

出國報告（出國類別：開會）

2024 第 10 屆歐洲腦中風會議
(ESOC 2024)

服務機關：臺中榮民總醫院 神經醫學中心 腦血管疾病科

姓名職稱：陳柏霖 科主任

派赴國家/地區：瑞士 巴賽爾

出國期間：2024 年 05 月 13 日至 2024 年 05 月 19 日

報告日期：2024 年 06 月 11 日

摘要

2024 年歐洲腦中風年會於 05 月 15 日在瑞士/巴塞爾開幕。共有來自 100 個以上國家參加。本院由陳柏霖主任及章國政醫師代表參加並發表壁報論文。會中展示了最新 late breaking trials 的研究結果，其中 TACTICS 是有關偏遠地區急性中風治療的可及性試驗的結果; TASTE 試驗則是腦中風發病後 4.5 小時內使用 tenecteplase (TNK); ANNEXa-I subanalysis 分析 Xa DOACs 逆轉劑的效果; SWITCH 則是治療顱內出血的研究; INTERACT 是有關腦出血病人的降血壓治療; SWIFT DIRECT 及 EXTEND-IA TNK 是動脈取栓分析; 此次參與歐洲中風年會，也特別學習 Heart-Brain team 的未來方向以及各國壁報論文，大會內容相當豐富。此次會議獲得腦中風的專業知識及最新進展，也體會了各國學者對知識及真理的追求。

關鍵字：腦中風、動脈取栓、Heart-Brain Team

目 次

一、 目的	1
二、 過程	1
(一) 5 月 15 日	1
(二) 5 月 16 日	3
(三) 5 月 17 日	5
(四) 其他重要課程	5
(五) 其他重要研究	8
三、 心得	9
四、 建議事項	9
五、 附錄	10

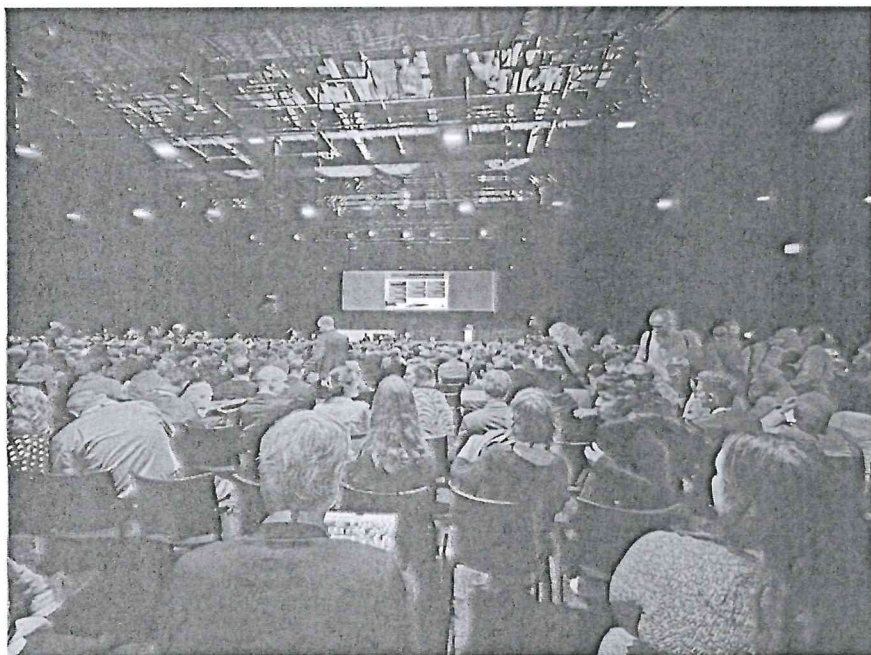
一、 目的

歐洲腦中風大會(ESOC)是世界性腦血管疾病研究進展論壇，內容包含有豐富且高質量研究計畫及結果，包括重大臨床試驗、最新研討會內容、腦中風繼續教育課程、最新研究的學術交流以及腦中風議題。第十屆 ESOC 於 2024 年 05 月 15 日至 17 日於瑞士巴塞爾舉行，會中展示最新的試驗結果、新技術，及新理念。此次除了二位醫師進行壁報論文報告外，也參與各項學術活動，並於回國後撰寫心得，將學習心得應用至院內腦中風「照護流程改善」及「研究項目」

