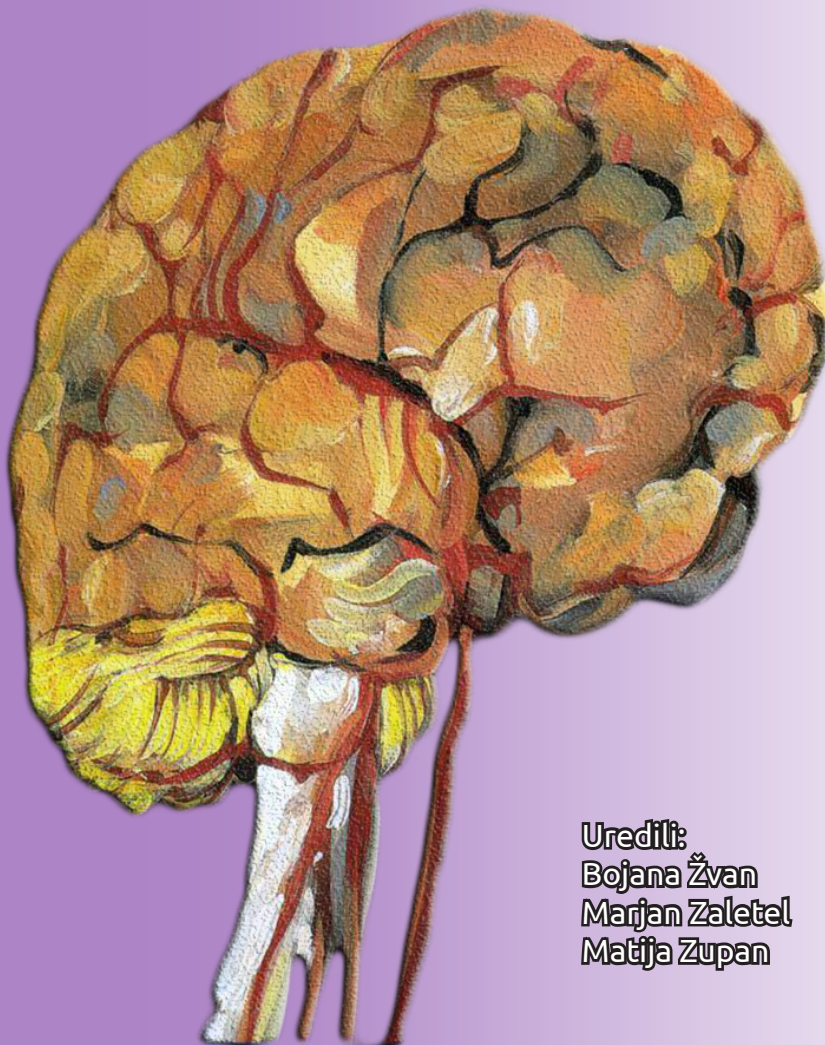


Sekcija za možganskožilne bolezni pri
Slovenskem zdravniškem društvu



Uredili:
Bojana Žvan
Marjan Zaletel
Matija Zupan

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XIV IN TELEMEDICINA

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XIV IN TELEMEDICINA

**zbornik poglavij strokovnega srečanja
in
učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente
Medicinske in Zdravstvene fakultete**

Uredili: Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XIV IN TELEMEDICINA

Izdalo in založilo: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

Uredili: **Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan**

Jezikovni pregled: Nina Skube, LPI.si

Oblikovanje in priprava za tisk: Gregor Jurgele

Naklada: 250 izvodov

Maloprodajna cena: 10 €

Ljubljana, oktober 2021

© Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.831-005.1(082)(0.034.2)
616.831-005.1:621.39(082)(0.034.2)

AKUTNA možganska kap (srečanje) (2021 ; online)

Akutna možganska kap XIV in telemedicina [Elektronski vir] : zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete : Ljubljana, december 2021 / uredili Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan. - Ljubljana : Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2021

ISBN 978-961-93772-9-1
COBISS.SI-ID 81796867

Izdajo publikacije sta omogočila:

Sekcija za možganskožilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu in Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni
v sodelovanju s slovenskimi in tujimi strokovnjaki

KAZALO

Žvan B., Zaletel M., Župan M.	Predgovor k publikaciji Akutna možganska kap XIV in telemedicina	15
Žvan B., Zaletel M., Župan M.	Introduction to a publication: Acute stroke XIV and telemedicine	17
Hojs Fabjan T.	Recenzija učbenika Akutna možganska kap XIV in telemedicina	19
Hojs Fabjan T.	Acute stroke XIV and telemedicine textbook review	23
Perko D., Korošec A.	Epidemiologija možganske kapi v Sloveniji in drugih evropskih državah / Stroke epidemiology in Slovenia and other European countries	27
Budinčević H., Meštrović A., Sičaja G.	The use of the National Institutes of Health Stroke Scale / Uporaba lestvice možganske kapi nacionalnega inštituta za zdravje	55
Žvan B.	Nove smernice Evropske organizacije za možgansko kap (ESO) za intravensko trombolizo ishemične možganke kapi / New European stroke organization (ESO) guidelines for intravenous thrombolysis of patients with stroke	63
Fiehler J.	European stroke organization (ESO) and European society for minimally invasive neurological therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic strokes / Smernice Evropske organizacije za možgansko kap (ESO) in Evropskega društva za minimalno invazivno nevrolško terapijo (ESMINT) o mehanični trombektomiji pri akutni ishemični možganski kapi	79
Rojko M., Črnič Šuligoj N., Zorc M., Noč M.	Rezultati perkutanega zapiranja odprtega ovalnega okna v MC Medicor (2006–2021) / Results of percutaneous closure of patent foramen ovale in MC Medicor (2006–2021)	87
Demarin V., Morović S.	Stress and stroke relationship / Povezava med stresom in možgansko kapjo	93
Frol S.	Vloga idarucizumaba pri bolnikih z ishemično možgansko kapjo – naši rezultati / The role of idarucizumab in patients with ischemic strokes – our results	101
Žvan B.	Prednosti apixabana pri preprečevanju ishemične možganske kapi / Advantages of apixaban in the prevention of ischemic strokes	105
Zaletel M.	Možganska kap v mreži TeleKap / Stroke in the TeleKap network	111
Župan M.	Intravenska tromboliza v mreži TeleKap / Intravenous thrombolysis in the national TeleKap network	125
Ivanušič K., Zaletel M., Žvan B.	Mehanska revaskularizacija v mreži TeleKap / The role of the mechanical revascularisation in the TeleKap network	133

Šoštarič Podlesnik M.	Obravnava bolnikov z ishemično možgansko kapjo, ki so kandidati za mehansko revaskularizacijo, v mreži TeleKap / Management of patients with ischemic stroke who are candidates for mechanical revascularization in the TeleKap network	149
Corea F., Busti C.	Telestroke in Italy	157
Slemenik-Pušnik C., Rudel D., Pušnik S.	Telemedicinsko spremljanje bolnikov po akutni možganski kapi v domačem okolju - zahteve in predlagana rešitev / Telemedicine monitoring of patients after an acute stroke in the home environment - requirements and proposed solutions	161
Budinčević H., Meštrović A., Sičaja G.	Telemedicine in stroke rehabilitation / Telemedicina v rehabilitaciji možganske kapi	169
Arsovska A.	Benefit of telemedicine in stroke patients with a COVID-19 infection / Korist telemedicine pri obravnavi bolnikov z možgansko kapjo z okužbo s COVIDOM-19	177
Šteblaj S.	Teleintenzivna medicina / Teleintensive medicine	189
Žvan B., Zupan M., Zaletel M.	Telemigrena / Telemigraine	193
Kavčič M., Zaletel M.	VZV vaskulitis pri starejšem bolniku na hidroksikarbamidu / VZV vasculitis in older patients on hydroxycarbamide	203
Makovec M., Flis V., Mrđa B., Štirn B., Kobilica N., Bergauer A.	Povezava med biokemičnim označevalcem S100B in oksigenacijo možganov ter nevrološko simptomatiko med karotidno endarteriektomijo pri budnih bolnikih / Association of biomarker S100B and cerebral oximetry with neurological changes during carotid endarterectomies performed in awake patients	205
Velnar T., Bošnjak R., Jeglič A., Felbabić T., Zorko N., Milivojević N.	Kirurško zdravljenje znotrajmožganskih krvavitev / Surgical treatment of intracerebral haematomas	209
Velnar T., Bošnjak R.	Minimalno invazivna neendoskopska evakuacija intracerebralnega hematoma: prikaz operative metode / Minimally invasive non-endoscopic intracerebral haematoma evacuation: an illustration of the operative method	211
Spazzapan P., Matos B., Velnar T., Milošević Z.	Nevrokirurški vidiki zdravljenja anevrizmatskih malformacij galenove vene / Neurosurgical aspects in treatment of vein of Galen malformations	213
Zupanc Isoski V. I., Mofardin S.	Preprosto in učinkovito prehransko presejanje / Simple and effective nutritional screening	215

SEZNAM AVTORJEV

prof. dr. Anita Arsovska, dr. med., FESO, SAFE Board member

Ss Cyril and Methodius University in Skopje, University Clinic of Neurology,
Bulevar Majka Tereza 17, 1000 Skopje, N. Macedonia
in

Ss Cyril and Methodius University in Skopje, Medical Faculty,
„50 Divizija“ 6, 1000 Skopje, N. Macedonia
E-pošta: anita70mk@yahoo.com

asist. Andrej Bergauer, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za kirurgijo, Oddelek za žilno
kirurgijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

prof. dr. Roman Bošnjak, dr. med., svetnik

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za
nevrokirurgijo,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: roman.bosnjak@kclj.si

prim. doc. dr. Hrvoje Budinčević, dr. med.

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology, Stroke and Intensive
Care Unit,
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Croatia
in
Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine,
Ulica Josipa Huttlara 4, 31000 Osijek, Croatia
E-pošta: hbudincecic@gmail.com

Chiara Busti, dr. med.

Hospital of Gubbio and Gualdo Tadino, Emergency Department, Gubbio, Italy

dr. Francesco Corea, dr. med.

San Giovanni Battista Hospital, Neurology and Stroke Unit, Foligno, Italy
E-pošta: fcorea@gmail.com

prim. Nataša Černič Šuligoj, dr. med.

MC Medicor d. d.,
Polje 40, 6310 Izola
in
Splošna bolnišnica Izola, Interni oddelek, Kardiološka dejavnost,
Polje 40, 6310 Izola

**prof. dr. Vida Demarin, dr. med., FAAN, FAHA, FEAN, FESO, Fellow of
Croatian Academy of Sciences and Arts**
International Institute For Brain Health,
Ulica Grada Vukovara 271, 10000 Zagreb, Croatia
E-pošta: vida.demarin@gmail.com

Tomislav Felbabič, dr. med.
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za
nevrokirurgijo,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

prof. dr. Jens Fiehler, dr. med.
University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Diagnostic
and Interventional Neuroradiology,
Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany
E-pošta: fiehler@uke.de

prof. dr. Vojko Flis, dr. med.
Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za kirurgijo, Oddelek za žilno
kirurgijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

asist. mag. Senta Frol, dr. med.
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: senta.frol@kclj.si

prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.
Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: tanja.hojsfabjan@ukc-mb.si

Kristijan Ivanušič, dr. med.
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo, Oddelek
za neuroradiologijo,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: kristijan.ivanusic@kclj.si

Arne Jeglič, dr. med.
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za
nevrokirurgijo,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Martin Kavčič, dr. med., specializant nevrologije

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: martin.kavcic@kclj.si

doc. dr. Nina Kobilica, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za kirurgijo, Oddelek za žilno kirurgijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Aleš Korošec

Nacionalni inštitut za javno zdravje,
Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

dr. Matej Makovec, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za kirurgijo, Oddelek za žilno kirurgijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: makovec@mf.uni-lj.si

asist. dr. Boštjan Matos, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za nevrokirurgijo,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Andrija Meštrović, dr. med.

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology, Stroke and Intensive Care Unit,
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Croatia

asist. dr. Nataša Milivojević, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

mag. Zoran V. Milošević, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo, Oddelek za diagnostično in intervencijsko nevroradiologijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: zoran.milosevic@guest.arnes.si

Sergio Mofardin, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: s_mofardin@hotmail.com

doc. dr. Sandra Morović, dr. med.

Poliklinika Aviva,
Nemetova ulica 2, 10000 Zagreb, Croatia
E-pošta: sandra.morovic@poliklinika-aviva.hr

Božidar Mrđa, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za kirurgijo, Oddelek za žilno kirurgijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

prof. dr. Marko Noč, dr. med.

MC Medicor d. d.,
Polje 40, 6310 Izola
in
Univerzitetni klinični center, Interna klinika, Klinični oddelek za intenzivno interno medicino,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: marko.noc@mf.uni-lj.si

dr. Denis Perko, dr. med.

Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica,
Ulica padlih borcev 13A,, 5290 Šempeter pri Gorici
in
Nacionalni inštitut za javno zdravje,
Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

mag. Stanislav Pušnik, dr. med.

Zdravstveni dom Ravne na Koroškem,
Ob Suhi 11, 2390 Ravne na Koroškem

Maja Rojko, dr. med.

MC Medicor d. d.,
Polje 40, 6310 Izola
E-pošta: rojko.maja@gmail.com

dr. Drago Rudel, univ. dipl. inž.

MKS Elektronski sistemi d. o. o., Ljubljana,
Rožna dolina, cesta XVII 22B, 1000 Ljubljana

Gordana Sičaja, dr. med.

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology, Stroke and Intensive Care Unit,
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb,, Croatia

prim. Cirila Slemenik-Pušnik, dr. med.

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Oddelek za interno medicino,
Gospodsvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec
E-pošta: cirila.slemenik@sb-sg.si

asist. Peter Spazzapan, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za
nevrokirurgijo,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

prim. asist. mag. Marija Šoštarič Podlesnik, dr. med.

Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje
E-pošta: marija.sostaric@sb-celje.si

mag. Simona Šteblaj, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: simona.steblaj@kclj.si

Barbara Štirn, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za kirurgijo, Oddelek za žilno
kirurgijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

prof. dr. Tomaž Velnar, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za
nevrokirurgijo,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

dr. Marjan Zaletel, dr. med., višji svetnik

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo in Republiški center
Telekap,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: marjan.zaletel@kclj.si

prof. dr. Marjeta Zorc, dr. med.

MC Medicor d. d.,
Polje 40, 6310 Izola

dr. Nika Zorko, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

dr. Matija Zupan, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

E-pošta: matija.zupan@kclj.si

dr. Vlasta Ivana Zupanc Isoski, univ. dipl. logopedinja

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

prim. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., višja svetnica, FESO

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

E-pošta: bojana.zvan@kclj.si



Popoln človek uporablja svoj um kot zrcalo. Ničesar si ne prisvoja, ničesar ne odklanja. Sprejema vse, vendar ničesar ne obdrži. (Chuanq Tsu)

Področje telemedicine se danes razvija hitreje kot kdaj koli prej. Informacijska tehnologija hitro napreduje, zato se hkrati povečuje cenovna dostopnost do tehničnih orodij za izvedbo telemedicine. Ta je bila prvotno namenjena zdravljenju bolnikov, ki so živeli v oddaljenih krajih, daleč stran od lokalnih zdravstvenih ustanov, na območjih s pomanjkanjem zdravstvenih delavcev. Kriza covid-19 je v mnogih pogledih spodbudila skokovito rast telemedicine v svetu na vseh področjih medicine. Predvidevamo lahko, da bo telemedicina, brez katere si danes medicino težko predstavljamo, vedno bolj vpeta v vsakdanjo medicinsko prakso. Povečana uporaba telemedicine izpostavlja nove izzive, pa tudi ovire, ki omejujejo njeno uporabo, kot so podeljevanje licenc, povračilo stroškov, vpliv izvajalcev telemedicine na zdravstvene storitve in na odnos bolnika z zdravnikom ter drugim medicinskim osebjem. Danes se postavlja vprašanje, kako se bo sistem zdravstvenega varstva prilagodil spremembi tradicionalnega kliničnega pregleda v živo zaradi telemedicine. Zato moramo telemedicino razumeti iz različnih pogledov, ne samo z vidika zdravstvenega varstva, temveč tudi iz perspektive industrije, akademske skupnosti, vladnih in drugih organizacij. Zato so osrednje teme letošnjega srečanja Akutna možganska kap XIV namenjene obravnavi bolnika z možgansko kapjo z uporabo telemedicine.

Publikacija prinaša informacije o pomembnih temah s področja možgansko-žilnih bolezni, kot je reperfuzijsko zdravljenje ishemične možganske kapi v slovenski mreži TeleKap in v tujini. Predstavljene so nove evropske smernice za intravensko trombolizo in evropske smernice mehanske trombektomije pri akutni ishemični možganski kapi. Poudarek je tudi na pomenu urgentne obravnave bolnikov s prehodnim ishemičnim napadom – TIA, na konceptu varnega in učinkovitega zdravljenja akutne možganske po normalizaciji z idarucizumabom pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo na protikoagulacijskem zdravljenju z dabigatranom, perkutanem zapiranjem odprtega ovalnega okna v preventivi možganske kapi in na pomenu psihosocialnega stresa, njegovih posledic na možgansko kap zaradi subjektivnih in objektivnih vzrokov, v povezi s tradicionalnimi dejavniki tveganja za možgansko-žilne bolezni. V poglavju o epidemiologiji možgansko-žilnih bolezni avtor ugotavlja, da je možganska kap javnozdravstveni problem v slovenskem prostoru, kar odpira nove izzive za izboljšanje preventivnih ukrepov in krepitev javnega zdravja, hkrati pa izkazuje potrebo po registru možgansko-žilnih bolezni v državi.

Uredniki knjige Akutna možganska kap XIV, ki je izšla ob istoimenskem strokovnem srečanju, v publikaciji nismo želeli predstaviti že utečenih

strokovnih vsebin. Te zagotavljajo le temelje za nove vsebine z namenom, da zapustimo sledi v žilni nevrologiji. Na ta način se lahko načela preteklih, tradicionalnih srečanj o akutni možganski kapi, nadaljujejo v prihodnost in jo soustvarjajo.

Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan

INTRODUCTION TO A PUBLICATION: ACUTE STROKE XIV AND TELEMEDICINE



“The perfect man employs his mind as a mirror; it grasps nothing; it refuses nothing; it receives but does not keep.” (Chuang Tsu)

Today, the telemedicine field is evolving faster than ever before. Because of the rapid progress in information technology, the technical tools for implementation of telemedicine are becoming more affordable. Telemedicine was originally intended for treatment of patients who lived in remote places, far away from local health facilities, and in those areas with a shortage of health workers. However, the COVID-19 crisis has spurred a rapid growth of telemedicine in all areas of medicine around the world. We can safely say that the use of telemedicine, and it is now difficult to imagine modern medicine without it, will increase in everyday medical practice. The increased use of telemedicine brings forth new challenges, as well as hinderances that limit its use. Such examples are licensing, reimbursement, how telemedicine practitioners affect health services and the relationships between the patient and the doctor and other medical staff. Out of these new medical practices a question arises: How will the healthcare system adapt to the change in traditional live clinical examinations being replaced by telemedicine? Therefore, telemedicine needs to be examined from different perspectives. An examination of the healthcare perspective is not enough, the perspective of industry, academia, government, and other organizations also needs to be looked at. Therefore, the main themes of the 14th Acute Stroke Conference are aimed at treating a stroke patient with telemedicine.

The publication provides information about important topics in the field of cerebrovascular diseases, such as reperfusion therapies for ischemic stroke in the Slovenian TeleKap network and abroad. This publication includes the new European guidelines for intravenous thrombolysis and European Stroke Organisation guidelines for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. The emphasis is on the importance of urgent treatment of transient ischemic attacks - TIA; on the concept of the safe and effective treatment of acute stroke after idarucizumab application in patients with acute ischemic stroke, that are treated with dabigatran anticoagulant therapy, on stroke prevention with innovative percutaneous procedures like transcatheter closure of the patent foramen ovale, on the importance of psychosocial stress, and its consequences on stroke due to subjective and objective causes, in conjunction with traditional risk factors for cerebrovascular diseases. In the chapter about the epidemiology of cerebrovascular diseases, the author concludes that stroke is a public health problem in Slovenia, which opens new challenges for improving preventive measures and strengthening public health, while demonstrating the need for a register of cerebrovascular diseases in the country.

The editors of the book Acute Stroke XIV, which was published at the conference with the same name, did not only want to present previously established professional content. Those only provide a foundation for the new content to make a mark on vascular neurology. This gives us an opportunity for the principles of traditional meetings about acute stroke to be continued and co-created in the future.

Bojana Žvan, Marjan Zaletel and Matija Zupan



Osrednja tema letošnjega učbenika možganske kapi, ki izhaja ob tradicionalnem srečanju Akutna možganska kap XIV, je obravnava bolnika z uporabo telemedicine. V zadnjih letih se v našem prostoru medicinska veja telemedicina naglo razvija in uveljavlja. K temu je zelo pripomogla pandemija covid-19, ki je spodbudila uporabo informacijske tehnologije za medsebojno komuniciranje na daljavo. Ob tem so se pokazale tako prednosti kot šibkosti telemedicinske obravnave. Na splošno je sprejeto, da je telemedicinska obravnava možganske kapi koristna, ker se je izkazala za učinkovito in varno. Kljub temu pa telemedicina ne more nadomestiti živega stika bolnika z zdravnikom. Sedanje videnje poudarja, da lahko nudimo učinkovito podporo dosedanji institucionalizirani obliki medicine. Po vzpostavitvi republiške mreže TeleKap konec leta 2014 so se možnosti zdravljenja možganske kapi v slovenskem prostoru izboljšale. Omogočeno je zagotavljanje enakih možnosti zdravljenja vsem prebivalcem in s celovitim pristopom zdravljenja možganske kapi se učinkovito obvladuje breme, ki ga trajna nevrološka prizadetost prinaša za posameznika in družbo. Znano je, da vsaka telemedicinska mreža zasleduje kazalce kakovosti, s katerimi sprotно ugotavlja učinkovitost in varnost delovanja. V sistemu TeleKap so dosegljivi le nekateri izmed teh kazalcev, ki še vedno niso dovolj sporočilni za optimalno oceno učinkovitosti delovanja slovenske telemedicinske mreže za možgansko kap. Pomemben element vsake mreže telekap je učenje vseh deležnikov, ki sloni na natančnem spremljanju kazalcev kakovosti in tako omogoča kakovostno delovanje mreže. V prispevku o mehanski rekanalizaciji in mreži TeleKap avtorji ugotavljajo, da je telemedicinska obravnava bolnikov z možgansko kapjo, ki potrebujejo intervencijski revaskularizacijski poseg, učinkovita in varna, ker izpolnjuje merila za koristnost take obravnave. V mreži TeleKap se pogosto uporablja premostitveno zdravljenje z uporabo intravenske trombolize pred mehansko rekanalizacijo. Več slovenskih avtorjev, med njimi dr. M. Zupan, dr. M. Zaletel, K. Ivanušič, dr. med., prof. dr. B. Žvan in mag. M. Šoštarič-Podlesnik, prikazujejo rezultate učinkovitosti slovenske mreže TeleKap. Prof. dr. F. Corea predstavlja razsežnost obravnave bolnikov z možgansko kapjo s pomočjo telemedicine, kot je učinkovitost mreže telekapi v Italiji.

Pri odločitvah za reperfuzijsko zdravljenje ishemične možganske kapi je še posebej koristno poglavje prof. dr. J. Fiehlerja, ki predstavlja skrajšane evropske smernice mehanske trombektomije pri akutni ishemični možganski kapi.

Mag. S. Šteblaj poudari pomen teleintenzivne medicine kot dodatek, in ne nadomestek obposteljne ekipe. Z uporabo teleintenzivne medicine lahko dosežemo zmanjšanje obolevnosti, krajši čas obravnave, zmanjšanje števila ponovnih sprejemov, izboljšanje obravnave z interdisciplinarno izmenjavo znanj in izkušenj, večjo kakovost življenja bolnikov po intenzivnem zdravljenju in prihranek izdatkov obravnave. V nadaljevanju avtorji iz Slovenj

Gradca predstavijo izkušnje Centra za zdravje na daljavo CEZAR, ki s svojo telemedicinsko storitvijo nudi podporo pri samozdravljenju v domačem okolju bolnikom s srčnim popuščanjem, s sladkorno boleznijo tipa 2 ter covidom-19. S telemedicinskim sistemom lahko zagotovijo podaljšanje bolnišnične oskrbe ter rehabilitacije v domačem okolju po odpustu iz bolnišnice tudi bolnikom po možganski kapi. Zato so pomembne jasne strokovne opredelitve telemedicinskega spremljanja z ustreznimi priporočili strokovnih avtoritet. Hrvaški avtorji v svojem prispevku navajajo, da je telemedicina pri rehabilitaciji možganske kapi enakovredna živi obravnavi, omogoča nadzor na daljavo in koristi pri obnovi motoričnih ter kognitivnih dejavnosti. Kot telemedicinski sistem, ki se je izkazal kot uporaben v medicinski praksi, obravnava poglavje o TeleMigreni. Pri nas predstavlja TeleMigrena sistem v razvoju, v mednarodnem prostoru pa je dobro uveljavljen. Nudi podporo skupini bolnikov z glavobolom, omogoča dostop tistim, kjer so ovira za neposredni stik z zdravnikom prostorska oddaljenost ali sistemske omejitve, kot je v slovenskem okolju uvedba čakalne knjige. Spremljanje bolnika s kroničnim glavobolom in bolečino je pomemben del zdravljenja, zato telemedicina predstavlja dodatno vrednost pri obravnavi. Prof. dr. A. Arsovska povzema vlogo telemedicine v medicini kot instrument, ki omogoča pravočasno zdravljenje možganske kapi v varnem terapevtskem oknu tudi v času epidemije covida-19 zaradi odločitev, ki so posledica sodelovanja z vaskularnimi nevrologi.

Drugi del učbenika predstavljajo poglavja, ki obravnavajo različne aktualne teme s področja možganske kapi. V tem delu prof. dr. Žvan povzema najnovejše letošnje evropske smernice za trombolizo pri ishemični možganski kapi, ki pomenijo pomoč zdravnikom pri odločitvi o zdravljenju akutne možganske kapi tako pri živem stiku z bolniki kot tudi pri telemedicinski obravnavi. Velja tudi izpostaviti predstavitev koncepta varnega in učinkovitega zdravljenja akutne možganske kapi po obratu z idarucizumabom pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo na protikoagulacijskem zdravljenju z dabigatranom, ki se je uveljavil v klinični praksi urgentne nevrologije in ga podpirajo tudi avtorji ESO-smernic.

Pri spremljanju učinkovitosti reperfuzijskega zdravljenja je nepogrešljiva uporaba lestvic za oceno nevrološke okvare in funkcionalne oviranosti, ki jih obravnava v poglavju publikacije prof. dr. H. Budinčević. Ocena nevrološke oškodovanosti bolnikov z akutno možgansko kapjo in spremljanje vpliva na zdravljenje ishemične možganske kapi predstavljata elementa, ki omogočata prepoznavanje morebitnih pomanjkljivosti v sistemu. Zato je uporaba lestvic ključna za kakovostno telemedicinsko obravnavo. Poglavji o zapiranju odprtega ovalnega okna in povezavi stresa z možgansko kapjo obravnavata sodobno preventivno dejavnost možganske kapi. Avtorji poglavja o rezultatih perkutanega zapiranja odprtega ovalnega okna, prof. dr. M. Noč in sodelavci, ugotavljajo, da je pri skrbno izbrani skupini bolnikov z ishemično možgansko kapjo tak način preventive učinkovit in relativno varen. V poglavju stres in povezave z možgansko kapjo akademičarke prof. dr. V. Demarin s soavtorico so izpostavljene povezava psihosocialnega stresa in posledice subjektivnih

in objektivnih vzrokov s tradicionalnimi dejavniki tveganja za možgansko kap. Ugotavljata, da so psihosocialni vzroki neupravičeno prezrti v preventivi možganske kapi. Poudarjata vlogo imunosti, vnetja, okvare glije, endotelija in oksidativnega stresa.

Letošnji učbenik vsebuje tudi epidemiološko poglavje avtorja dr. D. Perka, dr. med. ki ugotavlja stanje možganske kapi kot javnozdravstveni problem v slovenskem prostoru. Na tem področju se odpirajo novi izzivi za izboljšanje preventivnih ukrepov in krepitev javnega zdravja, hkrati pa se izkazuje nujna po registru možganskožilnih bolezni v državi.

Pričujoči učbenik iskreno priporočam tudi kot učno gradivo, saj je zaradi aktualnih tem dober pripomoček za pridobivanje novega znanja, izoblikovanja stališč, pričakovanj in ustreznega ravnanja vseh zdravstvenih delavcev, ki se soočajo z možgansko kapjo. Zelo bo koristil tudi študentom medicine, ki šele izoblikujejo svoje predstave s področja vaskularne nevrologije.

Avtorjem in urednikom čestitam za opravljeno strokovno delo.

Prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.



The central theme of this year's acute stroke textbook, published at the 14th Traditional Acute Stroke conference, is treatment of a patient using telemedicine. The medical branch called telemedicine has been rapidly developing and gaining ground in our area in recent years. Using information technology for long-distance communication during the COVID 19 pandemic greatly contributed to this development. During this time, the advantages, as well as the disadvantages, of telemedicine treatment were discovered. It is widely accepted that telemedicine treatment of acute strokes is beneficial because it has been proven to be effective and safe. Nevertheless, telemedicine cannot replace live interactions between a patient and his/her physician. The conclusion is that telemedicine can offer effective support to the current institutionalized form of medicine. After the establishment of the national telestroke network TeleKap at the end of 2014 in Slovenia, the possibilities for the treatment of acute strokes have greatly improved. Equal treatment opportunities are now ensured for all residents, and a comprehensive approach to the treatment of acute strokes effectively manages the burden that permanent neurological impairment brings to the individual and society. Every telemedicine network pursues quality indicators to continuously determine the efficiency and safety of operation. The Telestroke system provides a view of some of these indicators, but they still aren't sufficiently informative for an optimal assessment of the effectiveness of the Slovenian telemedicine network for acute strokes. An important element of any telestroke network is a continuous education of all the stakeholders, which is based on the careful monitoring of quality indicators and thus enables the quality operation of the network. In the paper about mechanical recanalization and the TeleKap network, the authors found that telemedicine treatment of acute stroke patients in need of interventional revascularization was effective and safe because it met the criteria for the usefulness of such treatment. In the TeleStroke network, a therapy using intravenous thrombolytics before mechanical recanalization is often used. Multiple authors, including PhD MD. Zupan, PhD MD. Zaletel, MD. Ivanušič, Prof. MD. Žvan and MA. MD. Šoštarič, present the effectiveness of the Slovenian telestroke network TeleKap. Prof. MD. F. Coreo presents how the telemedicine treatment of acute stroke patients works in Italy and the effectiveness of the Italian telestroke network.

When deciding about using the reperfusion treatment for an acute ischemic stroke, the chapter from prof. MD. J. Fiehler, who presents European Stroke Organisation Guidelines for mechanical thrombectomy in acute ischemic strokes, provides important information.

MA. MD. S. Šteblaj emphasizes the importance of teleintensive medicine as a supplement and not a substitute for a bedside treating personnel. Teleintensive

medicine can help reduce morbidity, shorten treatment time, reduce the number of readmissions, improve treatment through an interdisciplinary exchange of knowledge and experience, improve the quality of life of patients after intensive care and reduce treatment costs.

Further on, authors from Slovenj Gradec present the experience with the CEZAR Distance Health Center, which uses the telemedicine service to offer support to patients with heart failure in self-treatment at home, type 2 diabetes, and COVID-19 patients. The Telemedicine system is used to provide prolonged hospital care and rehabilitation in the domestic environment after an acute patient is discharged from the hospital. Therefore, clear professional definitions of telemedicine monitoring, with appropriate recommendations from professional authorities are important. The Croatian authors write how telemedicine is equivalent to live treatment during rehabilitation after an acute stroke, how it enables remote control and benefits in the restoration of motor and cognitive activities.

A telemedicine system, that has proved to be useful in medical practice, is discussed in the chapter about TeleMigraine. In Slovenia, TeleMigraine is a system still in development, but elsewhere it is well established in the international medical space. It offers support to a group of patients with headaches, provides access to those who don't have direct access to a doctor because of distance or systemic limitations, such as the introduction of a waiting list in the Slovenian environment. Monitoring a patient with chronic headache and pain is an important part of the treatment, so telemedicine represents an added value for the treatment. Prof. MD. Arsovska summarizes the role of telemedicine in medicine as an instrument that allows timely treatment of acute strokes in a safe therapeutic window, even during the COVID-19 pandemic, due to decisions resulting from collaboration with vascular neurologists.

The second part of the textbook presents chapters that describe various current topics in the field of acute stroke. Prof. MD. Žvan summarizes the latest European guidelines for thrombolysis in acute ischemic strokes, which help doctors decide about the treatment of acute strokes in both live contact with patients and telemedicine treatment. The presentation of the concept of a safe and effective treatment of acute ischemic stroke patient on dabigatran with intravenous thrombolysis after treatment with idarucizumab, which has been established in the clinical practice of emergency neurology and is also supported by the authors of the ESO guidelines, should also be highlighted.

While monitoring the effectiveness of reperfusion therapy, the use of scales for the assessment of neurological impairment and functional impairment is of the utmost importance, which is a topic discussed by prof. MD. H. Budincevic. Assessing the neurological impairment of patients with acute stroke and monitoring the impact on the treatment of acute ischemic stroke is an element that allows the identification of possible deficiencies in the system. Therefore,

the use of scales is crucial for quality telemedicine treatment. The chapters about closure of the patent foramen ovale and the association between stress and stroke deal with the modern preventive activity of acute strokes. The authors of the chapter about the results of percutaneous closure of foramen ovale, prof. MD. M. Noč and co-workers, found that in a carefully selected group of patients with acute ischemic stroke, this method of prevention was effective and relatively safe. An academic, prof. MD. V. Demarin, and co-author, in a chapter about stress in association to acute strokes, highlight psychosocial stress and the consequences of subjective and objective causes to traditional risk factors for acute strokes. They emphasize that psychosocial causes are unjustifiably ignored in acute stroke prevention. They also emphasize the role of immunity, inflammation, glia damage, endothelium damage, and oxidative stress.

This year's textbook also includes an epidemiological chapter, which identifies the state of acute stroke as a public health problem in Slovenia. New challenges are presented in this area that call for an improvement of preventive measures and strengthening public health, while at the same time demonstrating the need for a register of cerebrovascular diseases in the country.

I sincerely recommend this textbook to be used as a teaching material because it is a good tool for acquiring new knowledge, forming attitudes, expectations and appropriate behavior of all health professionals who are facing an acute stroke. It will also be of great benefit to medical students who are just shaping their ideas in the field of vascular neurology.

Congratulations to the authors and editors for their professional work.

Professor, PhD Tanja Hojs Fabjan, MD

EPIDEMIOLOGIJA MOŽGANSKE KAPI V SLOVENIJI IN DRUGIH EVROPSKIH DRŽAVAH

STROKE EPIDEMIOLOGY IN SLOVENIA AND OTHER EUROPEAN COUNTRIES

Denis Perko, Aleš Korošec

POVZETEK

Možganska kap je kljub napredkom v preventivi in akutnem zdravljenju v Evropi drugi najpogostejši vzrok smrti in glavni vzrok invalidnosti odraslih. V zadnjih letih se opaža upadanje incidenčne stopnje, vendar se v prihodnosti pričakuje povečanje absolutnega števila novih primerov zaradi staranja prebivalstva. Analiza incidence in umrljivosti možganske kapi v Sloveniji je pokazala postopno padanje incidence in umrljivost zaradi možganske kapi v zadnjih letih. Večje razlike v incidenci možganske kapi med moškimi in ženskami ni bilo. V zadnjih letih je bila nekoliko višja pri moških. Možganska kap je pogostejša po 50. letu, zlasti pri starosti 75 let in več. Bistveno večjo umrljivost je opaziti pri ženskah in starosti 75 let in več. Najvišjo incidenco možganske kapi so beležili v pomurski regiji, najvišjo umrljivost pa v osrednjeslovenski regiji. 30-dnevna smrtnost po možganski kapi v zadnjih letih upada. Večja je pri hemoragični možganski kapi in ženskah. V primerjavi z drugimi evropskimi državami je Slovenija glede na incidenčno stopnjo v povprečju, medtem ko je glede stopnjo umrljivosti in 30-dnevno smrtnost po možganski kapi pod samim vrhom najvišjih stopenj. Poudariti je treba, da moramo biti previdni pri interpretaciji naših rezultatov zaradi morebitnih napačnih kodiranj vzrokov možganske kapi in smrti po možganski kapi. Slovenija nima registra možganske kapi. Ne glede na napredke v primarni preventivi in akutnemu zdravljenju je treba postoriti več za dodatno zmanjšanje pojavnosti, umrljivosti in smrtnosti možganske kapi.

Ključne besede: Evropa, incidenca, možganska kap, Slovenija, smrtnost, umrljivost

SUMMARY

Strokes are the second most common cause of death, and the leading cause of adult disability in Europe, despite advances in prevention and acute treatment of acute stroke. The incidence rate has been declining in recent years, but an increase in the absolute number of new cases due to the aging population is expected in the future. An analysis of the incidence and mortality of strokes in Slovenia showed a gradual decline in the incidence and mortality due to strokes in recent years. There was no significant difference in the incidence of strokes between men and women. In recent years, it has been slightly higher in men. Strokes are more common after the age of 50, especially at age 75 and more. Significantly higher mortality is observed in women and ages 75 years and more. The highest incidence rate of strokes was recorded in the Pomurje

region, and the highest mortality in the Osrednjeslovenska region. The 30-day fatality rate after an acute stroke has been declining in recent years. It is greater in haemorrhagic strokes and in women. Compared to other European countries, Slovenia is average in terms of incidence rate, while in terms of mortality rate and 30-day fatality rate after acute stroke it is below the very top of the highest rates. It should be emphasized that we need to be careful in interpreting our results due to the possible miscoding of the causes of stroke and death after stroke. Slovenia does not have a stroke registry. Despite better primary preventive and acute treatment, there is still much work to be done to further reduce the incidence, mortality, and fatality rate of strokes.

Key words: Europe, fatality, incidence, mortality, stroke, Slovenia

UVOD

Možganska kap kljub napredkom v primarni preventivi in akutnem zdravljenju ostaja drugi najpogostejši vzrok smrti in tretji najpogostejši vzrok invalidnosti po svetu (1). Vsako leto jo utrpí 15 milijonov ljudi, od tega jih zaradi posledic možganske kapi umre 5,7 milijona. Tretjina bolnikov ima trajne zdravstvene posledice težje stopnje.

V Evropi je možganska kap ravno tako drugi najpogostejši vzrok smrti in glavni vzrok invalidnosti odraslih (2). Vsako leto prizadene 1,1 milijona Evropejcev in povzroči 440 000 smrti (3, 4). Odgovorna je za 9 % vseh smrti pri moških in 13 % pri ženskah. Umrljivost je zlasti odvisna od kakovosti zdravstvene oskrbe.

Na začetku 21. stoletja se je starostno standardizirana incidenčna stopnja možganske kapi v Evropi gibala od 95 do 290 primerov na 100.000 prebivalcev s smrtnostjo v prvem mesecu od 13 do 35 % (5–8). Pri moških je bila od 101 do 239 primerov na 100.000 prebivalcev, medtem ko je bila pri ženskah od 63 do 159 primerov na 100.000 prebivalcev.

V preteklih letih je bilo opazno upadanje globalne incidenčne stopnje možganske kapi, vendar je pri mlajših odraslih ta v porastu (9–13). Pričakuje se, da bosta naraščajoča incidenčna stopnja pri mlajših odraslih in staranje prebivalstva v prihajajočih letih privedla do povečanega absolutnega števila primerov možganskih kapi. Domneva se, da bo število Evropejcev, ki bodo utrpeli možgansko kap, naraslo z 1,1 na 1,5 milijona letno (14).

V zadnjem desetletju je v večini evropskih držav prišlo do velikega zmanjšanja stopnje umrljivosti zaradi možganske kapi (15–18). Zmanjšanje so pripisali manjši incidenci možganske kapi zaradi napredkov v primarni preventivi, večjega ozaveščanja prebivalstva o dejavnikih tveganja za možgansko kap in izboljšane sistema vodenja akutne možganske kapi (15).

Čeprav se je stopnja umrljivost v Evropi zmanjšala, so še vedno opazne precejšnje razlike med evropskimi državami, zlasti med številnimi vzhodnimi, ki imajo višjo in naraščajočo stopnjo umrljivosti, ter zahodnimi, ki imajo nižjo in padajočo stopnjo umrljivosti (19).

Kljub nadaljnjemu padanju stopnje umrljivosti v več kot polovici evropskih držav obstajajo dokazi o stagniranju in celo povečanju stopnje umrljivosti pri obeh spolih v več državah in vseh podregijah Evrope (15). Ena izmed študij je razkrila stagnacijo stopnje umrljivosti pri moških v osmih in ženskah v sedmih evropskih državah (17).

Z naraščanjem števila in s staranjem prebivalstva se pričakuje, da se bodo število možganskih kapi, njene dolgoročne posledice in posledični stroški dramatično povečali (20).

Možganska kap v Sloveniji je v preteklosti prizadela približno 4400 ljudi letno, od tega jih je letno umrlo 2100 (21, 22). Le 10 % smrti je bila neposredna posledica možganske kapi. Pri ishemični možganski kapi (IMK) je bila smrtnost najnižja, umrlo je okoli 14 % bolnikov, medtem ko je pri hemoragični možganski kapi (HMK) od 30- do 40-%. V zadnji predstavitvi epidemioloških podatkov o možganski kapi v Sloveniji se je pokazalo, da se je število epizod možganske kapi med letoma 2009 in 2018 gibalo okrog 5000 letno, smrti pa okrog 1900 letno (23). Poudariti je treba, da je celotna analiza slonela na podatkih, pridobljenih iz diagnostičnih kod Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-10).

V Sloveniji smo med letoma 2009 in 2018 opažali postopno padanje incidenčne stopnje možganske kapi. V letu 2018 je bila groba incidenčna stopnja 242,7 na 100.000 prebivalcev. Pomembnejše razlike v incidenčni stopnji med spoloma ni bilo opaziti, vendar je bila v zadnjih letih nekoliko višja pri moških. Glede na starost je bila najvišja po 50. letu, zlasti pri osebah, starih 75 let in več. To je bilo skladno s pričakovanim vplivom starosti in dejavnikov tveganja za možganskožilne bolezni. Najvišja incidenčna stopnja možganske kapi se je največkrat zaznala v pomurski regiji, kjer je bila v zadnjih letih najvišja stopnja umrljivosti zaradi bolezni obtočil (24). Po številu novih primerov sta prevladovali osrednjeslovenska in podravska statistična regija, kar je bilo skladno s številom prebivalcev posameznih regij.

Pokazalo se je tudi, da moški doživijo možgansko kap pri nižji povprečni starosti kot ženske tako pri znotrajlobanjskih krvavitvah (67,1 proti 70,5 leta) kot možganskih infarktih (70,8 proti 78,4 leta). Iz teh podatkov se je sklepalo, da moški in ženske doživijo IMK pri višji povprečni starosti kot HMK. Ob tem je bil opazen trend višanja povprečne starosti pri doživetju IMK in HMK, kar je lahko kazalo na boljše prepoznavanje in razumevanje dejavnikov tveganja za možgansko kap.

Stopnja umrljivosti zaradi možganske kapi se v zadnjih letih ni bistveno spremenila. Leta 2018 je bila 95,8 na 100.000 prebivalcev. Večjo umrljivost je

bilo opaziti pri ženskah (l. 2018 110,7 na 100.000 prebivalcev) kot pri moških (80,9 na 100.000 prebivalcev). Podobno kot pri incidenčni stopnji je tudi pri stopnji umrljivosti bilo opaziti najvišjo stopnjo umrljivosti pri osebah, starih 75 let in več. Glede umrljivosti so prevladovala IMK (l. 2018 37,3 na 100.000 prebivalcev proti 18,3 na 100.000 prebivalcev). Najvišjo stopnjo umrljivosti in letno število umrlih po možganski kapi je bilo opaziti v osrednjeslovenski in podravski regiji, kjer sta oba univerzitetna klinična centra, ki sprejemata najhujše primere možganskih kapi v Sloveniji.

Povprečna starost ob smrti zaradi možganske kapi je naraščala pri IMK in HMK pri moških ter ženskah. Pri tem moški in ženske umirajo pri nižji povprečni starosti zaradi HMK (73,7 proti 78,2 leta) kot zaradi možganskih infarktov (79,7 proti 85,6 leta). Pri tem se je tudi pokazalo, da moški umirajo mlajši pri IMK in HMK.

V zadnjih letih je bil opazen upad 30-dnevne stopnje smrtnosti pri osebah, starih 45 let in več, po IMK in HMK. Večja stopnja smrtnosti se je pričakovano opazila po HMK (l. 2017 na 28,0 na 100 primerov proti 14,8 na 100 primerov). Ženske so imele večjo smrtnost po HMK (l. 2018 30,1 na 100 primerov proti 26,1 na 100 primerov) in deloma po IMK (l. 2017 30,1 na 100 primerov proti 26,1 na 100 primerov). Podatki so kazali na to, da se je oskrba bolnikov, predvsem tistih s hujšimi možganskimi kapmi, postopoma izboljševala.

V pričujočem prispevku je bila ponovno analizirana epidemiologija možganske kapi v Sloveniji s primerjavo epidemiologije možganske kapi med Slovenijo in drugimi evropskimi državami.

METODE

Podatki o možganski kapi v Sloveniji so bili pridobljeni s strani Zdravstveno podatkovnega centra Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) in ankete CINDI 2020, medtem ko so bili podatki preostalih evropskih držav pridobljeni s spletne strani Eurostat in OECD ter iz člankov, objavljenih v mednarodnih znanstvenih revijah.

Podatke o možganskih kapeh v Sloveniji izvajalci zdravstvenih storitev (bolnišnice) posredujejo NIJZ-ju v obliki diagnostičnih kod MKB-10. Upoštevajo se diagnostične kode, ki so povezane s pojavnostjo možganske kapi (tabela 1). Posamezne dvomestne diagnostične kode so razdeljene v tri- ali štirimestne kode, ki podrobno opredeljujejo bolezensko stanje (tabela 2).

Tabela 1. Diagnostične kode MKB-10, povezane s pojavnostjo možganske kapi

G95	DRUGE BOLEZNI HRBTENJAČE
I60	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV
I61	MOŽGANSKA KRVAVITEV
I62	DRUGE VRSTE NEPOŠKODBENA ZNOTRAJLOBANSKA (INTRAKRANIALNA) KRVAVITEV
I63	MOŽGANSKI INFARKT
I64	MOŽGANSKA KAP, KI NI OPREDELJENA KOT KRVAVITEV ALI INFARKT
I67	DRUGE CEREBROVASKULARNE BOLEZNI
I68	CEREBROVASKULARNE MOTNJE PRI BOLEZNIH, UVRŠČENIH DRUGJE
I69	POSLEDICE CEREBROVASKULARNE BOLEZNI

Tabela 2. Podrobnejše diagnostične kode MKB-10, povezane s pojavnostjo možganske kapi

G95.1	VASKULARNE MIELOPATIJE
G95.8	DRUGE OPREDELJENE BOLEZNI HRBTENJAČE
G95.9	BOLEZEN HRBTENJAČE, NEOPREDELJENA
I60.0	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ KAROTIDNEGA SIFONA IN BIFURKACIJE
I60.1	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ SREDNJE MOŽGANSKE ARTERIJE
I60.2	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ SPREDNJE KOMUNIKANTNE ARTERIJE
I60.3	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ ZADNJE KOMUNIKANTNE ARTERIJE
I60.4	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ BAZILARNE ARTERIJE
I60.5	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ VERTEBRALNE ARTERIJE
I60.6	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ DRUGIH INTRAKRANIALNIH ARTERIJ
I60.7	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ INTRAKRANIALNE ARTERIJE, NEOPREDELJENA
I60.8	DRUGE VRSTE SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV
I60.9	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV, NEOPREDELJENA
I61.0	SUBKORTIKALNA MOŽGANSKA KRVAVITEV V HEMISFERI
I61.1	KORTIKALNA MOŽGANSKA KRVAVITEV V HEMISFERI
I61.2	MOŽGANSKA KRVAVITEV V HEMISFERI, NEOPREDELJENA
I61.3	KRVAVITEV V MOŽGANSKEM DEBLU
I61.4	KRVAVITEV V MALIH MOŽGANIH
I61.5	INTRAVENTRIKULARNA MOŽGANSKA KRVAVITEV
I61.6	MULTIPLA MOŽGANSKA KRVAVITEV
I61.8	DRUGE VRSTE MOŽGANSKA KRVAVITEV
I61.9	MOŽGANSKA KRVAVITEV, NEOPREDELJENA
I62.0	SUBDURALNA KRVAVITEV (AKUTNA)(NEPOŠKODBENA)
I62.1	NEPOŠKODBENA EKSTRADURALNA KRVAVITEV
I62.9	INTRAKRANIALNA KRVAVITEV (NEPOŠKODBENA), NEOPREDELJENA
I63.0	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI TROMBOZE PRECEREBRALNIH ARTERIJ

I63.1	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI EMBOLIJE PRECEREBRALNIH ARTERIJ
I63.2	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI NEOPREDELJENE OKLUZIJE ALI STENOZE PRECEREBRALNIH ARTERIJ
I63.3	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI TROMBOZE CEREBRALNIH ARTERIJ
I63.4	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI EMBOLIJE CEREBRALNIH ARTERIJ
I63.5	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI NEOPREDELJENE OKLUZIJE ALI STENOZE CEREBRALNIH ARTERIJ
I63.6	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI NEPIOGENE TROMBOZE MOŽGANSKE VENE
I63.8	DRUGE VRSTE MOŽGANSKI INFARKT
I63.9	MOŽGANSKI INFARKT, NEOPREDELJEN
I64	MOŽGANSKA KAP, KI NI OPREDELJENA KOT KRVAVITEV ALI INFARKT
I67.0	NERUPTURIRANA DISEKCIJA MOŽGANSKIH ARTERIJ
I67.1	NERUPTURIRANA MOŽGANSKA ANEVRIZMA
I67.2	MOŽGANSKA ATEROSKLEROZA
I67.3	PROGRESIVNA VASKULARNA LEVKOENCEFALOPATIJA
I67.4	HIPERTENZIVNA ENCEFALOPATIJA
I67.5	BOLEZEN MOYAMOYA
I67.6	NEPIOGENA TROMBOZA INTRAKRANIALNEGA VENSKEGA SISTEMA
I67.7	MOŽGANSKI ARTERITIS, KI NI UVRSČEN DRUGJE
I67.8	DRUGE OPREDELJENE CEREBROVASKULARNE BOLEZNI
I67.9	CEREBROVASKULARNA BOLEZEN, NEOPREDELJENA
I68.1	MOŽGANSKA AMILOIDNA ANGIOPATIJA
I68.2	MOŽGANSKI ARTERITIS PRI DRUGIH BOLEZNIH, KI SO UVRSČENI DRUGJE
I68.8	DRUGE CEREBROVASKULARNE MOTNJE PRI BOLEZNIH, UVRSČENIH DRUGJE
I69.0	POSLEDICE SUBARAHNOIDNE KRVAVITVE
I69.1	POSLEDICE MOŽGANSKE KRVAVITVE
I69.2	POSLEDICE DRUGIH NEPOŠKODBENIH ZNOTRAJMOŽGANSKIH (INTRAKRANIALNIH) KRVAVITEV
I69.3	POSLEDICE MOŽGANSKEGA INFARKTA
I69.4	POSLEDICE MOŽGANSKE KAPI, KI NI OPREDELJENA KOT KRVAVITEV ALI INFARKT
I69.8	POSLEDICE DRUGIH IN NEOPREDELJENIH CEREBROVASKULARNIH BOLEZNI

Podatki so porazdeljeni po številu epizod, obravnav, smrti, spolu (moški, ženske), starostnih skupinah in statističnih regijah. Analizirali so se osnovni podatki, iz katerih so se preračunale incidenčna stopnja, stopnja umrljivosti in 30-dnevna smrtnost.

Opazovano obdobje je bilo zajeto med letoma 2009 in 2019. Podatki o številu prebivalstva med letoma 2009 in 2019 so se pridobili s portala Statističnega urada Republike Slovenije (SURS). V primeru starostnih skupin se je uporabila Evropska standardna populacija iz leta 2013 (ESP 2013) za izračun starostno standardizirane incidenčne stopnje in stopnje umrljivosti.

Incidenčna stopnja pomeni absolutno število vseh na novo ugotovljenih primerov možganske kapi v točno določeni populaciji v enem koledarskem letu.

Incidenca ne šteje bolnikov, ampak primere bolezni. Tako lahko posamezna oseba, ki v istem letu doživi več možganskih kapi, prispeva v incidenčno stopnjo več primerov bolezni.

Starostno standardizirana stopnja je teoretična stopnja, pri kateri predpostavimo, da je starostna struktura opazovane populacije taka kot v standardni populaciji – pove nam torej, kakšna bi bila groba stopnja v opazovani populaciji, če bi bila starostna struktura te populacije enaka, kot je v standardni populaciji. Uporabljamo jo, če analiziramo incidenco/umrljivost v daljšem časovnem obdobju (če se starostna struktura prebivalstva v času spreminja) ali če incidenco/umrljivost primerjamo med populacijami z različno starostno strukturo.

Stopnja umrljivosti pomeni absolutno število vseh smrti, nastalih po možganski kapi, v točno določeni populaciji v enem koledarskem letu, pri čemer smrti niso le posledica možganske kapi.

Če starostno standardizirane stopnje ni bilo mogoče uporabiti, je bila uporabljena groba stopnja. Groba stopnja je podatek o številu novih primerov bolezni ali številu umrlih, preračunana na 100.000 prebivalcev opazovane populacije.

30-dnevna smrtnost po možganski kapi je definirana kot število umrlih bolnikov z možgansko kapjo zaradi posledic možganske kapi v prvih 30 dneh po možganski kapi v bolnišnični oskrbi ali zunaj nje. Je starostno in spolno standardizirana. Po definiciji Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj (angl. Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD) se 30-dnevna smrtnost opazuje pri bolnikih, starih 45 let in več.

Podatki incidenčne stopnje in stopnje umrljivosti zaradi možganske kapi so prikazani kot število primerov na 100.000 prebivalcev, medtem ko so podatki 30-dnevne smrtnosti po možganski kapi prikazani kot število primerov na 100 bolnikov z možgansko kapjo.

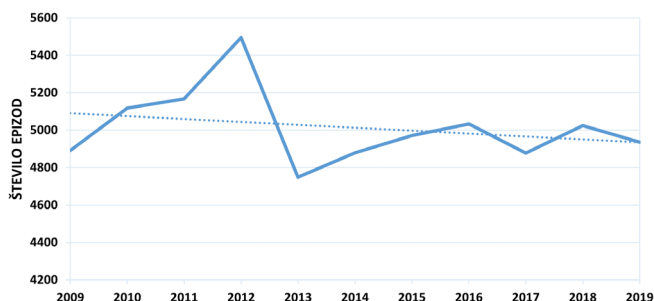
Podatki ankete CINDI 2020 so prikazani v obliki deležev. Prevalenčne stopnje glede na pomanjkanje celotnih podatkov ni mogoče oceniti (anketo so izpolnili le preživeli in ne preveč handikapirani bolniki po možganski kapi).

REZULTATI

Absolutna števila epizod možganske kapi po diagnozah MKB-10, spolu, starosti, statistični regiji in povprečni starosti v Sloveniji

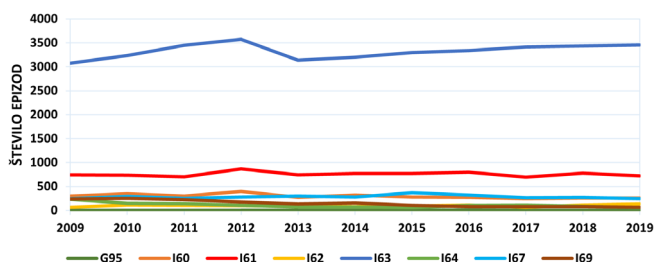
Absolutno število vseh epizod možganske kapi je po porastu med letoma 2009 in 2012 znatno padlo v letu 2013, nato nekoliko porastlo v naslednjih letih do

trenutnega števila epizod, ki se giblje okrog 5000 letno (slika 1). Celoten trend števila epizod možganskih kapi po letu 2009 je v rahlem upadanju.



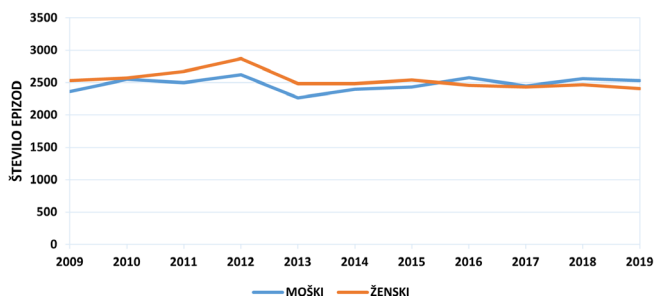
Slika 1. Število novih primerov možganske kapi med letoma 2009 in 2019

Glede na vrsto možganskih kapi po diagnozah MKB-10 so po številu epizod prednjačili možganski infarkti (I63), sledile so možganske krvavitve (I61) in ostale vrste možganskih kapi (slika 2).



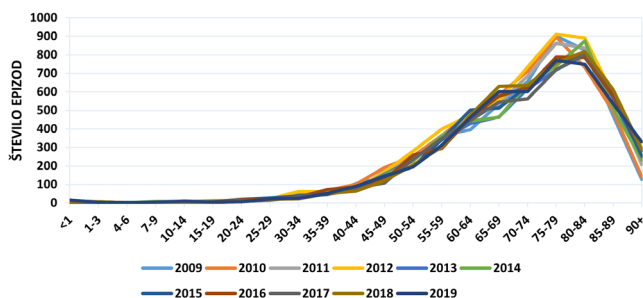
Slika 2. Število novih primerov možganskih kapi glede na diagnostične kode med letoma 2009 in 2018

Po absolutnem številu epizod so sprva prednjačile ženske, vendar se je to razmerje spremenilo po letu 2015, ko je število epizod nekoliko večje pri moških kot pri ženskah (slika 3).



