Direct, MR CLEAN IV)
TNK vs tPA (EXTEND IA-TNK II)
Neuroprotection (ESCAPE-NA1)
Mauvais ASPECTS (TENSION, IN
EXTREMIS, LASTE)
Faible NIHSS (ENDO-LOW, IN
EXTREMIS, MOSTE)
Occlusions distales (M2) (ENDO-
LOW)
Occlusions tandem (EASI-TOC)

Pas d'études connues

Gestion de la tension artérielle péri-
procédurale
Population pédiatrique



SWIFT-DIRECT



Conclusions

- Les indications pour la thrombectomie s'élargissent
 - Fenêtre de traitement ad 24 heures chez patients sélectionnés par imagerie
 - Les patients avec une thrombose basilaire bénéficient fort probablement de la thrombectomie
- AVC au delà de 4.5 heures ou au réveil:
 - Thrombectomie si occlusion proximale et imagerie favorable
 - Considérer tPA-IV si imagerie favorable (IRM ou CTP)
- Le tenecteplase risque de remplacer l'alteplase dans les prochaines années

Programme de santé neurovasculaire du CHUM

Neurologues

Nicole Daneault
Yan Deschaintre
Laura Gioia
Grégory Jacquin
Céline Odier
Alexandre Poppe
Christian Stapf

Fellow

Marilyn Labrie

Neuro-interventionnistes

Jean Raymond
Daniel Roy
Alain Weill

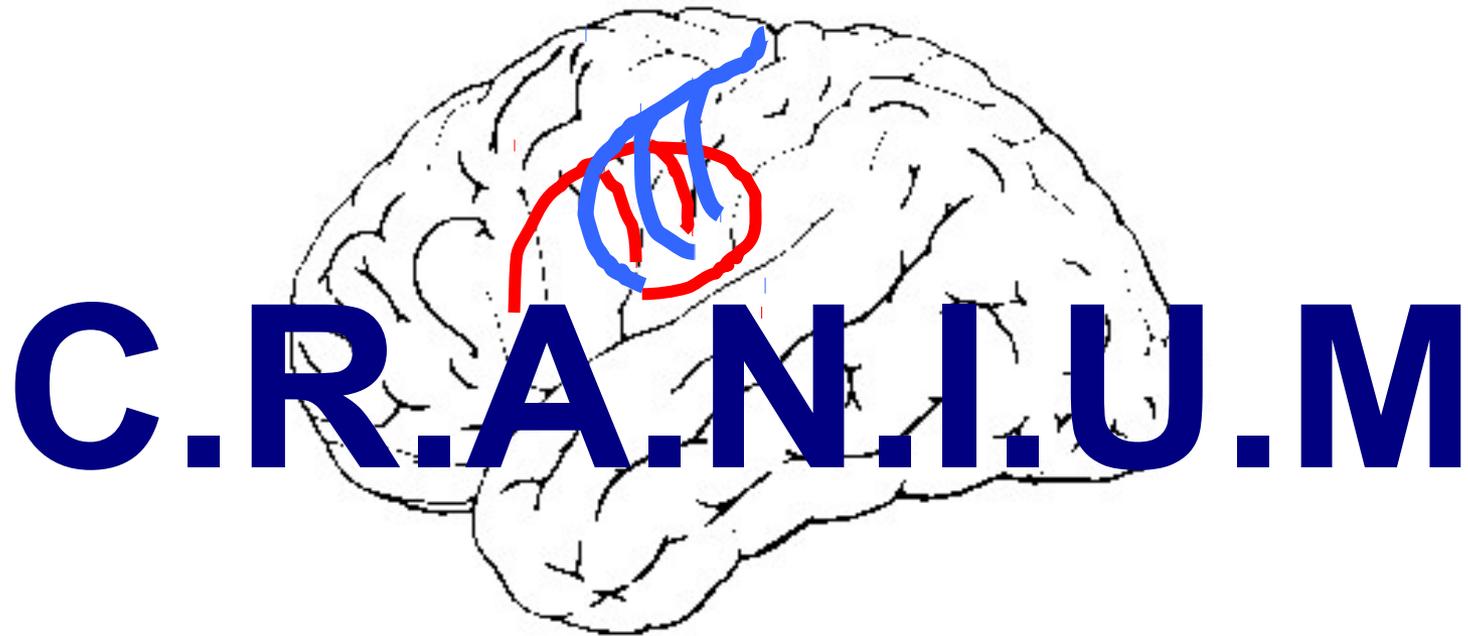
Infirmières

Line Beaudet
Luce Bélanger
Roxanne Cournoyer
Judlène Joltéus
Marlène Lapierre
Isabelle Sévigny

Soutien administratif

Nadia Jadil
Siham Housni
Stéphanie Gaudreau

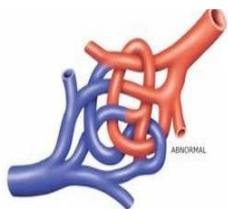




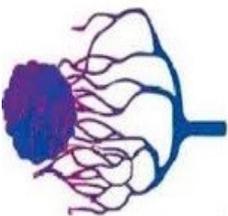
Centre de **R**éférence des
Anomalies **N**eurovasculaires Rares du
Centre Hospitalier de l'**U**niversité de **M**ontréal

C.R.A.N.I.U.M

Centre de Référence des Anomalies Neurovasculaires Rares du
Centre Hospitalier de l'Université de Montréal



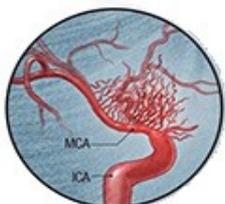
Malformation
artérioveineuses et
Fistules durales



Cavernomes



Anévrismes familiaux



Moyamoya

SYMPTOMATOLOGIE

- AVC hémorragique
- Épilepsie
- Déficit neurologique
- AVC ischémique
- Céphalée chronique
- Asymptomatique

PRISE EN CHARGE

- Multidisciplinaire
- Suivi spécialisé
- Interventionnelle
- Non-interventionnelle

C.R.A.N.I.U.M.

Centre de Référence des Anomalies Neurovasculaires rares du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Réunion Multidisciplinaire

Neurovasculaire

- Dr Grégory JACQUIN
- Dr Christian STAFF

Neuroradiologie

- Dr Jean RAYMOND
- Dr Daniel ROY
- Dr Alain WEILL

Neurochirurgie

- Dr Michel BOJANOWSKI
- Dr Chiraz CHAALALA
- Dr Moujahed LABIDI

Radiothérapie

- Dr Jean-Paul BAHARY
- Dr Cynthia MÉNARD
- Dr David ROBERGE

Télécopieur (requêtes) : 514 412-7711
« CLINIQUE DES MALFORMATIONS »

Merci!