二、 過程

5 月 13 日搭班機經阿姆斯特丹前往巴塞爾，於 5 月 13 日晚上抵達巴塞爾機場，趁著轉機空檔到阿姆斯特丹美術館，能親眼目睹梵谷的真跡，令人感動與震撼。5 月 14 日下午去巴塞爾市區參觀，並在下午提早到會議中心辦理報到，準備隔日 8:00 準時上課。此次 2024 年歐洲腦中風年會於 5 月 15 日至 17 日在瑞士巴塞爾舉行，現場超過 4000 名參與者及 2000 篇壁報論文，各國參與相當踴躍(圖一)，這一次都是現場會議參與，沒有虛擬會議。除了一大早 8 點的課程，中午的大會場也會頒發重要貢獻獎項，並進行 Late breaking trials 報告，展示最新的研究結果，分述如下：

(一) 5 月 15 日



圖一. 開幕的盛況

重要臨床試驗

TACTICS: 是有關偏遠地區急性中風治療的可及性試驗的結果

TACTICS 是一項非隨機臨床試驗，雖然 EVT 徹底改變了中風治療，但對於偏遠地區的患者來說，獲得治療仍然是一個挑戰，澳洲的 Delcourt 教授針對偏遠地區醫院以虛擬實境的方式進行腦中風教育，來改善診斷流程診斷，並早期發現 EVT 適應症患者。前後比較發現接受 EVT 的機率增加了 44%。這個發現遠距腦中風可以透過院際之間的教育及交流來改善 EVT 手術的執行率。目前本院的腦中風區域轉介合作研討會可以增加繼續教育的課程，特別是我們要將歐洲腦中風學會所學習的新知識分享給區域合作的院所。

TASTE 試驗: 腦中風發病後 4.5 小時內使用 tenecteplase (TNK)

由於過去的研究顯示 4.5 個小時內的 TNK 靜脈溶栓治療並未優於 rtPA。

這個研究利用 perfusion image 評估 penumbra，患者被隨機分配至靜脈注射 TNK (0.25mg/kg) 或 rtPA (0.90mg/kg)。共有 680 例患者被隨機分配，雖然以 ITT 方式分析下，仍未達到不劣效性標準，但當研究團隊將 TASTE 結果與之前的研究進行統合分析，結果顯示 TNK 優於 rtPA，NNT 為每 25 名接受 TNK 治療的患者中，就有一名患者將在 3 個月時完全康復 (mRS 0-1)。TNK 有望在今年底或明年初進入臺灣市場，我們必須先將相關的資料流程設定好，並且進行相關教育課程。

ANNEXa-I subanalysis 分析顯示，可減低 Xa 抗凝血劑造成的出血，對於減少抗凝劑相關腦出血患者的死亡率和改善功能預後也非常重要

分析結果: ANNEXa-I 兩個治療組的綜合數據顯示，血腫擴張和血栓栓塞事件與 30 天死亡率是獨立相關。血腫擴張也與 30 天的不良功能結局有關。

本研究是以在腦出血 (ICH) 且正口服 Xa 因子的患者中使用逆轉劑 (Andexanet alfa) 與常規治療比較。雖然該藥物證明可以減少血腫生長的發生，但也導致了比常規治療組有更多的血栓栓塞事件。時間軸進行回歸分析發現血腫生長和血栓栓塞事件的發生與 30 天死亡率增加有關，風險比分別為 2.98 和 3.33。進一步分析發現血腫擴張與較差的功能結局顯著相關，而血栓栓塞事件與功能預後之間沒有關聯。總體而言，該藥仍有好處，因為這些病人的血腫