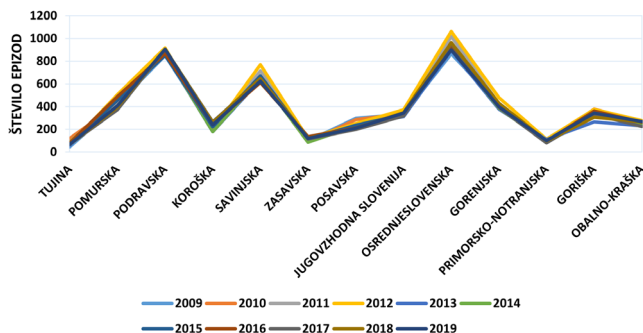
Slika 3. Število novih primerov možganske kapi, moški in ženske, med letoma 2009 in 2019

Ne glede na opazovano leto je opazno, da večino epizod možganskih kapi doživijo starejši ljudje (slika 4).



Slika 4. Število novih primerov možganske kapi po starostnih skupinah med letoma 2009 in 2019

Absolutno število možganskih kapi po statističnih regijah je skladno z velikostjo statistične regije (slika 5). Največje število epizod je bilo v osrednjeslovenski statistični regiji, sledili sta podravska in savinjska statistična regija.

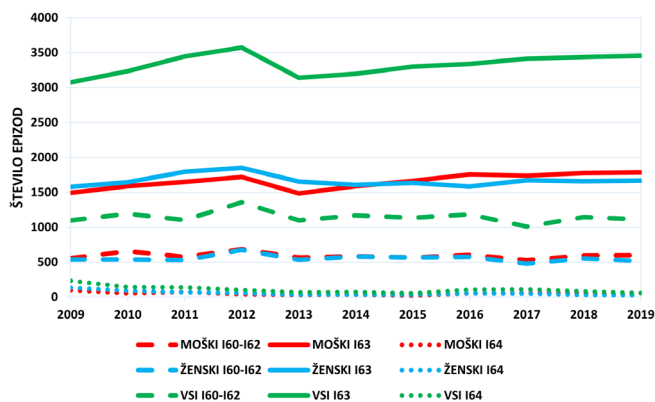


Slika 5. Število novih primerov možganske kapi po statističnih regijah med letoma 2009 in 2019

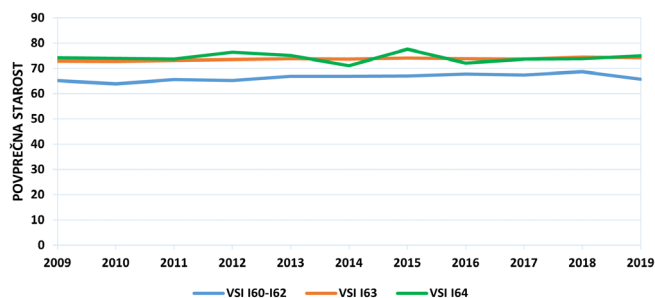
V primeru HMK in IMK je opazno, da je med letoma 2009 in 2014 bilo nekaj več primerov IMK pri ženskah kot pri moških, po letu 2014 je nekaj več primerov pri moških kot pri ženskah (slika 6). Pri HMK večje razlike med ženskami in moškimi ni bilo opaziti, po letu 2015 je diskretno nekoliko več primerov pri moških.

Pri povprečni starosti ob doživetju možganske kapi se je opazilo, da je pojavnost IMK pri višji starosti kot HMK (slika 7). Povprečna starost ob doživetju IMK med letoma 2009 in 2019 je bila 73,6 leta, pri HMK pa 66,4 leta.

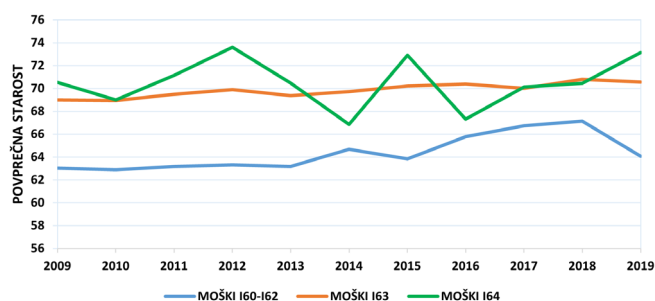
Pri moških je bila povprečna starost ob doživetju IMK med letoma 2009 in 2019 69,9 leta, ob doživetju HMK pa 64,3 leta (slika 8).



Slika 6. Število epizod moških kapi (IMK, HMK) po spolu med letoma 2009 in 2019



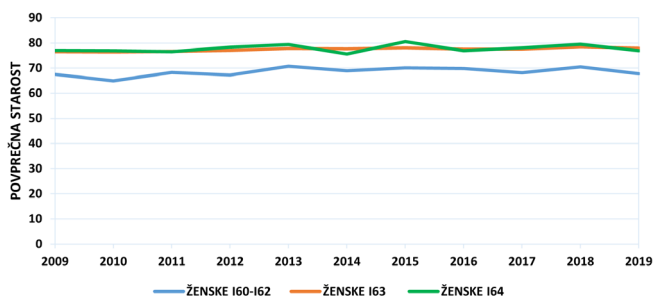
Slika 7. Povprečna starost ob doživetju moških kapi med letoma 2009 in 2019



Slika 8. Povprečna starost ob doživetju moških kapi, moški, med letoma 2009 in 2019

Pri ženskah je bila povprečna starost ob doživetju IMK med letoma 2009 in 2019 77,4 leta, ob doživetju HMK pa 68,5 leta (slika 9).

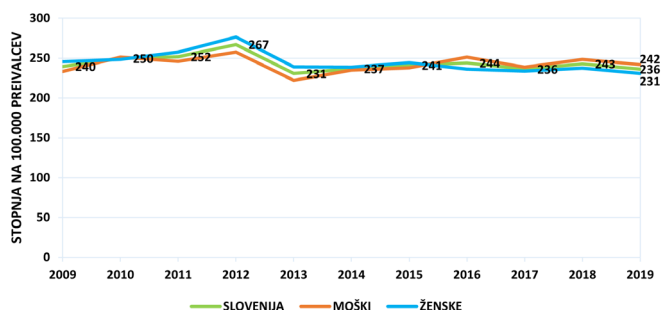
Razvidno je, da ženske v primerjavi z moškimi doživijo IMK v povprečju 7,5 leta starejše, HMK pa 4,2 leta starejše.



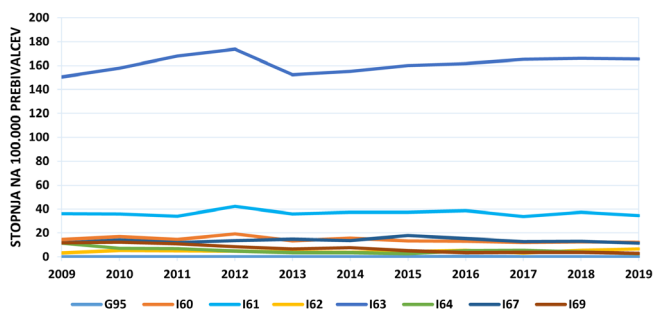
Slika 9. Povprečna starost ob doživetju možganske kapi, ženske, med letoma 2009 in 2019

Incidenčna stopnja možganske kapi v Sloveniji

Groba incidenčna stopnja po spolu je pokazala, da se je v zadnjih 10 letih le nekoliko znižala z 240 na 100.000 prebivalcev v letu 2009 na 236 na 100.000 prebivalcev v letu 2019 (slika 10). Sprva so višjo incidenčno stopnjo imele ženske, po letu 2015 je višja pri moških.



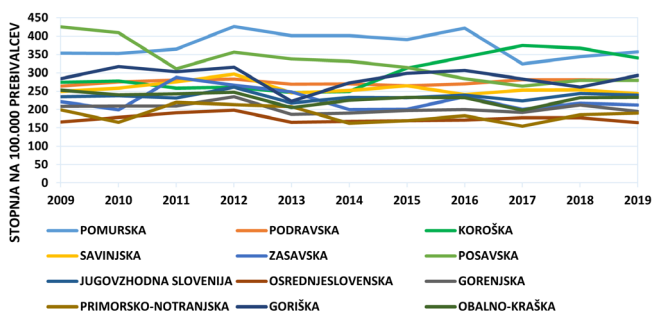
Slika 10. Groba incidenčna stopnja možganske kapi na 100.000 prebivalcev po spolu med letoma 2009 in 2019



Slika 11. Groba incidenčna stopnja možganske kapi na 100.000 prebivalcev po diagnostičnih kodah med letoma 2009 in 2019

Po diagnostičnih kodah je bila najvišja incidenčna stopnja pri IMK, veliko manj pri HMK (slika 11).

Po statističnih regijah je med letoma 2011 in 2016 najvišjo incidenčno stopnjo imela pomurska statistična regija, v zadnjih letih jo imata pomurska in koroška statistična regija (slika 12).

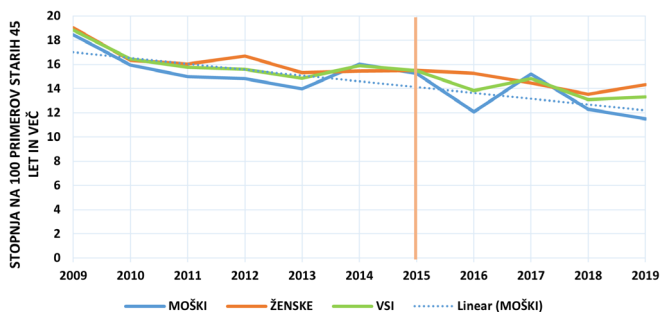


Slika 12. Groba incidenčna stopnja možganske kapi na 100.000 prebivalcev po slovenskih regijah med letoma 2009 in 2019

Stopnja smrtnosti možganske kapi v Sloveniji

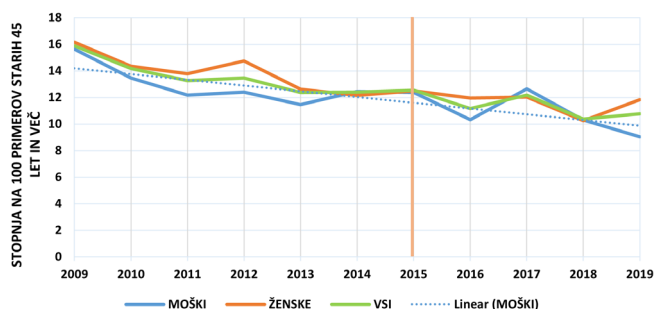
Ishemična možganska kap

Stopnja smrtnosti zaradi IMK na 100 pacientov, starih 45 let in več, v prvih 30 dneh po dogodku glede na pacienta (smrt v bolnišnici in izven nje) je pokazala, da se stopnja smrtnosti med letoma 2009 in 2019 postopno zmanjšuje. Na sliki 13 je prikazana ločnica, ki prikazuje stanje pred uvedbo TeleKapi in po njej v letu 2015. Bistvenega vpliva TeleKapi na zmanjšanje smrtnosti ni opaziti. Opaziti je manjšo razliko v stopnji smrtnosti med spoloma, ki je nekoliko višja pri ženskah kot pri moških.



Slika 13. 30-dnevna smrtnost zaradi IMK pri bolnikih, starih 45 let in več, glede na pacienta, standardizirana po starosti in spolu med letoma 2009 in 2019

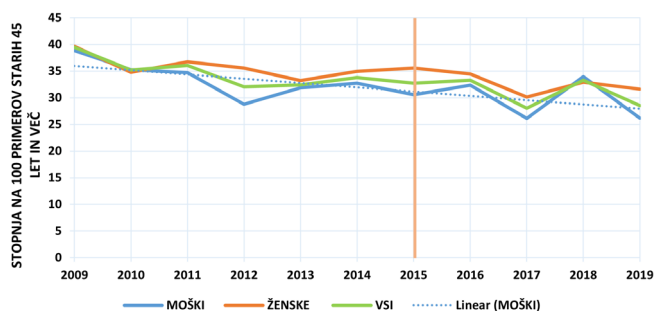
Stopnja smrtnosti zaradi IMK na 100 pacientov, starih 45 let in več, v prvih 30 dneh po dogodku glede na bolnišnico (smrt le v bolnišnici) je pokazala, da se stopnja smrtnosti med letoma 2009 in 2019 postopno zmanjšuje. Na sliki 14 je prikazana ločnica, ki prikazuje stanje pred uvedbo TeleKapi in po njej. Bistvenega vpliva TeleKapi na zmanjšanje smrtnosti ni opaziti. Opaziti je bilo manjšo razliko v stopnji smrtnosti po spolu, ki je bila nekoliko višja pri ženskah kot pri moških.



Slika 14. 30-dnevna smrtnost zaradi IMK pri bolnikih, starih 45 let in več, glede na bolnišnico, standardizirana po starosti in spolu med letoma 2009 in 2019

Hemoragična možganska kap

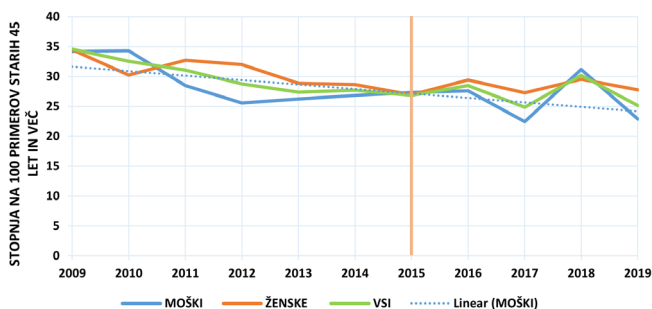
Stopnja smrtnosti zaradi HMK na 100 pacientov, starih 45 let in več, v prvih 30 dneh po dogodku glede na pacienta (smrt v bolnišnici in izven nje) je pokazala, da se stopnja smrtnosti med letoma 2009 in 2019 postopno zmanjšuje. Na sliki 15 je prikazana ločnica, ki prikazuje stanje pred uvedbo TeleKapi in po njej. Bistvenega vpliva TeleKapi na zmanjšanje smrtnosti ni opaziti. Opaziti je bilo manjšo razliko v stopnji smrtnosti po spolu, ki je bila nekoliko višja pri ženskah kot pri moških.



Slika 15. 30-dnevna smrtnost zaradi HMK pri bolnikih, starih 45 let in več, glede na pacienta, standardizirana po starosti in spolu med letoma 2009 in 2019

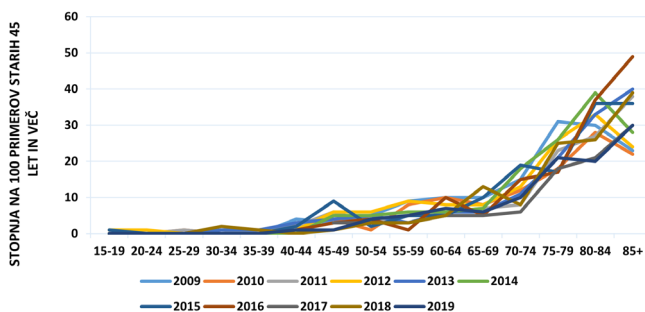
Stopnja smrtnosti zaradi HMK na 100 pacientov, starih 45 let in več, v prvih 30 dneh po dogodku glede na bolnišnico (smrt le v bolnišnici) je pokazala, da

se stopnja smrtnosti med letoma 2009 in 2019 postopno zmanjšuje. Na sliki 16 je prikazana ločnica, ki prikazuje stanje pred uvedbo TeleKapi in po njej. Bistvenega vpliva TeleKapi na zmanjšanje smrtnosti ni opaziti. Opaziti je bilo manjšo razliko v stopnji smrtnosti po spolu, ki je bila nekoliko višja pri ženskah kot pri moških.



Slika 16. 30-dnevna smrtnost zaradi HMK pri bolnikih, starih 45 let in več, glede na bolnišnico, standardizirana po starosti in spolu med letoma 2009 in 2019

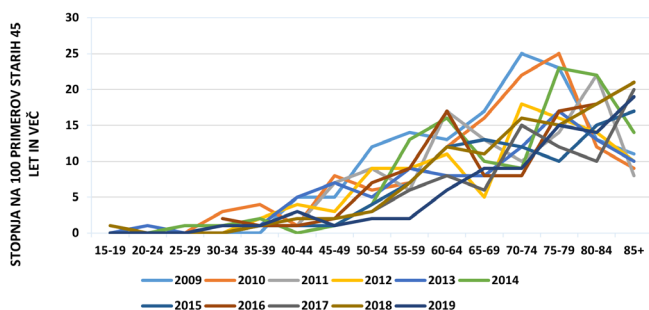
Stopnja smrtnosti zaradi HMK na 100 pacientov, starih 45 let in več, v prvih 30 dneh po dogodku glede na bolnišnico (smrt le v bolnišnici) po starostnih skupinah in pri ženskah je pokazala, da stopnja smrtnosti narašča s starostjo in je najvišja v starostni skupini 80 let in več (slika 17).



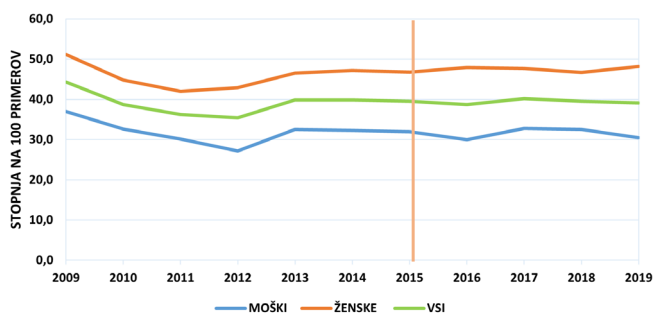
Slika 17. 30-dnevna smrtnost zaradi HMK pri bolnikih, starih 45 let in več, glede na bolnišnico in ženski spol, standardizirana po starosti in spolu med letoma 2009 in 2019

Stopnja smrtnosti zaradi HMK na 100 pacientov, starih 45 let in več, v prvih 30 dneh po dogodku glede na bolnišnico (smrt le v bolnišnici) po starostnih skupinah in moških je pokazala, da stopnja smrtnosti narašča s starostjo in je najvišja v starostni skupini 70–74 let (slika 18).

Letna stopnja smrtnosti na 100 obolelih po spolu je prikazala, da je znatno višja pri ženskah kot pri moških. Ob tem ni opaziti vpliva TeleKapi na zmanjšanje smrtnosti (slika 19).

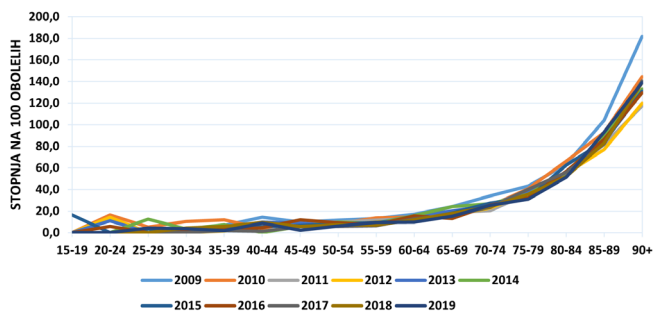


Slika 18. 30-dnevna smrtnost zaradi HMK pri bolnikih, starih 45 let in več, glede na bolnišnico in moški spol, standardizirana po starosti in spolu med letoma 2009 in 2019



Slika 19. Letna stopnja smrtnosti zaradi možganske kapi po spolu med letoma 2009 in 2019

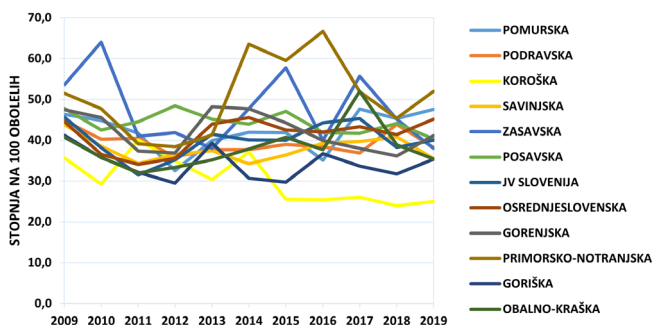
Letna stopnja smrtnosti na 100 obolelih po starostnih skupinah je prikazala naraščanje stopnje smrtnosti po letih. Najvišja stopnja smrtnosti je bila pri starostni skupini 90 let in več (slika 20).



Slika 20. Letna stopnja smrtnosti zaradi možganske kapi po starostnih skupinah med letoma 2009 in 2019

Letna stopnja smrtnosti na 100 obolelih po statističnih regijah je prikazala nihanja stopnje smrtnosti v različnih regijah. V zadnjem obdobju je bila najvišja

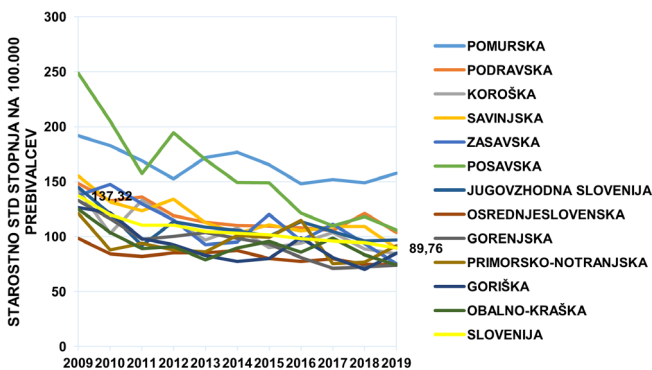
v primorsko-notranjski statistični regiji, sledila je pomurska statistična regija (slika 21).



Slika 21. Letna stopnja smrtnosti zaradi možganske kapi po statističnih regijah med letoma 2009 in 2019

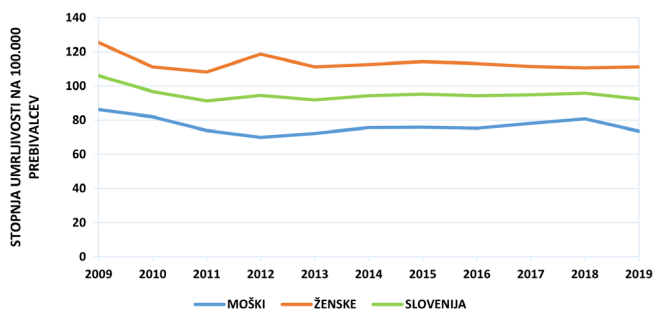
Stopnja umrljivosti zaradi možganske kapi

Starostno standardizirana stopnja umrljivosti na 100.000 prebivalcev je po letu 2013 prikazala najvišjo stopnjo umrljivosti v pomurski statistični regiji. Pred letom 2013 je bila najvišja v posavski statistični regiji (slika 22).



Slika 22. Starostno standardizirana stopnja umrljivosti zaradi možganske kapi po statističnih regijah med letoma 2009 in 2019

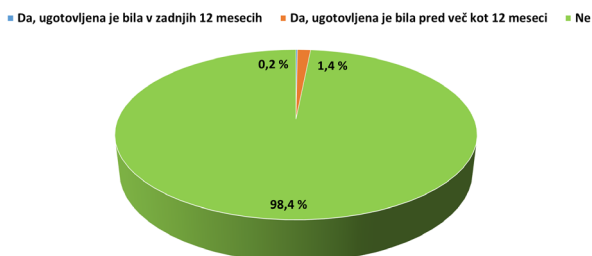
Analiza po spolu je pokazala, da je groba stopnja umrljivost večja pri ženskah kot pri moških s trendom upadanja (slika 23).



Slika 23. Starostno standardizirana stopnja umrljivosti zaradi možganske kapi po spolu med letoma 2009 in 2019

Anketni podatki CINDI 2020

Anketa CINDI 2020 je pokazala, da je o doživetju možganske kapi v zadnjih 12 mesecih poročalo 1,4 odstotka anketirancev, medtem ko jih je možgansko kap pred več kot 12 meseci doživelo 0,2 odstotka (slika 24).

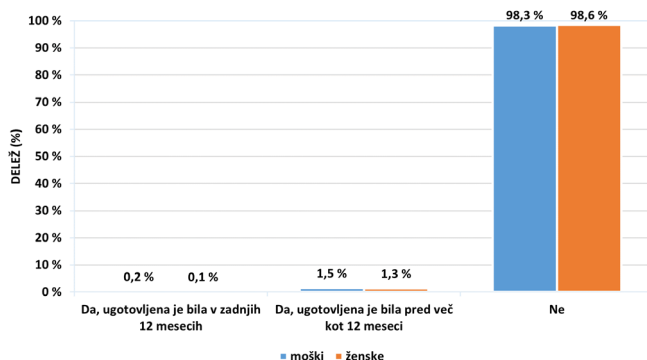


Slika 24. Delež anketirancev, ki so možgansko kap doživeli v zadnjih 12 mesecih in več. Vir: CINDI 2020

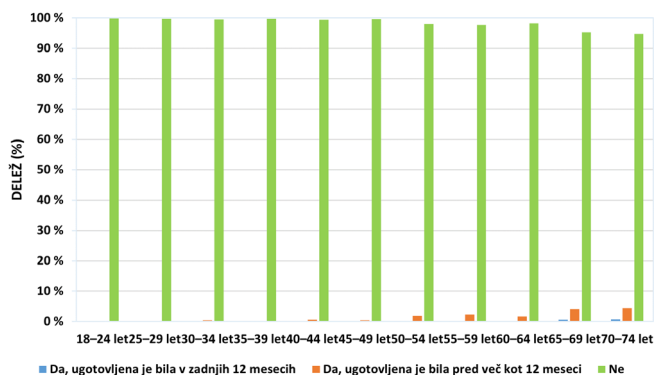
Analiza po spolu ni pokazala bistvenih razlik med obema spoloma (slika 25).

Po starostnih skupinah se je pokazalo, da so starejše skupine poročale o večjem deležu doživetij možganske kapi kot mlajše, kar je skladno s pričakovanji (slika 26).

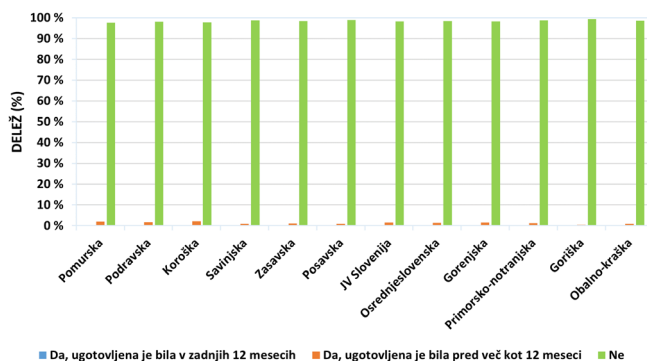
Analiza po statističnih regijah ni pokazala bistvenih razlik med regijami (slika 27).



Slika 25. Delež anketirancev, ki so možgansko kap doživeli v zadnjih 12 mesecih in več, prikazan po spolu. Vir: CINDI 2020



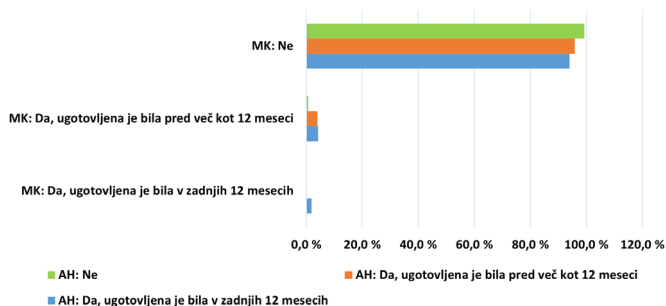
Slika 26. Delež anketirancev, ki so možgansko kap doživeli v zadnjih 12 mesecih in več, prikazan po starostnih skupinah. Vir: CINDI 2020



Slika 27. Delež anketirancev, ki so možgansko kap doživeli v zadnjih 12 mesecih in več, prikazan po statističnih regijah. Vir: CINDI 2020

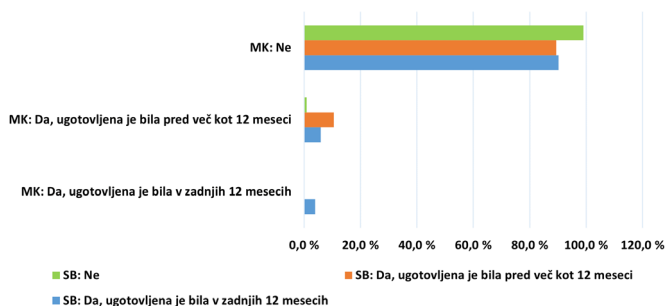
Pri anketirancih, ki so imeli arterijsko hipertenzijo, je možgansko kap doživelo več anketirancev v skupini, ki je možgansko kap doživela pred več kot 12 meseci,

vendar bistvene razlike med tistimi, ki jim je bila arterijska hipertenzija odkrita pred več kot 12 meseci ali manj, ni bilo (slika 28). V primeru anketirancev, ki so možgansko kap doživeli v zadnjih 12 mesecih, je možgansko kap doživelo več anketirancev v skupini, ki jim je bila arterijska hipertenzija dokazana v zadnjih 12 mesecih.



Slika 28. Delež anketirancev z arterijsko hipertenzijo (AH), ki so možgansko kap (MK) doživeli v zadnjih 12 mesecih in več. Vir: CINDI 2020

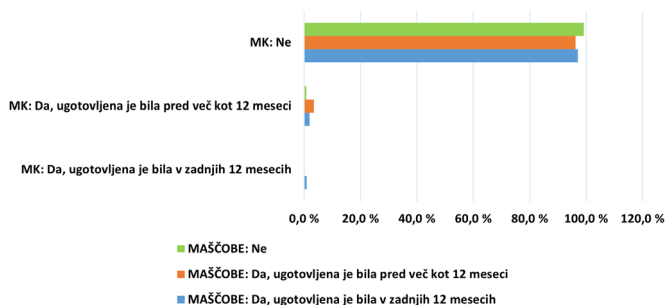
Pri anketirancih, ki imajo sladkorno bolezen, je možgansko kap doživelo več anketirancev v skupini, ki je možgansko kap doživela pred več kot 12 meseci, pri čemer se je pokazalo, da jih je več v skupini, ki jim je bila sladkorna bolezen odkrita pred več kot 12 meseci (slika 29). V primeru anketirancev, ki so možgansko kap doživeli v zadnjih 12 mesecih, so možgansko kap doživeli le anketiranci v skupini, ki jim je bila sladkorna bolezen dokazana v zadnjih 12 mesecih.



Slika 29. Delež anketirancev s sladkorno boleznijo (SB), ki so možgansko kap (MK) doživeli v zadnjih 12 mesecih in več. Vir: CINDI 2020

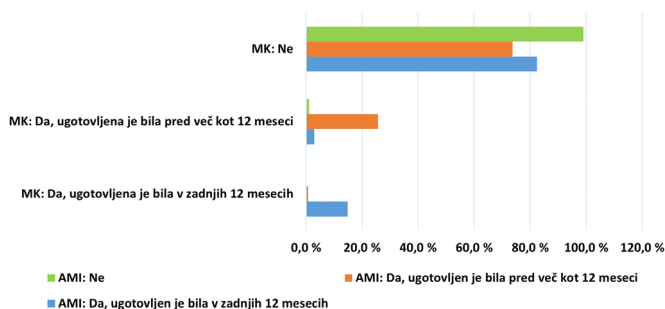
Pri anketirancih, ki imajo povišane vrednosti maščob v krvi, je možgansko kap doživelo več anketirancev v skupini, ki je možgansko kap doživela pred več kot 12 meseci, pri čemer se je pokazalo, da je jih več v skupini, ki so jim bile povišane vrednosti maščob v krvi odkrite pred več kot 12 meseci (slika 30). V primeru anketirancev, ki so možgansko kap doživeli v zadnjih 12 mesecih,

je možgansko kap doživelo nekoliko več anketirancev v skupini, ki so jim bile povišane vrednosti maščob v krvi dokazane v zadnjih 12 mesecih.



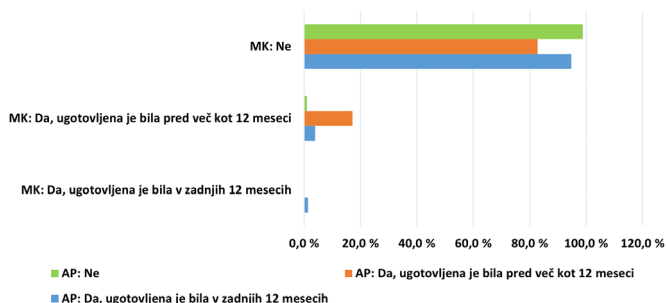
Slika 30. Delež anketirancev s povišanimi vrednostmi maščob v krvi, ki so možgansko kap (MK) doživeli v zadnjih 12 mesecih in več. Vir: CINDI 2020

Pri anketirancih, ki so doživeli akutni miokardni infarkt, je možgansko kap doživelo več anketirancev v skupini, ki je možgansko kap doživela pred več kot 12 meseci, pri čemer se je pokazalo, da je jih bilo znatno več v skupini, ki je AMI doživela pred več kot 12 meseci (slika 31). V primeru anketirancev, ki so možgansko kap doživeli v zadnjih 12 mesecih, je možgansko kap doživelo veliko več anketirancev v skupini, ki so AMI doživeli v zadnjih 12 mesecih.



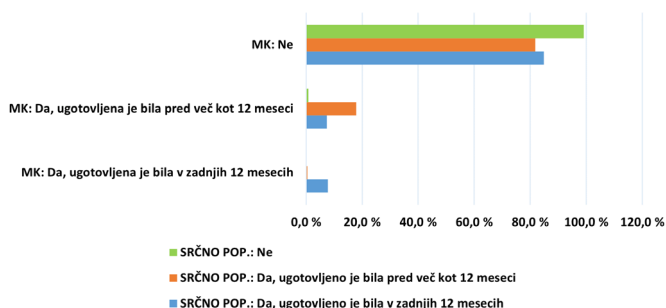
Slika 31. Delež anketirancev po akutnem miokardnem infarktu (AMI), ki so možgansko kap (MK) doživeli v zadnjih 12 mesecih in več. Vir: CINDI 2020

Pri anketirancih, ki imajo angino pectoris, je možgansko kap doživelo več anketirancev v skupini, ki je možgansko kap doživela pred več kot 12 meseci, pri čemer se je pokazalo, da je jih bilo znatno več v skupini, ki jim je bila angina pectoris diagnosticirana pred več kot 12 meseci (slika 32). V primeru anketirancev, ki so možgansko kap doživeli v zadnjih 12 mesecih, je možgansko kap doživelo več anketirancev v skupini, ki jim je bila angina pectoris diagnosticirana v zadnjih 12 mesecih.



Slika 32. Delež anketirancev z angino pektoris (AP), ki so možgansko kap (MK) doživeli v zadnjih 12 mesecih in več. Vir: CINDI 2020

Pri anketirancih, ki imajo srčno popuščanje, je možgansko kap doživelo več anketirancev v skupini, ki je možgansko kap doživela pred več kot 12 meseci, pri čemer se je pokazalo, da je jih bilo znatno več v skupini, ki jim je bilo srčno popuščanje diagnosticirano pred več kot 12 meseci (slika 33). V primeru anketirancev, ki so možgansko kap doživeli v zadnjih 12 mesecih, je možgansko kap doživelo veliko več anketirancev v skupini, ki jim je bilo srčno popuščanje diagnosticirano v zadnjih 12 mesecih.



Slika 33. Delež anketirancev s srčnim popuščanjem (SRČNO POP.), ki so možgansko kap (MK) doživeli v zadnjih 12 mesecih in več. Vir: CINDI 2020

Epidemiologija možganske kapi v drugih evropskih državah

Incidenčna stopnja možganske kapi se po evropskih državah razlikuje. Nekatere izmed najvišjih incidenčnih stopenj najdemo v nekaterih državah južne, vzhodne in severne Evrope (Hrvaška 224 na 100.000 prebivalcev, Estonija 188 na 100.000, Litva 239 na 100.000 (moški), Švedska 254 na 100.000), najnižje v državah zahodne in južne Evrope (Francija 107 na 100.000 prebivalcev, Italija 104 na 100.000, Španija 116 na 100.000 (moški)). Vendar razlik ne najdemo le med posameznimi državami, ampak tudi znotraj iste države (25), kar je razvidno iz evropskih registrov možganske kapi (Italija, Španija, Švedska, VB). Registra možganske kapi v Sloveniji ni. Razlike se lahko pripišejo različnim

profilom dejavnikov tveganja (arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija, kajenje, alkohol, diete, vadba itn.), socioekonomskim in okoljskim dejavnikom (onesnaženje zraka) ter standardom in dostopnosti do sistema zdravstvenega varstva.

Merjenje incidenčne stopnje in stopnje smrtnosti možganske kapi lahko pripomore k oceni vpliva sprememb v preventivi in akutni oskrbi na pojavnost ter smrtnost možganske kapi. Na Portugalskem so opazili nižanje incidenčne stopnje in stopnje smrtnosti oz. invalidnosti po spremembah strategij preventive in zdravljenja (smrtnost z 261 na 100.000 prebivalcev med letoma 1998 in 2000 na 203 na 100.000 med letoma 2009 in 2011) (26). Tudi na Hrvaškem so opažali nižanje smrtnosti po uvedbi enot za možgansko kap (27). To ni opazno le v primeru Portugalske in Hrvaške. Po letu 1980 je namreč opazen splošen trend upadanja incidenčne stopnje in smrtnosti. Pokazalo se je tudi, da je nižanje incidenčne stopnje opazno predvsem v državah z višjim bruto domačim proizvodom (BDP) kot v državah z nižjim ali zmernim (28). Povezano naj bi bilo zlasti z nadzorom porabe tobaka in vodenjem arterijske hipertenzije. Po drugi strani so nekateri dolgoročni registri možganske kapi pokazali naraščanje incidenčne stopnje. To se lahko pojasni z boljšimi diagnostičnimi pristopi in tudi s še vedno nezadostnimi preventivnimi ukrepi (29).

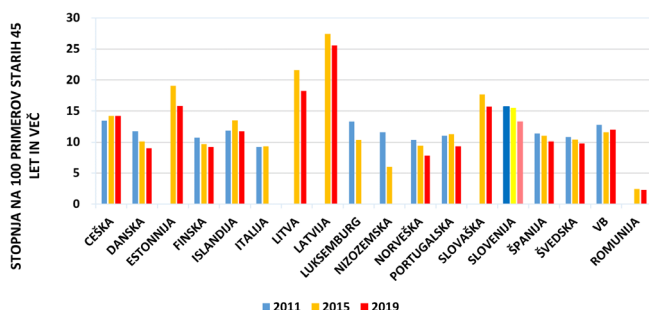
Stopnja smrtnosti možganske kapi se običajno ocenjuje znotraj prvih 30 dni po epizodi možganske kapi. Kazalnik je pomembno merilo resnosti možganske kapi in uspešnosti akutne oskrbe. Razlike niso opazne le med posameznimi državami, ampak tudi znotraj držav, med hospitaliziranim in nehospitaliziranimi bolniki ter mestnim in podeželskim prebivalstvom (30–33), vendar primerjave omejujejo različno zajeta obdobja ali različno zajete populacije analiz.

V zadnjih nekaj letih je opazno nižanje smrtnosti (34). To se lahko pripiše manjšemu številu primerov hujših možganskih kapi, boljšemu nadzoru dejavnikov tveganja in zgodnjemu ter intenzivnemu akutnemu zdravljenju. So pa opazne znatne razlike med posameznimi evropskimi državami. Večina smrtnosti je bila znatno višja od ciljne, predvidene v Helsingborgski deklaraciji – 85 % bolnikov bi moralo preživeti prve mesece po možganski kapi.

Prevalenčnih študij je v primerjavi z incidenčnimi študijami manj. Temeljijo na anketah z različnimi deleži sodelovanj.

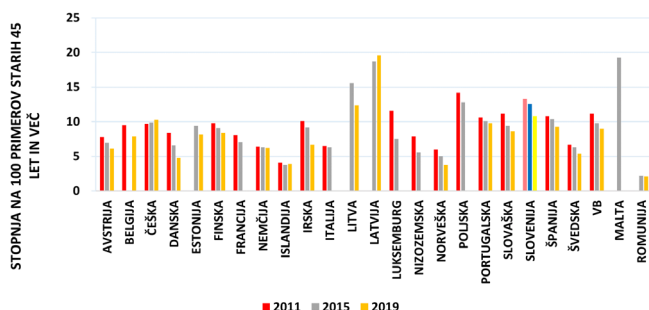
Edini na spletu dosegljivi podatki za analizo možganske kapi so podatki, ki se jih lahko pridobi na spletni strani Eurostata in OECD.

Po podatkih OECD je imela Slovenija eno od višjih 30-dnevnih smrtnosti po IMK pri osebah, starih 45 let in več, opazovano v času hospitalizacije (glede na bolnišnico) (slika 34). Ob tem je bilo opaziti trend nižanja stopnje smrtnosti.

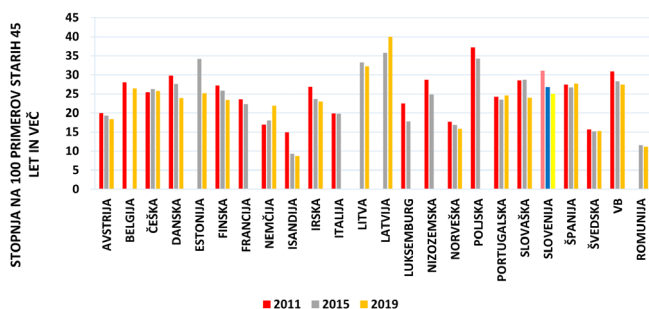


Slika 34. 30-dnevna smrtnost zaradi IMK pri bolnikih, starih 45 let in več, glede na bolnišnico, standardizirana po starosti in spolu, v letih 2011, 2015 in 2019. Vir: OECD

Glede na 30-dnevno smrtnost po ishemični kapi pri osebah, starih 45 let in več, opazovano v času med hospitalizacijo in po njej (glede na pacienta), je opaziti, da je imela Slovenija eno izmed najvišjih stopenj med opazovanimi evropskimi državami (slika 35). Opaziti je bilo trend nižanja stopnje smrtnosti.



Slika 35. 30-dnevna smrtnost zaradi IMK pri bolnikih, starih 45 let in več, glede na pacienta, standardizirana po starosti in spolu, v letih 2011, 2015 in 2019. Vir: OECD

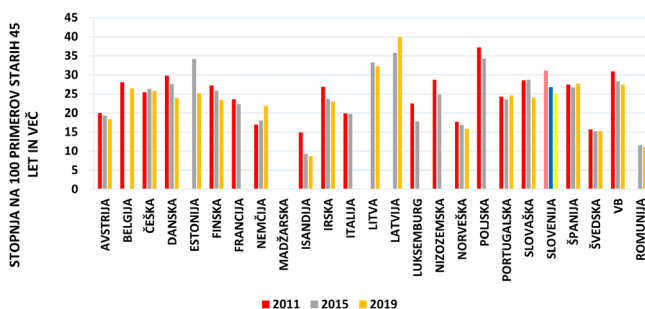


Slika 36. 30-dnevna smrtnost zaradi HMK pri bolnikih, starih 45 let in več, glede na bolnišnico, standardizirana po starosti in spolu, v letih 2011, 2015 in 2019. Vir: OECD

30-dnevna smrtnost po HMK pri osebah, starih 45 let in več, opazovana v času hospitalizacije, je pokazala, da je imela Slovenija eno izmed najvišjih stopenj

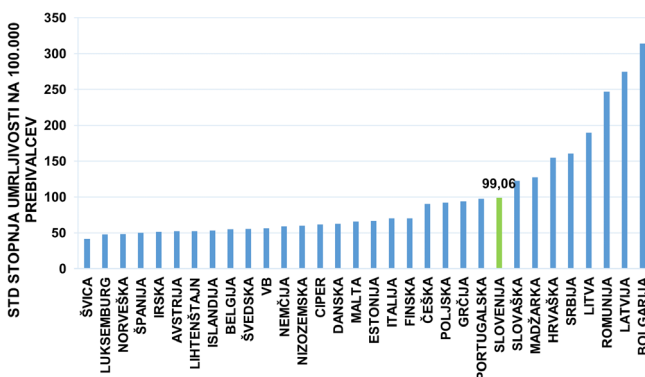
smrtnosti med opazovanimi evropskimi državami (slika 36). Opaziti je bilo trend nižanja stopnje smrtnosti.

30-dnevna smrtnost po HMK pri osebah, starih 45 let in več, opazovana v času med hospitalizacijo in po njej, je pokazala, da je imela Slovenija eno izmed najvišjih stopenj smrtnosti med opazovanimi evropskimi državami (slika 37). Opaziti je bilo trend nižanja stopnje smrtnosti.



Slika 37. 30-dnevna smrtnost zaradi HMK pri bolnikih, starih 45 let in več, glede na pacienta, standardizirana po starosti in spolu, v letih 2011, 2015 in 2019. Vir: OECD

Standardizirana stopnja umrljivosti v letu 2018 je pokazala, da ima Slovenija eno izmed najvišjih stopenj umrljivosti zaradi možganske kapi (99,1 na 100.000 prebivalcev) (slika 38).



Slika 38. Starostno standardizirana stopnja umrljivosti na 100.000 prebivalcev po evropskih državah v letu 2018

SKLEPNE MISLI

Podobno kot drugje v Evropi tudi v Sloveniji opažamo postopno padanje incidenčne stopnje možganske kapi. Pomembnejše razlike v incidenčni stopnji med spoloma ni opaziti. V zadnjih letih je nekoliko višja pri moških. Pokazalo se je, da je incidenčna stopnja največja po 50. letu, zlasti pri starosti 75 let

in več. To je skladno s pričakovanim vplivom starosti in dejavnikov tveganja za možganskožilne bolezni. Najvišjo incidenčno stopnjo možganskih kapi še vedno predstavljajo IMK. Najvišja incidenčna stopnja možganske kapi se je največkrat zaznala v pomurski regiji, kjer je v zadnjih letih najvišja stopnja umrljivosti zaradi bolezni obtočil. Pokazalo se je, da moški doživijo možgansko kap pri nižji povprečni starosti kot ženske tako pri HMK kot pri IMK. Moški in ženske doživijo IMK pri višji povprečni starosti kot HMK. V zadnjih letih je opazen trend višanja povprečne starosti pri doživetju IMK in HMK, kar lahko kaže na boljše razumevanje dejavnikov tveganja za možgansko kap.

Stopnja umrljivosti zaradi možganske kapi se v zadnjih letih ni bistveno spremenila. Večjo umrljivost je opaziti pri ženskah kot pri moških. Podobno kot pri incidenčni stopnji je tudi pri stopnji umrljivosti opaziti najvišjo stopnjo umrljivosti pri starosti 75 let in več. Tudi glede umrljivosti prevladujejo IMK. Najvišjo stopnjo umrljivosti in letno število umrlih po možganski kapi je opaziti v osrednjeslovenski in podravske regiji, kjer sta oba univerzitetna klinična centra, ki sprejemata najhujše primere možganskih kapi v Sloveniji.

Pokazalo se je, da povprečna starost ob smrti zaradi možganske kapi narašča pri IMK in HMK pri moških in ženskah. Pri tem moški in ženske umirajo pri nižji starosti zaradi HMK kot zaradi IMK. Lahko bi sklepali, da je to posledica naraščanja povprečne starosti ob pojavu možganske kapi.

V zadnjih letih je opazen upad 30-dnevne stopnje smrtnosti po možganski kapi po IMK in HMK. Večja smrtnost se pričakovano opazi po HMK. Ženske imajo večjo smrtnost po HMK in deloma po IMK. Podatki kažejo na to, da se oskrba bolnikov, predvsem s hujšimi možganskimi kapmi, postopoma izboljšuje.

Anketni podatki so prikazali približno 1-% pojavnost možganske kapi med anketiranci. Bistvene razlike med moškimi in ženskami ter statističnimi regijami ni bilo. Pojavnost je skladno naraščala s starostjo. V primeru AMI, hiperlipidemije, SB, AP in srčnega popuščanja so bolniki, ki so možgansko kap doživeli pred več kot 12 meseci, imeli diagnoze omenjenih bolezni postavljene več kot 12 mesecev pred epizodo možganske kapi. V primeru AH se je pokazalo, da so bolniki, ki so možgansko kap doživeli pred 12 meseci in po njih, imeli AH ugotovljeno znotraj 12 mesecev. Ne glede na anketne podatke se o prevalenci možganske kapi ne da sklepati.

V primerjavi z drugimi evropskimi državami je Slovenija glede na incidenčno stopnjo v povprečju, medtem ko je glede stopnje umrljivosti in 30-dnevne smrtnosti po možganski kapi pod samim vrhom najvišjih stopenj. Poudariti je treba, da moramo biti previdni pri interpretaciji rezultatov zaradi morebitnih napačnih kodiranj vzrokov možganske kapi in smrti po možganski kapi. Slovenija nima registra možganske kapi. Ne glede na napredke v primarni preventivi in akutnemu zdravljenju je treba postoriti več za dodatno zmanjšanje pojavnosti, umrljivosti in smrtnosti možganske kapi.

Poudariti je treba, da celotna analiza slovenskih podatkov sloni na podatkih, pridobljenih iz diagnostičnih kod MKB-10. Pri tem obstaja možnost napačnega kodiranja, kar lahko bistveno vpliva na izid in interpretacijo rezultatov. To je opazno zlasti pri znižanju incidenčne stopnje možganskih kapi z diagnostično kodo I64. Vsekakor je potrebna doslednost pri kodiranju, kajti le s takšnim pristopom lahko imamo natančnejši vpogled v epidemiologijo možganske kapi v Sloveniji. Ob tem je treba vzpostaviti register možganske kapi.

LITERATURA

1. *Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
2. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Brussels: European Heart Network; 2017.
3. Béjot Y, Baily H, Durier J, et al. *Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century*. *Presse Med*. 2016; 45 (12 pt 2): e391–e398.
4. OECD. *Mortality from heart disease and stroke*. In: *Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle*. Paris: OECD Publishing; 2016.
5. Kulesh SD, Filina NA, Frantava NM, et al. *Incidence and case-fatality of stroke on the East border of the European union: The Grodno Stroke Study*. *Stroke* 2010; 41: 2726–30.
6. Pikija S, Cvetko D, Malojić B, et al. *A population-based prospective 24-month study of stroke: incidence and 30-day case-fatality rates of first-ever strokes in Croatia*. *Neuroepidemiology* 2012; 38: 164–71.
7. Heuschmann PU, Di Carlo A, Béjot Y, et al. *Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century*. *Stroke* 2009; 40: 1557–63.
8. Vibo R, Korv J, Roose M. *The third stroke registry in Tartu, Estonia: decline of stroke incidence and 28-day case-fatality rate since 1991*. *Stroke* 2005; 36: 2544–48.
9. Béjot Y, Daubail B, Jacquin A et al. *Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 509–13.
10. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. *Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet*. 2014; 383: 245–54.
11. Feigin VL, Wiebers DO, Nikitin YP, et al. *Stroke epidemiology in Novosibirsk, Russia: a population-based study*. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70: 847–52.
12. Béjot Y, Aouba A, de Peretti C, et al. *Time trends in hospital-referred stroke and transient ischaemic attack: results of a 7-year nationwide survey in France*. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 30: 346–54.
13. Medin J, Nordlund A, Ekberg K. *Increasing stroke incidence in Sweden between 1989 and 2000 among persons aged 30 to 65 years: evidence from the Swedish Hospital Discharge Register*. *Stroke*. 2004; 35: 1047–51.
14. Truelsen T, Piechowski-Jóźwiak B, Bonita R, et al. *Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data*. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 581–98.
15. Shah R, Wilkins E, Nichols M, et al. *Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data*. *Eur Heart J* 2019; 40: 755–764
16. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, et al. *Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure*. *Eur Heart J* 2011; 32: 1424–1431.

17. Wang H, Sun W, Ji Y, et al. Trends in age specific cerebrovascular disease in the European Union. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 4165–4173.
18. Zhang Y, Chapman AM, Plested M, et al. The incidence, prevalence, and mortality of stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: a literature review. *Stroke Res Treat* 2012; 2012: 1–11.
19. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, et al. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000; 31: 1588–1601.
20. Bennett DA, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, et al.; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 Study Stroke Expert Group. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD 2010 study. *Glob Heart*. 2014; 9: 107–12.
21. Šelb J. Epidemiologija možganskih bolezni. In: Žvan B, Zaletel M, eds. *Akutna možganska kap V: Učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2010, p. 25–32.
22. Žvan B, Zaletel M. *Akutna možganska kap VIII*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni. 2013, p. 324.
23. Perko D. Epidemiologija možganske kapi v Sloveniji = Stroke epidemiology in Slovenia. V: ŽVAN, Bojana (ur.), ZALETEL, Marjan (ur.), ZUPAN, Matija (ur.). *Akutna možganska kap XIII: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete*. Ljubljana, december 2019. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2019, 117–27.
24. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Zdravstveni statistični letopis 2017. <https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-slovenije-2017>
25. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40 (5): 1557–63.
26. Correia M, Magalhaes R, Felgueiras R, et al. Changes in stroke incidence, outcome, and associated factors in Porto between 1998 and 2011. *Int J Stroke* 2017; 12 (2): 169–79.
27. Supanc V, Vargek-Sotler V, Basic-Kes V, et al. The evaluation of the stroke unit in Croatia at the University Hospital Sestre milosrdnice, Zagreb: 1995-2006 experience. *Coll Antropol*, 2009; 33 (4): 1233–8.
28. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2009; 8 (4): 355–69.
29. Radisauskas R, Malinauskiene V, Milinaviciene E, et al. Trends in the Attack Rates, Incidence, and Mortality of Stroke during 1986-2012: Data of Kaunas (Lithuania) Stroke Registry. *PLoS One*, 2016; 11 (4): e0153942.
30. Mihalka L, Smolanka V, Bulceza B, et al. A population study of stroke in West Ukraine: incidence, stroke services, and 30-day case fatality. *Stroke*, 2001; 32 (10): 2227–31.
31. Powles J, Kirov P, Feschieva N, et al. Stroke in urban and rural populations in north-east Bulgaria: incidence and case fatality findings from a 'hot pursuit' study. *BMC Public Health* 2002; 2: 24.
32. Correia M, Silva MR, Matos I, et al. Prospective Community-Based Study of Stroke in Northern Portugal: Incidence and Case Fatality in Rural and Urban Populations. *Stroke* 2004; 35 (9): 2048–53.
33. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal* 2014; 35 (42): 2950–9.
34. Struijs JN, van Genugten MLL, Evers SMAA, et al. Modelling the future burden of stroke in the Netherlands: impact of aging, smoking and hypertension. *Stroke* 2005; 36: 1648–55.

THE USE OF THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE

UPORABA LESTVICE MOŽGANSKE KAPI NACIONALNEGA INŠTITUTA ZA ZDRAVJE

Hrvoje Budinčević, Andrija Meštrović, Gordana Sičaja

SUMMARY

Rapid and accurate identification of stroke patients is crucial for good patient outcomes after modern reperfusion therapies such as intravenous thrombolysis and/or mechanical thrombectomy. Several stroke rating scales are proposed. The National Institutes of Health Stroke Scale still represents the main tool for the assessment of stroke patients in acute clinical and research settings.

Key words: NIHSS, stroke, stroke scale

POVZETEK

Hitra in natančna identifikacija bolnikov z možgansko kapjo je po sodobnih perfuzijskih terapijah, kot sta intravenska tromboliza in/ali mehanska trombektomija, ključnega pomena za dobre rezultate bolnikov. Predlaganih je več lestvic za oceno kapi. Lestvica možganske kapi nacionalnega inštituta za zdravje še vedno predstavlja glavno orodje za ocenjevanje bolnikov z možgansko kapjo v akutnih kliničnih in raziskovalnih okoljih.

Ključne besede: lestvica možganske kapi, možganska kap, NIHSS

INTRODUCTION

Strokes are one of the leading causes of disability and mortality in the world (1). It is an ambiguous clinical syndrome characterised by sudden onset of an acute focal neurological deficit (2). Intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy have dramatically changed functional outcomes in stroke patients (3). However, rapid and accurate identification of stroke patients is crucial for good patient outcomes (3).

This review presents a short overview of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and other stroke rating scales, which are used in clinical practice.

PREHOSPITAL STROKE SCALES

Among several screening tools that have been developed for stroke recognition in the population, the most commonly publicised tool is the Face Arm Speech Test (FAST), which can be also used in emergency settings (4). The FAST is very useful for anterior circulation strokes, but it can miss over 70% of patients with posterior circulation strokes (5). A useful tool for anterior circulation strokes is Gaze-face-arm-speech-time (G-FAST) score, which looks at the gaze abnormality (6). Adding the balance and eye symptoms into account could reduce the proportion of missed strokes with a simple modification of the FAST mnemonic to BE-FAST (4). The FAST-ED scale (Facial Palsy (scored 0–1), Arm Weakness (0–2), Speech Changes (0–2), Time (documentation for decision making but no points), Eye Deviation (0–2), and Denial/Neglect (0–2)) is another modification of FAST, which was based on items of the NIHSS with a higher predictive value for large vessel occlusion strokes which are eligible for mechanical thrombectomy (7). Currently, in prehospital settings there are more abbreviated prehospital stroke scales available, which can be used to guide EMS personnel in quickly deciding if a patient is undergoing a stroke (8). Some commonly used scales are the following: Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS), Los Angeles Stroke Screen (LAPSS), Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE) scale, 3-item stroke scale (3I-SS), Austrian Prehospital Stroke Scale (APSS) and shortened NIHSS for EMS (sNIHSS-EMS) (8–10).