擴張的風險是血栓栓塞併發症的四倍，可能與死亡率增加三倍有關，因此預防血腫擴大是治療這些患者的首要任務。目前台灣並沒有此藥物，因此服用 rivaroxaban, apixaban, edoxaban 的病人必須依賴 4 factor prothrombin factor complex。

翻轉顱內出血的開關

SWITCH 是嚴重腦出血的隨機臨床試驗。該研究在歐洲 42 個腦中風中心進行，探討了減壓顱骨切除術於改善自發性嚴重深部腦出血患者預後方面的好處。在惡性腦梗塞患者中，顱骨切除術已被證明可以改善長期結果。然而，對深部腦出血患者的長期預後影響尚不確定。SWITCH 將 18 至 75 歲患有嚴重腦深部出血的患者分配到減壓開顱手術併用藥物治療或單獨藥物治療，評估了 6 個月時仍臥床或死亡的患者比例。但該試驗招募了 201 人，結果發現接受新的治療者中有 42% 在 6 個月後臥床或死亡，而僅接受藥物治療的組中這一比例為 58%，但沒有達到統計學差異。因此減壓手術併用藥物治療可能優於單獨使用藥物治療，重度深部腦出血患者的減壓顱骨切除術的治療效果仍需要進一步研究。

(二) 5 月 16 日

重要臨床試驗

腦出血病人的降血壓治療，愈早愈好

這是由中國進行的隨機臨床試驗: INTERACT 系列的四個研究的統合分析，理論上降壓最大的好處是減少血腫擴大，本案共收募 2,921 位腦出血 (ICH) 病人，其中一組將 systolic BP 降至 180 mmHg 以下，另一組降至 140 mmHg 以下，降壓是以靜脈注射藥物進行，結果顯示愈早降壓，血腫愈不容易擴大，且必須於發病 3 小時內進行，通常開始治療距達標尚需 1 小時，因此處置動作要快。腦中風中心將於團隊會議中提案討論，請神外同仁建立流程及相關監測指標。

SWIFT DIRECT, EXTEND-IA TNK 的統合分析，分析於 EVT 前使用 TNK，結果顯示 TNK 無法改善功能預後，但可減少嚴重殘障的比例，說明 TNK 於 EVT 仍有其潛力。近期於取栓前使用溶栓劑的試驗多是使用 rtPA，但結果顯示效果有限。而本研究則結合了兩個以 TNK 為主體的試驗，共有 427 位病人，結果發現預先以 TNK 治療的組別，於 90 天的良好預後為未治療

的 1.5 倍(odds ratio of 1.50, 95% CI 1.05-2.14), 特別是愈早使用者, 有愈好的趨勢。但死亡率則沒有差別。因此 TNK 可能於未來的 bridging therapy 佔重要角色。

急性缺血性腦中風的降血壓研究

Clevidipine Infusion for Blood Pressure Management After Successful Revascularization in Acute Ischemic Stroke (CLEVER) 臨床試驗, 研究病人於接受 EVT 後 24 小時內以靜脈注射進行降血壓治療的影響。這個研究共有 80 位病人, 隨機分組至降 SBP 至 90-120 mmHg 或 90-160 mmHg。結果顯示後來發生腦出血的比率沒有差異, 而且以 160mmHg 以下為目標者的功能預後優於 120mmHg 的組別。這個研究再次證實取栓後積極降壓是有害的, 因此腦中風中心的降壓目標仍維持: 當 TICI score IIb/C 時, SBP 標準是 24 小時內維持於 140-180 mmHg。