Table 1. Selected abbreviated Prehospital Stroke Scales (8, 10, 11)

Scale	Evaluation of	Cut-off	Sensitivity / specificity
Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale (CPSS)	Gaze (2) Arm paresis (1) Level of consciousness (1)	>2 – severe stroke	89% / 73%
3-Item Stroke Scale (3I-SS)	consciousness (0–2) gaze & head deviation (0–2) hemiparesis (0–2)	≥ 4 – LVO	67% / 92%
Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination (FAST-ED)	facial weakness (0–1) arm weakness (0–2) speech changes (0–2) eye deviation (0–2) anosognosia/neglect (0–2)	>4 - LVO	61% / 89%
Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE)	aphasia/agnosia (0–2) facial paresis (0–2) arm or leg paresis (0–2) leg paresis (0–2) gaze deviation (0–1)	≥ 5	85% / 68%

Shortened-NIHSS for EMS (sNIHSS-EMS)	level of consciousness (0–3) facial palsy (0–3) left motor arm (0–4) right motor arm (0–4) left motor leg (0–4) right motor leg (0–4) sensory (0–2) best language (0–3) dysarthria (0–2)	≥ 6 (LVO)	70% / 81%
Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS)	The criteria for an »in-the-field« stroke diagnosis are met when: the patient age is >45 years, seizure/epilepsy history is absent, symptom duration is <24 hours, the patient is not a full-time wheelchair user or bedridden at baseline, the blood glucose is between 60 and 400 mg/dL, and a unilateral deficit is present in one of the three items (arm drift, hand grip, or face)	stroke	91% / 97%
Austrian Prehospital Stroke Scale (APSS)	facial paresis (0-1) arm movement (0-2) speech (0-2) leg movement (0-2) gaze deviation (0 or 2)	≥ 4 - LVO	64% / 86%

THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE

The NIHSS is a reliable, valid and responsive tool for measuring stroke severity; it is useful both in clinical practice and research (15). It is a 15-item scale that is used to assess key components of the standard neurologic examination and measure stroke severity (16) (Lyden et al., 1999). Scores range from 0 (normal) to 42 (maximal score) (17). The NIHSS may be performed rapidly and predicts short-term and long-term neurologic outcomes (18, 19). It may be trained in health care providers without expertise in neurological examinations to perform the assessment reliably with only a few hours of instruction (20). It was originally developed in 1989 and now it is widely used for outcome measures (19).

The main instructions for completing the scale are the following: 1) administer stroke scale items in the order listed, 2) record performance in each category after each subscale exam, 3) do not go back and change scores, 4) follow directions provided for each exam technique, 5) scores should reflect what the patient does, not what the clinician thinks the patient can do, 6) the clinician should record answers while administering the exam and work quickly, 7) except where indicated, the patient should not be coached (i.e., repeated requests to patient to make a special effort) (17).

However, the NIHSS has some limitations such as: 1) it does not include a detailed assessment of the cranial nerves, 2) relatively low scores may occur in patients with disabling brainstem or cerebellar infarctions, 3) milder deficits caused by focal cerebral ischemia, such as impaired hand dexterity or fine finger movements, may be missed if not specifically tested. 4) Stroke severity may not be accurately reflected in nondominant hemisphere syndromes as compared with dominant hemisphere strokes, 5) a reliable score is often difficult to obtain in patients with encephalopathy or cognitive dysfunctions, 6) clinically important changes on serial examination may not be reflected as a measurable change on the NIHSS, 7) the presence of an abnormality on the NIHSS does not support or refute a diagnosis of stroke (15, 21-23).

Despite the standard-full version of the NIHSS, there are more versions of NIHSS designed for the emergency setting, the most promising are: 1) modified NIHSS and 2) shortened NIHSS –EMS (23-26). These scales are valid and reliable and might be used in clinical and research surroundings (23-26). Table 2. shows NIHSS and mentioned modifications. For telemedicine the NIH Stroke Scale remains a swift and reliable clinical instrument (27). Moreover, the retrospective NIHSS scoring is also possible with the use of specific algorithm (28). Similarly total scores for NIHSS and Scandinavian Stroke scale may be interconverted with good precision (29)

Table 2. National Institutes of Health Stroke Scale and its modifications (8, 23-26)

	NIHSS (0-42)	mNIHSS (0-31)	sNIHSS – EMS (0-29)
1a. Level of Consciousness	0 = Alert; responsive 1 = Not alert; somnolent 2 = Not alert; soporose 3 = comatose		0 = Alert; responsive 1 = Not alert; somnolent 2 = Not alert; soporose 3 = comatose
1b. LOC Questions (month/age)	0 = both answers correct 1 = one answer correct 2 = neither answer correct	0 = both answers correct 1 = one answer correct 2 = neither answer correct	
1c. LOC Commands (Closing eyes/hand grip)	0 = Performs both tasks correctly 1 = Performs one task correctly 2 = Performs neither task correctly	0 = Performs both tasks correctly 1 = Performs one task correctly 2 = Performs neither task correctly	
2. Best Gaze	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Total gaze paresis	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Total gaze paresis	
3. Visual	0 = No visual loss 1 = Partial hemianopia 2 = Complete hemianopia 3 = Bilateral hemianopia (blind including cortical blindness)	0 = No visual loss 1 = Partial hemianopia 2 = Complete hemianopia. 3 = Bilateral hemianopia (blind including cortical blindness)	

4. Facial Palsy	0 = Normal 1 = Minor paralysis 2 = Partial paralysis 3 = Complete paralysis		0 = Normal 1 = Minor paralysis 2 = Partial paralysis 3 = Complete paralysis
5. Motor Arm (10s) 5a – left 5b - right	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity; limb falls 4 = No movement UN = Amputation or joint fusion	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity; limb falls 4 = No movement UN = Amputation or joint fusion	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity; limb falls 4 = No movement UN = Amputation or joint fusion
6. Motor Leg (5s) 6a – left 6b - right	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity; limb falls 4 = No movement UN = Amputation or joint fusion	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity; limb falls 4 = No movement UN = Amputation or joint fusion	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity; limb falls 4 = No movement UN = Amputation or joint fusion
7. Limb Ataxia	0 = Absent 1 = Present in one limb 2 = Present in two limbs UN = Amputation or joint fusion		
8. Sensory	0 = Normal 1 = Mild-to-moderate sensory loss 2 = Severe to total sensory loss	0 = Normal 1 = Mild-to-moderate sensory loss 2 = Severe to total sensory loss	0 = Normal 1 = Mild-to-moderate sensory loss 2 = Severe to total sensory loss
9. Best Language	0 = No aphasia 1 = Mild-to-moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute, global aphasia	0 = No aphasia 1 = Mild-to-moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute, global aphasia	0 = No aphasia 1 = Mild-to-moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute, global aphasia
10. Dysarthria	0 = Normal 1 = Mild-to-moderate dysarthria 2 = Severe dysarthria UN = Intubated or another physical barrier		0 = Normal 1 = Mild-to-moderate dysarthria 2 = Severe dysarthria UN = Intubated or another physical barrier
11. Extinction and Inattention (formerly Neglect):	0 = No abnormality 1 = Mild 2 = Severe	0 = No abnormality 1 = Mild 2 = Severe	

Table 3. Stroke severity according to NIHSS (17)

NIHSS	Stroke Severity
1-4	Minor stroke
5-15	Moderate stroke
15-20	Moderate/severe stroke
21-42	Severe stroke

Since the NIHSS has no association with health status in chronic stroke and lacks association with measures of impairment and functional limitations, such as Stroke Impact Scale (SIS) (30), the SIS was designed to measure changes in hand function, activities of daily living, mobility, emotion, communication, memory, thinking, and participation after stroke.

The modified Rankin Scale (mRS) is the most commonly used scale for measuring the degree of disability or dependence in the daily activities of people who have suffered a stroke, as well as functional outcomes or stroke handicaps (11). The other two most popular are the Barthel Index (BI) and the Functional Independence Measure (FIM) (11).

CONCLUSION

The National Institutes of Health Stroke Scale is still the main tool for the assessment of stroke patients in acute clinical and research settings.

REFERENCES

1. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujicic J, Toell T, Siebert U: *Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care*. *Eur J Health Econ*. 2019, 20(1):107-134.
2. Abbott AL, Silvestrini M, Topakian R, Golledge J, Brunser AM, de Borst GJ, Harbaugh RE, Doubal FN, Rundek T, Thapar A et al: *Optimizing the Definitions of Stroke, Transient Ischemic Attack, and Infarction for Research and Application in Clinical Practice*. *Front Neurol*. 2017, 8:537.
3. Daubail B, Ricolfi F, Thouant P, Vogue C, Chavent A, Osseby GV, Hervieu-Begue M, Delpont B, Mangola B, Bejot Y et al: *Impact of Mechanical Thrombectomy on the Organization of the Management of Acute Ischemic Stroke*. *Eur Neurol*. 2016, 75(1-2):41-47.
4. Aroor S, Singh R, Goldstein LB: *BE-FAST (Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time): Reducing the Proportion of Strokes Missed Using the FAST Mnemonic*. *Stroke*. 2017, 48(2):479-481.
5. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J: *Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity*. *Ann Emerg Med*. 1999, 33(4):373-378.
6. Zhang Y, Wang LL: *[Predictive value of G-FAST score for acute anterior circulation stroke patients with large artery occlusion]*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019, 99(29):2302-2307.

7. Lima FO, Silva GS, Furie KL, Frankel MR, Lev MH, Camargo EC, Haussen DC, Singhal AB, Koroshetz WJ, Smith WS et al: Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination: A Simple and Accurate Prehospital Scale to Detect Large Vessel Occlusion Strokes. *Stroke*. 2016, 47(8):1997-2002.
8. El-Ghanem M, Gomez FE, Koul P, Nuoman R, Santarelli JG, Amuluru K, Gandhi CD, Cohen ER, Meyers P, Al-Mufti F: Mandatory Neuroendovascular Evolution: Meeting the New Demands. *Interv Neurol*. 2020, 8(1):69-81.
9. Zhelev Z, Walker G, Henschke N, Fridhandler J, Yip S: Prehospital stroke scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019, 4:CD011427.
10. Krebs S, Roth D, Knoflach M, Baubin M, Lang W, Beisteiner R, Purruicker J, Poli S, Sykora M: Design and Derivation of the Austrian Prehospital Stroke Scale (APSS) to Predict Severe Stroke with Large Vessel Occlusion. *Prehosp Emerg Care*. 2021:1-9.
11. Goldstein LB: Use and utility of stroke scales and grading systems. In *UpToDate*. Edited by Kasner SE, Dashe JF. Waltham, MA.: UpToDate.
12. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA: The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol*. 2005, 4(11):727-734.
13. Goyal N, Tsvigoulis G, Male S, Metter EJ, Iftikhar S, Kerro A, Chang JJ, Frey JL, Triantafyllou S, Papadimitropoulos G et al: FABS: An Intuitive Tool for Screening of Stroke Mimics in the Emergency Department. *Stroke*. 2016, 47(9):2216-2220.
14. Ali SF, Viswanathan A, Singhal AB, Rost NS, Forducey PG, Davis LW, Schindler J, Likosky W, Schlegel S, Solenski N et al: The TeleStroke mimic (TM)-score: a prediction rule for identifying stroke mimics evaluated in a Telestroke Network. *J Am Heart Assoc*. 2014, 3(3):e000838.
15. Barrett K, Levine J, Johnston K: DIAGNOSIS OF STROKE AND STROKE MIMICS IN THE EMERGENCY SETTING. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2008, 14:13-27.
16. Lyden P, Lu M, Jackson C, Marler J, Kothari R, Brott T, Zivin J: Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: results of a factor analysis. *NINDS tPA Stroke Trial Investigators*. *Stroke*. 1999, 30(11):2347-2354.
17. NIH Stroke Scale. Available at: [<https://catalog.ninds.nih.gov/ninds/product/NIH-Stroke-Scale/NDS-636>]
18. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD: Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999, 53(1):126-131.
19. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V et al: Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989, 20(7):864-870.
20. Goldstein LB, Samsa GP: Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke*. 1997, 28(2):307-310.
21. Woo D, Broderick JP, Kothari RU, Lu M, Brott T, Lyden PD, Marler JR, Grotta JC: Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? *NINDS t-PA Stroke Study Group*. *Stroke*. 1999, 30(11):2355-2359.
22. Kasner SE: Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006, 5(7):603-612.
23. Meyer BC, Lyden PD: The modified National Institutes of Health Stroke Scale: its time has come. *Int J Stroke*. 2009, 4(4):267-273.
24. Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J: A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke*. 2001, 32(6):1310-1317.

25. Tirschwell DL, Longstreth WT, Jr., Becker KJ, Gammans RE, Sr., Sabounjian LA, Hamilton S, Morgenstern LB: Shortening the NIH Stroke scale for use in the prehospital setting. *Stroke*. 2002, 33(12):2801-2806.
26. Purrucker JC, Hartig F, Richter H, Engelbrecht A, Hartmann J, Auer J, Hametner C, Popp E, Ringleb PA, Nagel S et al: Design and validation of a clinical scale for prehospital stroke recognition, severity grading and prediction of large vessel occlusion: the shortened NIH Stroke Scale for emergency medical services. *BMJ Open*. 2017, 7(9):e016893.
27. Shafqat S, Kvedar JC, Guanci MM, Chang Y, Schwamm LH: Role for telemedicine in acute stroke. Feasibility and reliability of remote administration of the NIH stroke scale. *Stroke*. 1999, 30(10):2141-2145.
28. Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM: Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke*. 2000, 31(4):858-862.
29. Gray LJ, Ali M, Lyden PD, Bath PM: Interconversion of the National Institutes of Health Stroke Scale and Scandinavian Stroke Scale in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009, 18(6):466-468.
30. Peters HT, White SE, Page SJ: The National Institutes of Health Stroke Scale Lacks Validity in Chronic Hemiparetic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015, 24(10):2207-2212.



NOVE ŠMERNICE EVROPSKE ORGANIZACIJE ZA MOŽGANSKO KAP (ESO) ZA INTRAVENSKO TROMBOLIZO ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

NEW EUROPEAN STROKE ORGANIZATION (ESO) GUIDELINES FOR INTRAVENOUS THROMBOLYSIS OF PATIENTS WITH STROKES

Bojana Žvan

POVZETEK

V pričujočem članku je naveden povzetek evropskih smernic (ESO) za IVT pri bolnikih z AIMK. Temelji na posodobljenih ESO-smernicah iz leta 2008 in novih randomiziranih nadziranih študijah po letu 2008. Smernice ponujajo širšo uporabo IVT, zlasti o izbiri bolnikov v poznem časovnem oknu in pri bolnikih z relativno kontraindikacijo za IVT. Prispevek opisuje trenutno stanje dokazanih učinkov IVT in podaja nadaljnja priporočila glede podskupin bolnikov, časovnih zakasnitev, strategij izbire slikovne diagnostike ter relativnih in absolutnih kontraindikacij za uporabo alteplaze in tenekteplaze.

Intravenska tromboliza ostaja temelj akutnega zdravljenja ishemične možganske kapi. Z novimi smernicami so si avtorji prizadevali olajšati terapevtske odločitve pri bolnikih, kjer obstaja negotovost glede uporabe IVT.

Ključne besede: akutna ishemična možganska kap, evropska priporočila za možgansko kap, tromboliza

SUMMARY

The present article provides a summary of the European Stroke Organization (ESO) Guidelines for using intravenous thrombolysis (IVT) in patients with acute ischemic strokes. They are based on the updated ESO guidelines from 2008 and new, controlled, randomized studies after 2008. The guidelines offer a wider use of IVT, especially on the selection of patients in the late time window and in patients with a relative contraindication to IVT. The paper describes the current state of the evidence of the effect of IVT and provides further recommendations regarding patient subgroups, late time windows, imaging selection strategies, relative and absolute contraindications to alteplase, and tenecteplase.

Intravenous thrombolysis remains a cornerstone of acute stroke management. In doing so, the authors of the new guidelines have sought to facilitate therapeutic decisions in patients where there is uncertainty about the use of IVT.

Key words: acute ischemic stroke, european stroke guidelines, thrombolysis

UVOD

Intravenska tromboliza (IVT) z alteplazo je edino odobreno sistemsko reperfuzijsko zdravljenje za bolniki z akutno ishemično kapjo (AIMK) (1).

Neprestano prizadevanje do skrajšanja časa za IVT je privedlo do hitrejšega zdravljenja

bolnikov z AIMK vsaj na nekaterih območjih Evrope. Reperfuzijski načini zdravljenja, kot so IVT in mehanska trombektomija oziroma revaskularizacija (MeR), so pomembno zmanjšali invalidnost zaradi možganske kapi, kjer je to zdravljenje na voljo. Žal se uporaba IVT po Evropi razlikuje, saj je na področjih z nizko uporabo IVT večja stopnja invalidnosti kot v državah z visoko uporabo IVT. Dostopnost do IVT je pri bolnikih z AIMK, ki živijo na bolj podeželskih območjih ali zunaj dosega univerzitetnih centrov, ter v državah s skromnejšimi dohodki pomembno manjša. Drugi razlog za nizko stopnjo zdravljenja z IVT pri AIMK je lahko povezan s strogimi vključitvenimi in izključitvenimi merili ključnih randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav (2).

Da bi zmanjšali te razlike, smo v Sloveniji začeli obravnavati bolnike z AIMK s pomočjo telemedicine v nacionalni mreži TeleKap (3). S tem smo ponudili možnost zdravljenja AIMK vsem bolnikom v državi v luči najnovejših evropskih smernic (2). Naši rezultati kažejo, da smo s pomočjo TeleKapi pri obravnavi bolnikov z AIMK pomembno povečali uporabo IVT v Sloveniji (3).

V pričujočem članku je naveden povzetek evropskih smernic (ESO) za IVT pri bolnikih z AIMK. Temeljuje na posodobljenih ESO-smernicah iz leta 2008 (1) in novih kontroliranih randomiziranih študijah po letu 2008. Smernice ponujajo širšo uporabo IVT, zlasti o izbiri bolnikov v poznem časovnem oknu in pri bolnikih z relativno kontraindikacijo za IVT.

V članku je opisano trenutno stanje dokazov o učinku IVT pri različnih podskupinah bolnikov in časovnih obdobjih z različnimi trombolitiki ter z različnimi strategijami izbire slikovne diagnostike. S tem so avtorji novih smernic skušali olajšati terapevtske odločitve pri bolnikih, kjer obstaja negotovost glede uporabe IVT.

METODE

Nove smernice so bile napisane na pobudo ESO, ki jih je tudi pripravil v skladu s standardnim operativnim postopkom ESO (4), ki temelji na sistemu GRADE (5).

SMERNICE ZA INTRAVENSKO TROMBOLIZO ISHEMIČNE MOŽGANKE KAPI

Priporočilo 1

Bolnikom z akutno ishemično možgansko kapjo (AIMK) s časom trajanja < 4,5 ure priporočajo intravensko trombolizo (IVT) z alteplazo.

Kakovost dokazov: visoka ++++

Moč priporočila: močna ↑↑

Priporočilo 2

Pri bolnikih z AIMK znotraj 4,5–9 ur trajanja z znanim časom začetka kapi in brez slikovne diagnostike, razen nativnega CT glave, IVT ne priporočajo.

Kakovost dokazov: zmerna +++

Moč priporočila: **močno negativna** ↓↓

Priporočilo 3

Pri bolnikih z AIMK znotraj 4,5–9 ur z znanim časom začetka, z neskladjem jedro/perfuzija na CT ali MRI in če mehanska trombektomija (MeR) ni indicirana ali ni načrtovana, priporočajo IVT z alteplazo. Oglejte si izjavo strokovnjakov.

Kakovost dokazov: nizka ++

Moč priporočila: močna ↑↑

Izjava, dosežena s soglasjem strokovnjakov (izjava strokovnjakov)

Pri bolnikih z AIMK znotraj 4,5–9 ur z znanim časom začetka kapi in brez ugotovljenega neskladja jedro/perfuzija na CT ali MRI, devet od devetih članov skupine ne priporoča IVT z alteplazo.

Izjava strokovnjakov

Za bolnike z AIMK znotraj 4,5–9 ur, z znanim časom začetka kapi in z neskladjem jedro/perfuzija na CT ali MRI, ki jih neposredno napotijo na MeR in ki so primerni za MeR, člani ekspertne skupine niso mogli doseči soglasja glede zdravljenja z IVT pred MeR.

Pri bolnikih z AIMK znotraj 4,5–9 ur, z znanim časom začetka kapi in z neskladjem jedro/perfuzija na CT ali MRI, ki so primerni za MeR, vendar so sprejeti v bolnišnico, kjer MeR ne izvajajo, šest od devetih članov skupine predlaga IVT pred MeR.

Priporočilo 4

Pri bolnikih z AIMK ob prebujanju iz spanja, ki so jih nazadnje videli brez simptomov kapi > 4,5 ure prej in pri katerih je na MRI DWI-FLAIR vidno neskladje ter ni indikacije za MeR, oziroma MeR ni načrtovana, priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: visoka ++++

Moč priporočila: močna ↑↑

Pri bolnikih z AIMK ob prebujanju iz spanja, v devetih urah od sredine spanja, ki imajo na CT ali MRI jedro/perfuzija neskladje in pri katerih MeR ni indicirana ali planirana, priporočajo IVT z alteplazo. Oglejte si izjavo strokovnjakov.

Kakovost dokazov: zmerna +++

Moč priporočila: močna ↑↑

Izjava strokovnjakov

Pri bolnikih z AIMK ob prebujanju iz spanja, ki pridejo neposredno v center za MeR in ki bi bili primerni za IVT in MeR, šest od devetih članov skupine predlaga IVT pred MeR.

Izjava strokovnjakov

Pri bolnikih z AIMK ob prebujanju iz spanja, ki pridejo v center, kjer ne izvajajo MeR, in ki bi bili primerni za IVT in MeR, sedem od devetih članov skupine predlaga IVT pred MeR.

Priporočilo 5

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in niso primerni za MeR, predlagajo IVT z alteplazo pred IVT s tenekteplazo.

Kakovost dokazov: nizka ++

Moč priporočila: šibka ↑?

Priporočilo 6

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z zaporo velikih žil, ki so kandidati za MeR in pri katerih je indicirana IVT pred MeR, predlagajo IVT s tenekteplazo 0,25 mg/kg telesne teže (TT) pred IVT z alteplazo 0,9 mg/kg TT.

Kakovost dokazov: nizka ++

Moč priporočila: šibka ↑?

Priporočilo 7

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki so primerni za IVT, priporočajo standardni odmerki alteplaze (0,9 mg/kg TT) pred nizkim odmerkom alteplaze.
Kakovost dokazov: visoka ++++
Moč priporočila: močna ↑↑

Priporočilo 8

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure ne priporočajo nobenih antitrombotičnih zdravil v 24 urah po IVT z alteplazo kot dodatnih antitrombotičnih zdravil.
Kakovost dokazov: nizka ++
Moč priporočila: **močno negativna ↓↓**

Priporočilo 9

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki so prejeli IVT, odsvetujejo povečanje učinka IVT s sonotrombolizo (pomoč ultrazvoka).
Kakovost dokazov: nizka ++
Moč priporočila: **močno negativna ↓↓**

Priporočilo 10

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki so starejši od 80 let, priporočajo IVT z alteplazo. Oglejte si izjavo strokovnjakov.
Kakovost dokazov: visoka ++++
Moč priporočila: močna ↑↑

Izjava strokovnjakov

Devet od 10 članov skupine verjame, da starost ne sme biti omejevalni dejavnik za IVT, tudi v drugih razmerah, zajetih v teh smernicah.

Priporočilo 11

Pri bolnikih z AIMK, ki so polimorbidni, šibki ali invalidi že pred možgansko kapjo in pridejo v času trajanja < 4,5 ure, predlagajo IVT z alteplazo.
Kakovost dokazov: zelo nizka +
Moč priporočila: šibka ↑?

Priporočilo 12

Pri bolnikih z manjšo AIMK, ki jih onesposablja in ki pridejo v času trajanja < 4,5 ure od začetka kapi, priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zmerna +++

Moč priporočila: močna ↑↑

Priporočilo 13

Pri bolnikih z manjšo AIMK, ki jih kap ne onesposablja in ki pridejo v času trajanja < 4,5 ure od začetka kapi, ne priporočajo IVT z alteplazo. Za bolnike z manjšo AIMK in zaporo velikih žil glejte razdelek 14.

Kakovost dokazov: zmerna +++

Moč priporočila: močna ↑↑

Priporočilo 14

Za bolnike z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, z manjšo invalidnostjo in z dokazano zaporo velikih žil ni dovolj dokazov za izdelavo priporočila, ki temelji na dokazih. Oglejte si izjavo strokovnjakov.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: –

Izjava strokovnjakov

Za bolnike z majhno AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki so brez invalidnosti ter imajo zaporo velikih žil, šest od osmih članov skupine predlaga IVT z alteplazo. En član skupine o tem ni glasoval ali komentiral poglavja.

Priporočilo 15

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in s hitrim izboljšanjem nevroloških znakov, ki bolnika še vedno onesposablja, obstaja premalo dokazov za priporočilo. Oglejte si izjavo strokovnjakov.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: –

Izjava strokovnjakov

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in s hitrim izboljšanjem nevroloških znakov, ki bolnika še vedno onesposablja, osem od devetih članov skupine predlaga IVT z alteplazo.

Skupina se je strinjala, da mora odločitev o zdravljenju temeljiti na kliničnem stanju bolnika ob sprejemu v bolnišnico. Čakanje na izboljšanje simptomov ni upravičeno.

Priporočilo 16

Za bolnike s klinično hudo AIMK v času trajanja < 4,5 ure priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zmerna +++

Moč priporočila: močna ↑↑

Pri bolnikih s klinično hudo AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki jo določa obseg zgodnjih ishemičnih sprememb na CT glave, predlagajo IVT z alteplazo ob upoštevanju določenih primerov. Oglejte si izjavo strokovnjakov.

Kakovost dokazov: zelo nizka + +

Moč priporočila: šibka ↑?

Izjava strokovnjakov

Sedem od devetih članov skupine je glasovalo za IVT z alteplazo pri izbranih bolnikih s hudo AIMK, povezano z razširjenimi radiološkimi znaki infarkta (npr. zgodnja ishemična sprememba več kot 1/3 srednje možganske arterije ali ocena po lestvici ASPECTS < 7 na nativnem CT glave).

Merila za izbiro pacientov lahko vključujejo upravičenost za alternativno strategijo reperfuzije z MeR. Ob tem je treba upoštevati rezultate naprednega slikanja (predvsem neskladje jedro/perfuzija), čas od začetka kapi, obseg lezij bele snovi, druge kontraindikacije za IVT in invalidnost pred možgansko kapjo.

Priporočilo 17

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in s stalno povečanim sistoličnim krvnim tlakom > 185 mm Hg ali diastoličnim krvnim tlakom > 110 mm Hg tudi po znižanju krvnega tlaka ne priporočajo IVT.

Kakovost dokazov: zelo nizka

Moč priporočila: **močno negativna ↓↓**

Priporočilo 18

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in s sistoličnim krvnim tlakom > 185 mm Hg ali diastoličnim krvnim tlakom > 110 mm Hg, ki je bil pozneje znižan na < 185 in < 110 mm Hg, priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: nizka ++

Moč priporočila: močna ↑↑

Priporočilo 19

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z znano arterijsko hipertenzijo pred možgansko kapjo priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zmerna +++

Moč priporočila: močna ↑↑

Priporočilo 20

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z vrednostjo glukoze v krvi nad 22,2 mmol/l (400 mg/dl) predlagajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: šibka ↑?

Intravenska tromboliza ne sme preprečiti zdravljenja z inzulinom pri bolnikih z AIMK, ki imajo visoko raven glukoze v krvi.

Priporočilo 21

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z znano sladkorno boleznijo priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zmerna +++

Moč priporočila: močna ↑↑

Priporočilo 22

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki so jemali enojna ali dvojna antiagregacijska zdravila pred kapjo, predlagajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: nizka ++

Moč priporočila: močna ↑↑

Priporočilo 23

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki jemljejo antagonist vitamina K in imajo INR 1,7, priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: nizka ++

Moč priporočila: močna ↓↓

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki jemljejo antagonist vitamina K in imajo INR >1,7, ne priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: močna ↓↓

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki jemljejo antagonist vitamina K in so vrednosti testov koagulacije neznane, ne priporočajo IVT.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: močna ↓↓

Priporočilo 24

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki so vzeli novi oralni antikoagulans (NOAK) v zadnjih 48 urah pred začetkom kapi in pri katerih ni na voljo posebnih koagulacijskih testov (tj. umerjena aktivnost antiXa za zaviralce faktorja Xa, trombinski čas za dabigatran ali raven NOAK v krvi), ne priporočajo IVT.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: močna ↓↓

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki so vzeli NOAK v zadnjih 48 urah pred začetkom kapi in ki imajo aktivnost anti-Xa < 0,5 U/ml (za zaviralce faktorja Xa), oziroma trombinski čas < 60 s (za neposredne zaviralce trombina), ni dovolj dokazov, da bi podali priporočila, ki temeljijo na dokazih. Oglejte si izjavo strokovnega soglasja.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: –

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki so vzeli dabigatran v zadnjih 48 urah pred začetkom kapi, ni dovolj dokazov za priporočilo za uporabo kombinacije idarucizumaba in IVT z alteplazo ali proti njej. Oglejte si izjavo strokovnjakov.

Kakovost dokazov: Zelo nizka +

Moč priporočila: –

Izjava strokovnjakov

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki so vzeli NOAK v zadnjih 48 urah pred začetkom kapi in ki imajo vrednosti aktivnosti anti-Xa < 0,5 U/ml (za

zaviralce faktorja Xa), oziroma trombinski čas < 60 s (za neposredne zaviralce trombina), sedem od devetih članov priporoča IVT z alteplazo.

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki so vzeli dabigatran v zadnjih 48 urah pred začetkom kapi, osem od devetih članov predlaga uporabo kombinacije idarucizumaba in IVT z alteplazo.

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki so vzeli inhibitorje faktorja Xa 48 ur pred začetkom kapi, devet od devetih članov odsvetuje kombinacijo andexaneta in IVT z alteplazo.

Priporočilo 25

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z znanimi trombociti < $100 \times 10^9/l$ odsvetujejo IVT.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: šibka ↓?

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z neznanim številom trombocitov pred IVT ter brez pričakovanih nizkih vrednosti trombocitov predlagajo začetek IVT z alteplazo med čakanjem na vrednosti laboratorijskih testov.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: močna ↑ ↑

Priporočilo 26

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure z večjo operacijo v zadnjih 14 dneh na mestu, ki ga ni mogoče stisniti in obstaja verjetnost hude krvavitve (npr. prsni koš, lobanja, dobro vaskularizirana tkiva ali velika arterija), ne priporočajo IVT.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: močno negativna ↓ ↓

Priporočilo 27

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z anamnezo znotrajmožganske krvavitve (ZMK) v anamnezi ni dovolj dokazov za izdelavo priporočila. Oglejte si izjavo strokovnjakov.

Kakovost dokazov: zelo nizka

Moč priporočila: –

Izjava strokovnjakov

Pri bolnikih z AIMK v času < 4,5 ure in z anamnezo ZMK osem od devetih članov predlaga IVT z alteplazo v nekaterih primerih. Na primer, o IVT lahko razmišljamo, če je od ZMK minilo dlje časa ali če ni bilo ponavljajočih se ZMK ali če ni vzročne podlage za krvavitev (npr. travma, subarahnoidna krvavitev po endovaskularni ali kirurški odstranitvi anevrizme ali uporaba posebnih antitrombotičnih zdravil).

Priporočilo 28

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, za katere je tveganje možganske mikrokrvavitve neznano ali znano kot nizko (npr. < 10), predlagajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: nizka ++

Moč priporočila: šibka ↑?

Pri bolnikih z AIMK v času < 4,5 ure, za katere je tveganje možganske mikrokrvavitve visoko (npr. > 10 mikrokrvavitev), ne predlagajo IVT.

Kakovost dokazov: nizka ++

Moč priporočila: šibka ↑?

Izjava strokovnjakov

Za bolnike z AIMK znotraj 4,5 ure od začetka kapi je bilo devet od devetih članov proti sistematičnemu presejanju z MRI za oceno možganskih mikrokrvavitev pred odločitvijo za zdravljenje z IVT.

Priporočilo 29

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z majhno do zmerno levkoaraizo (vaskularno levkopatijo) priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zmerna +++

Moč priporočila: močno ↑↑

Priporočilo 30

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in obsežno levkoaraizo predlagajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: nizka ++

Moč priporočila: slaba ↑?

Priporočilo 31

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki imajo nerupturirano možgansko anevrizmo, predlagajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: slaba ↑?

Priporočilo 32

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z anamnezo IMK v zadnjih treh mesecih je premalo dokazov za oblikovanje priporočila. Oglejte si izjavo strokovnjakov.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: –

Izjava strokovnjakov

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in anamnezo IMK znotraj treh mesecev je devet od devetih članov glasovalo za IVT z alteplazo v izbranih primerih: v primeru majhnega infarkta, če je bolnik doživel IMK več kot en mesec prej ali je dobro klinično okreval.

Priporočilo 33

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure, ki so imeli epileptični napad v času trajanja IMK in pri katerih ni suma za oponaševalce IMK ali pomembno poškodbo glave, predlagajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: slaba ↑?

Priporočilo 34

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z disekcijo aortnega loka ne priporočajo IVT.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: **močno negativna ↓↓**

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z izolirano disekcijo vratne arterije predlagajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: nizka ++

Moč priporočila: slaba ↑?

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z disekcijo intracerebralne arterije

ni dovolj dokazov za priporočilo. Oglejte si izjavo strokovnjakov.
Kakovost dokazov: zelo nizka +
Moč priporočila: –

Izjava strokovnjakov

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z disekcijo intracerebralne arterije je šest od devetih članov skupine glasovalo proti IVT z alteplazo.

Priporočilo 35

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z anamnezo subakutnega (> 6 h) miokardnega infarkta z elevacijo spojnice ST v zadnjih sedmih dneh ne predlagajo IVT.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: **slaba ↑?**

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z anamnezo miokardnega infarkta z elevacijo spojnice ST pred več kot enim tednom do treh mesecev ni dovolj dokazov za priporočilo. Oglejte si izjavo strokovnjakov.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: –

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z anamnezo miokardnega infarkta v zadnjih treh mesecih brez elevacije spojnice ST predlagajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zelo nizka +

Moč priporočila: **slaba ↑?**

Izjava strokovnjakov

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z anamnezo miokardnega infarkta z elevacijo spojnice ST več kot en teden do tri mesece devet od devetih članov skupine predlaga IVT z alteplazo v določenih primerih, pri čemer je treba upoštevati velikost miokardnega infarkta, ali je bolnik prejel rekanalizacijsko zdravljenje za miokardni infarkt in ugotovitve ehokardiografske preiskave.

Priporočilo 36

Pri bolnikih z AIMK v času trajanja < 4,5 ure in z jasno ali domnevno diagnozo infekcijskega endokarditisa ne priporočajo IVT.

Kakovost dokazov: nizka ++

Moč priporočila: **močno negativna ↓↓**

SPOROČILA ZA DOMOV

Najpomembnejša nova priporočila ESO so (2):

- 1) Bolnike z AIMK z alteplazo zdravimo, če jim lahko zdravilo apliciramo znotraj 4,5 ure po začetku simptomov.
Simptomi možganske kapi bi morali v času zdravljenja izzveneti. Starost bolnikov za odločitve zdravljenja z IVT ni pomembna.
- 2) Napredno slikanje možganov (magnetno resonanco ali CT-perfuzijo) uporabimo za izbiro bolnikov za zdravljenje z alteplazo, če je čas od začetka AIMK do zdravljenja med 4,5 in 9 ur ali če zaznajo možgansko kap pri prebujanju iz spanja.
- 3) Zdravljenje z majhnimi odmerki alteplaze ali uporabo sonotrombolize v kombinaciji z alteplazo opustimo, ker ne omogoča boljših možnosti preživetja ali manjše invalidnosti.
- 4) Na splošno se izogibamo zdravljenju z alteplazo, če bolniki z AIMK jemljejo zdravila za redčenje krvi, na primer „neposredne peroralne antikoagulanse“ ali varfarin, razen če:
 - bolniki jemljejo varfarin in je vrednost INR $<1,7$,
 - je bil bolniku z AIMK predpisan novi antikoagulan, kot so apiksaban, dabigatran, rivaroksaban, ali edoksaban, vendar zdravila ni vzel 48 ur pred možgansko kapjo.
- 5) Na splošno se izogibajmo zdravljenju z alteplazo, če:
 - so imeli bolniki z AIMK pred kratkim večjo operacijo, resno poškodbo, okužbo srčnih zaklopk – endokarditis – ali disekcijo aorte.
 - če je pri bolnikih znano, da imajo več kot deset drobnih možganskih krvavitev (mikrokrvavitev) ali zelo nizko raven trombocitov, vendar diagnostika navedene patologije ne sme ovirati pravočasnega zdravljenja.
- 6) Alternativno trombolitično zdravilo s tenekteplazo lahko prednostno uporabimo pred alteplazo pri zdravljenju z MeR, vendar je uporaba tenekteplaze pri vseh bolnikih še negotova.
- 7) Alteplazo lahko varno uporabimo pri bolnikih z AIMK, ko je sistolični krvni tlak nižji od 185 mmHg ali diastolični nižji od 110 mmHg.

SKLEP

V članku je povzetek dokumenta s priporočili, ki so ga razvili avtorji članka – strokovnjaki ESO – po metodologiji GRADE (5). Cilj priporočil (2) je pomagati zdravnikom pri odločanju glede uporabe IVT za zdravljenje AIMK. Priporočila vključujejo najnovejše znanstvene dokaze, na osnovi katerih so nadomestili prejšnje smernice ESO (1). V podporo zdravnikom pri njihovem odločanju v vsakdanji klinični praksi so tudi izjave strokovnjakov, dosežene s strokovnim soglasjem.

Prednostna naloga v raziskavah trombolize pri AIMK je zagotoviti IVT populaciji na področjih z največjo pojavnostjo IMK in njeno najmanjšo uporabo. Za to bo treba izvajati nove študije, usposabljanja in nadaljnje izboljšave varnosti

IVT. Zmanjšati bo treba stroške trombolitikov in dodeliti dodatna sredstva za obravnavo možganske kapi na območjih Evrope z največjo pojavnostjo možganske kapi (2).

LITERATURA

1. *European Stroke Organisation. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovasc Dis.* 2008; 25: 457–507.
2. *Berge E, Whiteley W, Audeberet H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke*[https. European Stroke Journal](https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2396987321989865). 2021; 0 (0): 1–62. [citirano 30. avgust 2021] Dosegljivo na: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2396987321989865>
3. *Zupan M, Zaletel M, Žvan B. Enhancement of Intravenous Thrombolysis by Nationwide Telestroke Care in Slovenia: A Model of Care for Middle-Income Countries. Telemed J E Health.* 2020; 26 (4): 462–7.
4. *Ntaios G, Bornstein NM, Caso V, et al. European Stroke Organisation. The European stroke organisation guidelines: a standard operating procedure. Int J Stroke.* 2015; 10 Suppl A100: 128–35.
5. *Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the journal of clinical epidemiology. J Clin Epidemiol.* 2011; 64: 380–2.

EUROPEAN STROKE ORGANIZATION (ESO) AND EUROPEAN SOCIETY FOR MINIMALLY INVASIVE NEUROLOGICAL THERAPY (ESMINT) GUIDELINES ON MECHANICAL THROMBECTOMY IN ACUTE ISCHEMIC STROKES

SMERNICE EVROPSKE ORGANIZACIJE ZA MOŽGANSKO KAP (ESO) IN EVROPSKEGA DRUŠTVA ZA MINIMALNO INVAZIVNO NEVROLOŠKO TERAPIJO (ESMINT) O MEHANIČNI TROMBEKTOMIJI PRI AKUTNI ISHEMIČNI MOŽGANSKI KAPI

Jens Fiehler

SUMMARY

Endovascular treatment is the gold standard for treating acute stroke patients with large vessel occlusions. To assist physicians in their clinical decisions with regard to thrombectomy, the European Stroke Organization and the European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy have developed guidelines as a joint endeavour in a structured process. The guideline authors found evidence to recommend thrombectomy plus best medical management to improve the functional outcome in patients with large vessel occlusion-related acute ischemic strokes up to 24 hours after symptom onset. The full guideline has been published with open access. It addresses aspects of prehospital management, patient selection based on clinical and imaging characteristics, and treatment modalities. Appropriate patient selection and timely reperfusion are crucial. Yet multiple challenges in decision making for specific conditions persist and further randomized trials are needed to inform clinical decision making. This manuscript describes the method of the guideline creation and lists the resulting recommendations in a simplified and abbreviated form.

Key words: basilar occlusion, ischemic stroke, large vessel occlusion, mechanical thrombectomy

POVZETEK

Endovaskularno zdravljenje je zlati standard za zdravljenje bolnikov z akutno možgansko kapjo z zaporami velikih možganskih žil. Za pomoč zdravnikom pri kliničnih odločitvah v zvezi s trombektomijo sta Evropska organizacija za možgansko kap in Evropsko društvo za minimalno invazivno nevrolško terapijo razvili smernice kot skupno prizadevanje v strukturiranem procesu. Avtorji smernic so zbrali dokaze, ki priporočajo trombektomijo in najboljšo medicinsko obravnavo za izboljšanje funkcionalnega izida pri bolnikih z akutno ishemično kapjo, povezano z zaporo velikih žil, do 24 ur po pojavu simptomov kapi. Celotne smernice so bile objavljene z odprtim dostopom. Obravnavajo vidike predbolnišnične obravnave, izbiro pacientov na podlagi

kliničnih in slikovnih značilnosti ter načine zdravljenja. Ustrezna izbira bolnikov in pravočasna reperfuzija sta ključnega pomena. Kljub temu obstajajo številni izzivi pri odločanju za določena stanja, zato so potrebne nadaljnje randomizirane raziskave glede informacij pri kliničnem odločanju. Ta rokopis opisuje načine oblikovanja smernic in priporočila v poenostavljeni in skrajšani obliki.

Ključne besede: ishemična možganska kap, okluzija bazilarne arterije, okluzija velikih žil, mehanska tromboektomija

INTRODUCTION

These guidelines have been developed in a structured process as a joint endeavour between the European Stroke Organization (ESO) and the European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT). The full guideline has been published with open access (1, 2). This manuscript describes the method of the guideline creation and lists the resulting recommendations in a simplified and abbreviated form.

METHODS FOR GUIDELINE DEVELOPMENT

In recent years, the methodology for the development of guidelines has evolved significantly. To keep pace with this progress and driven by the strong determination to further promote stroke management, education, and research, both ESO and ESMINT follow a detailed standard operating procedure for their guidelines. The major point is the implementation of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology for the development of its Guideline Documents (3).

The joint ESO-ESMINT guidelines were initiated by the ESO. A module working group (MWG) was formed, composed of five ESO representatives, five ESMINT representatives, and one US expert. The MWG consisted of six Neuro-interventionalists (five radiologists and one neurologist) and five vascular neurologists. The steps undertaken by the working group can be summarized as follows:

- 1) Creating a list of topics of clinical interest for guidelines users.
- 2) Producing a list of relevant outcomes and rating it according to GRADE definitions. The 3-month modified Rankin Scale (mRS) was considered to be the most important parameter. Time to reperfusion, symptomatic intracerebral haemorrhage (sICH), and final infarct volume were considered to be the important outcomes.
- 3) Formulation of 15 Population, Intervention, Comparator, Outcome (PICO) questions.
- 4) Systematic review for each PICO question.

- 5) Independent screening of titles and abstracts of the publications by two Co-Chairs from ESO and ESMINT.
- 6) Creation of a PICO group consisting of three MWG members for each PICO question.
- 7) Assessment of the risk of different biases in each randomized trial using the Cochrane Collaboration's tool.
- 8) Random-effects meta-analyses of the impact of therapeutic interventions on functional independence.
- 9) Import into the GRADEpro Tool (McMaster University) and rating the quality of evidence as high, moderate, low, or very low, based on the type of evidence and considerations of inconsistency and risk of bias.
- 10) Writing of three distinct paragraphs for each PICO group ('Analysis of current evidence and evidence-based recommendation', 'Additional information', and 'Expert opinion').
- 11) Subsequent review by all MWGs and modified until a consensus was reached according to the Delphi method.
- 12) Review and approval by six external reviewers, the ESO Guidelines board, the ESMINT Guidelines committee, and the ESO and ESMINT executive committees.

PICO QUESTIONS AND RECOMMENDATIONS

Fifteen Population, Intervention, Comparator, Outcome questions were created with the following recommendations.

PICO 1: For adults with a large vessel occlusion (LVO)-related acute ischemic stroke within 6 hours of symptom onset does mechanical thrombectomy (MT) plus best medical management (BMM) compared with BMM alone improve the functional outcome?

- In adults with anterior circulation LVO-related acute ischemic stroke presenting within 6 hours after symptom onset, we recommend MT plus BMM—including IVT whenever indicated—over BMM alone to improve the functional outcome.

PICO 2: For adults with a large vessel occlusion (LVO)-related acute ischemic stroke 6 to 24 hours from time last seen as being normal, does mechanical thrombectomy (MT) plus best medical management (BMM) compared with BMM alone improve the functional outcome?

- In adults with an anterior circulation LVO-related acute ischemic stroke presenting between 6 and 24 hours from time last known to be well and fulfilling the selection criteria of DEFUSE-3* or DAWN**, we recommend MT plus BMM over BMM alone to improve the functional outcome.

PICO 3: For adults with an LVO-related acute ischemic stroke does intravenous thrombolysis plus MT compared with MT alone improve the functional outcome?

- In patients with an LVO-related ischemic stroke eligible for both treatments, we recommend IVT plus MT over MT alone. Both treatments should be performed as early as possible after hospital arrival. MT should not prevent the initiation of IVT, and IVT should not delay MT.

PICO 4: For adults with a suspected acute stroke does the use of a pre-hospital scale compared to no pre-hospital scale: - improve identification of patients eligible for MT? - reduce time to reperfusion?

- In patients with a suspected stroke, we cannot make a recommendation on the use of a prehospital scale for improving identification of patients eligible for MT. We suggest enrolling patients in a dedicated RCT, whenever possible.

PICO 5: For adults identified as potential candidates for MT in the prehospital field, does the mothership model, compared to the drip and ship model, improve the functional outcome?

- We cannot make recommendations on whether for adults identified as potential candidates for MT in the prehospital field, the mothership or the drip-and-ship model should be applied to improve the functional outcome.

PICO 6: For patients aged 80 years or more with a large vessel occlusion (LVO)-related acute ischemic stroke does mechanical thrombectomy (MT) plus best medical management (BMM) compared with BMM alone improve the functional outcome?

- We recommend that patients aged 80 years or more with an LVO-related acute ischemic stroke within 6 hours of symptom onset should be treated with MT plus BMM, including IVT whenever indicated. Application of an upper age limit for MT is not justified.
- We suggest that patients aged 80 years or more with an LVO-related acute ischemic stroke between 6 and 24 hours from time last known as being well should be treated with MT plus BMM if they meet the eligibility criteria of the DEFUSE-3 or DAWN trials.

PICO 7: For adults with an LVO-related acute ischemic stroke, does selection of MT candidates based on a particular NIHSS score threshold compared with no specific threshold improve the functional outcome?

- We do not recommend an upper NIHSS score limit for decision-making on MT. We recommend that patients with high stroke severity and an LVO-related acute ischemic stroke be treated with MT plus BMM, including IVT whenever indicated. These recommendations also apply for patients in the 6 to 24-hour time window, provided that they meet the inclusion criteria for the DAWN or DEFUSE-3 studies.
- We recommend that patients with low stroke severity (NIHSS score 0–5) and an LVO related acute ischemic stroke within 24 hours from time last

known as being well be included in randomized controlled trials comparing MT plus BMM versus BMM alone.

PICO 8: For adults with an LVO-related acute ischemic stroke, does selection of MT candidates based on a particular ASPECTS or infarct core volume threshold compared with no specific threshold: - improve identification of patients with a therapy effect of MT on functional outcome? - decrease the risk of a symptomatic intracerebral haemorrhage?

- In the 0 to 6-hour time window, we recommend MT plus BMM (including IVT whenever indicated) over BMM alone in patients with an LVO-related anterior circulation stroke without evidence of extensive infarct core (e.g., ASPECTS<6 on non-contrast CT scan or infarct core volume>70 mL).
- In the 6 to 24-hour time window, we recommend MT plus BMM (including IVT whenever indicated) over BMM alone in LVO-related anterior circulation stroke patients fulfilling the selection criteria of DEFUSE-3 or DAWN, including estimated volume of infarct core.
- We recommend that anterior circulation stroke patients with extensive infarct core (e.g., ASPECTS<6 on non-contrast CT scan or core volume>70 mL or>100 mL) be included in RCTs comparing MT plus BMM with BMM alone.

PICO 9: For adults with an LVO-related acute ischemic stroke does selection of MT candidates based on advanced perfusion, core or collateral imaging compared with no advanced imaging - improve identification of patients with a therapy effect of thrombectomy on functional outcome? - decrease the risk of a symptomatic intracerebral haemorrhage?

- In adult patients with an anterior circulation LVO-related acute ischemic stroke presenting from 0 to 6 hours from time last known as being well, advanced imaging is not necessary for patient selection.
- In adult patients with an anterior circulation LVO-related acute ischemic stroke presenting beyond 6 hours from time last known as being well, advanced imaging selection is necessary.

PICO 10: For adults with an LVO-related acute ischemic stroke, does MT in a comprehensive stroke centre compared with MT outside of a comprehensive stroke centre: - improve the functional outcome? - reduce time to reperfusion? - reduce the rate of symptomatic intracerebral haemorrhage?

- In adult patients with an LVO-related acute ischemic stroke, we recommend treatment in a comprehensive stroke centre.

PICO 11: For adults with an LVO-related acute ischemic stroke, does recanalization TICl Grade 3 compared with recanalization TICl Grade 2b improve the functional outcome?

- For adults with an LVO-related acute ischemic stroke, we recommend that interventionalists should attempt a TICl grade 3 reperfusion, if achievable with reasonable safety.

PICO 12: For adults with an LVO-related acute ischemic stroke, does mechanical thrombectomy using direct aspiration compared with a stent-retriever - improve the functional outcome? - increase the rate of complete recanalization?

- There is no evidence that contact aspiration alone improves the functional outcome compared with BMM in patients undergoing MT.
- There is currently no evidence that contact aspiration alone increases the rate of reperfusion over thrombectomy using a stent retriever.
- Therefore, we suggest the use of a stent retriever over contact aspiration alone for MT in patients with an acute ischemic stroke.

PICO 13: For adults with LVO-related acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy, does conscious sedation compared with general anaesthesia improve the functional outcome?

- We cannot provide recommendations to use general anaesthesia or conscious sedation in patients undergoing MT, owing to the low quality of evidence and conflicting results between three small single-centre randomized clinical trials and the best available observational evidence. Therefore, we recommend the enrolment of patients in multicentre randomized controlled trials examining this question.

PICO 14: For adults with an LVO-related acute ischemic stroke undergoing MT, does maintaining blood pressure to a particular target compared with an alternative target improve the functional outcome?

- We suggest keeping blood pressure below 180/105 mmHg during, and 24 hours after, MT. No specific blood pressure-lowering drug can be recommended.

PICO 15: For adults with an LVO-related acute ischemic stroke and high-grade ipsilateral extracranial carotid stenosis, does cervical stenting in addition to MT compared with MT alone improve the functional outcome?

- No recommendation can be provided regarding which treatment modality should be favoured in patients with an LVO-related acute ischemic stroke and associated extracranial carotid artery stenosis or occlusion. We recommend the inclusion of such patients in dedicated RCTs.

DISCUSSION

This guideline published two years ago is still valid for the standard of care in Europe although it is based on the literature published up to 2018. However, in the meantime, several important publications have analysed the potential benefit of MT beyond its role as the standard treatment approach for stroke patients with LVO and increased the knowledge considerably.

Patients with dominant M2 occlusions should be treated with MT while patients with more distal occlusions should be randomized if possible. There is also

evidence of a therapy effect in the more distal M2 occlusions from canonical RCTs. Patient level data from trials in the HERMES Collaboration showed the treatment benefit of MT. The treatment effect favouring MT was maximal in patients with proximal M2 segment MCA and in dominant M2 segment MCA occlusions (4).

The recently published RCTs confirm the recommendations and do not justify withholding MT from basilar artery occlusion (BAO) patients as none of the BAO studies showed superiority of BMT alone vs. MT (5).

In a recent survey, most physicians decided to proceed with endovascular treatment despite low baseline ASPECTS, particularly in younger patients. This may also have implications on the enrolment of those patients into low ASPECTS randomized trials (6). Currently, six RCTs are enrolling patients with extensive signs of ischemic infarction on admission (ANGEL-ASPECT, IN EXTREMIS-LASTE, RESCUE-Japan LIMIT, SELECT2, TENSION, and TESLA) (7).

Patients with LVO but low stroke severity should be included in RCTs or treated on an individual basis. A large international survey suggests significant treatment threshold disparity among practitioners, with 60% deciding to pursue MT (8).

REFERENCES

1. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European stroke organisation (eso) - European society for minimally invasive neurological therapy (esmint) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg.* 2019
2. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European stroke organisation (eso) - European society for minimally invasive neurological therapy (esmint) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke endorsed by stroke alliance for europe (safe). *Eur Stroke J.* 2019;4:6-12
3. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. Grade guidelines: A new series of articles in the journal of clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:380-382
4. Menon BK, Hill MD, Davalos A, Roos Y, Campbell BCV, Dippel DWJ, et al. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with m2 segment middle cerebral artery occlusions: Meta-analysis of data from the hermes collaboration. *J Neurointerv Surg.* 2019;11:1065-1069
5. Liu X, Dai Q, Ye R, Zi W, Liu Y, Wang H, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (best): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:115-122
6. Ospel JM, Singh R, Kashani N, Almekhlafi M, Wilson A, Fischer U, et al. Endovascular treatment decision making in patients with low baseline aspects: Insights from unmask MT, an international multidisciplinary study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:105411
7. Bendszus M, Fiehler J, Thomalla G. New interventional stroke trials. *Clin Neuroradiol.* 2019;29:1

8. Ospel JM, Kim B, Heo JH, Yoshimura S, Kashani N, Menon B, et al. Endovascular treatment decision-making in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion and low national institutes of health stroke scale: Insights from unmask MT, an international multidisciplinary survey. *Neuroradiology*. 2020;62:715-721



REZULTATI PERKUTANEGA ZAPIRANJA ODPRTEGA OVALNEGA OKNA V MC MEDICOR (2006–2021)

RESULTS OF PERCUTANEOUS CLOSURE OF PATENT FORAMEN OVALE IN MC MEDICOR (2006-2021)

Maja Rojko, Nataša Černič Šuligoj, Metka Zorc, Marko Noč

POVZETEK

Odprto ovalno okno (PFO) se nahaja med primarnim in sekundarnim interatrijskim septumom in ostane odprto pri 20–25 % odrasle populacije. Čeprav v veliki večini primerov PFO ostane klinično nem, lahko predstavlja mesto za prehod krvnih strdkov iz venskega v arterijski sistem (paradokсна embolija). Randomizirane raziskave v zadnjih letih so jasno pokazale, da perkutana zapora PFO pomembno zmanjša pojavnost ponovne možganske kapi (CVI) v primerjavi z medikamentoznim zdravljenjem.

V MC Medicor smo s perkutanim zapiranjem PFO začeli 27. oktobra 2006 in do 21. julija 2021 opravili 271 posegov. Postavitev zapirala je bila uspešna v 99,6 %, pri enem bolniku pa je prišlo do embolizacije zapirala in potrebe po srčni operaciji. Neposredno po posegu je bilo popolno zaprtje prisotno pri 68 %, majhen rezidualni shunt (do 10 mehurčkov) pa v 23 %. Po šestih mesecih smo kontrolni ultrazvok srca opravili pri 198 bolnikih (73 %). Pravilno lego zapirala brez strdka na njem smo potrdili v 100 %. Brez rezidualnega shunta je bilo 80 % pacientov, majhen rezidualni shunt pa je bil prisoten v 14 %. Ponovitev CVI nismo beležili, tranzitorna ishemična ataka (TIA) pa se je pojavila pri dveh bolnikih (1 %).

Ključne besede: odprto ovalno okno, perkutano zapiranje

SUMMARY

A PFO is located in-between the septum primum and secundum of the interatrial septum. Usually it closes after birth, but we can find it is open in one in four adults (10-25%). It can be asymptomatic for our whole lives, nevertheless it is a pathological path for thrombuses which cause paradoxical embolisms. All the randomised research in recent years have shown the superiority of percutaneous closure compared to medical therapy in patients with cryptogenic strokes. The number of recurrent embolic events is significantly reduced.

Cardiovascular centre MC Medicor started its percutaneous closures of patients' foramen ovale (PFO) in October 2006. As of August 2021 we have carried out 271 successful procedures. Positioning of the device was successful in 99.6%. We had one case of device embolization and the need for an urgent operation. After the procedure there was no visible residual shunt in 68%

of the cases, and minimal shunts (up to 10 bubbles) were present in 23%. Our ultrasound protocol was done six months after the procedure, and our current follow-up is 198 patients (73%). The follow-ups revealed appropriate device positions without thrombus in 100% of the cases. At this time there was no residual shunt in 80% and we observed a minimal shunt in 14% of the cases. We have had two cases of transient ischaemic attacks (1%) but no stroke was reported.

Key words: patent foramen ovale, percutaneous closure

UVOD

Odprto ovalno okno (PFO) se nahaja med primarnim in sekundarnim interatrijskim septumom in ostane odprto pri 20–25 % odrasle populacije (slika 1A) (1). Čeprav v veliki večini primerov ostane klinično nemo, lahko predstavlja mesto za prehod krvnih strdkov venskega v arterijski sistem, kar imenujemo paradokсна embolija. Ta najpogostejše povzroča cerebrovaskularni inzul (CVI) ali tranzitorno ishemično atako (TIA), maj pogoste pa so embolije v druge dele arterijskega sistema. Randomizirane raziskave, objavljene v zadnjih letih (CLOSE, RESPECT, GoreREDUCE), so jasno pokazale, da perkutana zapora PFO pomembno zmanjša pojavnost ponovne možganske kapi (CVI) v primerjavi z medikamentoznim zdravljenjem (2–4).

Zapiranje PFO kot del programa »Stroke prevention« v MC Medicor

Prvo perkutano zapiranje PFO smo v MC Medicor opravili 27. oktobra 2006, o prvih rezultatih pri 72 zaporednih bolnikih pa smo prvič poročali v domači strokovni literaturi v letu 2011 (5). Uporabili smo tudi različne tipe zapiral, kot sta Biostar in Flatstent, in o rezultatih poročali v mednarodnih znanstvenih revijah, ki jih citira »PubMed« (6, 7).

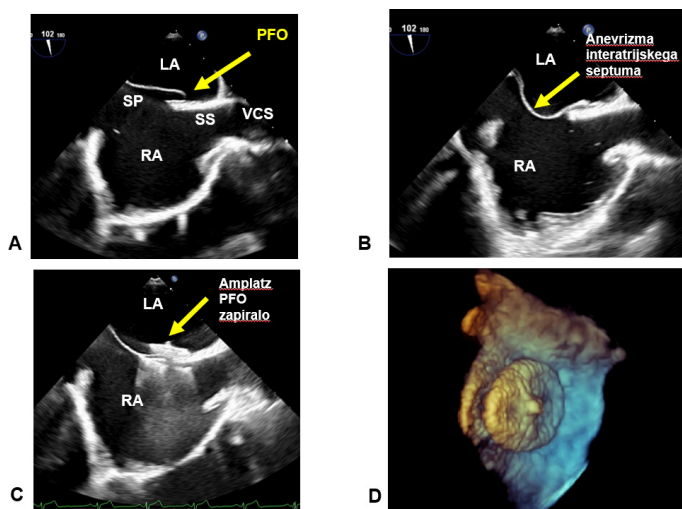
»PFO-ekipo« sestavljajo kardiolog ehokardiografist, interventni kardiolog in vaskularni nevrolog, ki postavi dokončno indikacijo za zapiranje. Sčasoma je perkutano zapiranje PFO v MC Medicor postalo del programa »Stroke prevention«, ki poleg tega vključuje še stentiranje zožitev na karotidnih arterijah (CAS), perkutano zapiranje medpreddvornega pretina (ASD) in perkutano zapiranje ušesa levega preddvora (LAA).

Rezultati perkutanega zapiranja PFO v Medicorju

V MC Medicor smo od 27. oktobra 2006 do 21. julija 2021 opravili 271 perkutanih zapiranj PFO (slika 1A). Podatki so zbrani v tabeli 1. Med bolniki je bilo 139 žensk (51 %) in 132 moških (49 %), njihova povprečna starost pa je znašala 44 let. Najpogostejši indikaciji sta bili CVI v 77 % in TIA v 14 %.

Med pridruženimi morfološkimi značilnostmi smo v 32 % potrdili anevrizmo interatrijskega septuma (IAS) (slika 1B), mobilen IAS (4 %) in fenestracije (2 %). Dva bolnika sta imela pridružen ASD tipa secundum, en bolnik je imel pridružen manjši defekt medprekatnega septuma, en bolnik pa pridružen anomalni vtok pljučnih ven.

Poseg smo v večini primerov opravili v zavestni sedaciji s sočasno transezofagealno ehokardiografijo (TEE) (93 %), medtem ko smo splošno anestezijo uporabili pri 7 %. Pri devetih bolnikih (3 %) smo uporabili intrakardialno ehokardiografijo (ICE). Defekt smo v 48 % primerov predhodno izmerili z balonom. Uporabili smo pet različnih vrst zapiral. V 69 % je bilo uporabljeno PFO zapiralo Amplatiz (sliki 1C in 1D), drugo najpogostejše zapiralo pa je bilo Biostar (18 %). Ustrezna postavitev zapirala je uspela pri vseh, razen pri enem bolniku (99,6 %), pri katerem je prišlo do embolizacije v subvalvularni aparat mitralne zaklopke, zaradi česar je bila potrebna operacija na odprtem srcu. Srčni kirurg je odstranil embolizirano zapiralo in kirurško zaprl PFO, postoperativni potek pa je bil brez posebnosti.



Slika 1. Transezofagealni ultrazvok srca

(A) bikavalni presek s prikazom interatrijskega septuma in odprtega ovalnega okna; (B) bikavalni presek s prikazom anevrizme interatrijskega septuma; (C) PFO-zapiralo Amplatiz v področju interatrijskega septuma; (D) tridimenzionalni prikaz PFO-zapirala Amplatiz, pogled iz levega preddvora. (LA = levi preddvor, RA = desni preddvor, VCS = zgornja votla vena, PFO = odprto ovalno okno, SP = septum primum, SS = septum secundum)

Stopnjo rezidualnega shunta po zapiranju smo ocenjevali z ultrazvokom glede na število mehurčkov, ki so še prehajali preko zapirala ob manevru po Valsalvi. Glede na podatke iz literature smo funkcionalno zaprtje PFO šteli, če je bilo prisotnih do 10 mehurčkov (3). Shunt smo ocenili kot zmeren, če je bilo prisotnih 10–20 mehurčkov, in kot velik, če je bilo prisotnih več kot 20

mehurčkov. Neposredno po posegu v 68 % nismo beležili shunta, majhen shunt pa je bil prisoten v 23 %. Takojšnje funkcionalno zaprtje PFO smo torej dosegli v 91 %. Poleg opisane embolizacije zapirala pri enem bolniku smo zabeležili še en večji ingvinalni hematoma in en paroksizem atrijske fibrilacije.

Kontrolno ultrazvočno preiskavo smo opravili po šestih mesecih. Na začetku smo opravljali TEE, v zadnjih letih pa je TEE zamenjala transtorakalna ehokardiografija (TTE). Šestmesečno kontrolo je imelo 198 bolnikov (73 %). Pravilno lego zapirala brez krvnih strdkov smo potrdili pri vseh bolnikih. 80 % bolnikov je bilo brez rezidualnega shunta, v 14 % pa smo beležili majhen shunt. Funkcionalno zaprtje PFO po šestih mesecih smo torej dosegli v 94 %.

Dolgoročno spremljanje naših pacientov pa je poleg ultrazvočne kontrole tudi klinično, trenutno je število spremljanih pacientov 267 (98,5 %), od posega pa je v povprečju minilo 2047 dni.

Ponovitve CVI ni bilo, dva bolnika pa sta imela TIA brez sprememb v sklopu slikovne diagnostike. Bolniki so od simptomov, ki so se prehodno pojavili po zaprtju PFO, največkrat navajali nespecifično bolečino v prsnem košu (15 %), prehodne palpitacije (7 %) in paroksizem atrijske fibrilacije (3 %). Pri 3% bolnikov je bila potrjena globoka venska tromboza s sočasno pljučno embolijo v 1 %. Pri teh bolnikih so bili prisotni za to ustrezni dejavniki tveganja.

En bolnik (0,4 %) je umrl 2027 dni po posegu, vzrok smrti pa so bile druge pridružene bolezni in končno septično stanje.

Tabela 1. Rezultati perkutanega zapiranja odprtega ovalnega okna (PFO) v MC Medicor med 27. oktobrom 2006 in 21. junijem 2021 (n = 271)

Lastnosti pacientov	
Starost, v letih	44 ± 11 (18–71)
Ženske	139 (51 %)
Indikacija za zapiranje	
CVI	209 (77 %)
TIA	39 (14 %)
CVI in TIA	3 (1 %)
Ishemične lezije na MRI glave	12 (4 %)
Periferna arterijska trombembolija	2 (0,7 %)
Embolični akutni miokardni infarkt	3 (1,1 %)
Dekompresijska bolezen	4 (1,5 %)
Drugo	2 (0,7 %)
Anatomske značilnosti PFO	
Pridružena anevrizma IAS	86 (32 %)
Mobilna IAS	11 (4 %)
Fenestrirana IAS	5 (2 %)

Sočasen ASD	2 (0,7 %)
Sočasen VSD	1 (0,4 %)
Sočasen anomalni vtok pljučnih ven	1 (0,4 %)
Vrsta anestezije	
Zavestna sedacija/spontano dihanje	251 (93 %)
Splošna anestezija/mehanična ventilacija	20 (7 %)
Ultrazvočno spremljanje med posegom	
TEE	262 (97 %)
ICE	9 (3 %)
Uporaba merilnega balona	130 (48 %)
Vrsta zapirala	
Amplatzer PFO occluder	187 (69 %)
Biostar	49 (18,1 %)
Flatstent	21 (8 %)
Starflex	9 (3 %)
Occlutech	4 (1,5 %)
Amplatzer PFO occluder + Flatstent	1 (0,4 %)
Uspešna postavitve in stabilna lega zapirala	270 (99,6 %)
Rezidualni shunt neposredno po posegu (n = 270)	
Brez (0 mehurčkov)	185 (68,3 %)
Majhen (do 10 mehurčkov)	62 (23 %)
Zmeren (10–20 mehurčkov)	21 (8 %)
Velik (več kot 20 mehurčkov)	2 (0,7 %)
Periproceduralni zapleti	
Embolizacija zapirala	1 (0,4 %)
Ingvinalni hematomi	1 (0,4 %)
Paroksizem atrijske fibrilacije	1 (0,4 %)
UZ-kontrola po šestih mesecih (n = 198)	198 (73 %)
Pravilna lega zapirala brez embolizacije	198/198 (100 %)
Krvni strdek na zapiralu	0 (0 %)
Rezidualni shunt šest mesecev po zapiranju (n = 198)	
Brez (0 mehurčkov)	159 (80 %)
Majhen (do 10 mehurčkov)	28 (14 %)
Zmeren (10–20 mehurčkov)	8 (4 %)
Velik (več kot 20 mehurčkov)	3 (2 %)
Dogodki po zapiranju	
Časovni interval od posega, dnevi	
Srednja vrednost + SD	2047 + 1575 (12–5061)
Mediana in Q1–Q3	1895 (537–3468)
Smrt (dnevi po posegu)	1 (0,4 %) (2027 dni)
CVI	0 (0 %)

TIA (dnevi po posegu)	2 (1 %) (160 dni in 803 dnevi)
Nespecifične bolečine v prsnem košu	29 (15 %)
Palpitacije	13 (7 %)
Povečana telesna temperatura neposredno po odpustu	5 (3 %)
Paroksizmi atrijske fibrilacije	5 (3 %)
Globoka venska tromboza	5 (3 %)
Prehodne motnje vida	3 (2 %)
Glavobol	3 (2 %)
Pljučna embolija	2 (1 %)
Vrtoglavica	1 (0,5 %)

CVI – cerebrovaskularni infarkt, TIA – tranzitorna ishemična ataka, MRI – magnetna resonanca, IAS – interatrijski septum, ASD – defekt preddvornega pretina, VSD – defekt prekatnega pretina, TEE – transezofagealna ehokardiografija, TTE – transtorakalna ehokardiografija, ICE – intrakardialni ultrazvok

ZAKLJUČEK

Perkutano zapiranje PFO je varna in učinkovita metoda za preprečevanje ponovnega CVI, kar so pokazale velike randomizirane raziskave v zadnjih letih. To metodo že od oktobra 2006 uspešno uporablja tudi MC Medicor, ki je do zdaj opravil 271 takih posegov z rezultati, ki so primerljivi s tistimi v omenjenih randomiziranih raziskavah.

LITERATURA

1. Elmariah S, Furlan AJ, Reisman M, et al. Predictors of Recurrent Events in Patients With Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale Within the CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients With a Stroke and/or Transient Ischemic Attack Due to Presumed Paradoxical Embolism Through a Patent Foramen Ovale) Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Aug 1; 7 (8): 913–20.
2. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al., for the CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs, antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1011–21.
3. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al., for the RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1022–32.
4. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al., for the Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1033–42.
5. Črnič Šuligoj N, Zorc M, Grad A, et al. Perkutano zapiranje ovalnega okna – izkušnje z novejšimi tipi zapiral. *Slov Kardiol.* 2011; 8: 13–7.
6. Noč M, Črnič Šuligoj N, Žvan B, et al. In-tunnel closure of patent foramen ovale with FlatStent EFTM. *Polish Heart J.* 2015; 73: 419–23.
7. Črnič Šuligoj N, Rojko M, Šuligoj B, et al. Long term transesophageal echocardiography after patent foramen ovale closure by Biostar and Amplatzer PFO occluder. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020 Feb 15; 95 (3): 349–54.



STRESS AND STROKE RELATIONSHIP

POVEZAVA MED STRESOM IN MOŽGANSKO KAPJO

Vida Demarin, Sandra Morović

SUMMARY

Today, there is convincing evidence from experimental and clinical studies that show that immune and inflammatory processes contribute to the onset of strokes and influence the neurological and psychological outcome of the disease. Strokes are one of the most common causes of death and disability in the western world. A key underlying event, cerebral ischemia, contributes to many other neurological and neurosurgical disorders. Thrombolysis is the only pharmacological drug. Other approaches, such as administering aspirin, statins, treating hypertension and diabetes, and lifestyle changes, are part of disease prevention. An early focus of stroke research was on vasculature and neuronal function injuries. Today, glial cells are known to play a dual role in ischemic brain injuries and recovery. Also, in addition to vascular endothelium, extracellular substances, supporting or occupying immune cells, a number of physiological, endocrine, and immune factors inside and outside the CNS have a significant impact on the outcome of an ischemic event. Despite the frequency and severity of the disease, there is no completely effective treatment for strokes.

Key words: cerebrovascular disease, oxidative stress, psychosocial stress, psychoneuroendocrine system, prevention, stress, stroke, stroke risk factors

POVZETEK

Danes obstajajo prepričljivi dokazi iz eksperimentalnih in kliničnih študij, ki kažejo, da imunski in vnetni procesi prispevajo k nastanku kapi in vplivajo na nevrološki in psihološki izid bolezni. Možganska kap je eden najpogostejših vzrokov smrti in invalidnosti v zahodnem svetu. Ključni osnovni dogodek, možganska ishemija, prispeva k številnim drugim nevrološkim in nevrokirurškim motnjam. Tromboliza je edino farmakološko zdravljenje možganske kapi. Drugi pristopi, kot so aspirin in statini, zdravljenje hipertenzije in sladkorne bolezni ter spremembe življenjskega sloga, so del preprečevanja bolezni. Začetno raziskovanje možganske kapi je temeljilo na poškodbah krvnih žil in nevronov. Danes je znano, da imajo glialne celice dvojno vlogo pri ishemičnih možganskih okvarah in okrevanju. Poleg žilnega endotelija na izid ishemičnega dogodka pomembno vplivajo tudi zunajcelične snovi, ki podpirajo ali onemogočajo imunske celice ter številni fiziološki, endokrini in imunski dejavniki znotraj in zunaj osrednjega živčevja. Kljub pogostosti in resnosti bolezni popolnoma učinkovitega zdravljenja možganske kapi ni.

Ključne besede: cerebrovaskularna bolezen, dejavniki tveganja za možgansko kap, možganska kap, oksidativni stres, psihonevroendokrini sistem, psihosocialni stres, preprečevanje, stres

STRESS AND STROKE RELATIONSHIP

It's known that stress from work and the environment is bad for your health, including causing an increase in your risk of cardiovascular diseases, particularly high blood pressure and heart diseases. If you've wondered specifically if stress can cause a stroke, the answer is unfortunately, yes.

More and more individuals experience psychosocial stress on a daily basis. Heavy workloads, job insecurity, or living in poverty are circumstances that can result in chronically increased stress, which in turn can lead to chronic psychological disorders such as depression. Besides the heavy psychological burden, chronic stress is also associated with an increased risk of cardiovascular disease. Today, there is convincing evidence from experimental and clinical studies that show that immune and inflammatory processes contribute to the onset of strokes and influence the neurological and psychological outcome of the disease. Strokes are one of the most common causes of death and disability in the western world. A key underlying event, cerebral ischemia, contributes to many other neurological and neurosurgical disorders including head injuries, subarachnoid haemorrhages, labour asphyxia, and vascular dementia. Thrombolysis is the only pharmacological drug available. Other approaches, such as administering aspirin, statins, treating hypertension and diabetes, and lifestyle changes, are part of disease prevention. An early focus of stroke research was on vasculature and neuronal function injuries. Today, glial cells are known to play a dual role in ischemic brain injuries and recovery. Also, in addition to vascular endothelium, extracellular substances, supporting or occupying immune cells, a number of physiological, endocrine, and immune factors inside and outside the central nervous system have a significant impact on the outcome of an ischemic event. Despite the frequency and severity of the disease, there is no completely effective treatment for strokes (1).

There is a lack of attention paid to the potential role of psychosocial risk factors, including perceived psychosocial stress, in the development of strokes (2). The association between psychosocial stress and the development of coronary heart disease is strong (3). Individuals with increased stress perception have a substantially higher prevalence of myocardial infarction than controls, as was reported by Rosengren and colleagues in 2004 (3).

However, these association studies have thus far not established whether increased stress is causally related to the incidence of cardiovascular disease, and neither have they provided a mechanistic insight into the pathways involved. This lack of mechanistic insight might be at least partly due to difficulties measuring personal stress levels, which can vary between individuals, as

stress perception differs from person to person, at the time of the stressor (3). Research is less conclusive in the area of strokes, yet public perception highlights psychosocial stress as a key risk factor for strokes. A study which investigated the association of psychosocial distress with the risk of stroke mortality and incident strokes in older adults provided important evidence linking psychosocial distress to the risk of both fatal and nonfatal stroke outcomes in elderly blacks and whites. The biological mechanisms underlying these associations remain to be determined, although our data suggest that pathways related to nonischaemic disease mechanisms may be critical. Better understanding of the psychosocial risk pathways for cerebrovascular disease may lead to future interventions that could reduce the risk of strokes in the elderly (4).

Experimental work in animal models has established that both acute and chronic stress contribute to the underlying cause of cardiovascular disease, i.e., development of atherosclerosis, which is generally mediated by an increased inflammatory response to a stressor (3).

Oxidative stress is defined as the condition occurring when the physiological balance between oxidants and antioxidants is disrupted in favour of the former with potential damage for the organism. An increased production of free radicals and other chemical species has been demonstrated in both ischemic and haemorrhagic strokes, and oxidative stress is proposed as a fundamental mechanism of brain damage in these conditions. Moreover, some compounds with significant antioxidant properties including ebselen, human serum albumin, dehydroascorbic acid, and uric acid have been demonstrated to reduce stroke related brain damage in animal models. Since free radicals are extremely difficult to measure directly, the availability of reliable peripheral markers of oxidative stress occurring in the brain would allow: 1. confirmation of the role of oxidative stress in the pathogenesis of stroke. 2. measurement of the severity of the brain insult. 3. following the evolution of the brain lesion, and 4. quantification of the efficacy of therapeutic intervention (5).

Several observational studies have identified an association between perceived psychosocial stress and stroke, however conflicting findings have been reported and inconsistencies are apparent with respect to definition and measurement of perceived psychosocial stress, study design and quality, duration of follow-up and number of covariates adjusted for (6, 7). This variability has resulted in different, and sometimes contradictory conclusions being drawn about the relationship between perceived psychosocial stress and strokes (8). There is no clarity of clinical message about any possible contribution of perceived psychosocial stress to stroke risk and a lack of evidence around the potential for stress modification interventions for primary or secondary prevention of strokes.

Psychosocial stressors, caused by relationship, occupational or financial-related stimuli, are recognised as potential contributors to an individual's

perceptions of stress, which is the human response to exposure to psychosocial stressors and the inability to cope with the demands made. The emotional stress, both acute and chronic are not often discussed risk factors of ischemic strokes. Both acute and chronic stress is significant and multi-directionally connected with the risk of ischemic strokes. This risk factor seems to be still underestimated in neurological practice and research. On the other hand, there is also a possibility that stress is an overestimated risk factor relating to strokes as satisfactory extent consistent, clear tools for precise, objective measurements and validated methods have not been demonstrated. Further studies and analyses should be provided for better understanding of this complex, not fully understood, epidemiological problem (9).

Data from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) were used to investigate chronic stress, depressive symptoms, anger, and hostility in relation to incidents of stroke and transient ischemic attacks in middle-aged and older adults. This population-based cohort study of 6,749 adults, aged 45 to 84 years and free of clinical cardiovascular disease at baseline, conducted at 6 US sites, was assessed with standard questionnaires for chronic stress, depressive symptoms, anger traits, and hostility. The primary outcome was clinically adjudicated incident strokes or transient ischemic attacks during a median follow-up of 8.5 years. The study demonstrated associations between an excess stroke TIA risk and depressive symptoms, chronic stress, and hostility, which were not explained by traditional stroke risk factors, inflammatory markers, or subclinical atherosclerosis. Better understanding of important, potentially modifiable stroke risk factors, including stress and negative emotions, is needed given the aging population and increasing burden of strokes (10).

However psychosocial stressors are under-investigated compared to more established biological and pathophysiological risk factors for strokes and the complexity of the relationship between exposure to psychosocial stressors and perception of psychosocial stress is not fully understood. Studies have reported various sub-components of psychosocial stress, including self-perceived stress, stressful life events and poor adaptation to stress to be associated with an increased risk of strokes. A systematic review and meta-analysis were performed to evaluate the association between perceived psychosocial stress and strokes, and to clarify differential risks associated with types of stroke and sub-components of perceived stress. Stress as a trigger for stroke events was not included as this was not considered a component of risk (11).

There is compelling evidence that lifestyle factors are significant factors for stroke risk. What is equally important is that the amount of physical activity, alcohol consumption, diet, obesity, smoking, drug use, and stress are all modifiable. Clinicians, along with other public health professionals, must understand that alterations of such lifestyle factors require continued support and encouragement. Strategies such as goal attainment may be effective in

changing certain behaviours, such as decreasing dietary intake and increasing physical activity. Other behaviours, including smoking, may require broader social and political interventions. (12) Chronic psychosocial stress, both at the individual and environmental level, has been associated with a higher risk of obesity (13), hypertension (14), diabetes (15), and poor cerebrovascular outcomes, including myocardial infarction (16, 17), and strokes (11). Perceived adverse neighbourhood environment conditions as a type of chronic psychosocial stress have also been associated with obesity (13, 18) and other cerebrovascular risk factors. (19, 12). However, the biological plausibility of a connection between psychological stress and cardiovascular disease in an at risk, community-based cohort remains to be fully explored (19).

A Japanese study analysed the association between incident strokes, occupational class and stress and to examine whether the association was found in male and female workers. Occupational stress was evaluated using a demand-control questionnaire. Men with high strain jobs (combination of high job demand and low job control) were nearly three times more likely to suffer from a stroke than men with low strain jobs (combination of low job demand and high job control). Among male workers in low occupational classes (blue-collar and non-managerial work), job strain was associated with a higher risk of stroke. In contrast, there was no association between job strain and incident stroke among male workers in high occupational classes (white-collar and managerial work). No statistically significant differences were found for stroke incidence among the job characteristic categories in all the female participants. However, significant, over five-fold excess risks were found among white-collar and managerial female workers exposed to high job strain, compared with their counterparts with low strain jobs. This study of Japanese workers provided supportive evidence for vulnerability to occupational stress among lower occupational class workers in males but not in females. The findings of this study suggest that the health impact of occupational stress characterised by high job demands and low control is greater among male workers in lower occupational classes (20).

Self-reported high stress intensity and weekly stress were associated with a higher risk of fatal strokes compared with no stress. However, there were no significant trends, and the present data do not provide strong evidence that self-reported stress is an independent risk factor for strokes. Even if such an association exists, the biological background is unclear. There was no significant association between stress and risk of all strokes and nonfatal strokes. Stressed subjects had a more unfavourable risk factor profile than subjects not reporting to be stressed; thus, asking a relatively simple question about perceived level of stress may identify subjects who could benefit from intensified prevention. Although the level of systolic blood pressure differed significantly between the stress groups, it could not explain the association between stress and strokes (21).

Efforts to elucidate mechanisms by which chronic psychosocial stress may increase cerebrovascular risks have focused recently on identifying parts of the brain that may be activated by chronic stress. The amygdala has been shown to be an important part of the neural network that responds to threatening situations and its activity appears to be heightened in the setting of social stressors related to peer evaluation with associated increases in pro-inflammatory cytokines (13). Amygdala is the integrative centre for emotions, emotional behaviour, and motivation. The amygdala is commonly thought to form the core of a neural system for processing fearful and threatening stimuli, including detection of threat and activation of appropriate fear-related behaviours in response to threatening or dangerous stimuli. The amygdala contributes to emotional experience by setting the appropriate preconditions for its expression, enhancing attention and associated perceptual encoding of emotional events, and thereby increasing their subjective prominence. Output pathways include projections to the brainstem, hypothalamic, and cortical areas mediating fear and other emotional responses. Stimulation of neurons in the central nucleus of the amygdala together with receiving a particular reward has been shown to increase the magnitude of reward motivation and reduce the range of reward selection. Recent work has also demonstrated that resting amygdalar activity is associated with worsening aortic vascular inflammation and a greater risk for subsequent cardiovascular events (22). Moreover, we have shown that amygdalar activity is positively related to non-calcified coronary artery burdens as measured by coronary computed tomography angiography (CCTA) in a chronic inflammatory state (23). These prior studies also found that resting amygdalar activity is associated with greater bone marrow activity, in turn driving higher aortic vascular inflammation, suggesting the existence of a “neural-hematopoietic-inflammatory” axis in the development of subclinical cardiovascular disease. Neural responses in the amygdala in the setting of chronic stress likely stimulate haematopoiesis leading to excess production of pro-inflammatory immune cell populations, and subsequently contribute to atherogenesis (16).

Much of the recent work evaluating the relationship between amygdalar activity and cardiovascular disease has been done in patients identified in a clinical setting (22) or with known chronic inflammation (23). Additionally, the racial/ethnic diversity of prior study populations has been limited.

In *The Lancet*, Ahmed Tawakol and colleagues report that the activity of the amygdala, a key component of the brain involved in emotion and stress, is of predictive value for the incidence of acute cardiovascular events. Their main study included 293 individuals without previous history of cardiovascular disease who underwent 18F fluorodeoxyglucose (18F-FDG) PET or CT to visualise amygdalar activity as a measure for underlying stress. After a median follow-up of 3.7 years, amygdalar activity was significantly associated with the incidence of cardiovascular events, including myocardial infarction, heart failure, and cerebrovascular events, even after multivariate adjustments. 18FDG PET or CT also allows visualisation of haemopoietic tissue activity and

the activity of inflammatory cells within the vessel wall. Statistical mediation analysis showed that bone marrow activity, followed by vascular inflammation, was a significant mediator in the association between amygdalar activity and the incidence of cardiovascular events (22). In this study, Tawakol et al. provided critical data for the relationships between perceived stress (22) as well as environmental stressors (17, 18) and amygdalar activity in clinical populations; however, the populations in these studies were 90% or greater white, which limits the interpretation of the findings in racial/ethnic minority groups at the greatest risk for cerebrovascular disease. Thus, there is a need to focus on diverse, community-dwelling populations, particularly those most impacted by social determinants that promote psychosocial stress and contribute to disparities in CV outcomes (19). Ultimately, work in uncoupling mechanisms by which psychosocial stress leads to cerebrovascular events in community-based populations with imposed vulnerability may aid in developing targeted interventions that reduce chronic, psychosocial stress and cerebrovascular disease risk (24, 25)

CONCLUSION

Clinical data gathered to this day establish a connection between stress and cardiovascular disease, thus identifying chronic stress as a true risk factor for acute cardiovascular syndromes, which could, given the increasing number of individuals with chronic stress, be included in risk assessments of cardiovascular disease in daily clinical practice.

REFERENCES

1. *Klinička psihoneuroendokrinoimunologija*. Ed. Demarin V, Toljan S. Hazu, Orlando Medicus d.o.o., Zagreb, 2020.
2. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014; 383: 245–55. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61953-4.
3. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al., for the INTERHEART investigators et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 953–62. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17019-0.
4. Henderson KM, Clark CJ, Lewis TT, et al. Psychosocial distress and stroke risk in older adults. *Stroke*. 2013; 44 (2): 367–72. doi:10.1161/STROKEAHA.112.679159. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23238864; PMCID: PMC3552144.
5. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, et al. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med*. 2005; 39 (7): 841–52. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.06.025. PMID: 16140205
6. Surtees P, Wainwright N, Luben R, et al. Adaptation to social adversity is associated with stroke incidence. Evidence from the EPIC-Norfolk Prospective Cohort Study. *Stroke*. 2007; 38: 1447–53. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.473116.
7. House A, Dennis M, Mogridge L, et al. Life events and difficulties preceding stroke. *J Neurol. Neurosurg and Psych*. 1990; 53: 1024–8. doi: 10.1136/jnnp.53.12.1024.

8. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk Factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case control study. *Lancet*. 2010; 376: 112–23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
9. Kotlega D, Gołqb-Janowska M, Masztalewicz M, et al. The emotional stress and risk of ischemic stroke. *Neurol Neurochir Pol*. 2016; 50 (4): 265–70. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.03.006. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27375141.
10. Everson-Rose SA, Roetker NS, Lutsey PL, et al. Chronic stress, depressive symptoms, anger, hostility, and risk of stroke and transient ischemic attack in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke*. 2014; 45 (8): 2318–23. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004815. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25013018; PMCID: PMC4131200.
11. Booth J, Connelly L, Lawrence M, et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC Neurol*. 2015; 15: 233. doi:10.1186/s12883-015-0456-4
12. Boden-Albala, B., Sacco, R.L. Lifestyle factors and stroke risk: Exercise, alcohol, diet, obesity, smoking, drug use, and stress. *Curr Atheroscler Rep* 2, 160–6 (2000). <https://doi.org/10.1007/s11883-000-0111-3>
13. Scott KA, Melhorn SJ, Sakai RR. Effects of chronic social stress on obesity. *Curr Obes Rep*. 2012; 1: 16–25. 10.1007/s13679-011-0006-3
14. Rod NH, Gronbaek M, Schnohr P, et al. Perceived stress as a risk factor for changes in health behaviour and cardiac risk profile: a longitudinal study. *J Intern Med*. 2009; 266: 467–75. 10.1111/j.1365-2796.2009.02124.x
15. Falco G, Pirro PS, Castellano E, et al. The relationship between stress and diabetes mellitus. *J Neurol Psychol*. 2015; 3: 1. 10.13188/2332-3469.1000018
16. Nabi H, Kivimaki M, Batty GD, et al. Increased risk of coronary heart disease among individuals reporting adverse impact of stress on their health: the Whitehall II prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2697–705.
17. Bot I, Kuiper J. Stressed brain, stressed heart? *Lancet*. 2017;389:770–1. 10.1016/S0140-6736(17)30044-2
18. Diez Roux AV, Mujahid MS, Hirsch JA, et al. The impact of neighborhoods on CV Risk. *Glob Heart*. 2016; 11: 353–63. 10.1016/j.gheart.2016.08.002
19. Powell-Wiley TM, Dey AK, Rivers JP, et al. Chronic Stress-Related Neural Activity Associates with Subclinical Cardiovascular Disease in a Community-Based Cohort: Data from the Washington, D.C. Cardiovascular Health and Needs Assessment. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 599341. Published 2021 Mar 10. doi:10.3389/fcvm.2021.599341
20. Tsutsumi A, Kayaba K, Ishikawa S. Impact of occupational stress on stroke across occupational classes and genders. *Soc Sci Med*. 2011; 72 (10): 1652–8. doi: 10.1016/j.socscimed.2011.03.026. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21514709.
21. Truelsen T, Nielsen N, Boysen G, et al. Copenhagen City Heart Study. Self-reported stress and risk of stroke: the Copenhagen City Heart Study. *Stroke*. 2003; 34 (4): 856–62. doi: 10.1161/01.STR.0000062345.80774.40. Epub 2003 Mar 13. PMID: 12637696.
22. Tawakol A, Ishai A, Takx RA, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet*. 2017; 389: 834–45. 10.1016/S0140-6736(16)31714-7
23. Goyal A, Dey AK, Chaturvedi A, et al. Chronic stress-related neural activity associates with subclinical cardiovascular disease in psoriasis: a prospective cohort study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13: 465–77. 10.1016/j.jcmg.2018.08.038
24. Tawakol A, Osborne MT, Wang Y, et al. Stress-associated neurobiological pathway linking socioeconomic disparities to cardiovascular disease. *J Am College Cardiol*. 2019; 73: 3243–55. 10.1016/j.jacc.2019.04.042
25. Osborne MT, Radfar A, Hassan MZO, et al. A neurobiological mechanism linking transportation noise to cardiovascular disease in humans. *Eur Heart J*. 2020; 41: 772–82. 10.1093/eurheartj/ehz820



VLOGA IDARUCIZUMABA PRI BOLNIKIHZ ISHEMIČNO MOŽGANSKO KAPJO – NAŠI REZULTATI

THE ROLE OF IDARUCIZUMAB IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKES – OUR RESULTS

Senta Frol

POVZETEK

Idarucizumab je antidot za dabigatran. Uporaba idarucizumaba je indicirana pri bolnikih na dabigatranu, ki utrpijo večjo krvavitev, kamor sodi tudi znotrajlobanjska krvavitev, in v urgentnih stanjih, kamor sodi intravenska tromboliza. Število opisov primerov in kohort zdravljenja bolnikov na dabigatranu z intravensko trombolizo po obratu antikoagulacije z idarucizumabom narašča. Na Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo, UKC Ljubljana, naše izkušnje dopolnjujejo dokaz učinkovitosti in varnosti zdravljenja bolnikov na dabigatranu z intravensko trombolizo po obratu antikoagulacije.

Ključne besede: dabigatran, idarucizumab, intravenska tromboliza, ishemična možganska kap, obrat antikoagulacije

SUMMARY

Idarucizumab is a specific reversal agent for dabigatran. Usage of idarucizumab is indicated in patients treated with dabigatran who suffer major bleeding, like intracranial bleeding, and in urgent cases, such as intravenous thrombolysis. The number of cases and cohorts of dabigatran-treated patients, treated for intravenous thrombolysis after idarucizumab reversal, is rising. The results from the cohort at the Department of Vascular Neurology, UMC Ljubljana, contributes to proving the efficacy and safety of this therapeutic strategy.

Key words: acute ischemic stroke, anticoagulation reversal, dabigatran, idarucizumab, intravenous thrombolysis

UVOD

Ne-vitamin K oralna antikoagulacijska zdravila (NOAK) so zdravila prvega izbora pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf) (1–3).

1–2 % bolnikov, zdravljenih z NOAK, utrpi akutno ishemično možgansko kap (IMK) (1–3). Glede na smernice AHA/ASA (American stroke association Guidelines) je intravenska tromboliza (IVT) z uporabo rekombinantnega plazminogen aktivatorja (r-tPA) v časovnem oknu 4,5 ure od nastopa akutne nevrološke simptomatike terapija izbora bolnikov z akutno IMK, prav tako pri bolnikih, ki redno prejemajo antikoagulacijsko terapijo, vendar z dokazano

odsotnostjo antikoagulacijskega učinka (4). IVT pa je možna pri bolnikih na NOAK, ki imajo ustrezen antidot, s katerim dosežemo takojšen obrat antikoagulacijske aktivnosti (5). Antidot za dabigatran se imenuje idarucizumab (6). Idarucizumab je monoklonalno protitelo, ki se visoko selektivno veže na dabigatran in nima trombogene aktivnosti (6). Bolniki, zdravljeni z dabigatranom, ki utrpijo akutno IMK in so v trombolitičnem oknu, brez drugih kontraindikacij za IVT, so kandidati za zdravljenje z IVT po obratu antikoagulacije z aplikacijo idarucizumaba (5). Prvi primeri opisane učinkovite in varne IVT pri bolnikih na dabigatranu z akutno IMK po obratu antikoagulacijske aktivnosti z idarucizumabom so v literaturi opisovani v letu 2014 (7). Po letu 2014 so sledile objave velikega števila primerov in kohort bolnikov. Največjo kohorto bolnikov opisujejo Nemci (8), v kateri so zajeli 80 bolnikov z akutno IMK na dabigatranu, zdravljenih z IVT po obratu antikoagulacije z idarucizumabom, in dokazali visoko učinkovitost ter varnost tega zdravljenja. V nemški kohorti so ugotavljali, da je 78 % bolnikov doseglo mediano izboljšanje NIHSS za 7 točk ob odpustu, z zmanjšanjem mediane ocene mRS za 2 točki, nihče od bolnikov ni utrpel simptomatske znotrajlobanjske krvavitve (SICH), umrljivost pa je bila 4-% (8). V sistematičnem preglednem članku vseh objavljenih primerov do oktobra 2020 sta bili z 251 primeri potrjeni učinkovitost in varnost zdravljenja z IVT po obratu antikoagulacije z idarucizumabom pri bolnikih na dabigatranu z akutno IMK (7).

IZKUŠNJE ZDRAVLJENJA AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI Z IVT NA DABIGATRANU PO OBRATU ANTIKOAGULACIJSKE AKTIVNOSTI Z IDARUCIZUMABOM NA KLINIČNEM ODDELKU ZA VASKULARNO NEVROLOGIJO IN INTENZIVNO NEVROLOŠKO TERAPIJO (KOVNINT), UKC LJUBLJANA

Leta 2016 je bil v Sloveniji odobren idarucizumab. V istem letu smo začeli z zdravljenjem bolnikov na dabigatranu z akutno IMK z IVT po obratu antikoagulacije z idarucizumabom na KOVNINT. Od leta 2016 do konca marca 2020 je 22 bolnikov na dabigatranu z akutno IMK prejelo IVT po obratu antikoagulacijske aktivnosti z idarucizumabom na KOVNINT. Čas od prejetja idarucizumaba do aplikacije IVT je bil med 10 in 20 minut. Vsi bolniki so idarucizumab dobro prenesli, brez stranskih učinkov. Povprečen čas med začetkom nevrološke simptomatike in prejetjem IVT je znašal 140 minut. Pri dveh bolnikih je bila vidna zavora M2- segmenta srednje možganske arterije; pri enem bolniku kontrolna CTA po aplikaciji IVT ni več razkrila zapore žile, pri drugem bolniku kontrolne CTA nismo opravili, saj je bolnik po IVT zelo hitro dosegel signifikantno izboljšanje kliničnega stanja. APTČ je bil podaljšan pri 18 bolnikih, TČ pri 14, vrednost Hemoclota pa je bila povišana pri 13 bolnikih. Izboljšanje NIHSS med sprejemom in odpustom je doseglo 86 % bolnikov. Povprečno izboljšanje NIHSS je bilo $7,8 \pm 3,5$. Po treh mesecih je 86 % bolnikov doseglo $mRS \leq 2$. Hemoragična transformacija se je razvila pri 18 % bolnikov, 5 % jih je razvilo SICH. Umrlo je 14 % bolnikov, od teh zgolj en bolnik zaradi SICH. Pri 18 bolnikih smo se odločili za ponovno uvajanje peroralne antikoagulacijske

terapije, in sicer smo ponovno uvajanje začeli od dveh dni do treh mesecev po utrpeli IMK glede na velikost ishemije ter pridružena komorbidna obolenja. Pri 14 bolnikih smo nazaj uvedli antikoagulacijsko terapijo z dabigatranom.

SKLEPNE MISLI, SPOROČILO ZA DOMOV

Zdravljenje akutne ishemične možganske kapi pri bolnikih na dabigatranu z IVT po obratu antikoagulacijske aktivnosti z idarucizumabom je učinkovito in varno, kar potrjujejo opisovani primeri bolnikov in kohort v literaturi (7) ter tudi naši primeri na KOVNINT.

LITERATURA

1. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009; 361: 1200–2.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–e110.
5. Steffel J, Verhame P, Potpara T, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2018, Volume 39, Issue 16, Pages 1330–93.
6. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal-Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431–41.
7. Frol S, Sagris D, Šabovič M, et al. Intravenous thrombolysis after dabigatran reversal by idarucizumab: a systematic review of the literature. *Front Neurol* 2021; doi: 10.3389/fneur.2021.666086
8. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial haemorrhage in Germany-Updated series of 120 cases. *Int J Stroke* 2020; 12: 589–96.



PREDNOSTI APIKSABANA PRI PREPREČEVANJU ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

ADVANTAGES OF APIXABAN IN THE PREVENTION OF ISCHEMIC STROKES

Bojana Žvan

POVZETEK

Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NAF) imajo povečano tveganje za ishemično možgansko kap (IMK). Uporaba antagonistov vitamina K je kljub učinkovitosti omejena zaradi ozkega terapevtskega okna, interakcij med zdravili in hrano, potrebe po stalnem spremljanju in tveganja za krvavitve. V primerjavi z varfarinom novi oralni antikoagulant (NOAK) bistveno zmanjšajo tveganje za IMK, sistemske embolije, večjo krvavitev in smrt. Izmed NOAK so v študiji NAXOS za apiksaban dokazali veliko varnost in učinkovitost. Iz podatkov slovenskega registra uporabe NOAK v sekundarni preventivi IMK pri krhki skupini bolnikov, ki je bila starejša od bolnikov v velikih randomiziranih nadzorovanih študijah, je apiksaban izkazal nizko stopnjo ponovne IMK in veliko varnost, kar je pomembno pri izbiri vrste NOAK. Delež skupnih zapletov pri uporabi apiksabana je bil v našem registru primerljiv z drugimi skupinami, ki niso krhke. Korist apiksabana pretehta stopnjo zapletov pri krhkih bolnikih po preboleli IMK ali TIA.

Ključne besede: apiksaban, ishemična možganska kap, nevalvularna atrijska fibrilacija, novi oralni antikoagulant

SUMMARY

Patients with nonvalvular atrial fibrillation (NAF) have an increased risk of ischemic strokes. Despite its effectiveness, the use of vitamin K antagonists is limited due to the narrow therapeutic window, drug-food interactions, the need for constant monitoring, and the risk of bleeding. Compared to warfarin, the new oral anticoagulants (NOAC) significantly reduce the risk of stroke, systemic embolism, bleeding, and death. Of the NOACs, apixaban has been shown to be highly safe and effective in the NAXOS study. From the Slovenian registry of the use of NOAC in secondary stroke prevention, in a fragile group of patients who were older than patients included in RCTs, apixaban was as effective and as safe as in primary prevention. It showed a low rate of recurrent strokes, major bleeding, and intracranial bleeding, which is important when choosing the type of NOAC. The proportion of common complications with apixaban use in the Slovenian registry from real-life conditions was comparable to other non-fragile groups. The benefit of apixaban outweighs the complication rate in fragile patients after IMK or TIA.

Key words: apixaban, ischemic stroke, new oral anticoagulants, nonvalvular atrial fibrillation

UVOD

Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NAF) imajo povečano tveganje za ishemično možgansko kap (IMK). Varfarin in drugi antagonisti vitamina K so zelo učinkoviti v preventivnem zdravljenju grozeče IMK, saj približno za dve tretjini zmanjšajo tveganje za IMK, vendar je njihova uporaba omejena zaradi ozkega terapevtskega okna, interakcij med zdravili in hrano, potrebe po stalnem spremljanju in zaradi tveganja za krvavitve (1).

NOV NEPOSREDNI PERORALNI ZAVIRALEC FAKTORJA Xa – APIKSABAN

Apiksaban je nov neposredni peroralni zaviralec faktorja Xa, za katerega je bilo dokazano, da zmanjšuje tveganje za IMK bolnikov z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NAF) v primerjavi z aspirinom (2). Za apiksaban je značilno, da se hitro absorbira, ima 12-urni razpolovni čas in se ga le 25 % izloča skozi ledvice (3).

Pri bolnikih z NAF, ki niso kandidati za zdravljenje z antagonisti vitamina K, je zdravilo apiksaban v primerjavi z aspirinom za 55 % znižalo stopnjo IMK ali sistemske embolije brez povečanega tveganja za veliko krvavitev (4). Navedeno je dokazala študija ARISTOTLE (the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) (2). Študija je bila zastavljena kot randomizirana, dvojno slepa multicentrična raziskava, kjer so primerjali apiksaban v odmerku 5 mg dvakrat na dan z varfarinom (ciljno mednarodno normalizirano razmerje – INR 2,0–3,0). Vključili so 18.201 bolnika z NAF, ki so imeli vsaj en dodatni dejavnik tveganja za IMK. Primarni izidi so bili IMK ali hemoragična možganska kap ali sistemska embolija. Ključni sekundarni cilji so bili ugotavljanje prednosti glede na primarne izide in stopnjo hude krvavitve ter smrti zaradi katerega koli vzroka. Randomizirane bolnike so spremljali 1,8 leta. Stopnja primarnega izida je bila 1,27 % na leto v skupini z apiksabanom v primerjavi z 1,60 % na leto v skupini z varfarinom (razmerje nevarnosti z apiksabanom 0,79; 95-odstotni interval zaupanja – IZ, 0,66–0,95; $P < 0,001$ za neinferiornost; $P = 0,01$ za superiornost). Stopnja velikih krvavitev je znašala 2,13 % na leto v skupini z apiksabanom v primerjavi s 3,09 % na leto v skupini z varfarinom (razmerje nevarnosti 0,69; 95-% IZ, 0,60–0,80; $P < 0,001$), stopnja smrtnosti zaradi katerega koli vzroka je bila 3,52 % oziroma 3,94 % (razmerje nevarnosti 0,89; 95-% IZ, 0,80–0,99; $P = 0,047$). Stopnja hemoragične kapi je znašala 0,24 % na leto v skupini z apiksabanom v primerjavi z 0,47 % na leto v skupini z varfarinom (razmerje nevarnosti, 0,51; 95-% IZ, 0,35–0,75; $P < 0,001$). Stopnja ishemične ali neopredeljene vrste možganske kapi je znašala 0,97 % na leto v skupini z apiksabanom in 1,05 % na leto v varfarinski skupini

(razmerje nevarnosti, 0,92; 95-% IZ, 0,74–1,13; $P = 0,42$). V študiji so ugotovili, da je bil apiksaban pri preprečevanju možganske kapi ali sistemske embolije pri bolnikih z NAF boljši od varfarina. V skupini z apiksabanom so beležili tudi manj krvavitev in manjšo smrtnost. Povedano drugače, v študiji so zaključili, da je pri bolnikih z NAF in vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za IMK apiksaban v primerjavi z varfarinom bistveno zmanjšal tveganje za IMK ali sistemske embolije, in sicer za 21 %, za večjo krvavitev za 31 % in smrt za 11 %. Na vsakih 1000 bolnikov, zdravljenih 1,8 leta, je apiksaban v primerjavi z varfarinom preprečil IMK pri šestih bolnikih, večjo krvavitev pri 15 in smrt pri osmih bolnikih. Hemoragična možganska kap se je pojavila le pri štirih bolnikih na 1000, IMK neznane etiologije pa le pri dveh bolnikih od 1000. Poleg tega so pri apiksabanu ugotovili sprejemljiv profil neželenih dogodkov, število nepričakovanih neželenih dogodkov in prekinitve študijskega zdravlja v primerjavi z varfarinom (2). Te ugotovitve podpirajo tudi izidi študije z apiksabanom v primerjavi z acetilsalicilno kislino (ASA) za preprečevanje IMK pri bolnikih z NAF, ki niso bili primerni za zdravljenje z antagonisti vitamina K (AVERROES) (4). Za dve alternativni peroralni antikoagulantni zdravili, neposredni zaviralec trombina dabigatran (5) in zaviralec faktorja Xa rivaroksaban (6), so prav tako v randomiziranih kliničnih študijah dokazali, da sta bili pri preprečevanju IMK najmanj tako učinkoviti kot varfarin. Med glavne prednosti neposrednih oralnih antikoagulantov (NOAK), vključno z apiksabanom, sodi dejstvo, da zanje ni treba spremljati antikoagulacije.

Varnost in učinkovitost apiksabana so ugotovili tudi v študiji NAXOS (Evaluation of Apixaban in Stroke and Systemic Embolism Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation) (7). V študiji so ocenjevali učinke NOAK pri bolnikih z NAF v realnih pogojih. Francija ima univerzalno zdravstveno zavarovanje z enotnim zdravstvenim informacijskim sistemom, kar omogoča velike populacijske analize. V študiji NAXOS (vrednotenje apiksabana pri možganski kapi in sistemske preprečevanju embolije pri bolnikih z NAF) so želeli primerjati varnost, učinkovitost in smrtnost apiksabana z antagonisti vitamina K (AVK), rivaroksabana in dabigatrana pri bolnikih z NAF, ki še niso prejeli oralnih antikoagulantov (7). V tej zgodovinski, populacijski kohortni študiji so uporabili francosko bazo podatkov nacionalnega zdravstvenega sistema (Système National des Données de Santé – SNDS), ki zajema informacije o sociodemografskih značilnostih anonimnih posameznikov, informacije povračila izdatkov za zdravstveno varstvo izven bolnišnic in povzetke odpustnic iz bolnišnice. Cilji, ki so jih opazovali, so bile velike krvavitve, zaradi katerih so se morali bolniki zdraviti v bolnišnici, IMK in sistemski trombembolični dogodki ter vsi vzroki smrtnosti. Analizirali so 321501 bolnika, od tega je 35,0 % bolnikov jemalo AVK, 27,2 % apiksaban, 31,1 % rivaroksaban in 6,6 % dabigatran. Za apiksaban so dokazali manjše tveganje za večjo krvavitev v primerjavi z VKA (razmerje nevarnosti – HR 0,43; 95-% IZ, 0,40–0,46). Podobno so dokazali za rivaroksaban (HR 0,67; 95-% IZ, 0,63–0,72), ne pa tudi za dabigatran (HR, 0,93; 95-% IZ, 0,81–1,08). Apiksaban je bil povezan tudi z manjšim tveganjem za možgansko kap in sistemske trombembolične dogodke v primerjavi z VKA (HR 0,60; 95-% IZ, 0,56–0,65), vendar ne z rivaroksabanom (HR 1,05; 95-% IZ,

0,97–1,15) ali dabigatranom (HR 0,93; 95-% IZ, 0,78–1,11). Smrtnost zaradi vseh vzrokov je bila pri apiksabanu nižja kot pri VKA, vendar ne nižja kot pri rivaroksabanu ali dabigatranu. V študiji so zaključili, da je bil apiksaban povezan z visoko varnostjo, učinkovitostjo in nižjo smrtnostjo v primerjavi z VKA, z večjo varnostjo kot rivaroksaban in podobnim varnostnim profilom kot dabigatran, poleg tega pa je bil enako učinkovit kot rivaroksaban ali dabigatran. Ti podatki kažejo na možnost pomembne razlike v izidih med NOAK, kar pa je treba raziskati v randomiziranih študijah (7).

V Sloveniji obstaja register sekundarne preventive možganske kapi (8). Implementiran je bil z namenom raziskati učinkovitost in varnost NOAK v sekundarni preventivi IMK. V šestletnem obdobju (od 2012 do 2018) so bili v register vključeni vsi bolniki z anamnezo prehodnega ishemičnega napada (TIA) oz. IMK z zabeleženo NAF, ki so prejeli NOAK v sekundarni preventivi IMK/TIA. Izbira in odmere NOAK sta temeljila na presoji zdravnika, pretežno nevrologa, ki je bolnika zdravil zaradi možgansko-žilnega dogodka. V registru so zbrani podatki o ponavljajočih se IMK/TIA ali drugih emboličnih dogodkih ter znotrajbolnjskih in drugih velikih krvavitvah. V času študije so predpisali NOAK 566 bolnikom za sekundarno preprečevanje možganske kapi. V povprečno 2,6 leta so pridobili podatke za 510 bolnikov. Povprečna starost bolnikov je bila $77,9 \pm 8,7$ leta. Povprečne vrednosti CHA₂DS₂-VASc in HAS-BLED so bile $5,1 \pm 1,2$ oziroma $2,4 \pm 0,6$. Dabigatran je bil predpisan pri 66 %, apiksaban pri 21 % in rivaroksaban pri 13 % bolnikov. Zmanjšani odmerki NOAK je prejelo 58 % bolnikov. Skupna letna incidenca ponavljajočih se kapi, velikih in znotrajbolnjskih krvavitev je bila 1,7 %, 1,6 % oziroma 0,2 %. V slovenski študiji sta bili učinkovitost in varnost tako standardnih kot zmanjšanih odmerkov NOAK v sekundarni preventivi možganske kapi podobni kot v randomiziranih, nadzorovanih študijah (RNS) in velikih registrih.

Analiza podatkov slovenske študije iz resničnega življenja je pokazala, da je sekundarno preprečevanje možganske kapi z NOAK pri šibki skupini bolnikov, ki so starejši od bolnikov, vključenih v RNS, enako učinkovito in varno kot v primarni preventivi, tako v standardnih kot v zmanjšanih odmerkih (8).

V slovenskem registru je bil dabigatran najpogosteje predpisan NOAK (66 % bolnikov). Za izbiro NOAK, zaveden v registru, se je odločil lečeči zdravnik, pretežno nevrolog. Tudi na Danskem je bil v sekundarni preventivi najbolj pogosto prepisan dabigatran, in sicer pri več kot polovici bolnikov (9). Nasprotno je bil dabigatran najmanj predpisovani NOAK v študiji ARISTOPHANES (Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients) (10) in registru RASUNOA (Rationale and design of the Registry of Acute Stroke Under Novel Oral Anticoagulants) (11).

Glavni razlog za pogosto uporabo dabigatrana v slovenskem registru je bil verjetno ta, da so NOAK predpisovali bolnikom v sekundarni preventivi možganske kapi. Smernice za sekundarno preprečevanje možganske kapi se namreč razlikujejo od primarne. Ameriško združenje za srce AHA/ASA za

leto 2014 v sekundarni preventivi možganske kapi priporoča dabigatran in apiksaban pred rivaroksabanom (12).

Drugi razlog za prednostno predpisovanja dabigatrana v našem registru je lahko ta, da so NOAK predpisali predvsem nevrologi, ki so lahko pristranski, ker bolnike z zapleti zaradi NOAK tudi zdravijo. Dabigatran je bil v Sloveniji tudi prvo registrirano zdravilo izmed NOAK, poleg tega pa za dabigatran obstaja antidot – idarucizumab, ki omogoča skoraj trenutno normalizacijo koagulacije v primeru znotrajlobanjske krvavitve in tudi možnost intravenske trombolize (IVT) v primerih akutne IMK (13).

V času uvajanja registra protistrupa za zaviralce faktorja Xa (andeksanet alfa) v Sloveniji še ni bilo na voljo. Čeprav andeksanet alfa izniči antikoagulantni učinek zaviralcev faktorja Xa, žal ne omogoča možnosti zdravljenja bolnikov z akutno IMK z IVT.

SKLEPI

V študiji ARISTOTLE so zaključili, da je pri bolnikih z NAF in vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za IMK apiksaban v primerjavi z varfarinom bistveno zmanjšal tveganje za IMK ali sistemsko embolijo, za večjo krvavitve in smrt (2). Te ugotovitve podpirajo tudi izidi študije zdravlila apiksaban proti acetilsalicilni kislini za preprečevanje IMK pri bolnikih z NAF, ki niso bili primerni za zdravljenje z antagonisti vitamina K (AVERROES) (4). Veliko varnost in učinkovitost apiksabana so ugotovili tudi v študiji NAXOS (7). V tej so zaključili, da je bil apiksaban povezan z večjo varnostjo, učinkovitostjo in nižjo smrtnostjo v primerjavi z VKA, z večjo varnostjo kot rivaroksaban in podobnim varnostnim profilom kot dabigatran, poleg tega pa je bil enako učinkovit kot rivaroksaban ali dabigatran.

Iz podatkov slovenskega registra uporabe NOAK v sekundarni preventivi IMK pri krhki skupini bolnikov je prejelo apiksaban 21 % bolnikov (8). Apiksaban je pri krhkih bolnikih izkazal nizko stopnjo ponovitve IMK, kar je pomembno pri izbiri vrste NOAK. Delež skupnih zapletov pri uporabi apiksabana je bil v našem registru primerljiv z drugimi skupinami, ki niso krhke. Korist apiksabana pretehta stopnjo zapletov pri krhkih bolnikih po preboleli IMK ali TIA.

LITERATURA

1. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 492–501.
2. Granger CB, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981–92.
3. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37: 74–81.

4. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 806–17.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–51.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvula atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.
7. Van Gans E, Danchin N, Mahe I. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation - The NAXOS Study. *Stroke*. 2020; 51: 2066–75.
8. Frol S, Podnar Sernec L, Korošec Hudnik L, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in the secondary stroke prevention of elderly patients: Ljubljana registry of secondary stroke prevention. *Clinical Drug Investigation*. 2020 [cited 2021, Sept 22]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00967-7>
9. Staerk L, Gerds TA, Lip GYH, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2018; 283 (1): 45–55.
10. Lip G, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients: the ARISTOPHANES study. *Stroke*. 2018; 49 (12): 2933–44.
11. Haas K, Purrrucker JC, Rizos T, et al. Rationale and design of the Registry of Acute Stroke Under Novel Oral Anticoagulants-prime (RASUNOA-prime). *Eur Stroke J*. 2019; 4 (2): 181–8
12. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischaemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45 (7): 2160–236.
13. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischaemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45 (7): 2160–236.