大片腦梗塞病人接受 EVT 的長期效益

TENSION trial

過去對已有大片腦梗塞病人是否進行 EVT 仍有疑慮, 本研究顯示這類病人如接受 EVT, 於 3 個月仍有較好的預後。收案的標準只有 noncontrast CT 及 CTA, 並不考慮 perfusion scan, 病人於發病 12 小時內隨機分派至 EVT 或藥物治療。結果顯示, 即使於術後 1 年, EVT 組仍有較好的功能預後。但兩組的死亡率都是 45%, 但存活着有較好的生活品質(EuroQol-5 Dimensions questionnaire index), 因此於大片腦中風病人仍有好處。目前健保已開放至 24 小時, 且並不排除大片腦梗塞病人, 本院今年度也已執行一例 ASPECT 3-5 病人, 可惜病人死亡, 而 ASPECT ≥ 6 病人的良好預後是 38%, 希望能持續保持與精進。

另外一個有關血壓控制的試驗是 INTERACT4, 也是在中國進行, 病人於救護車中就開始降血壓, 而此時救護人員尚不知道病人是出血或梗塞。本研究共收案 2,404 位中風 2 小時內的病人, 當 systolic BP ≥ 150 mmHg 就收案, 一組立即將血壓降至 130-140mmHg, 另一組則按常規處置。結果發現, 整體而言, 救護車中就降血壓者的預後較差(poor functional outcome, common odds ratio 0.75; 95% CI 0.60-0.92), 雖然腦出血者的預後較好, 但腦梗塞者的不良預後風險會增加(OR 1.30; 95%CI 1.06-1.60), 因此在目前的醫療設備下, 在未知情況下, 不應貿然降壓, 除非採取歐洲的策略, 在救護車上裝設 CT 提早辨識。

TRUTH trial 進行靜脈血栓溶解前先降血壓

因為目前的治療指引建議於溶栓前應將血壓降至 185/110 mm Hg 以下以減少腦出血併發症，但快速降壓可能造成缺血範圍擴大，而本研究將病人分成指引組及自然降壓組，共收案 853 位病人，結果發現兩組的 90 天功能預後沒有差別，但積極降壓者的不良預後人數較多，而且症狀性腦出血的比率是自然降壓者的兩倍，雖然統計沒有差異。但這個研究尚不足以改變指引建議，目前仍應依指引進行降壓，以避免法律爭議。

(三) 5 月 17 日

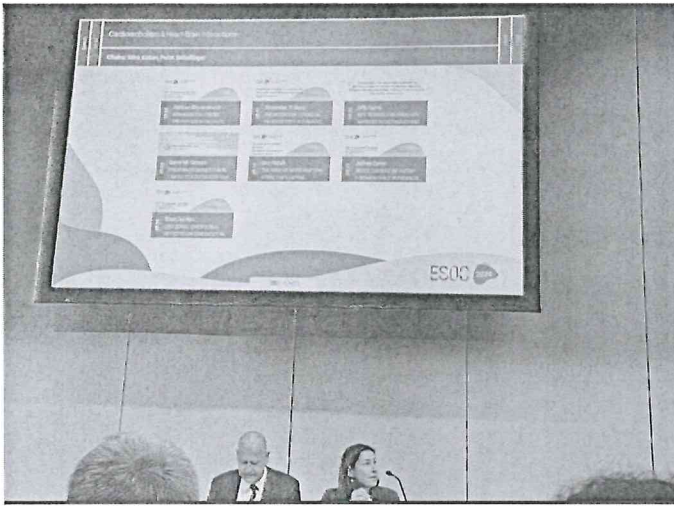
Remote ischemic preconditioning offers potential breakthrough in stroke treatment

西班牙團隊研究於救護車中進行 remote ischemic preconditioning 發現於部份病人可能改善預後(REMOTE-CAT)，做法是於前臂加壓造成短暫肢體缺血(RIPerC)，來調節腦部血流。研究發現 RIPerC 可能可以改善預後，特別是 NIHSS 較低且大血管沒有阻塞的病人。RIPerC 是將前臂以脈壓袋連續加壓 5 次，共 200 位病人，其中 122 位為腦梗塞病人，而 64.9%達到良好預後(90 天 mRS 0-2)，而控制組只有 47.3%，但另外一個在中國做的 RICH-2 trial，針對腦出血病人做 RIC，但結果沒有好處。這個研究也很有趣且幾乎沒有成本，但需要進一步研究才有可能改變官方指引的做法。

(四) 其他重要課程

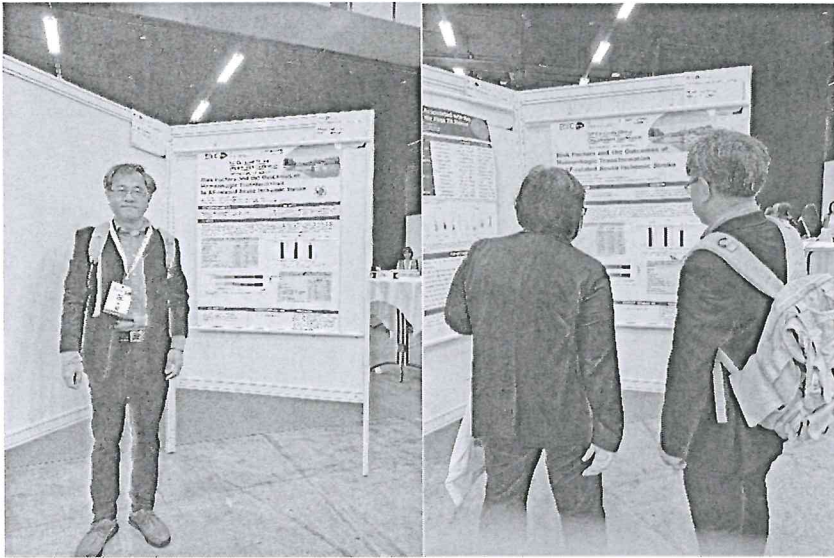
Cardioembolism & Heart-Brain Interactions

目前我們也有 Heart-Brain team 運作，因此也去聽了本課程(圖二)



圖二. Heart-Brain team 運作

課程內容包括(1) subclinical AF (SCAF) (2) Prior NOAC before stroke (3) NT-pro BNP (4) AF detected after stroke (AFDAS) (5) PFO。其中 SCAF 的部份也包括了 NOAC 的療效，是之前發表過的 ARTESiA study，相較於阿斯匹靈，apixaban 可以降低 37%的相對中風風險，在院長的鼓勵下，目前我們團隊正在做的 30 日遠距心電圖檢測及 7-14 日 ECG monitoring，也發現某些病人有 AHRE，後來經心臟團隊證實為 AF 而更改藥物為抗凝血劑，待案例足夠後我們也可以發表相關論文。而 Prior NOAC before stroke 是由德國 Diner 教授的團隊進行的 PRODAST 中風登錄，結果發現中風前服用抗凝血劑的病人不僅有較低的中風嚴重度，連出血性轉換比例也下降，這個結果與我這次投稿的壁報結果相符(圖三)，原本我認為可能是我的研究結果有 bias，看到 PRODAST 的結果我就比較放心，目前我就在進一步整理影像資料，要將結果撰寫為 original article。至於 NT-pro BNP，報告顯示可以預測中風後 AF (AFDAS)，我們計畫將 NT-pro BNP 列為急診中風常規檢查套餐。而這一次 UCLA 的 Saver 教授報告的 PFO 主題則是將重點放在 60 歲以後的中風個案是否要置放封堵器，我們腦中風中心在傅副院長指導下，過去就常規執行 60 歲以上 cryptogenic stroke 病人 PFO 封堵，並且在去年於 Frontiers Neurology 發表 60 歲以上病人的治療成果，當時投稿時還受到 reviewer 的質疑，今年反而成為 ESOC 很重要的主題，會議上許多人質疑為什麼當初將年齡限定在 60 歲以下，演講者回答當時可能是受限於 FDA approved 的仿單，而這個研究報告的病人數量很多，Device 組為 1132 人，Control 組為 19876 人，平均年齡為 71 歲，追蹤 3 年的結果，腦中風相對風險下降 38%，因此我們也更有信心在年紀較長的病人身上執行 PFO 封堵器手術，我們目前持續累積病人，預計今年會再發表論文。