MOŽGANSKA KAP V MREŽI TELEKAP STROKE IN THE TELEKAP NETWORK

Marjan Zaletel

POVZETEK

Značilnost slovenskega pristopa pri obravnavi možganske kapi je telemedicinsko omrežje TeleKap, ki je omogočilo dostop do najsodobnejšega zdravljenja možganske kapi vsem bolnikom v Sloveniji. Namen TeleKapi je podpora bolnišnicam z ekspertnim mnenjem, povezanim z obravnavo možganske kapi. Kot v vseh omrežjih telekap je tudi v TeleKapi pomembno slediti kazalce kakovosti, odpravljati pomanjkljivosti in izboljševati učinek sodobnega zdravljenja. Po pregledu smo ugotovili, da sta zamudna časa vrata-igla (V-I) in nastanek ishemične možganske kapi – tromboliza (IMK-T) spremljana kazalca delovanja medicinskih procesov pri obravnavi možganske kapi. Linearna regresija ni pokazala pomembnega trenda spreminjanja V-I od leta 2014 do leta 2021 ($p = 0,374$). Pokazala pa je pomemben trend naraščanja časa IMK-T ($r = 0,793$; $p = 0,019$). ANOVA je pokazala, da so pomembne razlike v V-T med mrežnimi bolnicami ($p < 0,001$) in tudi čas IMK-T ($p = 0,008$). Praviloma so V-I nižji od 60 minut v mrežnih bolnišnicah, ki imajo na razpolago nevrologa 24/7. Trend vseh obravnavanih bolnikov se je v opazovanih letih enakomerno pomembno povečeval ($r = 0,971$; $p = 0,001$). Delež možganske kapi se ni pomembno spreminjal ($p = 0,871$). Delež intravenskih tromboliz se od leta 2015 do leta 2020 statistično pomembno zmanjšuje ($p = 0,007$). Kljub temu se število IMK, ki so prejeli trombolizo, postopoma povečuje ($r = 0,905$; $p = 0,013$). Delež bolnikov, ki so opravili mehansko rekanalizacijo (MeR), od 2015 do 2020 v povprečju znaša 38 % vseh IMK. Trend tovrstnih obravnav v sistemu TeleKap se pomembno statistično povečuje ($p = 0,004$). Zamudni čas V-I se je stabiliziral pri okoli 60 minutah, linearna regresija ni pokazala pomembnega trenda spreminjanja od leta 2014 do leta 2021 ($p = 0,374$). ANOVA je pokazala, da so razlike v sistemu pomembne ($p < 0,001$). Linearna regresija je pokazala pomemben trend naraščanja časa IMK-T ($r = 0,793$; $p = 0,019$). V zadnjem letu je zamudni čas IMK-T presegel 140 min. ANOVA je pokazala, da so razlike v zamudnem času IMK-T v sistemu pomembne ($p = 0,008$). Razpoložljivi kazalci kakovosti v sistemu TeleKap zdaj ne omogočajo presoje kakovosti delovanja. Zamudni časi nakazujejo potrebo po nadaljnjem usposabljanju in izobraževanju osebja, ki je vključeno v proces TeleKap. Potrebno je tudi beleženje in sporočanje kazalcev kakovosti zaradi ugotavljanja učinkov in varnosti v mreži TeleKap.

Ključne besede: kvaliteta in varnost, možganska kap, TeleKap, telemedicina, zamudni časi



SUMMARY

A feature of the Slovenian approach to the treatment of strokes is the telemedicine network TeleKap, which provides access to appropriate treatment for strokes to all patients in Slovenia. The purpose of TeleKap is to support the hospital with an expertise related to the treatment of strokes. As in other telekap networks, it is important to follow quality indicators and to eliminate shortcomings and improve treatment. After examination, we found the delay times of door to needle (DT) and the onset of ischemic stroke-thrombolysis (IS-T), by monitoring the performance of medical processes in the stroke treatment. The linear regression did not show a significant trend of changing DT during the years 2014 to 2021 ($p = 0.374$). It did show a significant increasing trend in IMK-T time ($r = 0.793$; $p = 0.019$). ANOVA showed significant differences in DT between network hospitals ($p < 0.001$) as well as IMK-T time ($p = 0.008$). As a rule, DTs were lower than 60 minutes in network hospitals that had a neurologist available 24/7. The trend of all treated patients constantly increased in the observed years ($r = 0.971$; $p = 0.001$). The proportion of strokes did not change significantly ($p = 0.871$). The proportion of intravenous thrombolysis showed a statistically significant decrease from 2015 to 2020 ($p = 0.007$). In addition, the number of IS receiving thrombolysis was gradually increasing ($r = 0.905$; $p = 0.013$). The proportion of patients who underwent mechanical recanalization (MeR) from 2015 to 2020 were an average of 38% of all considered. The trend of such treatments in TeleKap is significantly increasing statistically ($p = 0.004$). The delay time DT has stabilized at about 60 minutes, and the linear regression did not show a significant trend of change from 2014 to 2021 ($p = 0.374$). ANOVA showed that differences in the system were significant ($p < 0.001$). Linear regression showed a significant increasing trend in IMK-T time ($r = 0.793$; $p = 0.019$). In the last year, the IMK-T delay time exceeded 140 min. ANOVA showed that the differences in IMK-T delay time in the system was significant ($p = 0.008$). The quality indicators available in the TeleKap system do not currently allow the assessment of the quality of Telekap's performance. Delayed times indicate the need for further training and education of the staff involved in the TeleKap. Also, it is necessary to record and report the quality indicators in order to identify the effects and safety of TeleKap.

Key words: delay times, quality and safety, stroke, TeleKap, telemedicine

UVOD

V Sloveniji je TeleKap ena izmed najbolj uporabljenih telemedicinskih praks. Omogoča deljenje znanja vaskularne nevrologije, posebej s področja možganske kapi, z drugimi specialisti, ki se srečujejo z možgansko kapjo, na oddaljen način z uporabo telekomunikacijske tehnologije. Takšen način prenosa in deljenje znanja se dogajata predvsem v urgentni službi, zato je pomembno, da je TeleKap dostopna 24 ur na dan sedem dni v tednu (24/7). Za

učinkovito in varno delovanje TeleKapi je potreben sistem varnosti in kakovosti s primernimi kazalci kakovosti, ki omogočajo sprotno prilagajanje sistema potrebam zdravstvenega sistema v posameznih slovenskih regijah.

Razvoj slovenske telemedicinske mreže TeleKap

Oskrba bolnikov z možgansko kapjo v Sloveniji je sledila bavarskemu modelu TEMPIS, ki je s pridom začel uporabljati informacijsko tehnologijo pri zdravljenju možganske kapi. S tem je telemedicinska obravnava postala objekt, ki je omogočil bolnikom s simptomi in znaki možganske kapi takojšnjo klinično oceno s preverjanjem, uporabo različnih testov in protokolov, postavitvijo pravilne diagnoze in izdelavo načrta zdravljenja. Alternativni model oskrbe je predvidel mrežo enot za možgansko kap (EMK), ki v Slovenijo ni bil izvedljiv. Razlog je bilo pomanjkanje strokovnjakov za vaskularno nevrologijo in tudi prostorskih kapacitet. Zato je bila smiselna rešitev, ki je zagotovila enakovredno in kakovostno oskrbo bolnikov, telekomunikacijska mreža. Model TeleKap je predvidel osrednji in dodatni center (Hub), ki omogoča konzultacijo z vaskularnim nevrologom, ki je dostopen sedem dni na teden, 24 ur na dan (24/7). Lokacija dveh centrov naj bi bila v univerzitetnih kliničnih centrih, tj. v Ljubljani in Mariboru. Kljub strinjanju s tako izbiro dodatni center v Mariboru do zdaj ni prevzel svoje vloge, v praksi pa se je izločil iz TeleKapi in jo začel uporabljati le v posebnih situacijah. S tem je bila onemogočena analiza obravnave bolnikov z možgansko kapjo za celotno Slovenijo. Poleg centrov, od katerih je zdaj aktiven le center v UKC Ljubljana, je sistem TeleKap predvidel tudi podaljške telekomunikacijskega sistema (spokes) v posameznih slovenskih regionalnih bolnišnicah: Murska Sobota, Ptuj, Slovenj Gradec, Trbovlje, Izola, Nova Gorica, Novo mesto in Brežice. Skoraj vse regionalne bolnice z izjemo Trbovelj so sprejele vlogo omrežne bolnice in sistem s pridom uporabljajo. Zanimivo je, da splošna bolnica Trbovlje ni nikoli navedla jasnega razloga za nesprejemanje vloge omrežne bolnice. Zato sedanja postavitve mreže TeleKap kaže precej liberalni nastanek, kjer so se centri TeleKap in omrežne bolnice po svoji izbiri vključevale v telemedicinski sistem. Torej gre za odločitve posameznih pravnih subjektov glede na lastno presojo njihovega vedenja vaskularne nevrologije in pričakovanih koristih za bolnike v regijah. Tako odločanje terja odgovornost vsakega pravnega subjekta, ki ni bila nikoli preverjena. Seveda je zgradba mreže TeleKap obremenjena s koristmi posameznih mrežnih bolnic in centrov, ki niso nujno povezane s koristjo bolnikov. Zato je izjemnega pomena spremljanje kazalcev kakovosti v sistemu TeleKap, ki zagotavljajo obravnavo v skladu z dobro klinično prakso in maksimalno koristjo za bolnika z možgansko kapjo. Sicer so se telemedicinska omrežja za TeleKap do zdaj izkazala za stroškovno učinkovita tako iz družbene kot tudi bolnišnične perspektive (1). Izboljšujejo tudi triažo bolnikov z ishemično možgansko kapjo za endovaskularne posege (2). Primer slovenske mreže TeleKap je pokazal uporabnost pri možganskih krvavitvah in oskrbi bolnikov s subarahnoidno krvavitvijo. Pomemben delež obravnav predstavljajo tudi posnemovalke možganske kapi, ki zahtevajo posebno pozornost in dodatno diagnostično

obravnavo v zdravstveno sistemu. Zato je cilj TeleKapi podpora bolnišnicam z ekspertnim mnenjem v povezavi s postopki pri ishemični možganski kapi, kjer to ni dosegljivo ali je dosegljivo omejeno.

OSNOVNE ZNAČILNOSTI SLOVENSKE TELEMEDICINSKE MREŽE TELEKAP

V tabeli 1 predstavljamo osnovne značilnosti mreže TeleKap od začetka delovanja septembra leta 2014 do junija 2021.

Tabela 1. Osnovne značilnosti mreže TeleKap od začetka delovanja septembra leta 2014 do junija 2021

	2014 (sep.– dec.)	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021 (jan.– jun.)	vsi
Vsi bolniki	87	542	699	962	997	1135	1190	592	6204
Bolniki z možgansko kapjo (% vseh)	70 (80 %)	405 (75 %)	540 (77 %)	677 (70 %)	742 (74 %)	859 (76 %)	917 (77 %)	437 (74 %)	4647 (75 %)
Bolniki z AIMK (% MK)	58 (83 %)	329 (81 %)	436 (81 %)	567 (84 %)	598 (81 %)	701 (82 %)	774 (84 %)	354 (81 %)	3817 (82 %)
Bolniki z AIMK + ivrtPA (% AIMK)	25 (43 %)	125 (38 %)	139 (32 %)	189 (33 %)	193 (32 %)	197 (28 %)	202 (26 %)	93 (26 %)	1163 (30 %)
Bolniki z AIMK + MeR (% AIMK)	3 (5 %)	8 (2 %)	14 (3 %)	10 (2 %)	16 (3 %)	35 (5 %)	24 (3 %)	15 (4 %)	125 (3 %)
Bolniki z AIMK + ivrtPA + MeR (% AIMK)	4 (7 %)	19 (6 %)	22 (5 %)	22 (4 %)	24 (4 %)	39 (6 %)	30 (4 %)	13 (4 %)	173 (5 %)
Bolniki z AIMK + ivrtPA, MeR ali oboje (% AIMK)	32 (55 %)	152 (46 %)	175 (40 %)	221 (39 %)	233 (39 %)	271 (39 %)	256 (33 %)	121 (34 %)	1461 (38 %)
Bolniki z ZMK	12	76	104	110	144	158	143	83	830

Trend vseh obravnavanih bolnikov se je v mreži TeleKap v opazovanih letih enakomerno pomembno povečeval ($r = 0,971$; $p = 0,001$). Iz tabele je razvidno, da je v sistemu TeleKap obravnavana možganska kap v visokem deležu od 70 do 80 %, trend se od leta 2015 do 2020 ni pomembno spreminjal ($p = 0,871$), število možganskih kapi pa se je enakomerno povečevalo ($r = 0,991$, $p < 0,001$). Preostali delež namreč sestavljajo posnemovalke možganske kapi, njihov delež pa je od 20 do 30 % obravnavanih bolnikov. To pomeni, da je diagnostična natančnost obravnavanih bolnikov precej velika. V tem pogledu je pomembna tudi začetna in končna diagnoza pri obravnavi. TeleKap sicer vsebuje protokol beleženja, ki zajema tudi ta podatek. Kljub temu se ta podatek ne izpostavlja kot kakovostni kazalec. Tovrstna informacija bi omogočala ugotavljanje diagnostične natančnosti v mrežnih bolnicah. Poleg

tega omogoča razumevanje uporabe telemreže pri določenih stanjih, ki jih je težje diskriminirati preko telekonferenčnega sistema ali pa so težave pri spoznavanju v mrežnih bolnišnicah. Torej bi takšen podatek omogočil izboljšanje diagnostične natančnosti. To je lahko pomemben razlog za dodatno izobraževanje v mrežnih bolnišnicah. V sistemu TeleKap od leta 2014 do 2020 beležimo porast obravnav, a hkrati opazimo, da se natančnost obravnav ne izboljšuje, kar lahko pripisujemo pomankljivemu izobraževanju specialistov v mrežnih bolnišnicah. To je pomembno tudi zaradi vstopanja mladih specialistov v mrežo, ki obravnavajo bolnike v posameznih slovenskih urgentnih centrih. Poleg tega se omrežja lahko uporabljajo za nevrološke klinične primere, ki niso možganska kap (3). Iz tujih izkušenj je znano, da je delež posnemovalk, ki se pokažejo z nenadnim nevrološkim izpadom, v omrežjih približno od 11 do 22 % (4). Glede na trend v slovenski TeleKapi lahko trdimo, da je delež večji in bi kazalo to dejstvo podrobneje obravnavati. Pomemben je tudi delež zdravljenja posnemovalk možganske kapi s tPA. Ta delež po tujih podatkih znaša med 6 in 16 % (4). V sistemu TeleKap tovrsten podatek manjka, je pa pomemben zaradi potencialnih zapletov, ki jih prinaša zdravljenje ishemične možganske kapi (IMK). Za zbiranje te vrste podatkov je pomembno sledenje bolnikov z dodatnim CT glave, ki potrjuje možganski infarkt. S takim sledenjem lahko spremljamo pojav hemoragične transformacije. Dosedanje izkušnje namreč kažejo, da posnemovalke možganske kapi niso izpostavljene dodatnemu tveganju zaradi uporabe tPA (5), pomenijo pa podražitev zdravljenja. Zato mora biti cilj zmanjšanje zdravljenja posnemovalk možganske kapi s tPA.

Uporaba intravenske trombolize (IVT)

Pomemben izhod zdravljenja akutne IMK v sistemih telekap je delež intravenskih tromboliz (IVT). V raziskavah so poročali, da ta delež znaša v različnih sistemih telekapi med 18 in 36 % (6). V slovenski mreži TeleKap delež opravljenih IVT znaša med 38 in 26 %, v povprečju 30 %. Ta delež se statistično značilno zmanjšuje od leta 2015 do leta 2020 ($p = 0,007$). Ta delež je odvisen od usposabljanja vseh deležnikov v telemedicinskem omrežju. Pomembna je tudi predhodna izbira bolnikov, ki so kandidati za obravnavo telekap s protokoli za zdravljenje, ki so v posameznih omrežnih bolnišnicah. Tako uposabljanje v mreži TeleKap kot tudi izdelavi protokolov pa je v zadnjih letih izredno pomanjkljivo. Kljub temu se število IMK, ki so prejeli trombolizo, postopoma povečuje ($r = 0,905$; $p = 0,013$), kar pripisujemo večjemu številu obravnav.

TeleKap in mehanska rekanalizacija

V sistemu TeleKap se obravnavajo tudi kandidati za mehansko rekanalizacijo (MeR) v kombinaciji z IVT ali brez nje. Delež takih bolnikov od 2015 do 2020 znaša 38 % vseh IMK. Trend tovrstnih obravnav v sistemu TeleKap se pomembno statistično povečuje ($p = 0,004$). To lahko interpretiramo, da se

TeleKap vedno bolj uporablja za obravnavo bolnikov, ki imajo zaporo velikih možganskih arterij. To je lahko posledica pridobljenih izkušenj, ki omogoča specialistom, da opravijo IVT brez konzultacije preko TeleKapi.

Posebej so navedeni podatki o tem, ali se obravnavajo le z MeR ali kot kombinacija z IVT in MeR. Kakovosti obravnave teh bolnikov je namenjen poseben prispevek. Iz pričujočih podatkov lahko ugotovimo, da trend obravnav z MeR postopno narašča in je mejno statistično pomemben ($p = 0,062$). Povprečen delež takih bolnikov od leta 2015 do 2020 znaša 3 %. Trend deležev pa se v tem času pomembno ne spreminja ($p = 0,222$). Zanimivo je stanje premostitvenega zdravljenja, ki je podrobneje opisano v posebnem pripevku o MeR. Tak delež zdravljenja znaša od leta 2015 do 2020 v povprečju 5 % bolnikov z IMK, porast je mejno statično značilen ($p = 0,062$).

Znotrajmožganske krvavitve v sistemu TeleKap

V sistemu TeleKap se obravnavajo tudi znotrajmožganske krvavitve (ZMK). Podatki kažejo, da se število tovrstnih pregledov povečuje in znaša od leta 2015 do 2020 18 % vseh možganskih kapi. Kljub temu v sistemu TeleKap nimamo podatkov o izhodu niti niso znani časi procesiranja. Zato ne moremo oceniti niti varnosti niti kakovosti obravnave ZMK v sistemu TeleKap.

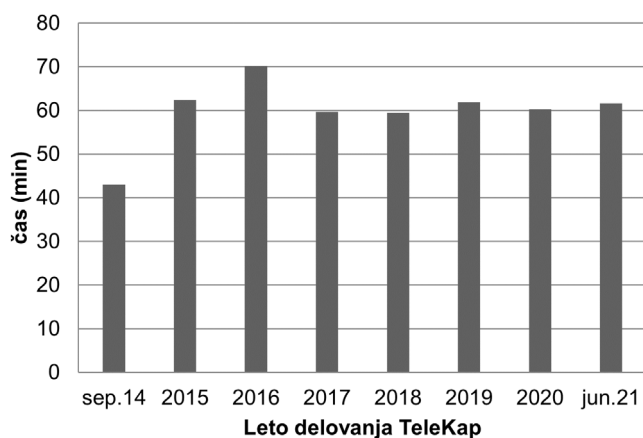
MERJENJE PROCESOV V SISTEMU TELEKAP Z ZAMUDNIMI ČASI

Vsaka mreža za medicino telekapi naj bi preverjala kazalce kakovosti, med katere uvrščamo zamudne čase, kot so čas vrata-igla (V-I) in od začetka IMK do trombolize (IMK-T). V ožjem pomenu so zamudni časi parametri, ki merijo hitrost izvajanja storitev in posegov v procesu oskrbe bolnike z možgansko kapjo. Ker je učinek IVT odvisen od časa, so zamudni časi povezani z izhodom oziroma kakovostjo oskrbe, ki so je bolniki deležni. Časi izvajanja so lahko različni, običajno merimo čas od prihoda v bolnišnico do izvedbe ključnega posega, trombolize. Trenutno je cilj številnih sistemov telekapi, da se tromboliza izvede v eni uri od prihoda v bolnišnico, torej je ciljni čas V-T (door to needle) ena ura. Glede na podprocese se lahko uvede tudi merjenje dodatnih zamudnih časov, kot so čas od prihoda do izvedbe CT glave ali od izvedbe CT glave do trombolize. Taki zamudni časi se določijo v tistih okoljih, kjer predstavljajo ključni podproces, ki lahko povzroči neželeno zamudo in s tem poslabša klinični izhod bolnikov. Sicer naj bi merjenje zamudnih časov zajelo celotno verigo storitvenih procesov. V slovenski mreži TeleKap je tako merjenje še posebej pomembno v sedanjem času, ko se je okno za izvajanje trombolize pogojno podaljšalo na devet ur z uporabo nevroslikovnih tehnik, kot sta CT-perfuzija (CTP) in CT-angiografija (CTA). Uporaba vseh treh nevroslikovnih modalitet, CT galve, CTP in CTA, se priljubljeno imenuje trojček in zahteva dodatno zamudo pri izvanju oskrbe bolnikov. Določanje zamudnih časov, ki merijo zamudo do prihoda v bolnišnico, je pomembno, saj vsebujejo zamude v zvezi s prepoznavo

bolnika z možgansko kapjo in transfer bolnika. Transfer bolnika v mreži TeleKap običajno poteka z reševalnim vozilom, ker je cestno omrežje v Sloveniji dobro razvito. To omogoča tudi premik bolnika iz omrežne bolnice v UKC Ljubljana s kombinacijo IVT v omrežni bolnici in mehansko rekanalizacijo v UKC Ljubljana (*»drip and ship«*). V izjemnih primerih, težko dosegljivih krajih, kot so na primer področja v severozahodni Sloveniji, se uporablja tudi helikopterski prevoz, običajno v UKC Ljubljana. Tak sistem omogoča tudi sprejem bolnikov z zapleti in večjimi ZMK z neposrednim sprejemom v terciarni center, kjer so na voljo specializirana nevrološka intenzivne terapije (ONIT) in nevrokirurški posegi. Možno je merjenje ostalih zamudnih časov, kot so čas telefonskega odziva, čas konzultacije po telekonferenčni mreži, čas od konzultacije do trombolize in drugi. Taki parametri lahko zagotovijo izboljšanje posameznih podprocesov. Izkušnje iz drugih omrežij kažejo, da je možno zbrati take parametre in jih analizirati v randomizirani raziskavi (7).

Zamudna časa V-I in IMK-T v sistemu TeleKap

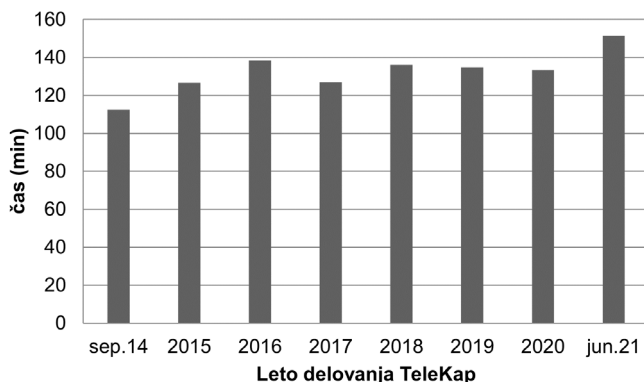
V sistemu TeleKap se sistematično od začetka delovanja mreže leta 2014 spremljajo zamudni časi, in sicer V-I in od začetka ishemične možganske kapi do začetka IMK-T. Na sliki 1 so prikazani časi V-I glede na leto obravnav. Analizirali smo čase, ki smo jih dobili iz 10 delujočih mrežnih bolnic, in sicer SB Brežice (BRE), SB Celje (CE), SB Izola (IZ), SB Jesenice (JE), SB Murska Sobota (MS), SB Nova Gorica (SB NG) SB Novo mesto (NM) SB Slovenj Gradec (SG), SB Ptuj (PT) in UKC Ljubljana (UKCL). Kot je že bilo navedeno, sta se UKC Maribor in SB Trbovlje izločili iz sistema TeleKap in mrežo uporabljata le priložnostno. Potek po letih se je začel v septembru leta 2014 in je analiziran do junija 2021. Iz grafa je razvidno, da se je čas V-I v sistemu stabiliziral pri okoli 60 minutah. Linearna regresija ni pokazala pomembnega trenda spreminjanja od leta 2014 do leta 2021 ($p = 0,374$).



Slika 1. Zamudni časi od vrat do igle (V-I) od leta 2014 do 2021 za celotno mrežo TeleKap

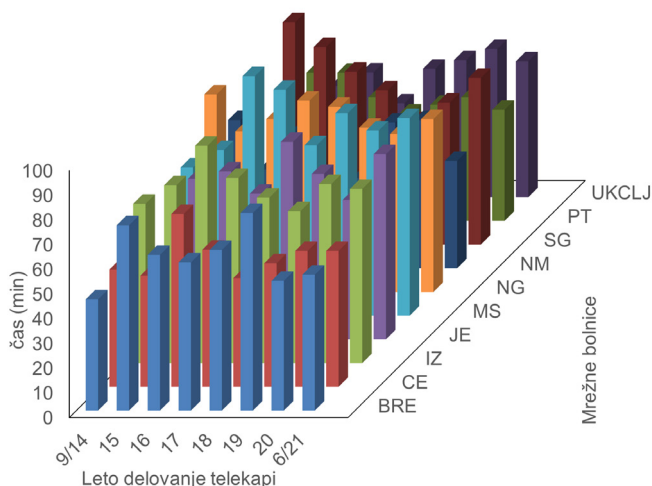
Dodatno smo analizirali zamudni čas IMK-T od leta 2014 do 2021. Rezultate prikazujemo na sliki 2.

Linearna regresija je pokazala pomemben trend naraščanja časa IMK-T ($r = 0,793$; $p = 0,019$). V zadnjem letu le čas IMK-T presegele 140 minut.



Slika 2. Zamudni čas IMK-T od leta 2014 do 2021 za celotno mrežo TeleKap

Nadalje smo pregledali zamudne čase po mrežnih bolnišnicah. Najprej smo analizirali čas V-I. Rezultate prikazujemo na sliki 3, opazimo lahko precejšnjo variabilnost glede na leto delovanja in na posamezno mrežno bolnišnico.



Slika 3. Zamudni časi V-I po letih delovanja za posamezno mrežno bolnico

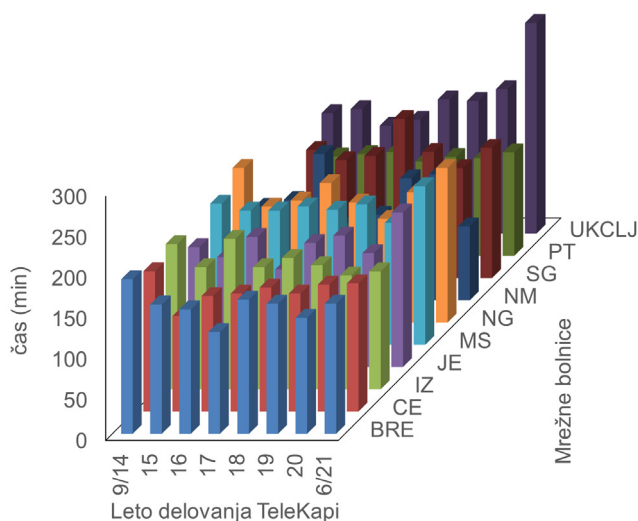
ANOVA je pokazala, da so razlike v sistemu pomembne ($p < 0,001$). Povprečni V-I za mrežne bolnišnice so navedeni v tabeli 2.

Tabela 2. Povprečje zamudnih časov V-I za posamezne bolnišnice od leta 2014 do 2021

	Minimum	Maksimum	Povprečje	St. deviacija
BRE	45	80	61,94	11,559
CE	44	70	52,75	8,341
IZ	62	88	71,38	8,070
JE	35	80	63,19	13,732
MS	60	97	77,69	12,521
NG	64	80	71,00	5,934
NM	20	60	46,75	14,373
SG	50	90	68,21	13,518
PT	44	60	50,79	6,732
UKCL	38	60	49,19	8,276

Iz tabele 2 je razvidno, da so zamudni časi V-I nižji od 60 minut v mrežnih bolnišnicah, ki imajo na razpolago nevrologa 24/7, pri tistih, kjer je nevrolog omejeno dostopen 8/5, pa so časi V-I praviloma večji od 60 minut. Izjemo predstavlja SG, ki ima na voljo nevrologa 8/5. Zanimivo je, da BRE, ki je brez nevrologa, dosega podobne zamudne čase kot bolnišnice, kjer je nevrolog na voljo 8/5.

Na sliki 4 predstavljamo zamudni čas IMK-T za posamezne mrežne bolnišnice.



Slika 4. Zamudni čas IMK-T za posamezne mrežne bolnišnice

ANOVA je pokazala, da so razlike v zamudnem času IMK-T v sistemu pomembne ($p = 0,008$).

V tabeli 3 prikazujemo tipične vrednosti zamudnega časa IMK-T za posamezne mreže bolnišnice.

Tabela 3. Tipične vrednosti zamudnega časa IMK-T za posamezne mreže bolnišnice

	Minimum	Maksimum	Povprečje	St. deviacija
BRE	125	190	156,81	18,612
CE	118	173	148,50	15,843
IZ	140	185	157,81	16,091
JE	120	190	150,81	20,923
MS	150	195	169,63	12,583
NG	128	190	159,88	22,523
NM	91	180	126,81	31,807
SG	135	196	156,86	19,028
PT	116	128	122,71	4,101
UKCL	133	259	167,25	39,767

Rezultati kažejo, da se časi mrežnih bolnišnic razlikujejo in kažejo povezave z dostopnostjo ekspertnega mnenja.

MERJENJE IZHODA V MREŽAH TELEKAPI

Meritve časa procesov, kot je čas V-I, so povezane z izhodom, a neposredno merjenje izhoda je pomembno tudi za oceno kakovosti delovanja mreže. Formalno izvrševanje procesov namreč še ne zagotavlja kakovosti, ker so pomembne tudi odločitve za trombolizo z individualnim pristopom k bolniku. Pomembni vidiki izhoda so nevrološka okvara, dolžina hospitalizacije, zapleti in onesposobljenost. Zato je v telemedicinskem sistemu pomembna pogodba, ki zagotovi odgovornost zbiranja informacij o izhodu. Za dolgoročen izhod se priporoča ocenjevanje funkcionalnega stanja po 90 dneh. Vsekakor je pomembno, da mreža TeleKap upošteva medicinske standarde, ker ti predstavljajo kontinuum oskrbe bolnikov z možgansko kapjo. Najpogosteje se izhod ocenjuje z modificirano Rankinovo (mRS) lestvico po 90 dneh. Pomembno je pridobiti podatke za vse bolnike, ki so prejeli IVT, ker to predstavlja standard in jih lahko primerjamo z rezultati randomiziranih raziskav, registrov in ostalih mrež. MRS se lahko opravi telefonsko s standardiziranim vprašalnikom ali z večšim in certificiranim preiskovalcem (8). Predvideva se tudi beleženje znotrajhospitalne umrljivosti, NIHSS po 24 urah, mRS in NIHSS ob odpustu. NIHSS ob sprejemu je treba vedno določiti, saj je izhod odvisen od začetne nevrološke okvare oziroma stopnje možganske kapi. Pomembno se je zavedati, da NIHSS-lestnica pomeni standard za oceno nevrološke okvare, čeprav obstajajo tudi druge lestvice. Zato naj bi vsi preiskovalci v mreži pridobili certifikat za izvajanje NIHSS.

Merjenje učinkovitosti slovenski mreži TeleKap

V sistemu TeleKap je predvideno spremljanje izhoda bolnikov, ki so prejeli IVT in MeR. Kljub temu se ti podatki ne spremljajo in ne beležijo. Zato nimamo podatkov o NIHSS ob odpustu iz bolnišnice. Prav tako manjka podatek o funkcionalni oškodovanosti ob odpustu iz bolnišnice kot tudi po 90 dneh zdravljenja. Ti podatki so sicer odvisni od vstopnega stanja, kljub temu pa prikazujejo tudi robusten učinek zdravljenja IMK v sistemu TeleKap, saj so odvisni od učinkovitega in kakovostnega izvajanja postopkov pri IVT ali MeR. So tudi odraz kakovosti odločitev za izvajanje postopkov v sistemu TeleKap.

Varnost v sistemu TeleKap

Zdravljenje s tkivnim aktivatorjem plazminogena (tPA) vključuje tveganja, še posebej znotrajmožgansko krvavitev (ZMK), ki lahko povzroči klinično poslabšanje in celo smrt. Spremljanje zapletov je sestavni del analize kakovosti in izhodov v omrežjih telekap. Najpomembnejši varnostni izhod predstavljajo znotrajbolnišnična in 90-dnevna smrtnost ter ZMK. V zadnjih letih se teh izhodov v sistemu TeleKap ne beleži niti ne beležijo drugi izhodi, kot so mRS ob odpustu in mRS po 90-dneh in NIHSS ob odpustu.

PREDVIDENE NOVOSTI V SISTEMU TELEKAP

Obravnava bolnikov z IMK se spreminja s spoznanjem, da je možen pomemben učinek IVT tudi od 4,5 do 9 ur po začetku IMK (9). Delež ZMK je sicer večji z alteplazo, kljub temu to povečano tveganje ne pretehta koristnih učinkov trombolize v podaljšanem obdobju za IVT (10). Rezultati navedenih raziskav so odprli možnost zdravljenja bolnikov z IMK, pri katerih natančen čas nastanka IMK ni znan, kot je IMK ob prebujanju. Pomemben dejavnik za odločitev je uporaba CTP, ki obsega merjenje volumna jedra infarkta in tudi volumen področja s penumbro. Seveda taka obravnava zahteva dodatno nevroslikovno analizo v omrežnih bolnišnicah. Ta je odvisna od nevroradiološke opreme in izkušenj nevroradiologov v lokalnih bolnišnicah. Zato je v prihodnosti treba več truda vložiti v usposabljanje področnih nevroradiologov in drugih specialistov, ki sodelujejo pri zdravljenju bolnikov z IMK.

SKLEP

TeleKap predstavlja nov način pristopa k možganski kapi na oddaljen način za bolnike, ki potrebujejo ekspertno oskrbo v urgentni službi, predvsem v bolnišnicah z omejeno rapoložljivostjo specialistov z znanjem vaskularne nevrologije. Tako v slovenskem kot mednarodnem prostoru se kopičijo podatki, da je tak pristop primerljiv z obravnavo bolnikov v bolnišnicah, kjer je ekspertno mnenje stalno dosegljivo. Kljub temu se moramo zavedati omejitve takega

pristopa. Zato je pomembno spremljati kakovost tovrstne obravnave v okolju z omejenim izkustvom o oskrbi bolnikov z možgansko kapjo. Zbrani podatki ne omogočajo le optimalne oskrbe bolnikov, ampak tudi izboljšavo postopkov oziroma procesov, ki posledično omogočajo boljše klinične izhode. Zamudni časi so ključni za učinkovito oskrbo, ker vplivajo na verjetnost izboljšanja stanja po zdravljenju. V sistemu TeleKap imamo na razpolago dva zamudna časa, in sicer V-I in IMK-T. Prvi ne kaže pomembnega spreminjanja v letih delovanja TeleKapi, slednji pa kaže trend podaljševanja. Pričakovali smo skrajševanje obeh zamudnih časov v opazovanih letih in takšen rezultat pomeni presenečenje. Zato bomo morali v naslednjem obdobju posvetiti pozornost iskanju razlogov za takšno stanje. Pri zamudnem času V-I se je pokazala variabilnost med omrežnimi bolnišnicami, iz česar lahko izluščimo, da je V-I sistematsko daljši v mrežnih bolnišnicah, kjer nimajo stalnega ekspertnega mnenja in nadzora, tipično so to bolnišnice z dosegljivostjo ekspertnega mnenja 5/8. Tem bolnišnicam bi morali nuditi dodatno izpopolnjevanje v mreži z vključitvijo lokalnih nevrologov. Večje variabilnosti časov IMK-T, ki bi kazali na razlog povečevanja, ne ugotavljam. Za ta čas je pomembna prehospitalna oskrba. K temu lahko prispeva nanovejša trombolitična paradigma, ki omogoča izvajanje IVT preko 4,5 ure z uporabo CTP. V sistemu TeleKap niso na voljo vrednosti ocene nevrološke okvare, kot je NIHSS, niti funkcionalne oškodovanosti, kot je mRS, ob odpustu iz bolnice in 90 dni po akutni IMK. Taki podatki predstavljajo robusten učinek oskrbe bolnikov z IMK v sistemu TeleKap. Zato bi morali v naslednjih letih pazljivo beležiti in sporočati oba podatka. Prav tako ni podatka o umrljivosti in ZMK bolnikov po IVT, ki so obravnavani v mreži TeleKap, kar bi omogočalo presojo varnosti. Zavedati se moramo, da se je mreža TeleKap oblikovala zelo valuntaristično, zato je spremljanje takih podatkov še posebej pomembno za presojo kakovosti delovanja in morebitno korekcijo postopkov. Delež posnemovalk možganske kapi se v sistemu TeleKap ne spreminja, kar pomeni, da se diagnostična natančnost ne spreminja. Pričakovali bi dodatno zmanjšanje deleža posnemovalk možganske kapi v sistemu v letih delovanja TeleKapi. Manjka tudi podatek o sprejemnih in zaključnih diagnozah. Podatki o deležu IVT pri IMK in deležu obravnavanih posnemovalk možganske kapi kažejo na pomanjkljivo usposabljanje specialistov v omrežnih bolnicah. Obravnava ZMK je v sistemu TeleKap pomanjkljiva, ker ni kazalcev, ki bi pojasnjevali kakovost obravnave. Vsekakor projekcije omrežja TeleKap zahtevajo dosledno beleženje kazalcev kakovosti in sprotno spremljanje ter izboljševanje telemedicinskega sistema.

LITERATURA

1. Nelson RE, Saltzman GM, Skalabrin EJ, et al. *The cost-effectiveness of telestroke in the treatment of acute ischemic stroke. Neurology.* 2011; 77 (17): 1590–8.
2. Pedragosa A, Alvarez-Sabín J, Rubiera M, et al. *Impact of telemedicine on acute management of stroke patients undergoing endovascular procedures. Cerebrovasc Dis.* 2012; 34 (5–6): 436–42.
3. Freeman WD, Barrett KM, Vatz KA, et al. *Future neurohospitalist: teleneurohospitalist. Neurohospitalist.* 2012; 2 (4): 132–43.

4. Yaghi S, Rayaz S, Bianchi N, Hall-Barrow JC, Hinduja A. Thrombolysis to stroke mimics in telestroke. *J Telemed Telecare*. 2012; 3.
5. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. On behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016; 47 (2): 581–641.
6. Meyer BC, Demaerschalk BM. Telestroke network fundamentals. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012; 21 (7): 521–9.
7. Switzer JA, Levine SR, Hess DC. Telestroke 10 years later: “telestroke 2.0.” *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28 (4): 323–30.
8. Savio K, Pietra GL, Oddone E, et al. Reliability of the modified Rankin Scale applied by telephone. *Neurol Int*. 2013; 5 (1): e2.
9. Campbell BCV, Ma H, Parsons MW, et al. Association of Reperfusion After Thrombolysis With Clinical Outcome Across the 4.5- to 9-Hours and Wake-up Stroke Time Window: A Meta-Analysis of the EXTEND and EPITHET Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2021; 78 (2): 236–40.
10. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4•5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019; 394 (10193): 139–47.



INTRAVENSKA TROMBOLIZA V MREŽI TELEKAP

INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN THE NATIONAL TELEKAP NETWORK

Matija Zupan

POVZETEK

Intravenska tromboliza (IVT) predstavlja poglavitno reperfuzijsko zdravljenje bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo (AIMK), ki zanjo izpolnjujejo indikacije. Te se v zadnjih letih širijo, zlasti se je podaljšalo časovno okno obravnave, ki pri izbranih bolnikih sega celo v čas med 4,5 in 9 ur od nastopa simptomov AIMK. V mreži TeleKap smo v letih od 2018 do 2020 letno obravnavali med 997 in 1190 bolnikov. Delež bolnikov z AIMK predstavlja med 58 in 65 % obravnnav. Letno v mreži z IVT zdravimo okoli 230 bolnikov, kar predstavlja okoli 30 % vseh primerov AIMK. Delež IVT z leti upada. V letih epidemije covid-19 (2020 in 2021) se je število obravnnav v mreži celo povečalo glede na leto 2019. Zakasnitve pri obravnavi bolnikov z AIMK, ki prejmejo IVT, se z leti delovanja mreže ne skrajšujejo, kar ni le posledica ukrepov za zajezitev okužb s SARS-CoV-2. Ob širitvi indikacij za IVT se mreža TeleKap temu ne prilagaja. Poglavitna slabost mreže je odsotnost izobraževanja vseh deležnikov mreže že vsaj od leta 2017 in sistematičnega spremljanja izidov zdravljenja, kar onemogoča realno oceno zdravstvenih ter finančnih učinkov TeleKapi na obravnavo bolnikov z AIMK v Sloveniji.

Ključne besede: akutna ishemična možganska kap, intravenska tromboliza, telemedicina

SUMMARY

Intravenous thrombolysis (IVT) represents the principal reperfusion treatment for eligible patients with acute ischemic strokes (AIS). The indications have been spreading in recent years, in particular, the treatment time window has been extended, which in selected patients can now reach to between 4.5 and 9 hours from the onset of AIS symptoms. In the TeleKap network, we have treated between 997 and 1190 patients annually from 2018 to 2020. The proportion of patients with AIS represents between 58 and 65%. About 230 AIS patients are treated annually with IVT, which represents about 30% of all AIS cases. The proportion of IVT treated patients has been declining over the years. During the years of the covid epidemic (2020 and 2021), the number of treatments in the network actually increased compared to 2019. Delays in the treatment of AIS patients receiving IVT have not shortened since the initiation of the network, which is not exclusively due to the measures taken to curb SARS-CoV-2. As the indications for IVT expand, the TeleKap network has not adapted to this. The main shortcomings of the network are the lack of education of all stakeholders in the network, at least since 2017, and the lack

of systematic monitoring of treatment outcomes, which prevents a realistic assessment of the health and financial effects of TeleKap on the management of AIS patients in Slovenia.

Key words: acute ischemic stroke, intravenous thrombolysis, telemedicine

UVOD

Intravenska tromboliza (IVT) z alteplazo že vrsto let predstavlja standardno reperfuzijsko zdravljenje bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo (AIMK), ki izpolnjujejo indikacije zanjo (1). V zadnjem dobrem desetletju se je časovno okno, v katerem zdravljenje lahko izvedemo, podaljšalo s sprva treh na 4,5 ure od začetka simptomov (2). Hkrati so se v luči nakopičenih spoznanj o varnosti in učinkovitosti precej liberalizirale indikacije za zdravljenje z IVT, kar pomeni, da je danes IVT na voljo pomembno več bolnikom z AIMK kot v preteklosti. Temu se morajo sproti prilagajati tudi zdravstveni sistemi, kar pa je zlasti v rigidnih okoljih, kakršno je slovensko, precej težko in zlasti počasno. Na podlagi zadnjih spoznanj lahko pri izbranih bolnikih izvedemo IVT tudi v času od 4,5 do 9 ur od začetka simptomov AIMK oz. pri bolnikih, pri katerih čas nastopa simptomov ni znan, najpogosteje pri AIMK ob prebujanju (3). Za opredelitev kandidatov za IVT v podaljšanem oknu ali z neznanim časom nastopa simptomov je ključna uporaba napredne slikovne diagnostike, ki poleg CT glave in aortocervikalne CTA zajema tudi CT-perfuzijo (CTP), po možnosti celotnih možganov (3). Na podlagi protokola raziskave WAKE-UP se v diagnostiki AIMK z neznanim časom nastopa simptomov postopoma vse bolj uveljavlja prilagojeno MR-slikanje možganov, ki zajema vsaj sekvenci FLAIR in DWI (4). V zadnjem času poročajo o učinkoviti in varni IVT s tenekteplazo zlasti pri bolnikih, ki prejmejo premostitveno IVT pred nameravano trombektomijo (5).

V mreži TeleKap na celotnem ozemlju Republike Slovenije že od septembra 2014 izvajamo neprekinjeno obravnavo AIMK v mrežnih bolnišnicah z uporabo telemedicinske tehnologije. Za to rešitev smo se odločili na podlagi pomanjkanja nevrologov v državi, zlasti tistih s poglobljenim znanjem in izkušnjami iz žilne nevrologije. Primarni namen mreže TeleKap je izboljšati in poenotiti obravnavo bolnikov z AIMK na celotnem državnem ozemlju. To zajema v prvi vrsti povečanje deleža IVT pri bolnikih z AIMK in skrajšanje časov obravnave bolnikov, tako da bolniki IVT prejmejo s čim krajšim zamikom. Sledili smo zgledu nam geografsko najbližjega podobnega telemedicinskega omrežja TEMPiS, ki zajema Slovenijo po številu prebivalstva in ruralnosti območja sorazmerno podobno ozemlje jugovzhodne Bavarske, s sedežem v Münchnu, in deluje že od leta 2003 (6).

V prispevku predstavljam relevantne podatke o zdravljenju z IVT bolnikov z AIMK v mreži TeleKap.

REZULTATI DELOVANJA MREŽE TELEKAP

V mreži TeleKap smo v letih 2018–2020 letno obravnavali med 997 in 1190 bolnikov, medtem ko je bilo obravnavanih bolnikov v mreži od leta 2014 do vključno 2017 med 87 in 962. Število bolnikov z AIMK se na letni ravni giblje v letih od 2018 do 2020 med 598 in 774, delež AIMK pa predstavlja med 58 in 65 % obravnave v letih od 2017 do 2020. Podrobnosti prikazujem v tabeli 1.

Tabela 1. Letno število obravnavanih bolnikov, število bolnikov z AIMK in delež bolnikov z AIMK

Leto	Število vseh bolnikov	Število bolnikov z AIMK	Delež bolnikov z AIMK (%)
Od 9/14	87	58	67
15	542	329	61
16	699	436	62
17	962	567	58
18	997	598	60
19	1135	701	62
20	1190	774	65
Do 6/21	592	354	60

Na letni ravni smo v letih od 2017 do 2020 opravili med 211 in 234 zdravljenj z IVT, delež IVT od vseh AIMK pa od leta 2014 (50 %) do 2021 (30 %) pada. Podrobnosti navajam v tabeli 2.

Tabela 2. Število zdravljenj z IVT in delež IVT

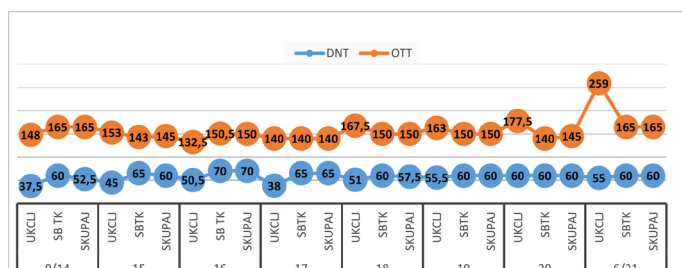
Leto	Število zdravljenj z IVT	Delež IVT (%)
Od 9/14	29	50
15	144	44
16	159	37
17	211	37
18	217	36
19	236	34
20	234	30
Do 6/21	107	30

V mreži smo obravnavali bolnike z AIMK v 10 splošnih bolnišnicah in dveh univerzitetnih kliničnih centrih. V mrežnih bolnišnicah smo od začetka delovanja mreže z IVT zdravili med 3 (TR) in 244 bolniki z AIMK (CE). Število zdravljenj z IVT je med letoma 2019 in 2020 ostalo bodisi nespremenjeno (BRE, MS, SG) bodisi je naraslo (JE, NG, PT) ali upadlo (CE, IZ, NM, UKCLJ). Število obravnavanih bolnikov v posamezni ustanovi prikazujem v tabeli 3.

Časi obravnave bolnikov z AIMK, zdravljenih z IVT, izraženi v mediani, se v zadnjih letih ne spreminjajo. Čas od vrat do igle (DNT) ostaja za UKCLJ 50 min., za SBTk pa 60 min. Čas od začetka simptomov do IVT (OTT) znaša za UKCLJ 158 min., za SBTk pa 150 min. Zakasnitve pri obravnavi bolnikov, zdravljenih z IVT, skozi leta delovanja mreže prikazujem v grafu 1.

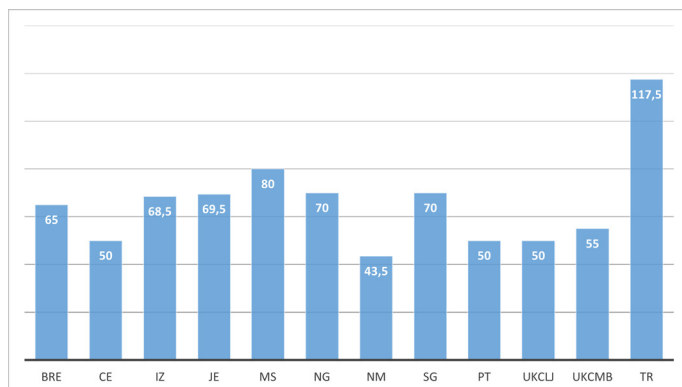
Tabela 3. Število zdravljenih bolnikov z AIMK z IVT v mrežnih bolnišnicah

Leto	BRE	CE	IZ	JE	MS	NG	NM	SG	PT	UKCLJ	TR	UKCMB
9/14	2	4	4	3	4	4	1	0	0	7	0	0
15	10	17	9	15	11	25	10	12	11	24	0	0
16	19	27	8	19	13	19	8	18	18	8	1	1
17	24	35	9	22	25	29	9	21	28	9	0	0
18	11	46	20	18	25	19	15	12	29	20	0	2
19	9	60	18	15	30	18	18	16	27	23	2	0
20	10	36	12	27	31	29	10	17	43	13	0	6
6/21	4	19	14	17	9	14	6	7	11	6	0	0
Skupaj	89	244	94	136	148	157	77	103	167	110	3	9



Graf 1. DNT in OTT v UKCLJ in mrežnih bolnišnicah (SBTK) v letih od 2014 do 2021

DNT se v posameznih bolnišnicah precej razlikuje, od 43,5 min. do 117,5 min. Podrobnosti prikazuje graf 2.



Graf 2. DNT v bolnišnicah mreže skozi celotno obdobje delovanja

IVT v podaljšanem časovnem oknu od 4,5 do 9 ur po začetku simptomov AIMK v mrežnih bolnišnicah praviloma ne izvajamo, čeprav ima čedalje več bolnišnic na voljo napredno slikovno diagnostiko, ki poleg CT glave in aortocervikalne CTA vključuje tudi CTP (oba UKC, IZ, NG, PT, CE). MR glave izven rednega delovnega časa v mrežnih bolnišnicah praviloma ni dostopen.

Podatkov o prebolevanju covid-19 pri obravnavanih bolnikih v mreži sistematično ne zbiramo. Prav tako v zadnjih letih nimamo na voljo podatkov o uspehu zdravljenja, tj. funkcionalnem izhodu po treh mesecih.

RAZPRAVA

Analiza podatkov kaže, da je število vseh obravnavanih bolnikov in bolnikov z AIMK od začetka delovanja mreže do leta 2021 naraščalo. Slabi dve tretjini vseh obravnavanih primerov predstavljajo bolniki z AIMK, kar skozi leta predstavlja stabilen delež. Delež bolnikov z AIMK, zdravljenih z IVT, od začetka delovanja mreže pada. To odraža pogostejše odločanje mrežnih bolnišnic za predstavitev bolnika z AIMK konzultantu v mreži TeleKap, kar je spodbudno. Ocenjujem, da gre tu predvsem za vpliv določene utečenosti postopka obravnave bolnika z AIMK v mrežnih bolnišnicah, saj se je v sedmih letih privadilo, in vključuje tudi klic konzultanta TeleKapi. Še vedno niso vpeljeni niti finančni niti nefinančni mehanizmi, ki bi zdravnika v mrežni bolnišnici oz. samo ustanovo spodbujali k pogostejšim konzultacijam žilnega nevrologa.

Epidemija nalezljive bolezni covid-19 in ukrepi, namenjeni njeni zaježitvi, so v kratkem času do neprepoznavnosti spremenili javno in zasebno sfero, vsekakor pa tudi obravnavo bolnikov na vseh ravneh zdravstvenih sistemov praktično po vsem svetu. Analiza podatkov TeleKapi kaže, da se je v epidemičnih letih 2020 in 2021 število obravnav v mreži glede na leto 2019 celo povečalo. To povečanje vključuje tudi delež bolnikov z AIMK, obravnavanih v mreži, medtem ko je delež bolnikov z AIMK, zdravljenih z IVT, nekoliko upadel v primerjavi z letom 2019 in ostaja v letih 2020 ter 2021 enak. Iz podatkov je razvidno, da se je v zadnjih dveh epidemičnih letih (2020 in 2021) nekoliko podaljšala zakasnitev, po kateri bolniki prejmejo IVT. To je mogoče razložiti z uvedbami ukrepov za preprečevanje širjenja okužb s SARS-CoV-2, vsaj na začetku epidemije pa tudi oklevanja bolnikov, svojcev in ne nazadnje ekip nujne medicinske pomoči glede napotitve bolnikov z znaki AIMK v bolnišnico. Podatkov o deležu bolnikov z AIMK in sočasnim covidom-19 v mreži nimamo na voljo.

Največ zdravljenj z IVT pričakovano opravimo v bolnišnicah, ki skrbijo za regije z več prebivalci, še zlasti v tistih, v katerih je nevrolog prisoten v režimu 24/7, pri katerih se za IVT v veliki večini primerov odločijo že nevrologi v ustanovi. V teh ustanovah se nevrologi odločajo za konzultacijo žilnega nevrologa v mreži predvsem pri mejnih, zapletenejših primerih, zlasti pa v primeru zapore večje arterije, dostopne trombektomiji, o kateri avtorji razpravljajo v posebnem prispevku.

Zakasnitve pri obravnavi bolnikov z AIMK, ki prejmejo IVT, se z leti delovanja mreže ne skrajšujejo. To velja tudi za leta pred izbruhom covid-19. Najkrajše čase bolnišnične obravnave beležimo v NM, najdaljše v TR. V sedmih od 12 ustanov je bil DNT, poglavitni kazalnik kakovosti bolnišnične obravnave bolnika z AIMK, v času od 2014 do 2021 nad 60 minut, le v treh pod 55 minut in le v eni pod 45 minut. Razloge gre pripisati odsotnosti izobraževanja v mreži TeleKap že od leta 2017. Podatki so še bolj ilustrativni, če jih primerjamo s tistimi iz tujine (7).

Ob širitvi indikacij za IVT, ki jih navajam v uvodu, se mreža TeleKap temu ne prilagaja ne z infrastrukturo ne z izobraževanjem. Predvsem je v mreži praktično nemogoče učinkovito in varno izvajati IVT v podaljšanem časovnem oknu med 4,5 in 9 urami od nastopa AIMK oz. pri AIMK, ko čas nastopa simptomov ni znan. Tu so ključnega pomena dostopnost do CTP- in/ali MR-preiskave in kompetence osebja za interpretacijo slikovnih preiskav, ki pa v mrežnih bolnišnicah zlasti izven rednega delovnika, kar velja prvenstveno za MR, niso dostopne. Pohvalno je, da se na lastno pobudo posameznih mrežnih bolnišnic širi dostopnost do CTP, s čimer pa se izkušnje šele pridobivajo.

Ker v zadnjih letih niso na voljo podatki o uspehu zdravljenja z IVT, je učinke mreže težko objektivizirati, še zlasti s finančnega vidika. Opredelitve finančnega učinka delovanja mreže se doslej še ni lotil nihče. Pred časom smo analizirali vpliv mreže TeleKap na zdravljenje z IVT v Sloveniji in prišli do zaključka, da je mreža privedla do pomembnega povečanja zdravljenja z IVT med letoma 2015 in 2017 v vseh bolnišnicah, in to ne glede na stopnjo nevrološke ekspertize v posamezni ustanovi (8). Slovenski telemedicinski model smo izpostavili kot primeren za implementacijo tudi v drugih podobnih državah z izraziteje omejenimi finančnimi sredstvi.

SKLEP

Število obravnavanih primerov bolnikov v mreži TeleKap narašča, ob tem tudi število obravnavanih bolnikov z AIMK. Epidemija covid-19 ni zmanjšala števila obravnavanih bolnikov z AIMK ali pomembno vplivala na delež zdravljenih z IVT, dodatno pa so se podaljšali časi obravnave, z daljšimi zakasnitvami pri zdravljenju zlasti na račun predbolnišnične faze. Poglavitna slabost mreže je odsotnost izobraževanja vseh deležnikov mreže in sistematičnega spremljanja izidov zdravljenja, kar onemogoča realno oceno zdravstvenih in finančnih učinkov, ki naj bi jih TeleKap pomagala dosegati na področju obravnave bolnikov z AIMK v Sloveniji.

LITERATURA

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333 (24): 1581–7.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359 (13): 1317–29.
3. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6 (1): I–LXII.
4. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; 379 (7): 611–22.
5. Warach SJ, Dula AN, Milling TJ Jr. Tenecteplase Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2020; 51 (11): 3440–51.
6. Über TEMPiS. Dostopno na: <https://tempis.de/ueber-tempis/>. [Internetni vir. Dostop 4. 9. 2021].
7. TEMPiS Jahresbericht 2020. Dostopno na: <https://tempis.de/jahresberichte/>. [Internetni vir. Dostop 18. 9. 2021].
8. Zupan M, Zaletel M, Žvan B. Enhancement of Intravenous Thrombolysis by Nationwide Telestroke Care in Slovenia: A Model of Care for Middle-Income Countries. *Telemed J E Health* 2020; 26 (4): 462–7.



MEHANSKA REVASKULARIZACIJA V MREŽI TELEKAP

THE ROLE OF THE MECHANICAL REVASCULARISATION IN THE TELESTROKE NETWORK

Kristijan Ivanušič, Marjan Zaletel, Bojana Žvan

POVZETEK

Akutna ishemična možganska kap zaradi zapore velike žile je povezana z visoko stopnjo obolevnosti in smrtnosti. Najučinkovitejše zdravljenje akutne ishemične kapi je vzpostavitev ponovnega pretoka krvi v prizadetem področju s ponovnim odprtjem zaprte arterije. Revaskularizacijo arterije je mogoče doseči z intravensko trombolizo (IVT) ali mehansko revaskularizacijo (MeR). Sistem TeleKap omogoča hitro in zanesljivo prepoznavo bolnikov s simptomi akutne ishemične možganske kapi in oceno njihove ustreznosti za zdravljenje z IVT in/ali MeR za bolnike, sprejete v slovenskih regionalnih splošnih bolnišnicah, kjer znotrajilno zdravljenje ni izvedljivo. Izbrani bolniki so z urgentno premestitvijo v center za možgansko kap tako lahko deležni zdravljenja z MeR in imajo s tem večjo verjetnost za boljši izhod bolezni. V prispevku primerjamo izhode za dve skupini bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo, ki so bili zdravljeni z MeR v letu 2020: neposredno sprejete bolnike v center za možgansko kap in bolnike, ki so bili po konzultaciji preko sistema TeleKap urgentno premeščeni v center za možgansko kap. Rezultati kažejo, da je zdravljenje z MeR učinkovito in varno tako v sistemu TeleKap kot pri neposredni obravnavi v UCK Ljubljana. Zamudni časi so pri načinih obravnave dolgi, kar kaže na možnost dodatnih izboljšav revaskularizacijskega procesa. Rezultati nakazujejo, da je premostitveno zdravljenje koristno v sistemu TeleKap, pri neposredni obravnavi pa ne. Zaključimo lahko, da je MeR učinkovita revaskularizacijska metoda v sistemu TeleKap, premostitveno zdravljenje z IVT izboljšuje klinični izhod, obstaja možnost izboljšanja kliničnega izhoda. Odločitev za reperfuzijsko zdravljenje je pri bolniku z ishemično možgansko kapjo individualna.