(圖三)

另外在大會堂有舉辦 Heart-Brain Team Collaboration 的論壇，可見這次大會相當重視這個議題，其中加拿大 Sposato 教授曾經在今年 3 月來本院演講，於本院該場演講後，我們也向他請教了本院 cryptogenic stroke 的 survey pathway，他也給了許多寶貴的建議。這一次他主要是承接了世界腦中風組織(WSO)的 BEAT 計畫，該計畫是在中國執行 Heart-Brain team 的建置，時間為 2021 年至 2022 年，藉由建置腦中風臨床路徑(care pathway)，神經科與心臟科共同會議，以及提升參與 Heart-Brain team 的心臟科醫師人數，來改善腦中風病人的照護質量。這些做法與本院的 Heart-Brain team 運作方式不謀而合，我們也修正了 cryptogenic stroke pathway，並且每季舉辦 Heart-Brain team 研討會，小兒心臟詹聖霖及李必昌主任，成人心臟謝育整及李政鴻主任也帶領了多位心臟科年輕醫師參與，期待本院的 Heart-Brain team 做出自己的特色，成為世界級的團隊。而德國的 Scheitz 教授也有成立 Heart-Brain team，演講有關中風後的心臟併發症(stroke-heart syndrome)，包括 myocardial injury，ECG change，impaired autonomic reflexes，blood pressure changes，heart failure，Takotsubo syndrome，arrhythmia，acute coronary syndrome 及 cardiac death，在他的領導下，在德國進行了多中心的研究，PRAISE，共收錄了 247 位病人，發現中風後約有 50%的病人有 Troponin 上升的情形，15%病人 Troponin 上昇 3.5 倍，3%的病人診斷為 type 1 MI。這個演講提示了我們的方向除了 PFO，cryptogenic stroke 及 ECG monitoring，post-stroke cardiac complication 也可以是我們努力的方向。該場會議中又再次提及 PFO 治療，由於我們上次 PFO 文章投稿時，reviewer 經常問：歐美 PFO 封堵術執行時間通常是腦中風後第 80 天，為何本院是平均 13 天，是否有經過完整的心臟科檢查？為此我也請問了現場的講者，他們認為

歐洲的時間較長是因為等待檢查的時間較久，如果我們可以早一點做完檢查，確定 PFO 是致病的原因，提早手術其實是很好的，因此本院目前的做法會建議病人執行 30 天的遠距監測，或至少 7-14 天的 ECG 監測，確定病因後，儘快為病人安排手術。我問問題時，加拿大的 Sposato 教授還記得我，會後我也再次向他致意，並感謝他對我們的指導。

(五) 其他重要研究

輕微腦梗塞病人是否可預施打 TNK?

TEMPO2 發現與未施打病人相較，兩組沒有差異。與抗血小板藥物相較，可能有壞處。

這是一個多中心隨機試驗，針對 minor stroke 但合併大血管阻塞病人，比較 TNK 與常規治療，發現 TNK 組有較高的死亡率及症狀性腦出血。

在 886 位病人中，2% 的 TNK 組病人有症狀性腦出血，而常規組為 <1%。且兩組的功能預後差不多。這個結果與之前的 PRISMS 及 ARAMIS trials 不同。因此目前本院仍維持 minor stroke 如合併有 cortical sign 方能施打 rtPA 的流程。

已經有大片 hypodensity 的大片腦梗塞病人是否仍受益於 EVT?

SELECT 2 發現這類病人仍可受益於 EVT，但次分析發現 severe hypodensity of ≥ 26 ml 好處就不明確，且接受 hemicraniectomy 的風險會增加。未來可能可以 CT hypodensity 來挑選病人。目前大片腦梗塞已不是禁忌症，我們也已採用最新的研究發現，且已修改本院流程。

TNK 於 EVT 術後是否有角色?

由中國團隊進行的 ATTENTION-IA trial 招募了後循環血管阻塞的病人，於接受 EVT 後，且 TIC1 達 2b 以上，隨機分派至 TNK 或常規治療，結果顯示療效及安全性預後都沒有差異，雖然 90 天的功能預後顯示 TNK 組有 34.6% 有良好預後，而常規組僅有 26.0%，但兩組無統計差異，因此術後是否要再補打 TNK 仍未有結論。

顱內動脈狹窄(ICAS) 除藥物外再加上支架治療是否有額外好處?

答案是不會。進行了 7 年的 CASSISS TRIAL 是由中國團隊招募腦缺血且合併 severe ICAS (70%-99%)的病人，發現 30 天再中風的風險相同(HR, 1.02 [95% CI, 0.58-1.77]; P = .97)，而且死亡率也沒有差別。因此藥物治療，包括抗血小板、降血脂及降血壓才是最重要且有效方法。

另外荷蘭團隊探討了中風後的認知障礙對生活品質的影響，該研究針對這些病人於發病後追蹤其心理及認知問題，發現常規追蹤可以改善病人的生活品質及心理健康。顯示心理及認知問題也應該是中風後復健的重要部份。本研究共收錄了 531 病人，其中 264 位為追蹤組，另 267 位為常規組，一年後，發現追蹤組的焦慮減少(HADS-A questionnaire) 且有較好的生活品質(EQ-5D-5L index score)。Vincent Kwa 教授提到，雖然有些病人會走路會說話，但是我們仍要注意其生活品質，這才是完整的中風照護。目前本院會維持中風後 1、3、6 月時以電話追蹤關懷病人。

三、心得

這一次我也發現 EVT 的應用目前正朝向簡化、擴大病人適應症的方向前進，這一點與目前健保方向一致，例如利用簡單的電腦斷層、臨床嚴重度的分級以及發病的時間點來選擇適當的病人，試圖減少對貴重儀器的依賴，使 EVT 能夠更普及化。這也是我們未來可以思考的方向: 簡化流程，縮短時間，擴大 EVT 的適應症，目前腦中風中心也將 ASPECT 3-5 及大於等於 6 分者分開統計，日後也可以呈現嚴重腦中風的治療成果。

此次 Heart-Brain Team 的議題在本次會議有多有著墨，目前在院長指導下，我們也順利運作中，目前的本院的主軸是 cryptogenic stroke，針對 AF 及 PFO 進行診斷及治療，我們也可以將視角擴展至其他研究層面，如 myocardial injury，ECG change 等 post-stroke cardiac complication，這也可以是我們努力的方向。

四、建議事項

- (一) 擴展心腦團隊(Heart-Brain Team)目標，除了原本的 cryptogenic stroke 流程，加強其他 post-stroke cardiac complications，如(1) myocardial injury (2) AFDAS。腦中風病人常規加測 biomarker，包括 Troponin-I, hs-CRP，NT-proBNP，d-Dimer，fibrinogen。
- (二) 持續針對 Elderly PFO(>60 歲)的腦中風病人進行追蹤，研究並發表論文。

- (三) 因應 tenecteplase (TNK)將於今年底或明年初進入臺灣，腦中風中心將建置 TNK 溶栓治療流程，並且舉辦相關教育課程。
- (四) 進行資料庫研究: (1)目前精準醫療研究應用 TPMI 資料庫進行「CYP2C19 多型性喪失功能等位基因與與共病症之交互作用對於症狀性粥狀硬化心血管疾病發生率的影響」研究(2)進行 TrinetX 資料庫研究(3) 腦中風中心登錄研究:首先將此次的壁報論文”Risk factors and the outcomes of hemorrhagic transformation in AF-related acute ischemic stroke”發表為 full article，另外由於 early use of NOAC after acute ischemic stroke 這次的會議沒有新的報告，我們計畫整理後發表論文。

五、 附錄

無