Ključne besede: akutna ishemična možganska kap, aspiracija, intravenska tromboliza, mehanska revaskularizacija, stent retriever, TeleKap, zapora velike žile

SUMMARY

Acute ischemic strokes due to a large vessel occlusion have high morbidity and mortality. The most efficient treatment of acute ischemic strokes is restoration of the blood flow in the affected area by reopening of the occluded artery. The reopening can be done by application of intravenous thrombolysis or by mechanical revascularization. The Telestroke system allows a rapid and reliable recognition of patients with symptoms of acute ischemic stroke and evaluation of their eligibility for the treatment with intravenous thrombolysis and/or mechanical revascularization of the patients admitted to Slovenian general

hospitals where treatment with endovascular therapy is not available. With an urgent transfer to a stroke centre eligible patients can receive treatment with mechanical revascularization, and consequently they may achieve a better recovery rate from the disease. In our study we compared outcome results for two groups of patients with acute ischemic strokes who received treatment with mechanical revascularization in the year 2020: patients directly admitted to a stroke centre and patients that were urgently transferred to the stroke centre after Telestroke consultation. The results show that treatment with MeR is effective and safe, both in the TeleKap system and in direct treatment at the UKC Ljubljana. There were long delay times for the treatments, which indicates the possibility of additional improvements in the revascularization process. The results suggest that bridging therapy is useful in the TeleKap system, but not in direct treatment. We can conclude that MeR is an effective revascularization method in the TeleKap system and bridging treatment with IVT improves the clinical outcome. The decision to use reperfusion treatment is individual to patients with ischemic strokes.

Key words: acute ischemic stroke, aspiration, intravenous thrombolysis, large vessel occlusion, mechanical revascularization, stent retriever, TeleKap

IZHODIŠČA

Uvod

Akutna ishemična možganska kap (AIMK) zaradi zapore velike žile (ZVŽ) je povezana z visoko stopnjo obolevnosti in smrtnosti, kar še posebej velja, kadar sta zaprta vrh notranje karotidne arterije ali bazilarna arterija. Najučinkovitejše zdravljenje akutne ishemične kapi je vzpostavitev ponovnega pretoka krvi v prizadetem področju s ponovnim odprtjem zaprte arterije. Leta 1995 je raziskava NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) potrdila klinično koristnost uporabe intravenske trombolize s tkivnim aktivatorjem plazminogena (ang. tissue plasminogen activator; tPA), in to zdravilo je bilo leta 1996 potrjeno za uporabo s strani FDA (Food and Drug Administration) za zdravljenje AIMK (1). TPA se izdeluje s pomočjo tehnik rekombinantne biotehnologije – tako pridobljeni tPA se imenuje rekombinantni tPA (rtPA). Najpogosteje uporabljeni rtPA za i.v. trombolizo (IVT) je alteplaza. Izkazalo se je, da je učinkovitost zdravljenja AIMK kot posledice ZVŽ z rtPA omejena, še posebej pri bolnikih z zaporo srednje možganske arterije, kadar je strdek daljši od 8 mm (2).

Leta 2015 je pet velikih raziskav (MR CLEAN, Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Netherlands; ESCAPE, Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times; SWIFT PRIME, Solitaire With the Intention For Thrombectomy as PRIMary Endovascular treatment; EXTEND-IA, Extending the Time for Thrombolysis in

Emergency Neurological Deficits-Intra-arterial; REVASCAT, Randomized trial of Revascularization with Solitaire FR Device vs Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset) pokazalo, da je intraarterijska mehanska revaskularizacija (MeR) varna in učinkovita metoda za doseganje ugodnih kliničnih izhodov pri bolnikih z ZVŽ v povirju sprednje cirkulacije v primerjavi z medikamentozno terapijo, vključno z uporabo intravenske rtPA oziroma intravenske trombolize (IVT) (1). Navedene študije so pri bolnikih z ZVŽ v sprednji cirkulaciji močno potrdile koristnost uporabe MeR z uporabo posebnih sistemov odstranljivih žilnih opornic (ang. stent retriever), kadar se takšno zdravljenje opravi skupaj s predhodno administracijo IVT in se poseg MeR opravi znotraj šestih ur od nastopa simptomov kapi. Potrjena je bila tudi koristnost MeR za bolnike, ki niso smeli prejeti IVT, ali za določene bolnike, pri katerih je bila MeR indicirana do 12 ur po nastopu simptomov.

Leta 2017 sta randomizirani klinični raziskavi DEFUSE-3 in DAWN pokazali koristnost zdravljenja z MeR za izbrane bolnike tudi do 16 oziroma 24 ur po nastopu simptomov ishemične možganske kapi (3, 4). V obeh raziskavah so bili bolniki izbrani na osnovi ocene perfuzije možganov in infarktne jedra, ki je bila opravljena s posebno avtomatsko programsko računalniško opremo RAPID (iSchemaView). Raziskavi sta pokazali dober izhod (vrednost po modificirani Rankinovi skali 0–2) pri več kot 45 % bolnikov (3, 4).

Mreža TeleKap v Sloveniji

Mreža TeleKap je bila v Sloveniji vzpostavljena leta 2014 in deluje neprekinjeno (24/7/365). TeleKap kot veja telemedicine omogoča hitro in zanesljivo prepoznavo in zdravljenje AIMK, ne da bi bila potrebna fizična prisotnost specialista žilne nevrologije na mestu obravnave bolnika (5). Konzultacija glede ustreznega zdravljenja bolnika z AIMK poteka med lečečimi zdravniki v slovenskih splošnih bolnišnicah in specialistom žilne nevrologije, ki deluje preko sistema TeleKap in je lociran bodisi v centru TeleKap ali dela preko oddaljenega dostopa od doma (5). Tehnična oprema centra TeleKap predstavlja računalniško delovno postajo z videokamero visoke ločljivosti (Polycom® High Definition Group 700) in visokokakovosten mikrofonski sistem (Polycom RealPresence), ki omogoča dvosmerno komunikacijo. Enaka tehnična oprema se uporablja pri delu od doma. Videoobrnava se izvaja pri ločljivosti vsaj 720 p visoke ločljivosti pri 60 slikah na sekundo (5). Strežniki in programska oprema, ki se v mreži TeleKap uporabljajo, so del slovenske zdravstvene mreže »e-Zdravje«. Varnost in zaupnost podatkov sta zagotovljeni z varno povezavo preko mreže Z-NET, ki je sestavni del e-Zdravja (5). Za pregledovanje nevroradioloških slik v DICOM-formatu se uporablja ustrezna platforma (XERO® Viewer; Agfa HealthCare) (5).

Izbrani bolniki prejmejo IVT v urgentni službi bolnišnice, v katero so sprejeti, in so nadalje napoteni bodisi na enoto za možgansko kap oziroma standardno

enoto za intenzivno zdravljenje kritično bolnih bolnikov v isti bolnišnici ali pa so, če izpolnjujejo kriterije za MeR, premeščeni v center, kjer je mogoče opraviti MeR. V Sloveniji se MeR izvaja v centrih za možgansko kap obeh univerzitetnih kliničnih centrih v Ljubljani in Mariboru.

Ustrezna izbira bolnikov za zdravljenje

AIMK je urgentno nevrološko stanje in zahteva pri bolnikih takojšnje oziroma čimprejšnje ukrepanje. Pravilen izbor bolnikov je ključnega pomena za ugoden izid zdravljenja in za manjše tveganje za zaplete. Izbor bolnikov temelji na kliničnih in radioloških kriterijih. Izrazitost prizadetosti možganske kapi, ki je tipično ocenjena z lestvico NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), se lahko uporabi tudi za oceno verjetnosti ZVŽ. Zapora ZVŽ mora biti potrjena z neinvazivno slikovno diagnostično preiskavo, kot sta računalniško tomografska angiografija (CTA) ali magnetnoresonančna angiografija (MRA).

Smernice AHA/ASA (American Health Association/America Stroke Association) za akutno zdravljenje ishemične možganske kapi so bile nazadnje dopolnjene leta 2019 in navajajo, da je treba pri bolnikih z NIHSS-lestvico 6 ali več razmišljati kot o kandidatih za MeR (6). Podskupinske analize zgoraj omenjenih petih študij so pokazale, da predhodna administracija IVT pred posegom MeR ne poveča tveganja za intrakranialno krvavitev (1).

Bolniki z AIMK se lahko razvrstijo v štiri skupine zdravljenja: tisti, ki izpolnjujejo pogoje za zdravljenje z: 1) IVT, 2) MeR, 3) IVT in MeR ter 4) tiste, ki ne izpolnjujejo pogojev niti za zdravljenje z IVT niti z MeR. Pri bolnikih s slabim funkcionalnim statusom (ocena po modificirani Rankinovi skali (mRS) 3–5) je malo verjetno, da bo po MeR prišlo do pomembnega kliničnega izboljšanja (7).

Pri bolnikih z AIMK, pri katerih je od nastopa simptomov minilo več kot šest ur ali pri bolnikih z neznanim časom nastopa simptomov, se v centrih za znotrajžilno zdravljenje AIMK uporablja CT- ali MR-perfuzijsko slikanje kot metoda za določitev obsega nepovratne ishemične poškodbe možganovine ter obsega potencialno še rešljive možganovine (penumbre), kar vpliva na odločitev o zdravljenju z MeR. V praksi se je izkazalo, da je MeR- poseg za bolnika redko koristen, če je opravljen več kot osem ur po nastopu AIMK v sprednji cirkulaciji ali več kot 24 ur v zadnji cirkulaciji (7).

Zdravljenje bolnikov z AIMK z mehansko revaskularizacijo

Bolniki, ki izpolnjujejo naslednje kriterije, bi morali biti zdravljeni z MeR: 1) ocena mRS pred nastopom AIMK 0 ali 1; 2) vzročna zapora notranje karotidne arterije ali M1-segmenta srednje možganske arterije; 3) starost 18 let ali več; 4) NIHSS-ocena 6 ali več; 5) ASPECTS 6 ali več; 6) s posegom je mogoče začeti znotraj šestih ur po nastopu simptomov kapi (6) (slika 1).



Slika 1. Prikaz stanja desne notranje karotidne arterije pred uspešno mehansko revaskularizacijo in po njej

Slike digitalne subtraksijske angiografije (DSA) med posegom MeR. Počasno polnjenje desne notranje karotidne arterije (A) zaradi trombembolusa v distalnem poteku arterije, ki ga kontrastno sredstvo na proksimalnem koncu delno obliva (B, puščica). Stanje po uspešni MeR notranje karotidne arterije ter srednje možganske arterije desno s popolno revaskularizacijo brez morebitnih distalnih trombembolusov (C; antero-posteriorni posnetek, D; lateralni posnetek znotrajmožganskih arterij ter povirja zunanje karotidne arterije).

Večina operaterjev uporablja sisteme odstranjevalcev krvnega strdka s pomočjo žilne opornice (»stent retriever«) kot prvo linijo zdravljenja z MeR. Izbira sistema stent retrieverja je odvisna od premera zaprte žile in dolžine trombembolusa. Premajhen kaliber stent retriverja zmanjša možnost uspešnega oprijema in s tem odstranitve trombembolusa, prevelik kaliber pa predstavlja potencialno tveganje za poškodbo žile z nastankom iatrogene disekcije ali intraproceduralne ruptуре. Poseg MeR je mogoče opraviti preko balonskega vodilnega katetra s stent retrieverjem ali z distalnim aspiracijskim katetrom ali kombinacijo obeh (SOLUMBRA-tehnika). Vsi načini znižajo verjetnost za nastanek distalnih emboličnih dogodkov in s tem znižajo število potrebnih ponovitev poskusov rekanaliziranja za doseg uspešne revaskularizacije. Poseg MeR je mogoče opraviti tudi zgolj z distalnim aspiracijskim katetrom brez uporabe stent retrieverja, kar ima za prednost, da je poseg časovno krajši – to je t. i. tehnika ADAPT FAST (a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy).

Kadar AIMK ni posledica ZVŽ, temveč manjše distalneje veje, kamor varen dostop s stent retrieverjem ni mogoč, se lahko opravi aspiracija z manjšim aspiracijskim katetrom ali intraarterijska aplikacija rtPA superselektivno neposredno proksimalno od zapore žile. Kadar kljub več poskusom revascularizacije zapora večje arterije vztraja, se lahko pri izbranih bolnikih na mesto zapore postavi žilna opornica – takrat je običajno ZVŽ povzročena zaradi tromba na predhodno obstoječi zožitvi zaradi aterosklerotičnega plaka in ne zaradi embolusa.

Poseg MeR se lahko opravi v pogojih splošne anestezije ali zgolj sedacije bolnika. Prednost posega v splošni anesteziji je mirovanje bolnika med posegom in posledično varnejša izvedba posega. Prednost izbire zgolj sedacije bolnika pa je možnost hitrejšega začetka s posegom MeR.

Zapleti MeR

Najnevarnejši zaplet zdravljenja AIMK je simptomatska znotrajmožganska krvavitev (SZK) tako pri zdravljenju z MeR, kot tudi kadar gre za zdravljenje izključno z IVT. SZK je povezana z visoko stopnjo obolevnosti in smrtnosti. Pri zdravljenju z MeR je SZK lahko posledica rupture žile, kar se pogosto odrazi kot hitra sprememba v vitalnih znakih med posegom. SZK se lahko pojavi s časovnim zamikom 24–48 ur po posegu kot posledica reperfuzijske krvavitve. Ustreden izbor bolnikov za MeR z uporabo CT ASPECTS, CT-perfuzijskega slikanja in/ali MR-difuzijskega obteženega ali perfuzijskega slikanja pomaga prepoznati bolnike z visokim tveganjem za reperfuzijsko krvavitev in te bolnike je treba zdraviti konservativno.

Med posegom MeR se lahko pojavi vazospazem znotrajlobanjskih ali vratnih arterij. Zdravljenje vazospazma je običajno uspešno z intraarterijsko aplikacijo blokatorja kalcijevih kanalov.

Cilj raziskave

Cilj naše raziskave je bil ugotoviti, ali obstaja statistično pomembna razlika v izhodih za bolnike, zdravljene z MeR, ki so sprejeti neposredno v center za možgansko kap, in tistimi, ki so v center napoteni preko sistema TeleKapi.

METODA

Oblika raziskave in populacija

Gre za retrospektivno (observacijsko) raziskavo, kjer smo uporabili podatke iz podatkovne baze mreže TeleKap in bolnišnične baze Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL) Hipokrat.

V raziskavo je bila vključena populacija bolnikov, ki so bili v letu 2020 urgentno zdravljeni z MeR in so bili bodisi premeščeni iz oddaljene splošne bolnišnice po telekonzultaciji ali neposredno sprejeti na Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo UKCL (v nadaljevanju Center za možgansko kap – Center MK) preko Službe za urgentno nevrologijo.

Vključeni so bili bolniki z ZVŽ v sprednjem ali zadnjem obtoku.

Pri podskupini premeščenih bolnikov iz oddaljene bolnišnice je bila ob prihodu praviloma ponovljena slikovna diagnostika: pri vseh preiskava CT glave brez kontrastnega sredstva za izključitev morebitnega zapleta s krvavitvijo ali že demarkirane možganovine ter pogosto tudi preiskavi CTA aorto-cervikalna in CT-perfuzija za potrditev ZVŽ in oceno penumbre.

Dokončna odločitev za zdravljenje bolnika z MeR je bila v obeh skupinah vedno sprejeta v sodelovanju vaskularnega nevrologa Centra MK in intervencijskega nevrologa.

V raziskavi smo primerjali raven nevrološke prizadetosti (NIHSS) in funkcionalne prizadetosti (ocena po modificirani Rankinovi skali – mRS) bolnikov ob sprejemu in odpustu iz Centra MK za obe skupini.

Statistična analiza

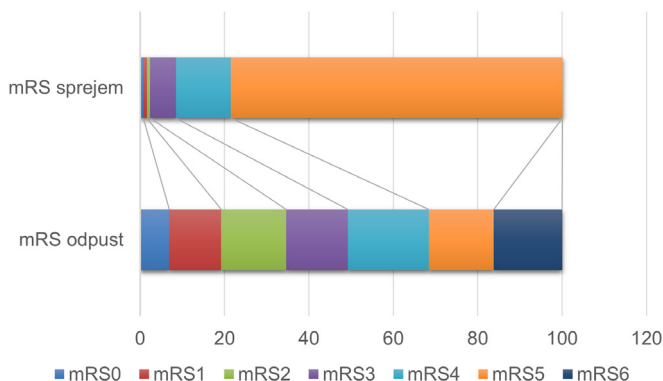
Podatki, ki so bili pridobljeni, so statistično obravnavani s statističnim paketom SPSS. Uporabljeni so naslednji statistični testi: parni t-test za odvisne podatke, Studentov T-test za neodvisne podatke, Hi-kvadrat test za atributivne, nominalne spremenljivke, linearna regresija za testiranje povezave z numerično spremenljivko in logistična regresija za povezave z atributivno, nominalno spremenljivko. Kot statistično pomembno smo šteli rezultate, kjer je vrednost p pod 0,05.

REZULTATI ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z AKUTNO ISHEMIČNO MOŽGANSKO KAPJO Z MEHANSKO REVASKULARIZACIJO V MREŽI TELEKAP V LETU 2020 V UKC LJUBLJANA

MeR in TeleKap

V kratki retrospektivi učinkov endovaskularnega zdravljenja zapore velikih možganskih arterij iz leta 2020 smo ugotovili, da sta se tako nevrološka okvara kot funkcionalno stanje bolniku po posegu pomembno izboljšala. NIHSS ob sprejemu je bil $16,23 \pm 6,37$ točke, ob odpustu $7,51 \pm 6,01$ točke ($P < 0,001$). Na sliki 2 prikazujemo paličasti diagram funkcionalnega stanja bolnikov z oceno po modificirani Rankinovi lestvici (mRS) in porazdelitev ob sprejemu ter odpustu glede na stopnjo funkcionalne prizadetosti. Analizirali smo

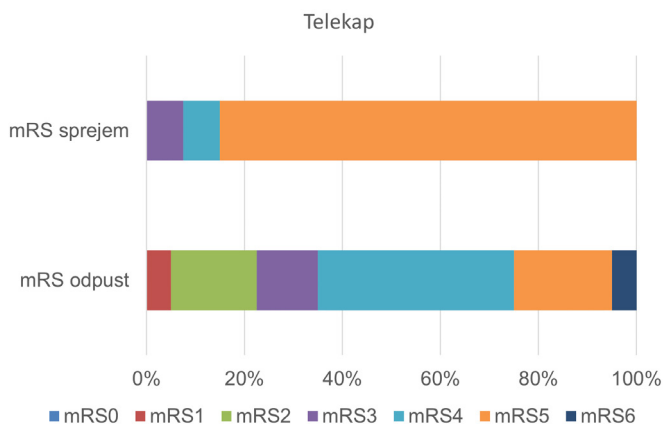
podskupini bolnikov z blažjo (mRS 0–2) in hujšo funkcionalno prizadetostjo (mRS 3–5). Ugotovili smo, da ob odpustu ni bilo bolnikov, ki bi bili ob sprejemu blago prizadeti, ob odpustu pa hudo. 2,3 % je bilo takih bolnikov, ki so bili od sprejemu in odpustu blago prizadeti. 65,4 % je bilo takih, ki so bili težje prizadeti ob sprejemu in odpustu, 32,3 % pa bolnikov, ki so bili ob sprejemu hudo funkcionalno prizadeti, ob odpustu pa le blago ($p = 0,040$).



Slika 2. Vsi sprejemi v Center MK ne glede na TeleKap ali neposredno

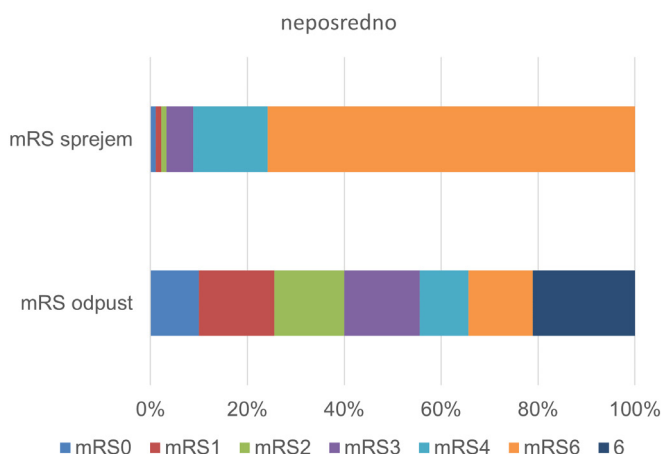
mRS – modificirana Rankinova lestvica

Na slikah 3 in 4 prikazujemo funkcionalno oškodovanost posebej za bolnike, ki so bili sprejeti preko mreže TeleKap ali neposredno v Center MK.



Slika 3. Sprejemi preko mreže TeleKap

mRS – modificirana Rankinova lestvica



Slika 4. Neposredni sprejemi

mRS – modificirana Rankinova lestvica

Zanimalo nas je, ali sta se nevrološka okvara in funkcionalno stanje razlikovala v mreži TeleKap glede na bolnike, ki so bili sprejeti v bolnišnico neposredno izven mreže.

Tabela 1. Nevrološka okvara in funkcionalno stanje bolnikov v mreži TeleKap in bolnikov2, ki so bili sprejeti v bolnišnico neposredno izven mreže TeleKap

	NIHSS _{sp.}	NIHSS _{od.}	Δ NIHSS	mRS _{0-2sp}	mRS _{0-2od}	Δ mRS ₀₋₂
TeleKap	14,9 ± 5,5	9,1 ± 5,7	5,4 ± 5,9	0 %	22,5 %	22,5 %
Neposredno	16,8 ± 6,6	6,6 ± 6,0	9,0 ± 6,9	3,3 %	40,0 %	36,7 %

NIHSS – mednarodna lestvica nevrološke oškodovanosti po možganski kapi, mRS – modificirana Rankinova lestvica, NIHSS_{sp.} – NIHSS-sprejem, NIHSS_{od.} – NIHSS-odpust, mRS_{0-2sp} – modificirana Rankinova lestvica od 0 do 2 ob sprejemu, mRS_{0-2od} – modificirana Rankinova lestvica od 0 do 2 ob odpustu.

Parni t-test je pokazal pomembno razliko med NIHSS_{sp.} in NIHSS_{od.} znotraj sistema TeleKap ($p < 0,001$), prav tako pa pri neposrednem sprejemu ($p < 0,001$). Razlika med mRS_{0-2sp} in mRS_{0-2od} je pomembna v sistemu TeleKap ($p = 0,040$), pri neposrednem sprejemu je statistična razlika mejno pomembna ($p = 0,061$).

Studentov T-test ni pokazal pomembne razlike v NIHSS_{sp.} ($p = 0,114$), temveč je bila razlika pomembna za NIHSS_{od.} ($p = 0,036$) in Δ NIHSS ($p = 0,008$) med neposrednim sprejemom ter sprejemom preko mreže TeleKap. Razlika v mRS_{0-2sp} med neposrednim sprejemom in sprejemom v sistemu TeleKap ni bila pomembna ($p = 0,332$), pomembna razlika je bila v mRS_{0-2od} ($p = 0,039$), mejno pomembna razlika pa je bila pri Δ mRS₀₋₂ ($p = 0,080$).

Posebej smo analizirali smrtnost za vse MeR, ki je bila 16,2 %. V mreži TeleKap je znašala 1,5 %, pri neposredni obravnavi z MeR pa 14,6 %. Razlika je bila statistično pomembna ($p = 0,015$).

Za proučevanje vpliva zamudnih časov smo določili čas od začetka IMK do začetka MeR ($T_{\text{IMK-MeR}}$), čas od začetka MeR do rekanalizacije ($T_{\text{MeR-rekanalizacija}}$), čas od sprejema do MeR ($T_{\text{sprejem - MeR}}$) in čas od začetka IMK do rekanalizacije ($T_{\text{IMK-rekanalizacija}}$). V tabeli 2 prikazujemo tipične zamudne čase.

Tabela 2. Zamudni časi pri zdravljenju bolnikov z MeR

	Čas (min) $\pm$ SD
$T_{\text{IMK-rekanalizacija}}$	392,4 $\pm$ 238,0
$T_{\text{IMK-MeR}}$	352,5 $\pm$ 235,8
$T_{\text{MeR-rekanalizacija}}$	39,8 $\pm$ 31,9
$T_{\text{sprejem - MeR}}$	120,6 $\pm$ 114,5

IMK – ishemična možganska kap, T – zamudni čas, MeR – mehanska revaskularizacija, $T_{\text{IMK-MeR}}$ – čas od začetka IMK do začetka MeR, $T_{\text{MeR-rekanalizacija}}$ – čas od začetka MeR do rekanalizacije, $T_{\text{sprejem - MeR}}$ – čas od sprejema do MeR in $T_{\text{IMK-rekanalizacija}}$ – čas od začetka IMK do rekanalizacije.

Zanimalo nas je, ali so se časi v sistemu TeleKap razlikovali od tistih, ki niso bili sprejeti preko sistema TeleKap.

Tabela 3. Zamudni časi v mreži TeleKap in neposredno

	Zamudni časi (min)			
	$T_{\text{IMK-rekanalizacija}}$	$T_{\text{IMK-MeR}}$	$T_{\text{MeR-rekanalizacija}}$	$T_{\text{sprejem - MeR}}$
TeleKap	458,4 $\pm$ 180,0	414,1 $\pm$ 184,5	44,3 $\pm$ 33,4	112,1 $\pm$ 80,7
Neposredno	355,1 $\pm$ 242,6	317 $\pm$ 239,6	38,1 $\pm$ 31,7	124,5 $\pm$ 127,0

T – zamudni čas, MeR – mehanska rekanalizacija.

$T_{\text{IMK-MeR}}$ in $T_{\text{IMK-rekanalizacija}}$ med neposrednim sprejemom ter sprejemom v sistemu TeleKap sta se pomembno razlikovala ($p = 0,028$ in $p = 0,019$), pomembne razlike pa ni bilo v $T_{\text{sprejem - MeR}}$ ($p = 0,576$) in $T_{\text{MeR-rekanalizacija}}$ ($p = 0,280$).

Pomembno je tudi dejstvo, da je NIHSS ob sprejemu povezan z NIHSS ob odpustu ($r = 0,433$; $p < 0,01$) in da je mRS ob sprejemu povezan z mRS ob odpustu ($r = 0,433$; $p < 0,01$). Zato smo kot odvisni spremenljivki uporabili spremembo nevrološke okvare (ΔNIHSS) in spremembo funkcionalnega stanja (ΔmRS). Opazovali smo tudi vpliv zamudnih časov na NIHSS ob sprejemu (NIHSS_{sp}) in odpustu (NIHSS_{od}). Za testiranje povezave z NIHSS smo uporabili linearno regresijo, z mRS pa logistično. Rezultate prikazujemo v tabelah.

Tabela 4. Vpliv zamudnih časov na Δ NIHSS, NIHSS_{od} in NIHSS_{sp}

	Δ NIHSS	NIHSS _{od}	NIHSS _{sp}
T_{IMK-rekanalizacija}	$r = -0,290$ $p = 0,002$	$r = -0,169$ $p = 0,080$	$r = -0,059$ $p = 0,508$
T_{IMK-MeR}	$r = -0,252$ $p = 0,008$	$r = 0,134$ $p = 0,166$	$r = -0,057$ $p = 0,524$
T_{MeR-rekanalizacija}	$r = -0,290$ $p = 0,002$	$r = 0,293$ $p = 0,002$	$r = -0,019$ $p = 0,834$
T_{sprejem - MeR}	$r = -0,145$ $p = 0,140$	$r = 0,054$ $p = 0,585$	$r = -0,109$ $p = 0,225$

NIHSS_{sp} – NIHSS-sprejem, NIHSS_{od} – NIHSS-odpust, Δ NIHSS – NIHSS-sprememba, T – zamudni čas, MeR – mehanska rekanalizacija.

Tabela 5. Vpliv zamudnih časov na Δ mRS_{0-2t}, mRS_{0-2od} in mRS_{0-2sp}

	mRS _{0-2sp}	mRS _{0-2od}	Δ mRS ₀₋₂
T_{IMK-rekanalizacija}	OR = 1,001 $p = 0,620$	OR = 0,998 $p = 0,076$	OR = 0,998 $p = 0,056$
T_{IMK-MeR}	OR = 0,974 $p = 0,041$	OR = 0,999 $p = 0,158$	OR = 1,001 $p = 0,560$
T_{MeR-rekanalizacija}	OR = 0,998 $p = 0,056$	OR = 0,974 $p = 0,005$	OR = 0,972 $p = 0,519$
T_{sprejem - MeR}	OR = 0,956 $p = 0,096$	OR = 0,999 $p = 0,501$	OR = 0,999 $p = 0,683$

mRS – modificirana Rankinova lestvica, T – zamudni čas, IMK – ishemična možganska kap, MeR – mehanska rekanalizacija

V tabeli 6 ločeno prikazujemo učinke zamudnih časov na nevrološko okvaro po NIHSS in funkcionalno stanje po mRS za skupini bolnikov, ki so bili sprejeti za MeR preko sistema TeleKap in neposredno.

Starost bolnikov ni povezana z NIHSS_{sp} ($r = 0,152$, $p = 0,084$), je pa povezana z NIHSS_{sp} ($r = 0,251$, $p = 0,008$), ne pa z Δ NIHSS ($r = -0,126$, $p = 0,190$). V sistemu TeleKap ni povezana z NIHSS_{sp} ($r = 0,034$, $p = 0,834$) ne z NIHSS_{od} ($r = 0,278$, $p = 0,091$) niti z Δ NIHSS ($r = -0,245$; $p = 0,139$). Pri neposrednem sprejemu je starost povezana z NIHSS_{od} ($r = 0,255$, $p = 0,030$), ne pa z NIHSS_{sp} ($r = 0,189$, $p = 0,073$) niti z Δ NIHSS ($r = -0,741$, $p = 0,461$). Prav tako tudi ne z Δ mRS (OR = 2,899, $p = 0,235$).

Tabela 6. Vpliv zamudnih časov na nevrološko okvaro in funkcionalno stanje

		T _{IMK-MeR}	T _{MeR-rekanalizacija}	T _{sprejem - MeR}	T _{IMK-rekanalizacija}
TeleKap	NIHSS_{sp}	$r = -0,378$ $p = 0,018$	$r = 0,014$ $p = 0,934$	$r = -0,331$ $p = 0,040$	$r = -0,38$ $p = 0,016$
	NIHSS_{od}	$r = -0,201$ $p = 0,234$	$r = -0,394$ $p = 0,016$	$r = -0,029$ $p = 0,864$	$r = -0,133$ $p = 0,433$
	ΔNIHSS	$r = -0,179$ $p = 0,289$	$r = -0,331$ $p = 0,040$	$r = -0,290$ $p = 0,082$	$r = -0,247$ $p = 0,140$
	mRS_{0-2sp}	N/A	N/A	N/A	N/A
	mRS_{0-2od}	OR = 0,999 $p = 468$	OR = 0,995 $p = 0,697$	OR = 0,998 $p = 0,704$	OR = 0,999 $p = 0,551$
	ΔmRS₀₋₂	OR = 0,999 $p = 468$	OR = 0,995 $p = 697$	OR = 0,998 $p = 704$	OR = 1,005 $p = 0,136$
Neposredno	NIHSS_{sp}	$r = 0,068$ $p = 0,525$	$r = -0,013$ $p = 0,906$	$r = -0,068$ $p = 0,531$	$r = 0,066$ $p = 0,541$
	NIHSS_{od}	$r = 0,209$ $p = 0,081$	$r = 0,200$ $p = 0,094$	$r = 0,099$ $p = 0,424$	$r = 0,226$ $p = 0,058$
	ΔNIHSS	$r = -0,220$ $p = 0,066$	$r = -0,282$ $p = 0,017$	$r = -0,137$ $p = 0,267$	$r = -0,246$ $p = 0,039$
	mRS_{0-2sp}	OR = 1,001 $p = 0,747$	OR = 0,973 $p = 0,549$	OR = 0,959 $p = 367$	OR = 1,001 $p = 0,520$
	mRS_{0-2od}	OR = 0,999 $p = 0,335$	OR = 0,957 $p = 0,003$	OR = 0,999 $p = 0,507$	OR = 0,999 $p = 0,188$
	ΔmRS₀₋₂	OR = 0,999 $p = 0,236$	OR = 0,958 $p = 0,004$	OR = 0,999 $p = 0,709$	OR = 1,000 $p = 0,814$

mRS – modificirana Rankinova lestvica, NIHSS – mednarodna lestvica nevrološke oškodovanosti, T – zamudni čas, MeR – mehanska rekanalizacija

Intravenska tromboliza in mehanska revaskularizacija

IVT v povezavi z MeR je bila opravljena v 44 primerih (33,3 %). V sistemu TeleKap je bila uporabljena v 24 primerih (60 %), pri neposredni MeR pa v 20 primerih (21,7 %). Razlika v deležu IVT je bila statistično značilna ($p > 0,001$).

Tabela 7. Nevrološka okvara in funkcionalno stanje pri MeR in kombinaciji MeR z IVT

+	NIHSS _{sp}	NIHSS _{od}	ΔNIHSS	mRS _{0-2sp}	mRS _{0-2od}	ΔmRS ₀₋₂
MeR	17,2 ± 6,6	8,2 ± 6,2	7,8 ± 7,1	2,3 %	19,2 %	16,9 %
MeR+IVT	14,3 ± 5,4	6,2 ± 5,4	7,6 ± 6,2	0 %	15,4 %	15,4 %

mRS – modificirana Rankinova lestvica, NIHSS – mednarodna lestvica nevrološke oškodovanosti, MeR – mehanska rekanalizacija, IVT – intravenska tromboliza

NIHSS_{sp} je bil pri MeR pomembno večji kot pri kombinaciji MeR + IVT ($p = 0,013$), NIHSS_{od} se med skupinama ni pomembno razlikoval ($p = 0,084$), prav tako se ni pomembno razlikoval ΔNIHSS ($p = 0,858$). mRS_{0-2sp} med skupino z IVT in brez

nje se nista pomembno razlikovala ($p = 0,289$), pomembno je bilo več mRS_{0-2od} pri MeR ($p = 0,049$) in ΔmRS_{0-2} ($p = 0,019$).

Zanimal nas je tudi učinek kombiniranega zdravljenja MeR + IVT v sistemu TeleKap in neposredno. Rezultate analize prikazujemo v spodnjih tabelah.

Tabela 8. Nevrološka okvara pri MeR in kombinaciji MeR z IVT v sistemu TeleKap ter neposredno

	NIHSS _{sp}	p	NIHSS _{od}	p	ΔNIHSS	p
TeleKap						
MeR	13,9 ± 5,7	p = 0,194	7,9 ± 5,5	p = 0,098	5,6 ± 6,6	p = 0,747
MeR + IVT	16,3 ± 5,0		11,7 ± 5,5		5,0 ± 4,8	
Neposredno						
MeR	14,7 ± 5,1	p = 0,108	3,8 ± 4,3	p = 0,029	10,2 ± 4,7	p = 0,405
MeR + IVT	17,4 ± 6,9		7,4 ± 6,2		8,6 ± 7,4	

NIHSS – mednarodna lestvica nevrološke oškodovanosti, MeR – mehanska rekanalizacija, IVT – intravenska tromboliza

Tabela 9. Funkcionalno stanje pri MeR in kombinaciji MeR z IVT pri neposrednem sprejemu

	mRS _{0-2sp}		mRS _{0-2od}		ΔmRS ₀₋₂	
TeleKap						
MeR	40,6 %	N/A	2,5 %	p = 0,048	35,0 %	p = 0,200
MeR+IVT	60,0 %		20,0 %		42,5 %	
Neposredno						
MeR	3,3 %	p = 0,470	26,7 %	p = 0,036	23,3 %	p = 0,015
MeR+IVT	0,0 %		13,3 %		13,3 %	

mRS – modificirana Rankinova lestvica, MeR – mehanska rekanalizacija, IVT – intravenska tromboliza

RAZPRAVA

Najpomembnejša najdba naše retrospektivne analize je, da se nevrološka okvara z MeR pomembno izboljša iz hude stopnje nevrološke okvare (NIHSS = 16) v blago do zmerno (NIHSS = 7). Temu je sledila tudi stopnja funkcionalne oškodovanosti, in sicer je bilo takih bolnikov, ki so preskočili iz hude v blago oškodovanost, 32 %. To je primerljivo z večjimi raziskavami z MeR, kjer je bil mRS_{0-2} od 26 % (MR RESCUE) in 32,6 % (MR CLEAN) do 71 % (EXTEND 1A) (8).

Umrljivost naših bolnikov je bila 16,2-%. V znanih raziskavah je bila umrljivost 90 dni po MeR od 33- (TREVO 2) do 9-% (SWIFT PRIME in EXTEND 1A). Torej je primerljivost v realnih razmerah naših bolnikov primerljiva s študijskimi. Zanimivo je, da je umrljivost v sistemu TeleKap le 1,5-%, kar pripisujemo dobri selekciji bolnikov in kaže, da je taka obravnava varna. Hkrati je bilo ugodnih funkcionalnih izhodov po lestvici mRS 22,5 %. Torej podatki iz mreže TeleKap kažejo, da je telemedicinska obravnava IMK učinkovita in hkrati varna. V tej

obravnavi pa seveda niso zajeti vsi bolniki z IMK, ki so bili kandidati za MeR. Podatki za nevrološko okvaro NIHSS kažejo v mreži TeleKap izboljšanje iz hude nevrološke okvare v blago do zmerno okvaro. Učinki neposredne obravnave so videti večji tako za nevrološko okvaro (NIHSS) kot za funkcionalno oškodovanost. Razlog za tak rezultat so lahko zamudni časi, ki so znatno večji v sistemu TeleKap. Izjema je čas od sprejema v terciarni center do začetka MeR, ki je v sistemu TeleKap krajši. To dejstvo pripisujemo načinu obravnave v TeleKapi, ki omogoča najavo bolnika in predhodno pričakovano organiziranje vseh postopkov v zvezi z MeR. Sicer so zamudni časi tako pri neposredni obravnavi kot sistemu TeleKap še vedno dolgi. Pri neposredni obravnavi je verjetno razlog za to trenutna organizacija intervencijske neuroradiologije, kjer se lahko pojavi hkratna obravnava več kandidatov in je treba določiti prioritete. V sistemu TeleKap pa take čase pripisujemo transportu v Center MK in predhodni obravnavi v mrežni bolnišnici. Torej obstajajo organizacijske možnosti za izboljšanje teh zamudnih časov.

V naši retrospektivni analizi smo ugotavljali morebitno povezavo zamudnih časov z nevrološko okvaro in funkcionalno oškodovanostjo. Povezave so sicer šibke, vendar nekatere izmed njih statistično značilne. Neločena analiza je pokazala negativno povezavo z zamudnimi časi in spremembo NIHSS, medtem ko nismo ugotovili povezave s spremembo funkcijske oškodovanosti. Prav tako ni pomembne povezave z blago funkcionalno oškodovanostjo ob odpustu z izjemo časa izvajanja MeR. Ta povezava pa je šibka. Torej lahko ugotovimo, da zamudni časi ne vplivajo pomembno na funkcionalni izhod bolnikov, ki so zdravljeni z MeR. Ta ugotovitev predstavlja delno presenečanje, ker je učinek trombolize oz. revaskularizacije odvisen od časa. Zato lahko možnost, da se izhodi po MeR še izboljšajo, izkoristimo z boljšim prepoznavanjem možganske kapi pri laikih, transportom in samo izvedbo MeR.

Posebej smo analizirali zamudne čase v sistemu TeleKap in neposredni oskrbi. Ugotovili smo, da obravnava ne vpliva na funkcionalni izhod, prav tako ni močnejše povezave z nevrološko okvaro. Kaže se možnost negativne povezave z nevrološko okvaro tako na začetku kot na koncu obravnave. Verjetno je tak rezultat posledica hitrejših odločitev pri obravnavi bolnikov z večjo stopnjo nevrološke okvare. Podobne trende smo ugotovili pri neposredni obravnavi.

Analiza podatkov je zajela bolnike, ki so bili zdravljeni s premostitveno IVT pred MeR. Rezultati pri obeh načinih zdravljenja kažejo pomembno izboljšanje tako nevrološke okvare kot funkcionalne oškodovanosti, kar je v skladu s trenutnimi koncepti in ugotovitvami. Pri primerjalni analizi v okviru sistema TeleKap nismo ugotovili pomembnih razlik med premostitvenim zdravljenjem in zdravljenjem le z MeR, čeprav se nakazuje boljši izhod pri uporabi slednjega. Ta razlika pa je bila očitna pri neposredni obravnavi. Zato je pri neposredni obravnavi pomembna odločitev za premostitveno zdravljenje pri posameznem bolniku. Sedanji koncepti glede MeR zagovarjajo tako potenciacijo MeR kot tudi zmanjšanje učinka s predhodno IVT (9, 10). »Mehčanje« tromba in liza embolusov v distalnih predelih možganskih arterij sta najpomembnejša

razloga, ki podpirata predhodno IVT za povečanje učinka MeR. Fragmentacija tromba in organiziranje strdka zaradi zakasnitve ob IVT sta pomembna razloga za opustitev IVT pred MeR. Analizirali so deleže popolnih (TICI 3) in uspešnih (TICI 2B) reperfuzij. Raziskave so pokazale, da je popolna reperfuzija povezana z boljšim izhodom kot zmerno učinkovita reperfuzija. Nedvomno IVT lahko razgradi male trombe in omogoči popolno, ne le delno uspešno reperfuzijo. V skladu s predvidevanji pa niso zaznali razlike v deležu popolnih reperfuzij (TICI 3) med MeR in IVT + MeR. Če so primerjali deleže uspešnih reperfuzij pri MeR in bolnikih z IVT + MeR, so opazili nepomemben trend uspešnih reperfuzij pri MeR. Nedvomno ni dokončnega odgovora, kdaj opraviti premostitveno IVT + MeR ali le MeR. Za zdaj je odločitev prepuščena izkušnjam posameznikov ob posameznem kliničnem primeru, kar podpirajo tudi najnovejše evropske smernice za intravensko trombolizo pri AIMK (11).

SKLEP

V nacionalni mreži TeleKap je reperfuzijsko zdravljenje z MeR učinkovito in varno, kljub dolgim zamudnim časom. To nakazuje možnost dodatnega izboljšanja z uporabo MeR pri bolnikih z IMK. Premostitveno zdravljenje z uporabo MeR in IVT lahko dodatno izboljša izhod v sistemu TeleKap v primerjavi s samo MeR.

LITERATURA

1. Mokin M, Levy EI. *Acute Ischemic Stroke: Large Vessel Occlusion*. In: Rangel-Castilla L, Nakaji P, Siddiqui AH, et al., eds. *Decision Making In Neurovascular Disease*. New York: Thieme Medical Publishers; 2018. p. 8–13.
2. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. *The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length*. *Stroke*. 2011; 42: 1775–7.
3. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. *Trombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging*. *N Engl J Med*. 2018; 378: 708–18.
4. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. *Trombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct*. *N Engl J Med*. 2018; 378: 11–21.
5. Zupan M, Zaletel M, Žvan B. *Enhancement of Intravenous Thrombolysis by Nationwide Telestroke Care in Slovenia: A Model of Care for Middle-Income Countries*. *Telemed J E Health*. 2020 Apr; 26 (4): 462–7.
6. *American Heart Association/American Stroke Association Guideline. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke*. *Stroke*. 2018; 49: 46–99.
7. Anderson T. *Acute stroke: Mechanical Thrombectomy*. In: Murphy K, Robertson F, eds. *Interventional Neuroradiology*. London: Springer-Verlag; 2014. p. 201–19.
8. Balami JS, Sutherland BA, Edmunds LD, et al. *A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of endovascular thrombectomy compared with best medical treatment for acute ischemic stroke*. *Int J Stroke*. 2015 Dec; 10 (8): 1168–78.
9. Desilles JP, Loyau S, Syvannarath V, et al. *Alteplase reduces downstream microvascular thrombosis and improves the benefit of large artery recanalization in stroke*. *Stroke*. 2015; 46 (11): 3241–8.

10. Kaesmacher J, Boeckh-Behrens T, Simon S, et. al. Risk of thrombus fragmentation during endovascular stroke treatment. *AJNR Am JNeuroradiol*. 2017 May; 38 (5): 991–8.
11. Berge E, Whiteley W, Audeberet H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke [internet]. *European Stroke Journal*. 2021; 0 (0): 1–62. [citirano 30. avgust 2021] Dosegljivo na: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2396987321989865>



OBRAVNAVA BOLNIKOV Z ISHEMIČNO MOŽGANSKO KAPJO, KI SO KANDIDATI ZA MEHANSKO REVASKULARIZACIJO, V MREŽI TELEKAP

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE WHO ARE CANDIDATES FOR MECHANICAL REVASCULARIZATION IN THE TELEKAP NETWORK

Marija Šoštarich Podlesnik

POVZETEK

Akutna možganska kap (AIMK) je resno in življenje ogrožajoče stanje, še posebej kadar je vzrok v zapori velikih arterij. Razpoložljivi sta dve vrsti časovno pogojenega zdravljenja, in sicer zdravljenje z intravensko alteplazo in/ali znotrajžilno mehanično odstranitvijo strdka. Uspeh je pri obeh načinih zdravljenja pomembno pogojen s hitrim transportom, diagnozo in izborom načina zdravljenja, ki omogoča čim hitrejšo perfuzijo v področju zaprte velike arterije možganov. Opisani pristop k bolniku z AIMK zahteva dobro organiziran transportni model, ki pa je močno odvisen od lokalnih geografskih značilnosti, učinkovitosti in razpoložljivosti diagnostike ter možnosti izbora terapije v bolnišnici, kamor bolnik gravitira lokalno geografsko. Obravnava bolnika preko sistema TeleKap ob potrditvi zapore velike arterije in postavitvi indikacije za nadaljnje zdravljenje s postopkom mehanske rekanalizacije (MeR) omogoča perfuzijsko znotrajžilno zdravljenje AIMK v celovitem (terciarnem) centru.

Ključne besede: ishemična možganska kap, mehanska revaskularizacija, TeleKap, velika arterija, zapora

SUMMARY

Acute ischemic stroke is a severe and life-threatening condition, especially when caused by occlusion of a major vessel. Two highly time-dependent treatments are now available for patients with acute stroke: intravenous alteplase and endovascular therapy with mechanical clot removal (mechanical revascularization, MeR). Both are critical for rapid reperfusion. Efficiency depends on rapid patient transfer, diagnosis and treatment. Various transport models are currently in use, but these are highly dependent on local geography and hospital efficiency, particularly the availability of radiological interventional therapies. With the TeleKap network, patients can be rapidly transported and treated at Comprehensive Stroke Center when endovascular treatment is indicated.

Key words: acute ischemic stroke, large artery, mechanical recanalization, occlusion, TeleKap

UVOD

Akutna ishemična možganska kap (AIMK) z zaporo velike arterije je resna bolezen s posledično invalidnostjo, ki je lahko tudi smrtna in ki lahko pomembno onemogoča življenja posameznikov. Na voljo sta dve vrsti zdravljenja, intravenska alteplaza in znotrajžilno zdravljenje z možnostjo mehanske odstranitve strdka iz velikih arterij. Zdravljenje je močno časovno pogojeno, zato je nasprotno naravni potek bolezni slab. Pomembno je, da se čim bolj izognemo zamudam zdravljenja in tudi neselektivni izbiri bolnikov. Izhodi zdravljenja so povezani predvsem s kakovostjo reperfuzije. Načini, tehnike zdravljenja so se že in se še naprej izpopolnjujejo, kar je namenjeno predvsem hitrejši in boljši reperfuziji. Trenutno so izzivi usmerjeni predvsem v standardizacijo, posplošitev ter poenostavitev postopkov naprednih slikanj, ki so potrebna v protokolih obravnave teh bolnikov. Še posebej je to pomembno za bolnike, ki ne izpolnjujejo vseh priporočil pri izboru zdravljenja ter potrebujejo optimalni pristop pri morebitnih premestitvah v večje centre (Comprehensive Vascular Center, v slovenskem prostoru sta to terciarna centra UKC Ljubljana in UKC Maribor). Iz nevrološke urgence Splošne bolnišnice Celje so bolniki lahko napoteni v oba terciarna centra, kjer je možno nadaljevanje zdravljenja z znotrajžilnimi posegi oziroma posegi mehanskega odstranjevanja strdka iz velikih arterij v možganih.

OBRAVNAVA AIMK

Pomembnost slikovnih preiskav pri sumu na AIMK

Slikovne preiskave so pri obravnavi AIMK ključnega pomena, najprej potrdijo diagnozo in pomenijo vodilo za izbiro zdravljenja ali uporabo intravenskega tkivnega plazminogen aktivatorja (alteplaze) (intravenska tromboliza – IVT) in/ali znotrajžilnega zdravljenja (endovaskularna terapija – EVT). Pri obeh vrstah zdravljenja gre za z dokazi podprti zdravljenji AIMK (1). Za vsakih 30 minut zamude se zmanjša možnost dobrega funkcionalnega izhoda za 8–14 % (2).

Ključna urgentna vprašanja pri bolniku z AIMK

- 1) Ali je bolnik kandidat za IVT?
- 2) Ali je bolnik kandidat za EVT?

Vprašanja, na katera mora odgovoriti »nevroimaging« (nujno potrebno slikanje možganov):

- 1) Ali so na sliki znaki znotrajmožganske krvavitve ali hemoragične okvare?
- 2) Ali so na sliki znaki zapore možganske arterije, in če so, kje je lokacija zapore?
- 3) Kakšno je razmerje med tveganjem/koristjo, če zdravimo bolnika?

Prvo in tretje vprašanje sta pomembni za odgovor, ali zdraviti z IVT, vsa tri vprašanja pa so pomembna za odločitev glede EVT.

Ali so na sliki znaki znotrajmožganske krvavitve oziroma hemoragične okvare?

Nativni CT glave (kompjuterska tomografija glave) omogoča pregled in odločitev, ali gre za hemoragično ali ishemično MK. Nekateri diagnostični centri se primarno odločajo za MRI glave (magnetnoresonančno slikanje). CT-slikanje je veliko širše uporabljana modalnost slikanja ob AIMK, saj je hitro, širše dostopno s sprejemljivo stopnjo radiacijskega sevanja 3 mSv.

Uporaba nativnega CT glave omogoča oceno ishemične okvare, ki se kaže kot hipodenzno področje. Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) se uporablja za kvantificirano oceno obsežnosti ishemične okvare v povirju srednjih možganskih arterij (ACM). Nižja ocena ASPECTS nakazuje prizadetost večjega področja ACM in zato večje tveganje za komplikacije IVT/EVT (ZMK ter slabši izhod). Po drugi strani lahko imajo korist EVT tudi bolniki z ASPECTS ≥ 6 (3).

Ali so na CTA znaki zapore možganske arterije, in če so, kje je lokacija zapore?

Vidna zapora možganske arterije dokazuje AIMK, lokacija zapore pa vpliva na izbor zdravljenja. Zapore velikih arterij v možganih (intrakranialni del notranje karotidne arterije in M1 zapore srednjih možganskih arterij – ACM) imajo pomembno zmanjšano možnost rekanalizacije, če jih zdravimo samo z IVT v primerjavi z zdravljenjem z IVT in/ali z EVT. Distalne zapore velikih arterij imajo veliko večjo verjetnost rekanalizacije z IVT, vendar se EVT vedno pogosteje izvaja tudi v teh primerih, seveda s pomočjo natančnega prikaza lokacije strdka, ki določa, ali bo ta tehnično dostopen EVT ali ne.

Za prikaz lokacije strdka uporabljamo multifazno CTA (kompjutersko tomografsko angiografijo). CTA z uporabo jodnega kontrastnega sredstva omogoča prikaz aortocervikalnega in intrakranialnega dela žilja. Zagotavlja natančen in zanesljiv prikaz zapore velikih arterij (4). Protokol slikanja z nativnim CT, CTA ekstra in intrakranialnega žilja ter CT-perfuzijo izpostavi bolnike skupnemu sevanju 12–16 mSv (5), kar je sprejemljivo. Pri bolnikih, ki so alergični na jodni kontrast, se lahko izvaja MRA (magnetno resonančna angiografija) TOF (time-of-flight), kar omogoča dober prikaz predvsem intrakranialnega žilja.

MCTA lahko omogoči tudi prikaz kolateralnega pretoka in prisotnost dobrih kolateral je neodvisni napovedni dejavnik boljšega izhoda zdravljenja z alteplazo (IVT) (6), prav tako pa imajo bolniki z dobrimi kolateralami boljši izhod tudi po EVT (7).

CTP (CT-perfuzija) omogoča kvantifikacijo ishemičnega jedra (CBV – cerebral blood volume je v jedru infarkta znižan) in penumbre, kjer je CBV ohranjen. CTP-mape so bile za oceno infarktnega jedra uporabljene v številnih pomembnih EVT-študijah (8), kjer so bili bolniki z velikimi volumni infarkta izključeni. CTP je tehnično pogosto (v vsaj 30 % primerov) nezanesljiva preiskava (9). CTP s kvantifikacijo infarktnega jedra in penumbre ni bila standardizirana niti ne validirana preiskava, zato je možna velika variabilnost med različnimi centri.

Analiza podskupine v raziskavi MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in The Netherlands) je pokazala, da CTP ni prinesla pomembne dodatne vrednosti pri odločanju glede terapije (9).

Za bolnike, ki so obravnavani ob AIMK znotraj šesturnega časovnega okna, se zdi, da za odločitev glede terapije CTP ni nujno potrebna preiskava. **Trenutno veljavne smernice priporočajo CTP pri bolnikih z neznanim časom nastanka simptomov AIMK ali pri tistih, kjer je simptomatika nastala pred več kot šestimi urami.** V dveh EVT-raziskavah, DAWN (Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo) in DEFUSE-3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3), so infarktno jedro ocenjevali z DWI ali s CTP (10, 11). Vključeni pa so bili le bolniki z majhnimi volumni infarktov. Vključitvene kriterije za ti raziskavi so nato »prevedli« v priporočila oziroma smernice, ki lahko predstavljajo prevelike omejitve pri izboru zdravljenja, zlasti pri bolnikih z AIMK ob prebujanju.

Kaj pomeni tehtanje tveganje/korist za bolnika z AIMK pri odločanju glede zdravljenja?

Bolnika zdravimo, če potencialna korist pretehta morebitna tveganja. IVT je standardna terapija AIMK z zaporo velikih arterij ali brez nje. Njena korist je v terapevtskem časovnem oknu 4,5 ure po začetku simptomov (12). Stopnje rekanalizacije so odvisne od mesta zapore in značilnosti trombusa (strdka). Največje tveganje ob IVT je razvoj intrakranialne krvavitve, kar je odvisno od več potencialnih dejavnikov, ki predstavljajo že znana tveganja (podaljšano trajanje ishemiije, stopnja že prisotnih zgodnjih znakov ishemične okvare, klinična obsežnost IMK in druga). Precej številne relativne in absolutne kontraindikacije za IVT (laboratorijske vrednosti, antikoagulantna terapija, koagulopatije, nedavni kirurški posegi in drugi) lahko pomembno vplivajo na sorazmerno nizek delež bolnikov z AIMK, pri katerih je IVT indicirana (1).

Posodobljene ESO-smernice zdravljenja z IVT pri bolnikih z AIMK (European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke 2021)

Ob obravnavi bolnikov z AIMK v Urgentni nevrološki ambulanti (UNA) v Splošni bolnišnici Celje (SBC) moramo upoštevati vse veljavne mednarodne smernice. IVT je edino odobreno sistemsko reperfuzijsko zdravljenje bolnikov z AIMK. ESO-smernice omogočajo z dokazi podprte odločitve glede uporabe IVT pri AIMK. Razvite so bile na osnovi standardnih operativnih procesov (SOP), nato pa z metodologijo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) uvrščene v klinično prakso. Delovna skupina je izpostavila ključna/relevantna klinična vprašanja in na osnovi sistematičnih ocen ter metaanaliz iz literature izdelala posodobljene ocene kakovosti dokazov in napisala priporočila (13).

Pomembnejše posodobljene ESO-smernice (2021), ki vključujejo zdravljenje z IVT in EVT pri bolnikih z AIMK in zaporo velikih arterij ali brez nje

- Zdravljenje z IVT (alteplaza) pri bolnikih s simptomi AIMK, ki trajajo manj kot 4,5 ure, ima visoko stopnjo podpore dokazov in močna priporočila.
- Zdravljenje z IVT (alteplaza) med 4,5 in 9 ur po znanem začetku simptomov AIMK z opravljenim nativnim CT glave, brez opravljene napredne slikovne diagnostike (CT/MRI »jedro infarkta/perfuzijsko neujemanje – mismatch«), ni priporočeno z zmerno stopnjo podpore dokazov in močnimi priporočili.
- Zdravljenje z IVT (alteplaza) 4,5–9 ur po znanem začetku simptomov AIMK, z opravljenim naprednim slikanjem CT/MRI »jedro/perfuzijsko neujemanje« ter pri bolniku, kjer poseg mehanske rekanalizacije ni indiciran oziroma ni predviden, ima nizko stopnjo podpore dokazov in močno priporočilo, da se IVT izvede. Upoštevati je treba dodatna pravila: volumen infarktnega jedra < 70 ml in kritično razmerje volumna hipoperfuzije/ jedro infarkta > 1,2 ter volumen neujemanja > 10 ml. Člani skupine se pri enakem bolniku, ki je bil pripeljan v center, kjer je na voljo EVT, niso mogli odločiti, ali naj prejme pred MeR IVT ali ne. Če je bil enak bolnik pripeljan v primarni center, kjer ni na voljo EVT, se je ista skupina strokovnjakov opredelila v prid IVT (alteplaza) pred EVT.
- IVT pri AIMK ob zbujanju iz spanja (wake-up stroke) ali ob neznanem začetku simptomov AIMK, ki so bili nazadnje videni brez simptomatike AIMK pred več kot 4,5 ure, ki imajo neujemanje MRI DWI-FLAIR, pri katerih MeR ni indicirana ali ni planirana, se IVT priporoča (visoka kakovost dokazov in močna priporočila).
- IVT pri AIMK ob zbujanju iz spanja (wake-up stroke), ki imajo CT ali MRI »jedro infarkta/perfuzijsko neujemanje« znotraj 9 ur spanja in pri katerih MeR ni indicirana ali ni planirana, se priporoča IVT (zmerna kakovost dokazov in močna priporočila). Upoštevati je treba dodatna pravila: volumen infarktnega

jedra < 70 ml in kritično razmerje volumna hipoperfuzije/ jedro infarkta > 1,2 ter volumen neujemanja > 10 ml. Člani skupine so pri enakem bolniku, ki je bil pripeljan v center, kjer je na voljo EVT, ali v primarni center, kjer ni na voljo EVT, enotno menili, da se opravi IVT pred EVT (13).

ORGANIZACIJA OBRAVNAVE BOLNIKOV Z AIMK V SB CELJE

EVT predstavlja revolucijo v zdravljenju AIMK oziroma ob ustrezni izbiri bolnikov lahko močno izboljša njihov končni izhod. Večina razvitega sveta oziroma njihovih zdravstvenih sistemov (npr. v Severni Ameriki in Evropi) je organiziranih tako, da so ekipe in ustrezna oprema za EVT v centraliziranih, večjih terciarnih centrih. Razpoložljivost tovrstne obravnave je zato okrnjena oziroma zahteva transport bolnikov v te centre. Bolniki z zaporo velikih arterij potrebujejo v primarnem centru hitro diagnostiko in prepoznavo indikacije za EVT, nato pa hiter medbolnišnični (sekundarni) transport, kjer se lahko pojavljajo zamude in posledično slabši izhod (14). Hitro zdravljenje z IVT (alteplaza) je pomembno učinkovito, zato teh bolnikov ni strokovno upravičeno vsesplošno transportirati mimo primarnih centrov v terciarne ustanove.

V naši bolnišnici (SB Celje) je na voljo urgentna nevrološka obravnava 24/7/365, zato bolnike iz širše celjske, šaleške, savinjske in zasavske regije obravnavamo najprej v primarnem centru.

Predvsem je pomembno, da bolnike obravnavamo po strokovnih smernicah in priporočilih, ki sem jih izpostavila v celotni predhodni vsebini prispevka.

Bolnike klinično (lestvica NIHSS za oceno nevrološke klinične prizadetosti – National Institutes of Health Stroke Scale, mRS – modificirana Rankinova lestvica funkcionalnega stanja in GCS – Glasgowska lestvica motnje zavesti), anamnestično, laboratorijsko in slikovno obravnavamo, na osnovi vseh preiskav pa se odločamo za IVT in/ali tudi morebitno nadaljevanje z EVT.

Preko sistema TeleKap v UKC Ljubljana in preko predstavitve bolnika konzultantu (vaskularnemu nevrologu) se odločamo tudi o morebitnem nadaljevalnem zdravljenju z EVT. V Ljubljani se na osnovi vseh izvidov v sodelovanju konzultanta – vaskularnega nevrologa in interventnega nevroradiologa odločijo za poseg EVT oziroma MeR ali proti njemu. V SB Celje tako poteka obravnava bolnika z AIMK po modelu »drip and ship« oziroma bolnik lahko prejme IVT (»drip«), nato pa ob indikaciji po EVT potrebuje sekundarni transport (»ship«) v terciarni center (»mothership«) v spremstvu zdravnika.

Več različnih študij je bilo namenjenih kompleksnemu problemu ustreznega/hitrega/optimalnega transporta teh bolnikov. Na voljo ni uniformnega modela, ki bi bil idealen za vse, vpletenih je veliko dejavnikov, ki pomembno vplivajo na idealni pristop. Zelo pomembna je učinkovitost primarnega centra s hitrimi

časi »door to needle« (»čas od vrat do igle«) in časom »door-in-door-out« (»čas od vstopa skozi vrata bolnice do izstopa skozi vrata«). Še vedno je model »drip and ship« najbolj vsesplošno uporaben in tudi dovolj učinkovit. Novo dimenzijo obravnave predstavlja obravnava teh bolnikov v Mobile Stroke Unit (MSU), kjer imajo že v posebej opremljenem avtomobilu zagotovljeno CT-diagnostiko in se zato lahko odločijo o IVT, bolnika pa za morebitno EVT transportirajo direktno v terciarni center (15).

PRIHODNOST IN MOŽNE SPREMEMBE V OBRAVNAVI AIMK

- Za integracijo EVT v klinično prakso bodo potrebne spremembe.
- Učinkovitost in preprostost uporabe tenecteplase nad alteplazo bo predvidoma lahko povečala uporabo metode »drip and ship«, še posebej v manjših geografskih področjih, ki niso močno oddaljena od endovaskularnih »mothership« centrov.
- Z uporabo potencialno učinkovitih nevroprotektivnih zdravil se bo verjetno povečalo transportiranje bolnikov z AIMK direktno v centre, kjer je na voljo EVT.
- Za bolnike, ki imajo simptomatiko AIMK več kot 4,5 ure, bo indicirana obravnava v centrih z razpoložljivo ustrezno napredno slikovno diagnostiko, ki bo omogočila odločitve glede zdravljenja z IVT (alteplazo) v »pozmem« časovnem oknu.
- V prihodnosti si bomo zastavljali vprašanje: »Kateri bolniki naj ne bodo zdravljeni?«
- Največji izziv trenutno niso protokoli slikanj ali tehnike zdravljenja, ampak dileme na področju organizacije obravnave AIMK, in sicer: »Kako pravega bolnika čim prej spraviti do prave bolnišnice/centra?«

LITERATURA

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 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. *Stroke* 2018; 49: e46–110.
2. Menon BK, Almekhlafi MA, Pereira VM, et al. Optimal workflow and process-based performance measures for endovascular therapy in acute ischemic stroke: analysis of the Solitaire FR thrombectomy for acute revascularization study. *Stroke* 2014; 45: 2024–9.
3. Roman LS, Menon BK, Blasco J, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018; 17: 895–904.
4. Young JY, Schaefer PW. Acute ischemic stroke imaging: a practical approach for diagnosis and triage. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016; 32: 19–33.
5. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, et al. Multiphase CT angiography: a new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke. *Radiology* 2015; 275: 510–20.

6. Fanou EM, Knight J, Aviv RI, et al. Effect of collaterals on clinical presentation, baseline imaging, complications, and outcome in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 2285–91.
7. Tan BY, Wan-Yee K, Paliwal P, et al. Good intracranial collaterals trump poor ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) for intravenous thrombolysis in anterior circulation acute ischemic stroke. *Stroke* 2016; 47: 2292–8.
8. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–18.
9. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intrarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20.
10. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378: 708–18.
11. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11–21.
12. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, et al. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischemic stroke. *Lancet* 2018; 392: 1247–56.
13. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021; 6(1): I–LXII. Article reuse guidelines: [sagepub.com/journals-permissions](https://www.sagepub.com/journals-permissions) DOI: 10.1177/239698732198986.
14. Ospel JM, Holodinsky JK, Mayank G. Management of Acute Ischemic Stroke Due to Large-Vessel Occlusion. *JACC Focus Seminar. Journal of the American College of Cardiology*. 2020; Vol 75, No.15.
15. Calderon VJ, Kasturiarachi BM, Lin E, et al. Review of the mobile stroke unit experience worldwide. *Interv Neurol* 2018; 7: 347–58.



SUMMARY

Telemedicine in Stroke

In 2017-2018 we investigated the diffusion of Telemedicine/Telestroke in Italian stroke networks. This was done with an online questionnaire to assess: type of stroke care setting, volume of thrombolysis- thrombectomy per year per site, access to stroke care between different hospitals, the presence of imaging sharing protocols within the network or patients' dispatchment screening; type of network solutions. Our findings demonstrated, at least a significant perceived gap, between hospitals' standard care, even in the same network (1). The use of Telemedicine was larger than expected (around 50% of those interviewed), but mostly with non-professional devices or non-medical equipment. These findings also suggested that adequate access to equipment may optimize the work of physicians and help access to stroke treatment as prescribed by evidence-based statements.

Health care authorities' policies

The definition of Telestroke, or any similar Italian neologisms such as Teleictus, is not included in any official governmental act. The Italian authorities refer to any telehealth related activity as "telemedicine" (*telemedicina*). The Italian Ministry of Health ("MoH") issued specific guidelines which, although not binding, provide useful indications on how telemedicine services should be performed in Italy (Linee Guida Ministeriali). The MoH Guidelines substantially reflect the definition of telemedicine provided by the WHO, i.e., the delivery of healthcare services using ICT for the exchange of information, in situations where patients and providers (or two or more providers) are separated by distance.

Ministerial Decree of 2 March 2016 established the National Centre for Telemedicine (*Centro nazionale per la telemedicina e le nuove tecnologie assistenziali*) within the Italian National Health Institute (*Istituto Superiore di Sanità*) ("ISS"), to promote and coordinate research on telehealth. No specific national laws regulate telehealth in Italy. General Italian laws and regulations pertaining to healthcare services apply to telemedicine and thereby Telestroke use. All rules and principles applicable to traditional healthcare services also apply to telehealth services to the appropriate extent. In this sense, the MoH Guidelines clarify that Article 8 of Italian Legislative Decree 502/1992 which establishes the obligation to obtain an authorization to provide healthcare services, also applies to telemedicine. However, it must be noted that the MoH Guidelines do not consider telehealth services as a substitute for traditional healthcare services, but rather as an additional tool to enhance the efficacy

and efficiency of the Italian National Health System. Please note that specific regulations/guidelines may be issued locally at the regional level.

COVID-19 effects

The spread of COVID-19 led to a more intensive use of Telemedicine services to comply with the movement restrictions imposed by the Italian government. The Italian Medicines Agency ("AIFA") adopted several measures to cope with the COVID-19 pandemic, including the remote performance of certain activities by home care and third-party providers in the context of clinical trials. Moreover, the ISS issued specific guidelines for the provision of telehealth services during the COVID-19 pandemic. Many clinicians implemented Teleneurology tools to overcome COVID-19 barriers (2-4). There are no specific laws governing the processing of personal data in the context of telehealth services and Telestroke. However, the processing operations of personal data carried out in this context falls within the regulatory framework of the EU General Data Protection Regulation 2016/679 ("GDPR"), Legislative Decree 196/2003 (the "Italian Privacy Code"), and the decisions and guidelines issued by the Italian Data Protection Authority and other authorities having jurisdiction in the subject matter (jointly referred to as "Privacy Laws"). The availability of continental guidelines, position papers and recommendations enhanced and supported the transition from the traditional network to Telestroke (5-8).

Italian Telestroke networks

To the best of our knowledge, 4 Telestroke networks are operating in Italy. In the north, the western metropolitan network area of Milan, based in Legnano General Hospital; the central Po River valley network of Reggio Emilia General Hospital; the southern Umbrian network based in san Giovanni Battista Hospital of Foligno; and the eastern Roman metropolitan area network based in Policlinico Umberto I (see map).

The Telestroke network in the western Milan urban area consists of three hospitals (1 Hub: Legnano Hospital with 2 close spoke centres: Magenta and Abbiategrasso) in the north of Italy (Lombardia) near to Milan. The Hub and Spoke centres are almost 30 kilometres apart, but to transfer a patient in emergency condition 90 to 120 minutes are required due to traffic and the variable availability of emergency transport. The system consists of two mobile stations in the emergency room of our two spokes hospital (Magenta and Abbiategrasso) connected through a secured wired network to a Hub Centre, where a fixed dock station in the neurological department is accessible by a vascular neurologist 24 hours/7 days. The first Telethrombolysis was done in 2018 and more data was presented at the ESOC conference by Nuzzaco et AL in 2019 (9).

Reggio Emilia is a medium size town situated in Northern Italy, in the heart of the so-called “Italian Food Valley”, in the middle of the Emilia Romagna region. It is located 60 km from Bologna, 150 km from Milan and 450 km from Rome. Its territorial extension is 231 sq. km, and it has a linear orography with a large flat area but covering mountainous Appennino areas to the south. The local health care agency defined a Telestroke program: this telecooperation program aims to create an audio-visual connection between the two most peripheral hospitals (Castelnovo ne ‘Monti and Guastalla) and the Neurology-Stroke Unit, for the correct and timely selection of cases of ischemic stroke to undergo thrombolysis and centralize at the general hospital of Reggio Emilia (10).

The Umbria network is our own Telestroke network based in southern Umbria and covering the mountain area of the Appennini (Norcia), central Umbria valley (Spoleto) and internal hills of Orvieto municipality. The distance from the hub and the farthest spoke is more than 100km. The first tele thrombolysis was successfully performed in February 2017, from then on, a treatment per month has been guaranteed to potential candidates. A large number of patients are evaluated for Teleneurology purposes (11).

The last network we report is based in the Latium Region, a large Italian region around Rome, which is divided into 4 areas for acute stroke management. The Stroke Unit (SU) of University Hospital Policlinico Umberto I serves as the Hub reference for the northeast district of Latium region. Since 2016, 2 hospitals (Tivoli and Palestrina) have been connected with this SU through the Telemedicine system (video teleconference and DICOM image transfer – figure 1) (see Map). Data on the first two-years’ experience of Latium Telestroke were presented in the ESOC conference (12).

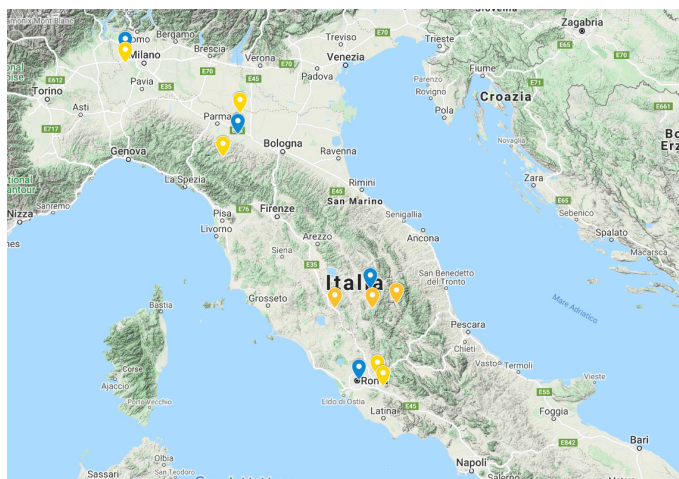


Figure 1. From north to south the network of western Milan, Reggio Emilia, Foligno and eastern Rome

REFERENCES

1. Bernetti L, Nuzzaco G, Muscia F, Gamboni A, Zedde M, Eusebi P, Zampolini M, Corea F. Stroke networks and telemedicine: An Italian national survey. *Neurol Int.* 2018 Apr 4;10(1):7599. doi: 10.4081/ni.2018.7599. PMID: 29844893; PMCID: PMC5937223.
2. Zedde M, Pezzella FR, Paciaroni M, Corea F, Reale N, Toni D, Caso V. Stroke care in Italy: An overview of strategies to manage acute stroke in COVID-19 time. *Eur Stroke J.* 2020 Sep;5(3):222-229. doi: 10.1177/2396987320942622. Epub 2020 Jul 26. PMID: 33072875; PMCID: PMC7538763.
3. Rutovic S, Volevach E, Maršáľková H, Fumagalli AI, Corea F. What the Aftermath of the Global Pandemic Will Mean for Neurologists. *Neurol Int.* 2021 Jul 9;13(3):297-303. doi: 10.3390/neurolint13030030. PMID: 34287348; PMCID: PMC8293413.
4. Corea F, Ciotti S, Cometa A, De Carlo C, Martini G, Baratta S, Zampolini M. Telemedicine during the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic: A Multiple Sclerosis (MS) Outpatients Service Perspective. *Neurol Int.* 2021 Jan 18;13(1):25-31. doi: 10.3390/neurolint13010003. PMID: 33477432; PMCID: PMC7839012.
5. Hubert GJ, Santo G, Vanhooren G, Zvan B, Tur Campos S, Alashev A, Abilleira S, Corea F. Recommendations on telestroke in Europe. *Eur Stroke J.* 2019 Jun;4(2):101-109. doi: 10.1177/2396987318806718. Epub 2018 Oct 26. PMID: 31259258; PMCID: PMC6591763.
6. Corea F, Hubert G, Abilleira S. Letter by Corea et al Regarding Article, "Telemedicine Quality and Outcomes in Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association". *Stroke.* 2017 Jun;48(6):e139. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016724. Epub 2017 May 2. PMID: 28465459.
7. Hubert GJ, Corea F, Schlachetzki F. The role of telemedicine in acute stroke treatment in times of pandemic. *Curr Opin Neurol.* 2021 Feb 1;34(1):22-26. doi: 10.1097/WCO.0000000000000887. PMID: 33230037.
8. Busti C, Gamboni A, Calabrò G, Zampolini M, Zedde M, Caso V, Corea F. Telestroke: Barriers to the Transition *Frontiers in Neurology.* 2021;1450 URL=<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2021.689191> DOI=10.3389/fneur.2021.689191 ISSN=1664-2295.
9. Nuzzaco G et Al. Telestroke/Telemedicine in Lombardia. ESOC conference May 14th, 2019, internetni vir, dostopno na: <https://www.morressier.com/article/title=telestroke/telemedicine-lombardia-italy-asst-ovest-milanese-experience/5cb58cfdc668520010b56d68>.
10. Reggio Emilia guidelines on Telestroke. Internetni vir, dostopno na: https://www.ausl.re.it/sites/default/files/PAL_2019_completo_1.pdf.
11. Corea et Al. A stroke network in internal areas of central Italy ESOC conference April 18th, 2017. Internetni vir, dostopno na: <https://www.morressier.com/article/stroke-network-internal-areas-central-italy/58e389b2d462b80292385232?>
12. Falcou A et AL. Telestroke in Latium ESOC conference May 16th, 2019. Internetni vir, dostopno na: <https://doi.org/10.26226/morressier.5cb58cf4c668520010b564b3>.

TELEMEDICINSKO SPREMLJANJE BOLNIKOV PO AKUTNI MOŽGANSKI KAPI V DOMAČEM OKOLJU – ZAHTEVE IN PREDLAGANA REŠITEV

TELEMEDICINE MONITORING OF PATIENTS AFTER AN ACUTE STROKE IN THE HOME ENVIRONMENT – REQUIREMENTS AND PROPOSED SOLUTIONS

Cirila Slemenik - Pušnik, Drago Rudel, Stanislav Pušnik

POVZETEK

Dejavniki tveganja za srčno-žilna obolenja so prisotni tudi po akutni možganski kapi, zato oskrba bolnika z možgansko kapjo po uspešni trombolizi še ni končana. Za preprečitev ponovnega srčno-žilnega zapleta je potreben dober nadzor rizičnih dejavnikov tudi po odpustu iz bolnišnice v domače okolje, kjer bolniki nadaljujejo (samo)rehabilitacijo.

V Splošni bolnišnici Slovenj Gradec že od leta 2014 deluje *Center za zdravje na daljavo CEZAR*, ki s svojo telemedicinsko storitvijo nudi podporo pri samozdravljenju v domačem okolju bolnikom s srčnim popuščanjem, sladkorno boleznijo tipa 2 ter covidom-19. Pacienti dnevno sami opravljajo predpisane meritve krvnega tlaka, srčne frekvence, telesne teže, zasičenosti krvi s kisikom in vrednosti krvnega sladkorja. Podatki se samodejno in takoj prenesejo prek mobilnega telefonskega omrežja v bolnišnico. Do zdaj smo vključili več kot 600 bolnikov, ki so posredovali več kot pol milijona meritev. Rezultati analize kažejo pozitivne klinične učinke na zdravje bolnikov in tudi psihološke ter ekonomske dobrobiti telemedicinskega spremljanja.

Predlagamo dnevno telemedicinsko spremljanje parametrov zdravja pri bolnikih po akutni možganski kapi oz. TIA na domu. V čim krajšem časovnem obdobju želimo urediti rizične dejavnike (sekundarna preventiva). S pravočasnimi in ustreznimi odzivom lahko ob izrazitih iztirjenjih teh preprečimo ponovni srčno-žilni zaplet. S tem bi zagotovili podaljšanje »bolnišnične oskrbe ter rehabilitacije« v domačem okolju po odpustu iz bolnišnice.

Za uspešno uvedbo telemedicinske storitve potrebujemo v Sloveniji jasne strokovne opredelitve telemedicinskega spremljanja z ustreznimi priporočili Ministrstva za zdravje (RSK za nevrologijo in RSK internističnih strok), nacionalno strategijo zdravja na daljavo ter ustrezna merila zdravstvene zavarovalnice ZZZS za plačevanje izvajanja storitev.

Ključne besede: akutna možganska kap, neinvazivni telemonitoring, sekundarna preventiva, telemedicina, TIA



SUMMARY

Risk factors for cardiovascular disease are also present after an acute stroke, so the care of a patient with a stroke, after successful thrombolysis, is not yet complete. To prevent recurrence of the cardiovascular complication, good control of the risk factors is required, even after discharge from hospital to the home environment, where the patient continues coached self-treatment and/or self-rehabilitation.

The General Hospital Slovenj Gradec has been operating the CEZAR Telehealth Centre since 2014, which, with its telemedicine service, offers support in self-treatment at home to patients with heart failure, type 2 diabetes, and COVID-19. Patients perform daily prescribed measurements of blood pressure, heart rate, body weight, blood oxygen saturation and blood sugar levels. The data is transferred to the hospital automatically and immediately via the mobile telephone network. So far, we have included over 600 patients who have provided more than half a million measurements. The results of the analysis show positive clinical effects on patient health as well as the psychological and economic benefits of telemonitoring.

For patients surviving acute cerebral insults we propose daily telemedicine monitoring of health parameters in their home environment, to enable the telemedicine staff at the hospital to adjust and then manage all risk factors (secondary prevention). With a timely and appropriate response, we can prevent a recurrence of cardiovascular complications in the event of severe abnormalities. This would ensure the prolongation of "hospital care and rehabilitation" in the home environment after discharge from hospital.

For the successful introduction of the telemedicine service into clinical practice, Slovenia needs a clear definition of telemonitoring, with appropriate recommendations from the Ministry of Health (RSK for internal medicine, RSK for neurology), a national telehealth strategy and appropriate compulsory Health Insurance Institute – ZZZS criteria for reimbursement of telemedicine services.

Key words: acute ischaemic stroke, non-invasive home telemonitoring, secondary prevention, telemedicine, TIA

UVOD

Dejavniki tveganja za srčno-žilna obolenja so prisotni tudi po akutni možganski kapi (AMK), zato oskrba bolnika z možgansko kapjo po uspešni trombolizi še ni končana. Za preprečitev ponovnega srčno-žilnega zapleta je potreben dober nadzor rizičnih dejavnikov tudi po odpustu iz bolnišnice v domače okolje, kjer bolniki nadaljujejo (samo)rehabilitacijo.

Evropsko združenje za kardiologijo (European Society of Cardiology – ESC) objavlja vse več primerov študij, ki predstavljajo mednarodne izkušnje ob uporabi telemonitoringa oz. telemedicine (TM) (1). V smernicah za srčno popuščanje za leto 2021 kot novo priporočajo uporabo neinvazivnih rešitev za spremljanje bolnika na daljavo (*home telemonitoring, nivo priporočila razred IIb, raven B*) za zmanjšanje tveganj ponovnega kardiovaskularnega dogodka in s tem ponovne hospitalizacije ter srčno-žilne smrti. Prednosti, ki jih vidijo, so predvsem v hitrem odzivu ob poslabšanju zdravstvenega stanja, zmanjšanju števila ambulantnih pregledov, zmanjšanju potreb po prevozi in z njimi povezanimi stroški ter bolj učinkoviti podpori pri samozdravljenju. TM-pristopi imajo velik potencial, da izboljšajo vključenost bolnika v zdravljenje in izboljšajo sodelovanje bolnika pri zdravljenju (*adherence*).

Evropska organizacija za možgansko kap (European Stroke Organisation – ESO) ugotavlja, da je TM eden od možnih pristopov za zmanjševanje tveganja nastopa oz. ponovitve tranzitorne ishemične atake (TIA) (2) katere obvladovanje ostaja velik strokovni izziv.

Po mnenju ameriškega združenja za srce ter združenja za možgansko kap (*American Heart Association/American Stroke Association*) »bi lahko z obravnavanjem dejavnikov tveganja za srčno-žilne zaplete, vključno z nadzorom krvnega tlaka, prehrano, telesno aktivnostjo in prenehanjem kajenja, preprečili do 90 % kapi. Hkratno obravnavanje več dejavnikov tveganja ima aditivne učinke. Kljub tem podatkom ima večina preživelih po možganski kapi slabo nadzorovane dejavnike tveganja. Sekundarne strategije preprečevanja bi morale biti enake pri bolnikih z ishemično kapjo in TIA ... Intenzivno medicinsko vodenje, ki ga pogosto izvajajo multidisciplinarne ekipe, je običajno najboljše, cilji terapije pa so prilagojeni posameznemu bolniku,« (3). Pri tem lahko v prihodnje igra pomembno vlogo telemedicina (4)

V strokovni literaturi najdemo poročila o raziskavah možnosti in smiselnosti uporabe novih informacijsko-komunikacijskih tehnologij v rehabilitaciji bolnikov po AMK. Med pristopi je tudi spremljanje parametrov zdravja na daljavo (5). Nekatere raziskave kažejo, da je program rehabilitacije na domu izvedljiv in je lahko učinkovit tako pri subakutnih kot pri kroničnih bolnikih po možganski kapi (6). V tej raziskavi so se ohranile koristi, dosežene med rehabilitacijo v bolnišnici, hkrati pa se je zboljšalo okrevanje bolnikov.

Rehabilitacija, podprta s TM-pristopom, je za bolnike še posebej pomembna v času omejitev dostopa do zdravstvenih uslug, kot je bila v primeru pandemije covida-19. V ZDA se je rehabilitacija bolnikov po AMK v času covida-19 transformirala iz butične storitve v storitev, ki jo uporabljajo skoraj vse ameriške bolnišnice (7). Postala je pomembna možnost (tele)rehabilitacije na domu, saj se z uporabo videokonferenc in telemonitoringa rehabilitacija nadaljuje virtualno.

V Splošni bolnišnici Slovenj Gradec že od leta 2014 deluje *Center za zdravje na daljavo CEZAR*, ki s svojo TM-storitvijo nudi podporo bolnikom s srčnim popuščanjem ter bolnikom s sladkorno boleznijo pri samozdravljenju v domačem okolju (8). TM-podpora bolnikom v domačem okolju se je izkazala kot klinično zelo uspešna za bolnike s srčnim popuščanjem in za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 (9). CEZAR s svojo tehnološko in organizacijsko infrastrukturo omogoča TM-spremljanje dejavnikov tveganja, kot so krvni tlak, srčna frekvenca, teža, zasičenost krvi s kisikom ter nivo sladkorja v krvi, zato predlagamo, da se uporabi tudi pri spremljanju bolnikov po AMK v domačem okolju.

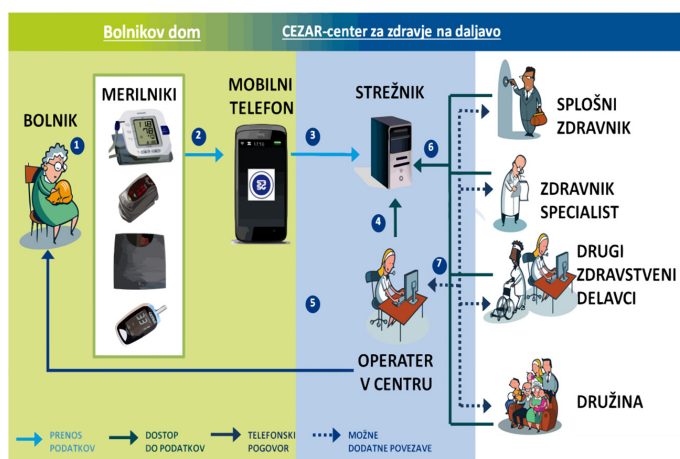
TELEMEDICINSKO SPREMLJANJE PACIENTOV V DOMAČEM OKOLJU

TM-storitve (telemedicine services) so del širše domene storitev zdravja na daljavo (telehealth), te pa del storitev eZdravja (eHealth). Evropska komisija je TM-storitve definirala kot *»zagotavljanje zdravstvenih storitev z uporabo informacijskih in telekomunikacijskih tehnologij v primerih, ko sta izvajalec zdravstvene storitve in pacient, oziroma dva izvajalca zdravstvene storitve, prostorsko ločena«* (10). Medicinsko osebje in bolnik sta med seboj lahko ločena tudi časovno, saj zdravstveno osebje pregleda rezultate in se nanje odzove tudi z določenim časovnim zamikom.

Pacienti s SP dnevno sami opravljajo meritve krvnega tlaka, srčne frekvence, telesne teže in zasičenosti krvi s kisikom (SpO₂). Bolniki s SB2 dnevno ali tedensko merijo nivo krvnega sladkorja. Bolniki s covidom-19 večkrat dnevno merijo krvni tlak, srčno frekvenco ter zasičenost krvi s kisikom. Podatki se samodejno in takoj prenesejo prek mobilnega telefonskega omrežja v bolnišnico. Do zdaj smo vključili okoli 600 bolnikov, ki so posredovali več kot pol milijona meritev. Rezultati statistične analize kažejo pozitivne klinične učinke na zdravje bolnikov in tudi psihološke ter ekonomske dobrobiti TM-spremljanja.

Na sliki 1 je predstavljen model TM-storitve. Bolnik si s pomočjo merilnikov (merilnik krvnega tlaka, tehtnica, oksimeter, glukometer) dnevno izmeri ustrezeni parameter. Izmerjene vrednosti se prek povezave Bluetooth (2) samodejno in takoj posredujejo mobilnemu telefonu z nameščeno TM-aplikacijo ter prek mobilnega omrežja (3) posredujejo strežniku v CEZAR. Tam jih preverja poseben program. Če pride do preseganja mejnih vrednosti merjenih veličin, vgrajen algoritem opozori odgovorno osebo z e-pošto, da je treba izvesti dogovorjen postopek podpore pacientu (7). Medicinska sestra – koordinatorica TM-centra – po telefonu kontaktira bolnika (5). Če je treba, o tem obvesti pacientovega zdravnika – specialista (7). Ta pregleda zbrane TM-podatke in se na tej podlagi odloči za nadaljnje vodenje bolezni, kar zabeleži na TM-portal. Tako na podlagi objektivnih podatkov sproti in individualno prilagaja zdravljenje. Po potrebi spremeni trenutno terapijo, naroči pacienta na predčasen zdravstveni pregled oziroma mu svetuje, kako naj poskuša

odpraviti poslabšanje zdravja. Odločitve zdravstveno osebje ustrezno sporoči bolniku (5). Fizični obisk pacienta pri zdravniku v večini primerov ni potreben.



Slika 1. Model telemedicinskega spremljanja Centra za zdravje na daljavo SB Slovenj Gradec

Rezultati TM-spremljanja, ki smo jih pridobili v okviru evropskega projekta UNITED4HEALTH, so bili odlični, presenetljivi in spodbudni za nadaljevanje dela. Zmanjšali smo število in dolžino hospitalizacij pri TM-spremljanih bolnikih s SP, izboljšal se je iztisni delež levega prekata (LVEF) ter znižala vrednost proBNP. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 smo občutno znižali nivo glikiranega hemoglobina HbA1c v krvi.

V prihodnosti nameravamo TM-storitev obogatiti z uvedbo merjenja telesne temperature in enokanalnega EKG za prepoznavanje aritmij (atrijska fibrilacija). Za boljše sodelovanje med bolnikom in zdravstvenimi delavci bomo uvedli tudi vprašalnike za periodične ankete ter ocenjevanje statusa, npr. bolečine, počutja, dušenja idr.

S TM-spremljanjem tako zdravstveno osebje CEZAR nudi podaljšanje »bolnišnične oskrbe« v domače okolje. Z vsakodnevnim merjenjem teh parametrov lahko izvaja dober nadzor rizičnih dejavnikov (krvni tlak, krvni sladkor, srčno frekvenco, vrednost kisika v krvi, telesno težo), kar omogoča ukrepanje v primeru neurejenih parametrov. V kratkem časovnem obdobju lahko tako s pomočjo TM-podpore uredi rizične dejavnike. Ob izrazitih iztirjenjih teh lahko takoj ukrepa in s tem prepreči ponovni srčno-žilni zaplet.

V študiji odnosa bolnikov do TM-podpore v okviru projekta se je pokazalo, da 360 vprašanih bolnikov ni imelo težav z uporabo tehnične rešitve in merilne opreme. V anketi o sprejemanju in zadovoljstvu s TM-storitvijo so zelo visoko ocenili storitev – tako kakovost storitve kot preprostost uporabe tehnične rešitve (4,3 od 5 točk).

Podoben model TM-storitve, vendar z drugačno tehnološko rešitvijo nudi Univerzitetni klinični center Ljubljana (11). Soroden model storitve je bil uporabljen tudi v pilotni študiji projekta SOSTOP za bolnike v referenčni ambulanti (12).

PREDLOG UPORABE TM-PRISTOPA PRI REHABILITACIJI BOLNIKOV PO AMK

CEZAR s svojo tehnološko in organizacijsko infrastrukturo omogoča TM-spremljanje parametrov tveganja ter s tem podporo bolnikom s SP, s SB2 ali covidom-19 pri samozdravljenju v domačem okolju (9). Dejstvo je, da so tehnološke rešitve (platforme, oprema, mobilne aplikacije), potrebne pri TM-spremljanju bolnika, dozorele za širšo uporabo. Prepričani smo, da lahko s takšnim TM-pristopom uspešno vodimo tako bolnike po AMK kot bolnike s TIA po odpustu iz bolnišnice v domačem okolju. Vključevanje bolnikov v TM-spremljanje priporoči nevrolog, ki je bolnika odpustil iz bolnišnice. Njihovo spremljanje prevzame internist v sodelovanju z osebjem TM-centra. Sekundarna preventiva naj vsebuje spremljanje krvnega tlaka ($< 130/80$ mmHg), srčne frekvence ($< 70/\text{min}$, z atrijsko fibrilacijo $< 110/\text{min}$), krvnega sladkorja ($\text{HbA1c} \leq 7\%$) ter lipidov ($\text{LDL} < 1,4$ mmol/l). S spremljanjem lahko nudimo »podaljšano bolnišnično« oskrbo v domače okolje. Z vsakodnevnim merjenjem lahko izvajamo dober nadzor rizičnih dejavnikov, ki jih poskušamo v kratkem časovnem obdobju urediti s pomočjo TM-podpore. Njihovo spremljanje omogoča učinkovito ukrepanje v primeru izrazitih iztirjenj. S tem lahko uspešno preprečimo ponovni srčno-žilni zaplet.

Če želimo v prihodnje uspešno preprečevati ponovne srčno-žilne dogodke, moramo dostop do TM-podpore po AMK omogočiti vsem zdravstvenim ustanovam, kot je dostopna storitev TeleKap. TM-storitev mora postati del nacionalne strategije zdravja na daljavo in eZdravja, ki naj bi ju pripravilo Ministrstvo za zdravje RS. Uvajanje TM-storitev je treba podpreti tudi finančno v okviru projektov digitalizacije zdravstva in protikoronskih ukrepov. Potrebujemo tudi nacionalno telo, ki bo povežalo vse akterje tako na strokovno-organizacijskem kot tehnološkem področju. Prav tako je nujno, da zdravstvena zavarovalnica ZZZS zagotovi ustrezno plačevanje izvajanja TM-storitev. Kljub nekaterim premikom na zakonodajnem področju pa bomo morali poskrbeti, da bodo TM-storitve ustrezno opredeljene tudi v zdravstveni zakonodaji.

LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37(27): 2129-200.

2. Fonseca AC, Merwick Á, Dennis M et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2021;6(2)
3. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021; 52(7): e364-e467.
4. Wechsler LR, Demaerschalk BM, Schwamm LH, Adeoye OM, Audebert HJ, Fanale CV, Hess DC, Majersik JJ, Nystrom KV, Reeves MJ, Rosamond WD, Switzer JA; American Heart Association Stroke Council; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Telemedicine Quality and Outcomes in Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 ; 48(1): e3-e25.
5. TEC4Home Stroke - Feasibility of Home Telemonitoring Technology in Managing Hypertension Among Stroke/TIA Patients. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03712033>.
6. Bernocchi P, Vanoglio F, Baratti D, Morini R, Rocchi S, Luisa A, Scalvini S. Home-based telesurveillance and rehabilitation after stroke: a real-life study. *Top Stroke Rehabil*. 2016; 23(2): 106-15.
7. Telemedicine for Stroke Care and Rehabilitation. Dosegljivo na: <https://www.everydayhealth.com/stroke/telemedicine-for-stroke-care-and-rehabilitation/>.
8. Rudel D., Slemenik-Pušnik C., Epšek-Lenart M., et al. Telemedicine support to patients with chronic diseases for better long-term control at home. *Zdrav Vestn*. 2016; 85: 676–85.
9. Slemenik-Pušnik C, Epšek Lenart M, Pušnik S, et al. Uporaba telemedicine pri obravnavi bolnika s srčnim popuščanjem in sladkorno boleznijo V: FRAS Z. In POREDOŠ P. Izbrana poglavja iz interne medicine. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino. 2018; 210–7.
10. Sporočilo Komisije Evropskemu parlamentu, Svetu, Evropskemu ekonomsko-socialnemu odboru in Odboru regij o koristih telemedicine za paciente, zdravstvene sisteme in družbo COM(2008)689. Dosegljivo na: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0689:FIN:SL:DOC>.
11. Oroszy, D. Telemedicinski center UKC Ljubljana. Dosegljivo na: https://sdmi.si/files/strokovna_srecanja/zbornik MI2020.pdf.
12. Janković M., Zilli D., Bizjak Bajec N., et al. Telemedicina v referenčnih ambulantah – pilotna študija. Dosegljivo na: https://sdmi.si/files/strokovna_srecanja/zbornik MI2020.pdf.



TELEMEDICINE IN STROKE REHABILITATION

TELEMEDICINA V REHABILITACIJI MOŽGANSKE KAPI

Hrvoje Budinčević, Andrija Meštrović, Gordana Sičaja

SUMMARY

Telemedicine is used for various neurological conditions: strokes, multiple sclerosis, dementia, epilepsy, headaches, traumatic brain injuries, movement and neuromuscular disorders. In recent years the use of telemedicine in stroke rehabilitation has been emerging. This review presents the overview of telemedicine in stroke rehabilitation. Many systematic reviews and meta-analyses showed that telerehabilitation in stroke patients is at least equal to in-person rehabilitation programs. Smartphones, tablet apps, novel sensing technologies and virtual reality could improve home-based telerehabilitation. Further studies are warranted, with clearly defined outcomes to confirm these findings.

Key words: stroke, stroke rehabilitation, telemedicine

POVZETEK

Telemedicina se uporablja za različna nevrološka stanja: možgansko kap, multiplo sklerozo, demenco, epilepsijo, glavobol, travmatično poškodbo možganov, gibanje in živčno-mišične motnje. V zadnjih letih se pojavlja uporaba telemedicine pri rehabilitaciji možganske kapi. Ta prispevek predstavlja pregled telemedicine pri rehabilitaciji po možganski kapi. Številni sistemski pregledi in metaanalize so pokazali, da je telerehabilitacija pri bolnikih s kapjo vsaj enaka osebni rehabilitacijski programom. Pametni telefoni, tablične aplikacije, nove tehnologije zaznavanja in navidezna resničnost bi lahko izboljšali domačo telerehabilitacijo. Upravičene so nadaljnje študije z jasno opredeljenimi rezultati, ki potrjujejo te ugotovitve.

Ključne besede: možganska kap, rehabilitacija, telemedicina

INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), telemedicine is defined as: "the delivery of healthcare services, where distance is a critical factor, by all healthcare professionals using information and communication technologies for the exchange of valid information for the diagnosis, treatment and prevention of disease and injuries, research and evaluation, and for the continuing education of healthcare providers, all in the interests of advancing the health of individuals and their communities (1). Telemedicine can be classified by timing to 1) Real-time or synchronous telemedicine, 2) Store-

and-forward or asynchronous telemedicine and 3) Remote Monitoring type of telemedicine, also known as self-monitoring or self-testing, and by an interaction between individuals: 1) Health professional to a health professional and 2) Health professional to a patient (2). Recent systematic reviews and meta-analyses found that telehealth/telemedicine is often effective, can be cost-effective, is liked by patients, and can be implemented successfully (3, 4). Telemedicine might be used for various neurological conditions: strokes, multiple sclerosis, dementia, epilepsy, headaches, traumatic brain injuries, movement, and neuromuscular disorders. It is useful to access inpatient general neurological patients and telerehabilitation of neurological patients too (5-8). Telemedicine is a revolutionary aspect of medicine that has seen an unexpected uptake following the Covid-19 pandemic (5). While people formerly preferred live sessions for physical therapy, the convenience of telemedicine is increasingly emerging (5). This review presents the overview of telemedicine in stroke rehabilitation.

TELEMEDICINE IN STROKE REHABILITATION

Strokes are one of the leading causes of disability and mortality in the world (9). In recent years reperfusion therapies have dramatically changed functional outcomes in stroke patients (10). The costs of rehabilitation and long-term care for stroke patients have increased considerably in recent years (11). There is an urgent need to develop effective long-term care and rehabilitation strategies for stroke patients and to encourage active patient involvement (11). Telemedicine has an important place in increasing access to specialty stroke care with positive clinical outcomes with noted improvements in health service efficiency (12). Studies have shown that telemedicine stroke networks improve the accuracy of diagnosis, increase rates of timely intravenous thrombolysis treatment, and reduce interhospital patient transfers (12).

Despite the acute phase of stroke management, telemedicine has been shown to be capable of facilitating poststroke rehabilitative services at home with greater improvement in functional scores when compared with the usual care (12). Telemedicine in stroke rehabilitation might be applicable in several ways, including clinical evaluation of patients, guided therapy sessions, and remote monitoring of patient progress through videoconferencing (5). Telemedicine allows patients to access physical therapy from the comfort of their homes, which minimises travel costs and the general strain on the body (5, 13). Tele-rehabilitation for stroke survivors has emerged as a promising intervention for remotely supervised administration of physical, occupational, speech, and other forms of therapies aimed at improving motor, cognitive and neuropsychiatric deficits from stroke (14). Since telerehabilitation is becoming an accepted alternative to face-to-face communication assessment, it requires adequate technology (13). The quality of telerehabilitation services must be consistent with the quality of services delivered face-to-face (13). According to AHA guidelines telerehabilitation is reasonable when face-to-face assessment

is impossible or impractical (13). Therefore, it should be considered as an alternative method of communication and support, particularly for patients in rural settings (13, 15).

Telerehabilitation is particularly useful for underinsured stroke patients, those who have difficulty with transportation, depend on caregivers, or lack stroke rehabilitation services in their geographic areas (such as rural areas) (16). Limitations for using telerehabilitation for stroke recovery are the lack of physical interaction between patients and therapists and in some instances the requirements for technical proficiency to use the telerehabilitation services and regulated key policy issues (the cost, reimbursement, privacy, liability, and system security) (16). Therefore, patients undergoing telerehabilitation must meet strict conditions to be eligible for this type of treatment program (17). Eligibility for telerehabilitation may include from the patients' side: cognitive, visual, and hearing deficits or mental problems and special attention should be raised for patient safety (e.g. prevention of falls, gait, and transfer issues) (18). Commonly reported limitations for telerehabilitation programs also included: technically challenged staff, resistance to change, costs, reimbursement, and the patient's age (19).

Sarfo et al. performed a systematic review of 22 publications where telerehabilitation interventions were focused on motor recovery ($n = 18$), depression, or caregiver strain ($n = 2$), and higher cortical dysfunction ($n = 2$). Despite telerehabilitation interventions being associated with significant improvements in recovery from motor deficits, higher cortical dysfunction, and depression in the intervention groups in all studies assessed, significant differences between intervention versus control groups were reported in less than 40% of studies. Telerehabilitation interventions according to this study have either better or equal salutary effects on motor, higher cortical, and mood disorders compared with conventional face-to-face therapy (14). The previous meta-analysis by Chen et al. involved 7 RCTs and assessed whether telerehabilitation led to improvement in the ability to take part in the normal daily activities of stroke patients at home, and found no significant differences in these abilities and motor functions between the groups from the pooled data (Barthel Index scale, Berg Balance Scale, Fugl-Meyer Extremity) (20).

Snoswell CL et al. in a systematic review of meta-analysis to synthesise recent evidence associated with the clinical effectiveness of telehealth services found four neurology meta-analyses, all related to stroke recovery, used a mix of telehealth modalities, and involved clinician-clinician and patient-clinician communication (4). All outcomes were similar between usual care and the telehealth intervention groups, including onset to treatment times, subsequent adverse events such as symptomatic intracerebral haemorrhage posttreatment, and independence in activities and limb function following rehabilitation (4).

Tchero et al. analysed 12 studies in their systematic review. The combined effect estimate showed no significant differences between the telerehabilitation and control groups in terms of the Barthel Index, Berg Balance Scale, Fugl-Meyer Upper Extremity, and Stroke Impact Scale scores. Moreover, the majority of included studies showed that both groups were comparable in terms of health-related quality of life (of stroke survivors), Caregiver Strain Index, and patient satisfaction with care. One study showed that the cost of telerehabilitation was lower than usual care by US \$867 (15).

In 2013, Laver KE et al. reviewed 10 trials involving a total of 933 participants which hadn't found sufficient evidence for telerehabilitation to conclude the effects of the intervention on mobility, health-related quality of life, or participant satisfaction with the intervention. At that time, no studies had evaluated the cost-effectiveness of telerehabilitation, without reports on adverse events. Most studies were conducted with people in the chronic phase following a stroke (21). A recent Cochrane review done by Laver KE et al. included 22 trials in the review involving a total of 1937 participants which had shown an increasing number of RCTs testing the efficacy of telerehabilitation (22). However, their review found that telerehabilitation was not inferior to in-person rehabilitation with only low or moderate-level evidence testing whether telerehabilitation was a more effective or similarly effective way to provide rehabilitation (22). Short-term post-hospital discharge telerehabilitation programs have not been shown to reduce depressive symptoms, improve quality of life, or improve independence in activities of daily living when compared with usual care (22). Some studies reported that telerehabilitation was less expensive to provide but the information was lacking about cost-effectiveness (22).

Appleby E et al. analysed 13 randomised controlled trials regarding the update of the current evidence base on the effectiveness of telerehabilitation for stroke. Summarised findings from the heterogeneous evidence base indicate that telerehabilitation may have a positive impact on motor function and activities of daily living, as well as patient satisfaction and independence. Despite these positive findings, the current evidence lacks clarity and uniformity in terms of intervention parameters and outcomes measurement and limited measurement of outcomes, which limits the broader application of these results (23).

A home-based telerehabilitation program is feasible and effective in delivering telerehabilitation, improving patient education, screening for complications from a stroke, and providing patients at home with a means for interaction with medical personnel (24). This type of telerehabilitation might be associated with highly compliant patients, availability of therapists to review patient performance and revise therapy, improved regular communications, increased stroke prevention knowledge, and could be used for depression screening (24). Additional important findings from the Dodakian L et al. study showed that all these positive findings were unrelated to subjects' computer skills (24).

Multiple studies have demonstrated that telerehabilitation for communication assessment and treatment of acquired speech and language disorders is feasible and effective (25-27). Videoconference-based telerehabilitation is an appropriate method for providing speech-language pathologists services to a broad range of clients, from children with speech and language delays to adults with stroke and other neurological disorders which are causing acquired speech and language disorders (28). However, telerehabilitation training for aphasia seems to be as effective as the conventional face-to-face treatment, but according to Luisa C et al. in their systematic review and meta-analysis there is still insufficient and low quality of evidence to confirm it (29).

Virtual reality and video gaming can be remotely monitored by telerehabilitation systems. This equipment has the potential to increase participant engagement and the amount of upper extremity movement practice, especially because they are already widely available for recreational purposes for the general public (30). Videogame-driven telerehabilitation (VGDT) is an emerging approach that shows enormous promise for stroke rehabilitation (30).

The Slovenian study by Cikajlo et al. found that the telerehabilitation approach in virtual reality supported balance training, improved balance in stroke patients, and had a similar effect on patients' postural functional improvement as conventional balance training in clinical settings. Their study included six stroke patients, who performed the balance training for 3 weeks, 2 weeks in the clinical settings and 1 week in the home environment, five times a week, and each time for up to 20 minutes. This approach, when balance training is continued in a patient's home instead of the hospital, may eventually decrease the number of outpatient visits, reduce related costs and enable the treatment of a larger number of patients(31).

Telerehabilitation with the use of virtual reality can increase motivation allowing longer and more training sessions in community-dwelling stroke survivors. Although evidence is still sparse, functional improvements seem to be equal to a similar intervention with therapist-supervision in a clinic regarding balance and functional mobility, with the evident cost benefits of the telerehabilitation program (32).

Novel sensing technologies might be particularly valuable for telerehabilitation and home-based stepping exercise programs. Wearable sensor technologies have the potential to transform gait biofeedback and provide greater access and a wider array of options for clinicians, while lowering rehabilitation costs and enhancing the efficacy of post-stroke gait rehabilitation (33).

Mobile technology, smartphones, and tablet apps are already assisting with home-based telerehabilitation through symptom tracking, patient education materials, scheduling applications, online support groups, health coaching, and the potential to detect seizure activity in patients with epilepsy (34). Telerehabilitation sessions might be performed by dedicated software and/

or apps such as “REHABmyPatient,” “myRehab,” or “RehabPal” (35). A total of 45 apps were analysed in the study by Ortega-Martin et al., where they were divided into the following categories: 1. assessment tools (13), 2. therapeutic exercise program (8), 3. perception of laterality and body scheme (7), 4. management of secondary disorders (7), 5. mobility, dexterity and manual coordination (5) and 6. postural correction and ergonomics (5). Instead of the wide variety of assessments and treatments for subjects who suffered a stroke, these apps have great utility and low cost (36). Mobile device-based healthcare (“mHealth”) has appeared as a revolutionary approach to telerehabilitation practice, with major research interest in strokes, cardiac diseases, balance impairment, and joint/limb rehabilitation (37).

CONCLUSION

Many systematic reviews and meta-analyses have shown that telerehabilitation in stroke patients is at least equal to in-person rehabilitation programs. Smartphones, tablet apps, novel sensing technologies, and virtual reality could improve home-based telerehabilitation. Further studies are warranted, with clearly defined outcomes, to confirm these findings.

REFERENCES

1. WHO: *A health telematics policy in support of WHO's Health-For-All strategy for global health development: report of the WHO group consultation on health telematics*, 11-16 December, Geneva, 1997. Geneva 1998.
2. Chellaiyan VG, Nirupama AY, Taneja N: *Telemedicine in India: Where do we stand?* *J Family Med Prim Care*. 2019, 8(6):1872-1876.
3. Eze ND, Mateus C, Cravo Oliveira Hashiguchi T: *Telemedicine in the OECD: An umbrella review of clinical and cost-effectiveness, patient experience and implementation*. *PLoS One*. 2020, 15(8):e0237585.
4. Snoswell CL, Chelberg G, De Guzman KR, Haydon HH, Thomas EE, Caffery LJ, Smith AC: *The clinical effectiveness of telehealth: A systematic review of meta-analyses from 2010 to 2019*. *J Telemed Telecare*. 2021:1357633X211022907.
5. Mahmoud IAM, Sr.: *Usability of Telemedicine in Physical Therapy Rehabilitation: Systematic review*. *JMIR Rehabil Assist Technol*. 2021.
6. Hatcher-Martin JM, Busis NA, Cohen BH, Wolf RA, Jones EC, Anderson ER, Fritz JV, Shook SJ, Bove RM: *American Academy of Neurology Telehealth Position Statement*. *Neurology*. 2021, 97(7):334-339.
7. Hatcher-Martin JM, Adams JL, Anderson ER, Bove R, Burrus TM, Chehrenama M, Dolan O'Brien M, Eliashiv DS, Erten-Lyons D, Giesser BS et al: *Telemedicine in neurology: Telemedicine Work Group of the American Academy of Neurology update*. *Neurology*. 2020, 94(1):30-38.
8. Zupan M, Zaletel M, Zvan B: *Enhancement of Intravenous Thrombolysis by Nationwide Telestroke Care in Slovenia: A Model of Care for Middle-Income Countries*. *Telemed J E Health*. 2020, 26(4):462-467.
9. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczyński G, Vujicic J, Toell T, Siebert U: *Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care*. *Eur J Health Econ*. 2019, 20(1):107-134.

10. Daubail B, Ricolfi F, Thouant P, Vogue C, Chavent A, Osseby GV, Hervieu-Begue M, Delpont B, Mangola B, Bejot Y et al: *Impact of Mechanical Thrombectomy on the Organization of the Management of Acute Ischemic Stroke*. *Eur Neurol*. 2016, 75(1-2):41-47.
11. Morales-Vidal S, Ruland S: *Telemedicine in stroke care and rehabilitation*. *Top Stroke Rehabil*. 2013, 20(2):101-107.
12. Barbosa W, Zhou K, Waddell E, Myers T, Dorsey ER: *Improving Access to Care: Telemedicine Across Medical Domains*. *Annu Rev Public Health*. 2021, 42:463-481.
13. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, Deruyter F, Eng JJ, Fisher B, Harvey RL et al: *Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*. 2016, 47(6):e98-e169.
14. Sarfo FS, Ulasavets U, Opare-Sem OK, Ovbiagele B: *Tele-Rehabilitation after Stroke: An Updated Systematic Review of the Literature*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018, 27(9):2306-2318.
15. Thero H, Tabue Teguo M, Lannuzel A, Rusch E: *Telerehabilitation for Stroke Survivors: Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Med Internet Res*. 2018, 20(10):e10867.
16. Chen Y, Abel KT, Janecek JT, Zheng K, Cramer SC: *Home-based technologies for stroke rehabilitation: A systematic review*. *Int J Med Inform*. 2019, 123:11-22.
17. Ostrowska PM, Sliwinski M, Studnicki R, Hansdorfer-Korzon R: *Telerehabilitation of Post-Stroke Patients as a Therapeutic Solution in the Era of the Covid-19 Pandemic*. *Healthcare (Basel)* 2021, 9(6).
18. Mitoku K, Masaki N, Ogata Y, Okamoto K: *Vision and hearing impairments, cognitive impairment and mortality among long-term care recipients: a population-based cohort study*. *BMC Geriatr*. 2016, 16:112.
19. Scott Kruse C, Karem P, Shifflett K, Vegi L, Ravi K, Brooks M: *Evaluating barriers to adopting telemedicine worldwide: A systematic review*. *J Telemed Telecare*. 2018, 24(1):4-12.
20. Chen J, Jin W, Zhang XX, Xu W, Liu XN, Ren CC: *Telerehabilitation Approaches for Stroke Patients: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015, 24(12):2660-2668.
21. Laver KE, Schoene D, Crotty M, George S, Lannin NA, Sherrington C: *Telerehabilitation services for stroke*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD010255.
22. Laver KE, Adey-Wakeling Z, Crotty M, Lannin NA, George S, Sherrington C: *Telerehabilitation services for stroke*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020, 1:CD010255.
23. Appleby E, Gill ST, Hayes LK, Walker TL, Walsh M, Kumar S: *Effectiveness of telerehabilitation in the management of adults with stroke: A systematic review*. *PLoS One*. 2019, 14(11):e0225150.
24. Dodakian L, McKenzie AL, Le V, See J, Pearson-Fuhrhop K, Burke Quinlan E, Zhou RJ, Augsberger R, Tran XA, Friedman N et al: *A Home-Based Telerehabilitation Program for Patients with Stroke*. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017, 31(10-11):923-933.
25. Hall N, Boisvert M, Steele R: *Telepractice in the assessment and treatment of individuals with aphasia: a systematic review*. *Int J Telerehabil*. 2013, 5(1):27-38.
26. Cherney LR, van Vuuren S: *Telerehabilitation, virtual therapists, and acquired neurologic speech and language disorders*. *Semin Speech Lang*. 2012, 33(3):243-257.
27. Hill AJ, Theodoros DG, Russell TG, Ward EC: *The redesign and re-evaluation of an internet-based telerehabilitation system for the assessment of dysarthria in adults*. *Telemed J E Health*. 2009, 15(9):840-850.
28. Baron C, Hatfield B, Georgeadis A: *Management of communication disorders using family member input, group treatment, and telerehabilitation*. *Top Stroke Rehabil*. 2005, 12(2):49-56.
29. Luisa C, Pawel K, Martina G, Francesca B, Sara F, Andrea T, Michela A: *Telerehabilitation for people with aphasia: A systematic review and meta-analysis*. *J Commun Disord*. 2021, 92:106111.

30. Putrino D: *Telerehabilitation and emerging virtual reality approaches to stroke rehabilitation.* *Curr Opin Neurol.* 2014, 27(6):631-636.
31. Cikajlo I, Rudolf M, Goljar N, Burger H, Matjacic Z: *Telerehabilitation using virtual reality task can improve balance in patients with stroke.* *Disabil Rehabil.* 2012, 34(1):13-18.
32. Schroder J, van Criekeing T, Embrechts E, Celis X, Van Schuppen J, Truijen S, Saeys W: *Combining the benefits of tele-rehabilitation and virtual reality-based balance training: a systematic review on feasibility and effectiveness.* *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2019, 14(1):2-11.
33. Spencer J, Wolf SL, Kesar TM: *Biofeedback for Post-stroke Gait Retraining: A Review of Current Evidence and Future Research Directions in the Context of Emerging Technologies.* *Front Neurol.* 2021, 12:637199.
34. Patel UK, Malik P, DeMasi M, Lunagariya A, Jani VB: *Multidisciplinary Approach and Outcomes of Tele-neurology: A Review.* *Cureus.* 2019, 11(4):e4410.
35. Iodice F, Romoli M, Giometto B, Clerico M, Tedeschi G, Bonavita S, Leocani L, Lavorgna L: *Stroke and digital technology: a wake-up call from COVID-19 pandemic.* *Neurol Sci.* 2021, 42(3):805-809.
36. Ortega-Martin ME, Lucena-Anton D, Luque-Moreno C, Heredia-Rizo AM, Moral-Munoz JA: *[Commercial mobile applications in the therapeutic approach to stroke: Review in main application repositories and scientific evidence].* *Rev Esp Salud Publica.* 2019, 93.
37. Moral-Munoz JAP, Zhang WP, Cobo MJP, Herrera-Viedma EP, Kaber DBP: *Smartphone-based systems for physical rehabilitation applications: A systematic review.* *Assist Technol.* 2019:1-14.



BENEFIT OF TELEMEDICINE IN STROKE PATIENTS WITH A COVID-19 INFECTION

KORIST TELEMEDICINE PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z MOŽGANSKO KAPJO Z OKUŽBO S COVIDOM-19

Anita Arsovska

SUMMARY

Introduction: The worldwide COVID-19 pandemic has created a health and economic crisis. So far, approximately 217 million people worldwide have been affected, and more than 5 million have died. Beside respiratory symptoms, SARS-CoV-2 can affect other organs and systems and cause a wide spectrum of neurologic manifestations, such as anosmia, seizures, strokes, cognitive impairment, confusion and encephalopathy. The treatment of strokes in COVID19 patients is challenging. Telemedicine has made a valuable contribution in emergency stroke consultations, especially during the pandemic.

Aim: To evaluate the use and benefit of telemedicine in COVID19 patients with strokes.

Material and methods: PubMed, Medline database was searched using the following key words: telemedicine, intravenous thrombolysis, cerebrovascular diseases, stroke, acute stroke therapy, COVID19 infection.

Results: Studies about cerebrovascular diseases and COVID-19 have shown concomitant occurrence in approximately 6% of the patients. Strokes linked to COVID-19 are more severe, and more likely to be embolic. The rate of stroke hospitalisations, intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy has been affected during the COVID-19 crisis. Intravenous rt-PA should be given to selected COVID19 patients suffering from a stroke, taking into account that a generalised pro-coagulable state similar to sepsis might exist. Telemedicine has been used in certain countries, even long before the start of the pandemic, and has contributed to faster and better management of COVID19 patients with strokes.

Conclusion: Data from the literature confirms that telemedicine can act as an alternative instrument for the provision of appropriate stroke treatment within a short and safe therapeutic time window. With the help of telemedicine, stroke specialists can evaluate and supervise stroke treatment in coordination with neurologists at distant health facilities.

Key words: acute stroke therapy, cerebrovascular disease, COVID-19 infection, intravenous thrombolysis, stroke, telemedicine

POVZETEK

Uvod: Svetovna pandemija COVID-19 je povzročila zdravstveno in gospodarsko krizo. Doslej je bilo po vsem svetu prizadetih približno 217 milijonov ljudi, več kot 5 milijonov jih je umrlo. Poleg respiratornih simptomov lahko SARS-CoV-2 prizadene tudi druge organe in sisteme ter povzroči širok spekter nevroloških manifestacij, kot so anosmija, napadi, kapi, kognitivne motnje, zmedenost in encefalopatija. Zdravljenje kapi pri bolnikih s COVID-om 19 je zahtevno. Telemedicina je pomembno prispevala k posvetovanjem v nujnih primerih, zlasti med pandemijo.

Namen: Oceniti uporabo in koristi telemedicine pri bolnikih s kapjo ob okužbi s COVID-om 19.

Material in metode: V zbirki podatkov PubMed, Medline so iskali podatke z naslednjimi ključnimi besedami: telemedicina, intravenska tromboliza, cerebrovaskularne bolezni, možganska kap, zdravljenje akutne kapi, okužba s COVID-om 19.

Rezultati: Študije o cerebrovaskularnih boleznih in COVID-om 19 so pokazali sočasen pojav pri približno 6% bolnikov. Možganske kapi, povezane s COVID-om 19, so hujše in najverjetneje embolične. Kriza COVID-19 je vplivala na število hospitalizacij zaradi možganske kapi, intravensko trombolizo in mehansko trombektomijo. Intravensko rt-PA je treba aplicirati izbranim bolnikom s COVID-om 19, ki so utrpeli možgansko kap, pri čemer je treba upoštevati, da lahko obstaja generalizirano prokoagulabilno stanje, podobno sepsi. Telemedicina se je v nekaterih državah uporabljala že dolgo pred začetkom pandemije in je prispevala k hitrejšemu in boljšemu obvladovanju bolnikov s COVID-om 19 in možgansko kapjo.

Zaključek: Podatki iz literature potrjujejo, da lahko telemedicina deluje kot alternativni instrument za zagotavljanje ustreznega zdravljenja možganske kapi v kratkem in varnem časovnem okviru. S pomočjo telemedicine lahko strokovnjaki za možgansko kap ocenijo in nadzirajo zdravljenje možganske kapi v sodelovanju z nevrologi v oddaljenih zdravstvenih ustanovah.

Ključne besede: cerebrovaskularna bolezen, intravenska tromboliza, možganska kap, okužba s COVID-om 19, telemedicina, zdravljenje akutne možganske kapi

INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov2) is a beta coronavirus that causes a variety of symptoms known as coronavirus disease (COVID-19) in patients. The World Health Organization (WHO) declared COVID-19 a pandemic on March 11, 2020. Since then, the worldwide COVID-19

pandemic has created a health and economic crisis. So far, approximately 217 million people worldwide have been affected, and more than 5 million have died. At the beginning of the current pandemic, the treatment of patients with COVID-19 focused on the management of fever and respiratory symptoms, such as coughs, shortness of breath and respiratory failure. With time it has become evident that SARS-CoV-2 can affect other organs and systems and cause a wide spectrum of neurologic manifestations, such as anosmia, seizures, cognitive impairment, confusion, encephalopathy and strokes.

SARS-CoV-2 binds to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) that facilitates the conversion of angiotensin II to angiotensin. After ACE2 has bound to respiratory epithelial cells, and then to epithelial cells in blood vessels, SARS-CoV-2 triggers the formation of a “cytokine storm”. These cytokines increase vascular permeability, edema, and widespread inflammation, as well as triggering “hypercoagulation cascades,” which cause small and large blood clots that affect multiple organs.

There is a three-stage classification of the impact of COVID19 on the CNS. In Stage 1, the viral damage is limited to the epithelial cells of the nose and mouth. In Stage 2, blood clots that form in the lungs may travel to the brain, leading to a stroke. In Stage 3, the virus crosses the blood-brain barrier and invades the brain (1).

Up to 20% of COVID-19 patients who require intensive care unit (ICU) admission due to their neurological issues, and COVID-19 patients in ICU who have neurological deficits, are at a higher risk of mortality. Patients who do leave ICU and recover from their respiratory symptoms are potentially at higher risk for long-term residual neuropsychiatric and neurocognitive conditions including depression, obsessive compulsive disorders, psychosis, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease (2).

The treatment of stroke in COVID-19 patients is challenging. The pandemic has affected established stroke and neurology practices worldwide. Telemedicine can be a great asset in emergency stroke consultation, especially during the pandemic.

AIM

To evaluate the use and benefit of telemedicine in COVID-19 patients with strokes.

MATERIAL AND METHODS

PubMed, Medline database was searched using the following key words: telemedicine, intravenous thrombolysis, stroke, cerebrovascular diseases, acute stroke therapy, COVID-19 infection.

RESULTS

Studies about cerebrovascular diseases and COVID-19

Since the beginning of the pandemic, many papers have been published describing neurologic manifestations and stroke occurrences in patients with COVID19. In a significant number of patients with the COVID19 infection the formation of small or large blood clots, both in the brain and in multiple other organs, has been reported. In a case series of 214 patients with COVID19, Mao et al., report that neurologic symptoms were seen in 36.4% of patients and were more common in patients with severe infection (45.5%) according to their respiratory status (3). The most common neurological manifestations reported were: dizziness, headache, taste and smell impairment, impaired consciousness and skeletal muscle injuries. Almost 6% were complicated by a stroke that occurred in median 10 days after symptom onset. Those patients were older, had more cardiovascular comorbidities and had more severe pneumonia. The authors found that an impaired coagulation system, plus D-dimer and platelet abnormalities increased the risk of cerebrovascular disease.

Another published single centre, retrospective, observational study had 13 patients with acute cerebrovascular disease (CVD) and COVID-19, aged 32-91 years old. Of 221 patients with COVID19, 11 (5%) developed acute ischemic stroke, 1 (0.5%), cerebral venous sinus thrombosis (CVST), and 1 (0.5%) intracerebral haemorrhage (ICH). Actually, 5 patients had large vessel stenosis, 3 patients had small vessel disease, 3 patients had cardioembolic strokes, 1 had CVST and 1 had ICH. Of 11 patients with ischemic stroke, 6 received antiplatelet treatment with Aspirin or Clopidogrel and 3 of them died. The other 5 patients received anticoagulant treatment with Clexane and one of them died (4).

COVID-19 patients with new onset of CVD were significantly older (71.6 ± 15.7 years vs 52.1 ± 15.3 years; $p < 0.05$), more likely to present with severe COVID-19 (84.6% vs. 39.9%, $p < 0.01$) infection and were more likely to have cardiovascular risk factors, including hypertension, diabetes, and a previous medical history of cerebrovascular disease (all $p < 0.05$). These patients were more likely to have increased inflammatory responses and hypercoagulable states as reflected in increased levels of C-reactive protein ($p < 0.01$) and increased levels of D-dimer ($p < 0.001$).

Another paper reported five cases of large-vessel stroke in patients younger than 50 years of age (5). Severe acute SARS-CoV-2 infection was diagnosed in all five patients. For example, the first patient was a previously healthy 33-year-old woman. She had cough, headache, and chills lasting 1 week before admission. She then had progressive dysarthria with both numbness and weakness in the left arm and left leg over a period of 28 hours. She delayed seeking emergency care because of fear of COVID-19. When she presented to the hospital, the NIHSS score was 19, CT of the brain and CT angiography showed a partial infarction of the right MCA with a partially occlusive thrombus in the right carotid artery at the cervical bifurcation. Patchy ground-glass opacities in bilateral lung apices were seen on the CT angiography and testing to detect SARS-CoV-2 was positive. Antiplatelet therapy was initiated; it was subsequently switched to anticoagulation therapy. Stroke workup with echocardiography and MRI of the head and neck did not reveal the source of the thrombus. Repeat CT angiography on hospital day 10 showed complete resolution of the thrombus, and the patient was discharged to a rehabilitation facility.

Risk factors for cerebrovascular diseases in COVID-19 patients

Cerebrovascular disease-COVID-19 patients who experience cerebrovascular disease often have hypertension. Strokes, as well as other neurological deficits, are also more common in patients with COVID-19 who suffer from diabetes. Increasing evidence shows that higher body mass index is associated with more severe COVID-19, that mortality rates of COVID-19 are higher in obese patients, and that obesity by itself can be considered a risk factor for developing COVID-19. As such, hypertension, pre-diabetes, and obesity are major risk factors for cardiovascular and cerebrovascular events in patients with COVID-19 (6).

Treatment of COVID-19 patients with stroke

Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) is recommended for selected patients who may be treated within 3 hours and for highly selected patients who can be treated within 3 and 4.5 hours of symptom onset or when last known to be well (7). Current guidelines do not recommend treatment with intravenous rt-PA in patients with acute ischemic stroke and infective endocarditis, because of the increased risk of intracerebral haemorrhage (ICH). There are no septic emboli generated in COVID-19 infection, but a generalised pro-coagulable state similar to sepsis may exist. Patients with sepsis and systemic inflammatory response can be either hypercoagulable or hypocoagulable. Leukocytosis (with lymphocytopenia), with elevation in neutrophil counts, the level of C reactive protein, and fibrin D-dimers, have been identified in patients with a COVID-19 infection. Previous studies in patients without COVID-19 infection have demonstrated a higher rate of

death or more severe disability and higher risk of ICH among ischemic stroke patients with leukocytosis, elevated levels of C reactive protein and fibrin D dimers who were treated with intravenous rt-PA (8).

Another aspect to consider is hepatic dysfunction manifested by elevation in the transaminases level in patients with COVID-19 infection. Intravenous rtPA undergoes hepatic clearance which may be reduced in hepatic dysfunction with a potential increase of serum levels and risk of ICH. Advanced hepatic dysfunction may be associated with coagulopathy with elevation in prothrombin time (PT), international normalised ratio (INR), and thrombocytopenia. However, in acute hepatic dysfunction, either a prothrombotic state or coagulopathy can exist which is not fully identified by PT and INR values. Therefore, a rapid bedside tool of thromboelastography may provide an assessment of haemostatic characteristics in patients with hepatic dysfunction and sepsis (8).

Researchers have shown that strokes linked to COVID-19 are more severe, and more likely to be embolic (9). Among COVID-19 patients who suffer a stroke, the rate of cryptogenic and embolic strokes was higher than what is usually seen. This study also showed that strokes in COVID-19 patients were more severe, the death rate was higher, and patients were younger than patients without COVID-19. There was a significantly lower number of stroke hospitalisations as well as an increase in delays in treatment during the COVID-19 crisis compared to the same period 2019.

Similar findings of fewer cases of stroke were reported in a study of 227 hospitals in China, which found a drop of around 25% in the number of thrombolysis and thrombectomy cases in February 2020 as compared with February 2019 (10). The most prominent factor was that patients with stroke were not coming to hospital for various reasons. The screening process for COVID-19 interfered with stroke care — laboratory resources and CT scanners were utilised by many patients who were being evaluated for possible COVID-19, which caused significant in-hospital delays for stroke patients. Whether this decline reflects a reduction in patient volume, decreased eligibility due to delayed presentation, reluctance to perform a procedure that could potentially result in contamination or exposure, unavailability of specialised staff who may have been ill or redeployed to another specialty, or simply the lack of resources or hospital capacity to carry out the procedures is not known (11).

A study conducted in Spain found that the COVID-19 pandemic reduced by a quarter the number of stroke admissions and thrombectomies performed at one comprehensive stroke centre compared to the previous year, but quality-of-care metrics were not affected. During the lockdown, there was an overload of emergency calls, but there were fewer stroke code activations, particularly for elderly patients (12).

In a study from Hong Kong, researchers found that stroke patients presented later during the COVID-19 pandemic compared with the same period last year.

Because of this, fewer patients were eligible for thrombolysis. The authors identified 73 patients who were admitted via the acute stroke pathway of Queen Mary Hospital, Hong Kong, during the first 60 days after the first patient was diagnosed with COVID-19 in the country (January 23 to March 24, 2020). In comparison, 89 patients were admitted during the same period in 2019. There were no significant differences in age, sex, vascular risk factors, or stroke severity between the two groups. The investigators found that the median time from stroke onset to arrival was about 1 hour longer in the 2020 period than in the 2019 period. The proportion of individuals who presented within 4.5 hours was also significantly lower in 2020 (55% vs 72%). The researchers concluded that every effort is needed to ensure that acute stroke care is not compromised during the COVID-19 crisis (13).

A study from France, showed a significant reduction in stroke thrombectomies and an increase in delays to thrombectomy during the COVID-19 crisis (14). The study collected national-level data on stroke patients who underwent thrombectomy during a 45-day period during which COVID-19 containment measures were in effect. These data were compared with those of patients who were treated during the same calendar period in 2019. A total of 1513 patients at 32 centres were included. Results showed a 21% decrease in thrombectomy case volume during the pandemic period and a significant increase in delays between imaging and groin puncture (144 vs 126 minutes).

Telemedicine

The American Telemedicine Association (ATA) defines telemedicine as “the use of medical information exchanged from one site to another via electronic communications to improve a patient’s clinical health status” (15).

A more detailed definition of telemedicine is “the utilisation of telecommunication technologies to dispense medical information and services” and “the exercise by which electronic, visual, and audio communications are used to furnish diagnostic and consultation pathways to reinforce clinicians at distant sites, assist in or directly deliver medical care to patients at distant sites, and enhance the skills and knowledge of distant medical care providers.”

The term “telastroke” was introduced by Levine and Gorman, in order to combat the disparity between rural and urban care and to promote, enhance and optimise stroke services (16). The field of telastroke developed in the 1990s with the advent of rtPA and a goal of overcoming some of the challenges created by health inequities and geographic disparities. So, even prior to the pandemic, telastroke initiatives were leading the way in improving access to acute stroke triage and management (17).

COVID-19 pandemic accelerated the adoption of telemedicine across the world. Telemedicine might be crucial during the current pandemic, helping in re-structuring the health system.

Dangayach et al. have recently published a review, discussing use of telemedicine in COVID19 patients (18). They point out that acute ischemic stroke has characteristics that are suitable for telemedicine. It has a wide geographic and population distribution, the clinical findings are clearly visible and are often readily identifiable on video, there is a narrow therapeutic window with an existing, proven therapy that is predominantly intravenous and therefore can be administered in any facility with basic infrastructure and limited specialist availability.

Service models for telestroke care include:

- *Teleconsultation* - Remote neurologist makes recommendations; referring hospital maintains responsibility and liability for patient.
- *Telethrombolysis* - Remote neurologist takes decision-making role regarding thrombolysis and is responsible to varying degrees for patient; typically in context of pre-existing agreements between hospitals; patients may be admitted to referring hospital (drip-and-keep model) or transferred (drip-and-ship model).
- *Integrated telehealth system* - Different centres within a single health system share information to facilitate decision making and transfers, often with disseminated responsibilities and no clearly dominant hub.

In acute stroke patients, telestroke programs can be instrumental in providing neurologic assessment, triage, and decision-making related to rtPA administration. The 2019 American Stroke Association (ASA) policy statement on interactions within stroke systems of care recommends telemedicine assessment with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. This recommendation is Class I recommendation, level of evidence A, which is the same level of evidence as an inpatient assessment. Telestroke also facilitates appropriate triage and transfer. Access to telestroke and neurologists improves outcomes including mortality. In addition to improving access to clinical care, telestroke networks have also improved access to clinical trials for the centres within the network. Telemedicine is also cost effective by helping to increase the number of patients discharged home. There are certain challenges and obstacles, including cost, variable licensure, credentialing and privileging requirements governed by inconsistent federal and state laws, medical staff bylaws, and the medical associations.

Telestroke during COVID-19 pandemic

Huang et al. analysed the patterns of their telestroke population in the 30 days preceding the WHO declaration of the COVID-19 pandemic on March 11, 2020, compared with the 30 days following this declaration through a retrospective

review of all telestroke activations from February 10, 2020, until April 9, 2020, at their 27 Mayo Clinic affiliated telestroke spoke hospitals (19).

There was a notable reduction in average telestroke utilisation from 4.7 to 2.4 activations per day, which was observed across all geographic regions of the telestroke network. The observed decrease in volumes at their spoke sites argues against a phenomenon that could be attributed to reluctance of community hospitals to refer to tertiary referral centres or decreased acceptance of patients from the receiving tertiary centres. However, it remained unclear if the overall reduction in volume of telestroke activations was due to a reduced incidence of stroke, patient-related factors, or a reduction in utilisation by ED physicians. The authors found that the median time from reported symptom onset or last known normal time to telestroke activation was decreased in the post pandemic declaration group compared with the pre pandemic declaration group. This finding could potentially be explained by local stay-at-home orders that resulted in more strokes witnessed at home by family members, resulting in earlier presentation to the ED. Potentially, an overall decreased ED utilisation for all medical conditions could also contribute to earlier telestroke activation. Additionally, there could be late-presenting patients who were not captured in their cohort due to presentation after 24 hours, thus not meeting the criteria for telestroke activation. Despite this decreased time to telestroke activation, there was a reduction in the percentage of patients who received urgent stroke interventions (IV-tPA and/or thrombectomy). The authors noted that most of the patients who did not receive treatment had low NIHSS scores, suggesting mild stroke symptoms. Age did not appear to differ between the 2 groups despite the increased morbidity associated with COVID-19 in the elderly population. Likewise, among patients with a stroke diagnosis, the NIHSS score did not appear to be significantly different between the 2 groups.

Accorsi et al. described a case report of a 60 years old COVID-19 patient admitted to a field hospital who presented an infection-triggered ischemic stroke (20). She was examined by allocated general practitioners and had a life-threatening situation. The patient presented typical viral pneumonitis on a chest CT scan, she was on supportive treatment and presented an acute neurological deficit on the tenth day after respiratory manifestation. An immediate skull CT scan did not show blood and there was stippling in the sylvian branches of a left middle cerebral artery. There was telemedicine guided confirmation of the diagnosis, tomographic interpretation, decision-making, and thrombolytic administration. The COVID-19 pandemic has forced the health system to restructure. Telemedicine was a low-cost easy tool facilitating better prognosis of life-threatening situations such as COVID-19-induced strokes.

In a review article published recently, Iqbal et al. discuss telemedicine in stroke clinics during the COVID era and challenges in patient management (21). Since the start of the COVID-19 pandemic, telemedicine has been endorsed as

an alternative tool for the provision of suitable stroke management within a short and safe therapeutic time window. However, there are certain potential obstacles, such as the initial fiscal requirements for equipment and training of staff with a steeper learning curve. There are also challenges in ongoing training requirements in response to frequent changes in staffing. In order to maintain competencies in telemedicine, regular refresher courses and intermittent orientation of new staff are important. Other additional issues in the US are licensing requirements for the physicians. In cases where a detailed in-person assessment is required, before a decision for thrombolysis, thrombectomy and eventual shifting to a dedicated stroke unit must be done within the strict protocol of Protective Personal Equipment (PPE) in hospitals where there is high inflow of suspected COVID-19 cases. In developing countries, there is lack of tele stroke clinics, shortage of trained stroke staff and limited finances to deal with the demands of tele stroke clinics. Teleradiology is used to transmit high-resolution images and telestroke evaluation is done with the help of videoconferencing. Mobile stroke units can be helpful regarding initial imaging and expert consultations in smaller healthcare centres which otherwise would not have this capability.

There is another concept of hub-and-spoke model, where specialist care is provided to patients at distant smaller health centres (spokes) by senior specialists of tertiary care centres (hubs). At hubs, various specialists including vascular neurologists, internal medicine specialists and acute stroke specialists are present to deliver timely tele stroke services. After the initial management, hubs further act as receiving centres for patients who would require a higher level of care. Such models have been found to be cost-effective and enhance the circle of area to deal with stroke patients in remote areas in an efficient and timely manner. They are also reliable and comparable to in-person assessments. The time to treatment decision and thrombolysis administration are comparable between on-board and telemedicine vascular neurologists. Management tasks on a remote basis have certain complexities that require parallel multitasking and precise coordination by several healthcare specialists inside the limited space of a mobile stroke unit (21).

CONCLUSION

Data from the literature confirms that telemedicine can act as an alternative instrument for the provision of appropriate stroke treatment within a short and safe therapeutic time window. Where and when available, telemedicine is a timesaving, logical and effective means for emergency patient assessment. With the help of telemedicine, stroke specialists can evaluate and supervise stroke treatment in coordination with neurologists at distant health facilities. To overcome potential barriers and obstacles it is necessary to obtain support from regulatory institutions, implementation of cost-effective technologies, and adequate reimbursement for hospitals that use telemedicine. There is a need for future studies that should be designed to understand the comparative

effectiveness for different models of telestroke services and for understanding which telehealth models can be implemented effectively during a pandemic.

REFERENCES

1. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, et al. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020; 76 (1): 3–19. doi: 10.3233/JAD-200581. PMID: 32538857; PMCID: PMC7660990.
2. Ellul M, Laura B, Bhagteshwar S, et al. Neurological Associations of COVID-19. *The Lancet Neurology*, Forthcoming. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3589350>.
3. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 683–90. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
4. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92: 424–32. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
5. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020 May 14; 382 (20): e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
6. Altable M, de la Serna JM. Cerebrovascular disease in COVID-19: Is there a higher risk of stroke? *Brain Behav Immun Health.* 2020; 6: 100092. doi:10.1016/j.bbih.2020.100092
7. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal.* 2021; 6 (1): I–LXII. doi:10.1177/2396987321989865
8. Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Insights from an international panel. *Am J Emerg Med.* 2020 Jul; 38 (7): 1548.e5–1548.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.018.
9. Yaghi S, Ishida K, Torres J. SARS-COV 2 and stroke in a New York Health Care System. *Stroke.* 2020; 51: 2002–11. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335
10. Zhao J, Li H, Kung D, et al. Impact of the COVID-19 Epidemic on Stroke Care and Potential Solutions. *Stroke.* 2020; 51: 1996–2001.
11. Huang JF, Greenway MRF, Nasr DM, et al. Telestroke in the time of COVID-19: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95 (8): 1704–8.
12. Rudilosso S, Laredo C, Vera V, et al. Acute Stroke Care Is at Risk in the Era of COVID-19: Experience at a Comprehensive Stroke Center in Barcelona. *Stroke.* 2020 Jul; 51 (7): 1991–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030329.
13. Teo KC, Leung WCY, Wong YK, et al. Delays in Stroke Onset to Hospital Arrival Time During COVID-19. *Stroke.* 2020 Jul; 51 (7): 2228–31. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030105.
14. Kerleroux B, Fabacher T, Bricout N. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Amid the COVID-19 Outbreak. Decreased Activity, and Increased Care Delays. *Stroke.* 2020; 51: 2012–7.
15. Davis TM, Barden C, Dean S, et al. American Telemedicine Association Guidelines for teleICU operations. *Telemed J E-Health.* 2016; 22 (12): 971–80.
16. Levine SR, Gorman M. »Telestroke: The application of telemedicine for stroke.” *Stroke* 30 (1999): 464–9.
17. Bladin CF, Cadilhac DA. Effect of telestroke on emergent stroke care and stroke outcomes. *Stroke.* 2014; 45 (6): 1876–1880.
18. Dangayach NS, Sharma R, Moheet A. Telestroke & Telecritical Care Recent advances in telestroke and telecritical care have improved outcomes, although COVID-19 will have long-lasting effects on these services. *Practical Neurology* 2021; 73–6.
19. Huang JF, Greenway MRF, Nasr DM, et al. Telestroke in the time of COVID-19: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95 (8): 1704–8.

20. Accorsi T, Brigido A, Habrum F, et al. Case Report Telemedicine-Guided Stroke Thrombolysis in a COVID-19 Patient Admitted in a Field Hospital. *Arch Clin Med Case Rep* 2020; 4 (4): 690–8. DOI: 10.26502/acmcr.96550252 *Archives of Clinical and Medical Case Reports* 690
21. Iqbal S, Hasan A, Saeed B, et al. Telemedicine in Stroke Clinic during the COVID Era and the Challenges in Patient Management: Review Article. *World Journal of Biology and Biotechnology*. 2021; Vol. 10. 1-003.



POVZETEK

Naraščajoče potrebe po obravnavi v enotah intenzivne medicine in pomanjkanje usposobljenih strokovnjakov so narekovali nove rešitve za zagotavljanje optimalne obravnave večine bolnikov ne glede na lokacijo obolenosti. Ena od rešitev je razvoj enot teleintenzivne medicine, ki predstavljajo pomoč pri delu zdravstvenega osebja na lokaciji obravnave in delujejo s pomočjo medsebojno povezanih različnih avdiovizualnih komunikacijskih ter informacijskih tehnologij. Začetni visoki stroški se hitro povrnejo. Taka rešitev ima dokazano boljše rezultate zdravljenja in pozitiven vpliv na zdravstveni sistem kot celoto.

Ključne besede: teleintenzivna medicina, tele-EIM

SUMMARY

The growing need for treatment in intensive care units and the lack of qualified professionals have dictated new solutions to ensure optimal treatment of most patients regardless of the location of the disease. One of the solutions is the development of tele intensive medicine units, which aid the medical staff at the treatment site and operate with the help of various interconnected audio-visual communication and information technologies. The initial high costs are paid off quickly. Such a solution has been proven to have better treatment results and a positive impact on the health system as a whole.

Key words: tele intensive care, tele-ICU

UVOD

Intenzivna medicina se sooča z naraščajočim povpraševanjem po zdravstvenem varstvu. Zaradi daljše pričakovane življenjske dobe posledično naraščajoče obolenosti, naraščajočega bremena kroničnih bolezni in novih možnosti zdravljenja se potrebe po eni strani povečujejo, po drugi strani pa se razpoložljivost strokovnjakov za intenzivno medicino nenehno zmanjšuje. Tako se že zdaj soočamo s pomanjkanjem zdravstvenega osebja, specializiranega za oskrbo intenzivnega bolnika. Za rešitev teh težav specialisti intenzivne medicine stremijo k inovativnim rešitvam, ena od njih je telemedicina.

»V idealnem svetu bi imeli bolniki intenzivista ob postelji 24 ur na dan, sedem dni v tednu, a v resnici je tako, da tudi če bi imeli ves denar na svetu, za to delo nimamo dovolj usposobljenih strokovnjakov,« je dejal Chiedozie I. Udeh, MD,

MHEcon, MBA, vodilni avtor študij na temo teleintenzivne medicine. Pandemija covid-19 pa je ob pomanjkanju postelj in predvsem usposobljenega osebja še dodatno pokazala vrednost telemedicine v intenzivnih enotah.

TELEMEDICINA

Telemedicina je opredeljena kot uporaba avdiovizualne informacijske in komunikacijske tehnologije za prenos zdravstvenih storitev neodvisno od časa in prostora od zdravstvenih delavcev do pacientov. Uporablja se, če so udeleženci zdravstvenih storitev ločeni po razdalji. Teleintenzivna medicina lahko zagotovi visokokakovostno intenzivno medicino bolnikom ne glede na to, kje živijo, neodvisno od dejanskega števila kliničnih strokovnjakov za intenzivno medicino in demografskih razmer.

Na področju teleintenzivne medicine danes delujejo teleenote intenzivne medicine (tele-EIM), ki omogočajo zdravnikom zunaj kraja bolnika interakcijo z osebjem ob postelji in posvet o oskrbi bolnikov. Ena centralizirana ekipa za oskrbo lahko upravlja veliko število geografsko razpršenih lokacij enot intenzivne medicine z elektronsko izmenjavo zdravstvenih informacij v realnem času. Je dodatek in ne nadomestek posteljni ekipi. Sestavni del tele-EIM so zdravstveni delavci, specialisti za delo s kritično bolnimi, nestabilnimi bolniki v enotah intenzivne medicine z nepredvidljivo in nezanesljivo prognozo, tako zdravniki kot medicinske sestre, lahko tudi respiratorni fizioterapevti. Tak način obravnave nam omogoča standardizirano obravnavo posameznih kliničnih stanj in dosledno izvajanje preventivnih ukrepov (preventivna zaščita peptične razjede, tromboze, z ventilatorjem povzročene pljučnice ...) (1).

Z uporabo teleintenzivne medicine lahko dosežemo:

- zmanjšano umrljivost,
- zmanjšano obolevnost,
- skrajšano trajanje obravnave,
- zmanjšano število ponovnih sprejemov,
- izboljšanje obravnave z interdisciplinarno izmenjavo znanj in izkušenj,
- večjo kakovost življenja po intenzivnem zdravljenju in
- prihranke pri stroških.

Te zaključke potrjuje veliko študij, ki so bile do zdaj opravljene na to temo, največ iz ZDA. Izjemnega pomena je dejstvo, da so učinki tele-EIM privedli do večjega deleža bolnikov, odpuščenih na svoje domove, in manjšega povpraševanja po dolgotrajni oskrbi (rehabilitacijskih ustanovah, domovih starejših občanov). Univerzitetna bolnišnica Emory je npr. po izvajanju tele-EIM odpustila 4,9 % več bolnikov v zdravstveno oskrbo in 6,9 % manj pacientov v zdravstvene ustanove, imela pa je tudi manj ponovnih sprejemov v 60 dneh po odpustu. Večina študij poroča tudi o zmanjšani umrljivosti v enotah intenzivne medicine, medtem ko podatki o bolnišnični umrljivosti niso tako enoznačni (2, 3). V reviji CHEST so l. 2013 poročali, da se je umrljivost ICU, ocenjena v 56 enotah intenzivne

medicine, zmanjšala za 26 %, splošna bolnišnična umrljivost pa za 16 % (4). Na clevelandski kliniki so spremljali 153.987 bolnikov, ki so se med 1. januarjem 2010 in 31. decembrom 2019 zdravili na oddelku za intenzivno medicino. 108.482 (70 %) jih je bilo obravnavanih tudi preko telemedicine. Tisti, ki so bili deležni telemedicinske oskrbe, so imeli približno za 18 % manjšo verjetnost, da bodo umrli, in so preživel 1,6 dne manj na oddelku za intenzivno medicino in 2,1 dne manj v bolnišnici. Študija je tudi pokazala, da bolniki, obravnavani s telemedicino, ki so bili sprejeti ob koncu tedna, niso bolj verjetno umrli kot tisti, ki so bili sprejeti med tednom.

Ocenjeno je, da bi sprejetje standardov teleintenzivne medicine v bolnišnicah po vseh ZDA lahko zmanjšalo letne smrti na intenzivnih oddelkih za kar 13.400 in prihranilo 5,4 milijarde dolarjev. Uporabniki teh storitev pa ugotavljajo, da tele-EIM ne služi le kritično bolnim, ampak pozitivno vpliva na zdravstveni sistem kot celoto (5, 6).

Ti rezultati so bili povezani z večjim upoštevanjem najboljših praks, ki so zmanjšale globoko vensko trombozo, stresne razjede, kardiovaskularne dogodke, pljučnico, povezano z ventilatorjem, in zaplete, ki jih je mogoče preprečiti. Več bolnikov je mogoče odpustiti neposredno na dom, in ne v rehabilitacijsko ali negovalno ustanovo.

RAZVOJ IN ORGANIZACIJA

Teleintenzivna medicina se je začela razvijati vzporedno z razvojem TeleKapi. Medtem ko TeleKap zagotavlja individualne posvetovalne interakcije, gre pri tele-EIM večinoma za stalno spremljanje bolnikov na daljavo, ki vključuje sledenje trendom vitalnih znakov, laboratorijsko spremljanje, razlago radiogramov, pregled arhiviranih podatkov in zapiskov, odzivanje na alarme in pomoč pri odločanju (7, 8).

Tehnično gre za medsebojno delovanje različnih tehnologij, kot so avdio-videokonferenčni sistemi, stalen prenos vitalnih podatkov o pacientih, izmenjava informacij prek sistemov za upravljanje podatkov o pacientih, samodejno ustvarjeni alarmi, opozorila ... Preko avdionadzora ekipe npr. lahko vidijo dovolj blizu, da lahko zdravnik vidi razširitev zenice ali prebere stekleničko z zdravili. Platforme uporabljajo algoritme za natančen nadzor podatkov bolnikov, ki združujejo fiziološke parametre s kliničnim tveganjem. V Združenih državah obstaja en prevladujoči sistem, imenovan Philips eICU (Royal Philips). Poleg stalnega nadzora intenzivisti tele-EIM pomagajo načrtovati tudi dnevne in daljnoročne dejavnosti pri bolniku preko vključevanja na dnevne sestanke oddelkov in vizite.

Oddelki lahko uporabljajo usluge telemedicine neprekinjeno ali samo v nočnem času in/ali ob koncih tedna.

STROŠKI

Stroški vzpostavitve oddaljenega centra za spremljanje bolnikov so visoki. V ZDA se običajno gibljejo od 2 do 5 milijonov USD; vsaka dodatna enota intenzivne nege, ki jo pokriva telemedicina, stane približno 250.000 dolarjev, vsaka postelja intenzivne nege pa približno od 50.000 do 100.000 dolarjev. Čeprav so naložbe v tele-EIM velike, se pričakuje hitra donosnost naložb zaradi nižje stopnje obolevnosti, krajše dobe bolnišnične obravnave, manjše potrebe po rehabilitaciji in nadaljnji negovalni obravnavi, manjši pogostosti ponovnih sprejemov ... Tele-EIM prav tako izboljšuje dokumentacijo in s tem natančnost obračunavanja storitev.

ZAKLJUČEK

Tele-EIM predstavlja rešitev za enako strokovno obravnavo bolnikov ne glede na lokacijo obolevnosti in oskrb; večina bolnikov na ta način prejme najboljše zdravljenje. Enote so že postale standard obravnave in ponujajo dobro dokumentirane klinične, operativne in finančne koristi, ki lahko hitro povrnejo predhodne naložbe. Enote nimajo le ključne vloge pri učinkovitem regionalnem delu in razvoju oddelkov za intenzivno medicino, ampak pozitivno vplivajo na zdravstveni sistem kot celoto.

LITERATURA

1. Lilly CM, Cody S, Zhao H, et al. Hospital mortality, length of stay, and preventable complications among critically ill patients before and after tele-ICU reengineering of critical care processes. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011; 305(21): 2175–83.
2. Udeh C, Udeh B, Rahman N, et al. Telemedicine/Virtual ICU: Where Are We and Where Are We Going? *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2018; 14(2): 126–33.
3. Kahn JM, Rak KJ, Kuza CC, et al. Determinants of intensive care unit telemedicine effectiveness an ethnographic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(8): 970–9.
4. Lilly CM, Cody S, Zhao H, et al. Hospital mortality, length of stay, and preventable complications among critically ill patients before and after tele-ICU reengineering of critical care processes. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011; 305(21): 2175–83.
5. Coustasse A, Deslich S, Bailey D, Hairston A, Paul D. A business case for tele-intensive care units. *Perm J.* 2014; 18(4): 76–84.
6. Lilly CM, Thomas EJ. Tele-ICU: Experience to date. *J Intensive Care Med.* 2010; 25(1): 16–22.
7. Becker C, Frishman WH, Scurlock C. Telemedicine and Tele-ICU: The Evolution and Differentiation of a New Medical Field. *Am J Med [Internet].* 2016; 129(12): e333–4. Dosegljivo na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.05.045>
8. Lilly CM, Zubrow MT, Kempner KM, Reynolds HN, Subramanian S, Eriksson EA, et al. Critical Care telemedicine: Evolution and state of the art. *Crit Care Med.* 2014; 42(11): 2429–36.

POVZETEK

TeleMigrena predstavlja smiselno telemedicinsko obravnavo bolnikov z migreno, ki ne zahtevajo neposrednega stika z zdravnikom. Sedanja zdravstvena oskrba migrene v Sloveniji ni optimalna zaradi dolgih čakalnih vrst, ki se stalno povečujejo. Prav tako na področju migrene ni dovolj nevrologov, ki se subspecializirano ukvarjajo z migreno. Sedanji sistem zahteva od bolnikov neposredni stik z nevrologom. Tak stik je obremenjen s potovanjem, čakanjem in izgubo časa. Kot je pokazal slovenski sistem za obravnavo bolnikov z akutno možgansko kapjo TeleKap, lahko telemedicinska tehnologija odpravi to pomanjkljivost sistema tako, da pacientu omogoči pregled pri subspecializiranem nevrologu na oddaljen način. Prihodnja prizadevanja, ki bodo sledila zgledu telekomunikacijske mreže TeleKap in Müllerjevemu modelu, bodo v idealnem primeru omogočila dostopnost usmerjenih nevrologov in izboljšala oskrbo bolnikov z migreno.

Ključne besede: nevrološka obravnava, telemedicina, TeleMigrena, vodenje bolnika

SUMMARY

TeleMigraine represents the meaningful telemedicine treatment of migraine patients who do not require direct contact with a physician. Current migraine health care in Slovenia is not optimal due to long waiting lists, which are constantly increasing. Also, in the field of migraine, there are not enough neurologists who specialize in the migraine field. The current system requires patients to have direct contact with a neurologist. Such contact is burden, with travel, waiting and the consequent loss of time. As shown by the Slovenian system for the treatment of patients with acute stroke - TeleKap, telemedicine technology can eliminate this shortcoming in the system by enabling patients to be remotely examined by a subspecialized neurologist. Future efforts, following the example of the TeleKap telecommunications network and the Müller model, will, ideally, make neurologists accessible and improve the care of migraine patients.

Key words: TeleMigraine, telemedicine, neurological management, follow-up



UVOD

Z biološkega vidika lahko migreno opredelimo kot živčnožilno motnjo, pri kateri še vedno ni jasno, kaj je vzrok in kaj posledica. Zdaj je znano, da je peptid v povezavi z genom za kalcitonin (angl. calcitonin gene-related peptide, CGRP) tista molekula, ki je pomembna za klinični pojav migrene. Prav tako lahko migreno obravnavamo s psihološkega vidika kot psihosomatsko motnjo s prepletanjem genetike in dejavnikov okolja. Med slednje spadajo enkratni veliki ali ponavljajoči se majhni življenjski stresni dogodki in družinska obremenjenost z migreno. V tem kontekstu je pomembno tudi zgodnje življenjsko obdobje, ki predstavlja razvoj občutka varnosti/nevarnosti osebk. Prav tako je pomembna socialna dimenzija, kjer ima oseba svojo družbeno okolje, družbeno vlogo in vstopa v interakcijo z drugimi osebki. V socialnem kontekstu ima migrena, kot priznana medicinska danost, svoj simbolni pomen za druge ljudi. Zato je pri obravnavi bolnika z migreno pomemben neposreden, pristen stik zdravnika z bolnikom. V našem okolju je zdravstveni sistem preobremenjen in težko dostopen za bolnike, ki nimajo nujne stopnje napotitve. V takem okolju je smiselno ustvariti take stike, ki najbolj posnemajo živi stik med zdravnikom in bolnikom. Sodobna informacijska tehnologija (IT) omogoča takojšen prenos slike in zvoka v realnem času, kar zagotavlja neposreden stik na oddaljen način.

Zavedati se moramo, da je glavobol pogost, ponavljajoč se in kroničen bolečinski sindrom v slovenski populaciji. Glavobol tenzijskega tipa (GTT) in migrena sta glede na globalno bolezensko obremenitev druga oziroma četrta najbolj pogosta motnja v svetu. Skupaj z glavobolom zaradi čezmernega jemanja zdravil predstavljajo tretjo najbolj pogosto nevrološko motnjo. Glavobol je sicer videti benigna motnja, vendar kljub temu številni bolniki iščejo zdravniško oskrbo zaradi onesposobljenosti, ki jo povzroča (1). Kljub temu se je treba zavedati tudi, da lahko migreniki svojo migreno učinkovito obvladujejo na način, ki jim pomembno ne ovira njihove kakovosti življenja. Zato so na voljo sodobna zdravila za zdravljenje migrenske epizode, profilaksa, kot tudi nefarmakološke intervencije, prehranski dodatki in znanje o zdravem življenjskem slogu.

Obravnava migrene v Sloveniji

Bolniki z migreno se običajno najprej srečajo z zdravstvenim sistemom v ambulantni družinskega zdravnika. Večinoma ostanejo v oskrbi primarnega zdravstva, le manjšina bolnikov se zdravi v nevroloških ambulantah, še manj v ambulantah za glavobol. Na področju glavobola v Sloveniji deluje le peščica usmerjenih nevrologov in nekaj algologov. Dejstvo je, da v primarnem zdravstvu bolnikom z migreno ne nudijo vedno optimalne oskrbe, zlasti tistim, ki imajo hude migrenske napade, kronične glavobole, še posebej kronično in rezistentno migreno. Pogosto tem bolnikom ne nudijo ustreznega preventivnega zdravljenja. Ameriška študija o prevalenci in preprečevanju migrene (AMPP) je pokazala, da 38 % bolnikov z migreno izpolnjuje merila

za preventivno zdravljenje, vendar se jih zdravi le 11 %. Znano je namreč, da družinski/splošni zdravniki oklevajo z uvedbo migrenskih preventivnih zdravil, zlasti zaradi nepoznavanja teh zdravil, njihove učinkovitosti in neželenih učinkov (2, 3).

Migrena in telemedicina

Telemedicinski stik je optimalen za obravnavo migrene. Običajno se migrena diagnosticira s pogovorom med nevrologom in bolnikom. Zato je pri takem obisku pomemben spisek simptomov in drugih informacij v okviru medicinske anamneze. Ponavadi zdravnik potrebuje dodatna pojasnila glede simptomov oziroma skuša prepoznati, ali ima bolnik dodatne težave. Možen je strukturiran intervju, ki zajame tipične simptome in omogoča prepoznavo razpoloženskih ter drugih funkcionalnih motenj z oceno socialnih dejavnikov. Na ta način je zagotovljen biopsihosocialni pristop k migreni. Nevrološki simptomi pri migreni niso lokalizirajoči, zato je potreben le orientacijski nevrološki status, ki ga telemedicinska obravnava omogoča. Zdravljenje migrene prav tako lahko izpeljemo na daljavo. Zdravnik v izvidu predpiše zdravila in priporoča spremembe življenjskega sloga za obvladovanje simptomov. Možno je usmeriti bolnika na dodatne preiskave in na obisk k drugim specialistom. Torej je zagotovljen multidisciplinarni dostop pri obravnavi migrene. Psihosocialna komponenta pri migreni je zelo pomembna in bi se morala začeti takoj po postavitvi diagnoze kot sestavni, standardni del zdravljanja bolnika z migreno. Študije s pomočjo telemedicinske nevrološke ocene neakutnih glavobolov brez klinične nevrološke simptomatike so pokazale, da lahko te ocene štejemo za varen način. Prav zato smo začeli razmišljati o obravnavi bolnikov s kroničnim glavobolom, zlasti s kronično in rezistentno migreno, s pomočjo telemedicine po ključu, kot v Sloveniji že obravnavamo bolnike v nacionalni mreži TeleKap (10).

Diferencialna diagnostika glavobolov

TeleMigrena omogoča diferencialno diagnostiko glavobolov. Seznam diferencialnih diagnoz glavobolov je eden najdaljših v medicini. Na srečo pa so sekundarni glavoboli zaradi morfoloških možganskih okvar redki (4). Kljub temu lahko pride do nekaterih sekundarnih glavobolov, ki so življenjsko ogrožajoči, česar se zdravniki najbolj bojijo (5). Pomemben del ločevanja migrene od drugih glavobolov, predvsem nevarnih glavobolov, so tako imenovani opozorilni znaki. Večino izmed njih lahko pridobimo preko intervjuja. Na ta način je tveganje za neprepoznavo sekundarnega glavobola majhno. Müller s sodelavci je dokazal, da je bila po 12 mesecih trajanja glavobola pogostost sekundarnih glavobolov zaradi nevrološke patologije možganov, ki so jo diagnosticirali v bolnišnici, primerljiva z ambulantno obravnavo, če so zdravniki upoštevali smernice (9). Zato telemedicinski pristop ne zmanjšuje varnosti obravnave bolnika z migreno na daljavo.

Nekateri zdravniki odrejajo pregled z magnetno rezonanco (MR) glave, še preden bolnika z neakutnim glavobolom sploh pregledajo (6, 7) in pridobijo natančne anamnestične podatke. Pogosto je razlog v pomanjkanju časa za preglede. V tem kontekstu je TeleMigrena koristna, ker mora zdravnik pred odločitvijo pridobiti kar največ anamnestičnih podatkov. Tudi pri nas se zdravniki redno soočamo z vprašanjem, ali je treba opraviti slikovno diagnostiko možganov, da bi potrdili ali ovrgli diagnozo sekundarnega glavobola. Poleg tega so mnogi bolniki prestrašeni, da trpijo zaradi hude bolezni možganov, največkrat zaradi možganskega tumorja, zato zahtevajo nadaljnjo slikovno diagnostiko. V našem zdravstvenem sistemu, omejenem s finančnimi viri in dolgimi čakalnimi vrstami, je to včasih težko upravičiti brez jasnih ali celo suspektih kliničnih dokazov. Za odgovorno klinično in ekonomsko odločitev je pomembno, da zdravniki razlikujemo med primarnimi glavoboli brez možganske okvare in sekundarnimi glavoboli, ki so pogosto povezani s patologijo možganov.

Pri večini primerov, ko bolnikom z glavobolom opravimo slikovne preiskave ali drugo diagnostiko, zlasti če v kliničnem statusu ne najdemo nobenih nevroloških izpadov, bodo rezultati preiskav negativni. Na veliki skupini 3026 bolnikov z glavobolom so pokazali, da je le manjšina bolnikov utrpela resno bolezen možganov, ki bi jo lahko diagnosticirali s slikovno diagnostiko, saj so le pri 0,8 % odkrili možganski tumor, pri 0,2 % arteriovensko malformacijo, pri 0,3 % hidrocefalus, pri 0,1 % anevrizmo, pri 0,2 % subduralni hematoma in le pri 1,2 % možgansko kap, vključno s kroničnimi ishemičnimi spremembami možganov (8).

Prednosti in omejitve TeleMigrene

Telemedicinski pristop pri migreni ima nekatere prednosti, saj bolniku ni treba potovati do zdravstvene ustanove, ni treba čakati na pregled v zdravstveni ustanovi in omogoča obisk zdravnika povsod po Sloveniji, ne le v regiji bivanja. S tem se znižujejo stroški obiska pri zdravniku. Poleg tega lahko obisk pri zdravniku preprosto ponavljamo, zato se s tem zagotavlja kontinuirano sledenje, ki je zelo pomembno ne le pri migreni, ampak tudi pri drugih funkcionalnih bolečinskih sindromih. Tako se zmanjšujeta tudi izguba delovnih dni in izguba časa zaradi obiskov v specialističnih ambulantah. Pri migreni je potrebna stalna interakcija med zdravnikom in bolnikom zaradi prilagajanja farmakološkega zdravljenja ter tudi kratke kognitivne terapije. Poleg tega je potrebno sledenje pri profilaktičnem zdravljenju zaradi ocene učinkovitosti in potrebe po nefarmakoloških intervencijah. Preverjati se mora dnevnik glavobola v obliki e-dnevnika. Telemedicinska obravnava ima tudi nekatere pomanjkljivosti. Nekateri bolniki se pri taki komunikaciji počutijo nelagodno, kar onemogoča odprto komunikacijo z zdravnikom. Nekateri simptomi oziroma klinični vzorci zahtevajo preiskavo in vivo. Nekateri načini zdravljenja se morajo izvajati v zdravstvenih ustanovah neposredno, kot sta aplikacija botulinus toksina ali aplikacija eptinezumaba, ki v Sloveniji za zdaj še ni na voljo.

Zadovoljstvo bolnikov, obravnavanih v sistemu teleglavobola

V Sloveniji še nimamo izkušenj o zadovoljstvu bolnikov preko sistema TeleMigrena. V raziskavi uporabe telemedicine pri bolnikih z neakutnimi glavoboli so Müller in sod. (6) preučevali zadovoljstvo bolnikov z glavobolom in analizirali obremenitve z glavobolom, skladnost z diagnozo in zdravljenjem ter potrebo po ponovnih posvetih. Epidemiološke raziskave so namreč pokazale, da ima približno polovica svetovne populacije odraslih v zadnjem letu aktivni glavobol, ki zadosti kriterijem glavobola tenzijskega tipa (42 %), migrene (11 %) in kroničnega dnevnega glavobola (3 %). K slabi obravnavi glavobolov lahko prispeva omejena dostopnost do specialistične obravnave, kot je na primer v severni Norveški (11). Obstajajo sicer evropske smernice glede drugega mnenja pri obravnavi bolnikov z glavoboli, ki temeljijo le na kliničnih primerih, pri čemer pa manjkajo randomizirane raziskave (12). V omenjeno raziskavo sta bili vključeni 402 konzultaciji, v katerih je 348 bolnikov odgovorilo na vprašalnik. Vključeni so bili norveško govoreči moški in ženske med 16. in 65. letom starosti, ki so jih zdravniki napotili k nevrologu, specialistu za glavobol. Pri bolnikih, ki so bili vključeni v raziskavo, napotni zdravniki niso ugotovili nevroloških izpadov ali nenormalnosti na slikovnih preiskavah, ki bi kazale na sekundarni glavobol. Čakalna doba je bila pri vseh bolnikih krajša od štirih mesecev od prejema napotnice. Iz raziskave so bili izključeni bolniki, ki so bili v zadnjih dveh letih pregledani pri specialistu za glavobol. S tem so izključili potencialno korist pri bolnikih, ki jih je že pregledal specialist.

Vse konzultacije s pomočjo videokonferenčnega sistema so se izvajale na nevrološki kliniki v univerzitetni bolnišnici severne Norveške v Tromsø. Konzultacije sta vodila izkušena nevrologa, usmerjena v področje glavobola. Pri bolnikih v obeh skupinah so izvajali standardizirano, strukturirano in širšo anamnezo po natančno določenem protokolu. Diagnoze so bile postavljene v skladu z Mednarodno klasifikacijo glavobolnih motenj (ICHD-2) (4). Za sekundarne glavobole so uporabili rdeče zastavice. Ti kriteriji so služili kot kontrolni seznam, ki so ga uporabljali med intervjujem z bolniki. Med samo konzultacijo niso preverjali nevrološkega statusa. Vsakemu bolniku so podali mnenje in predpisali zdravljenje. Preiskovanci so po treh mesecih prejeli vprašalnik za oceno izidov bolezni. Čas sledenja bolnikov je bil 12 mesecev. Anketni vprašalnik je vseboval 28 točk. Bolnike so vprašali, ali so zadovoljni s konzultacijo ob pomoči telemedicine in ali sta se spremenili pogostost in intenzivnost njihovih glavobolov v času sledenja. Bolniki so morali navesti tudi število dni trajanja glavobolov. Intenzivnost bolečine so merili po lestvici VAS (vizualna analogna skala) (13). Izpolnili so tudi vprašalnik HIT-6 (Headache impact test) (14). V anketi so merili tudi parametre življenjskega sloga, kot je na primer zaposlenost. Navedli so podatke o uporabi zdravil, na primer o pogostosti jemanja analgetikov in triptanov. V raziskavi so ugotavljali število zadovoljnih bolnikov, spremembo dni trajanja glavobolov glede na izhodiščno stanje, spremembo ocene intenzivnosti glavobolov po lestvici VAS glede na izhodiščno jakost, spremembo ocene po lestvici HIT-6 od izhodiščnega stanja, število bolnikov, ki so si pravilno zapomnili diagnozo v zvezi z glavobolom, soglašanje

z zdravljenjem, število bolnikov, ki so v treh mesecih obiskali družinskega zdravnika, in število obiskov pri družinskem zdravniku v zadnjih treh mesecih. Zadovoljstvo bolnikov, ki so prejeli konzultacijo s pomočjo telemedicine, je bilo podobno kot pri skupini bolnikov, ki so bili pregledani na tradicionalni način v usmerjeni nevrološki ambulanti. Razlika ni bila statistično pomembna. Analiza je pokazala, da je več bolnikov v skupini tradicionalno obravnavanih obiskalo družinske zdravnike. Učinek zdravljenja se po treh mesecih med skupinama ni razlikoval. Tudi razlik v drugih kazalnikih ni bilo. V raziskavi so ugotovili, da je bila večina bolnikov z neakutnim glavobolom zadovoljna s telemedicinsko konzultacijo (88 %), saj bolniki v telemedicinski obravnavi niso bili manj zadovoljni kot bolniki v tradicionalni skupini. Obravnava s telemedicinsko konzultacijo ni bila manj učinkovita glede sodelovanja bolnikov in stanja glavobolov v primerjavi s tradicionalnim načinom obravnave. Sklep raziskave je bil, da je obravnava s telemedicino koristna za bolnike z neakutnimi glavoboli, saj se izboljša dostopnost do specialistov, manj je geografskih razlik, hkrati pa bolnikom ni treba potovati do specialista v oddaljene centre. Tradicionalisti ugovarjajo telemedicinski obravnavi, ker naj bi tak pristop motil odnos med zdravnikom in bolnikom ter oslabil medicinsko oskrbo v ruralnih področjih. Učinek telemedicine pomeni tudi prerazporeditev nevroloških preiskav od nevrologov k družinskim zdravnikom (6).

Multidisciplinarno zdravljenje kroničnih in rezistentnih glavobolov

Strokovnjaki za glavobol večinoma soglašajo, da ima multidisciplinarno zdravljenje (MDZ) pri obravnavi kroničnih in refraktornih glavobolov prednosti, saj dosega boljše rezultate. Vendar o vrstah specialnosti, ki naj bi predstavljale kohezivno skupino MDZ, še vedno razpravljajo. Multidisciplinarni model oskrbe je opredeljen kot obseg zdravstvenih delavcev, ki delajo neodvisno, vendar na usklajen način za izboljšanje izidov zdravljenja, zlasti kroničnih bolezni (15). Danes je na voljo malo kliničnih podatkov o optimalni sestavi MDZ. Praktičen bi lahko bil stopenjski pristop z dvema ali tremi stopnjami obravnave. Prvo stopnjo naj bi predstavljal specialist za glavobol, če bolnik še nima prave diagnoze. V zdravljenju se vključita v prvi stopnji fizikalna (FT) in delovna terapija (DT). Klinična psihologija se vključi v drugi stopnji, tretja stopnja pa lahko vključuje nevrokirurgijo in obvladovanje bolečin, če obstaja indikacija za nevrostimulacijo ali druge posege. Za ekipo MDZ je pomembno, da že na začetku ugotovi ne le skupne ukrepe za dober izid, temveč tudi specifične ukrepe, ki so značilni za vsako komponento MDZ. Za FT se na primer odločimo, kadar imajo bolniki bolečine v vratu ali občutljivost čeljusti, klinično pa slabo držo z mišično šibkostjo in zmanjšano gibljivostjo vratne hrbtenice. Ti bolniki so si sposobni pomagati sami, seveda pa imajo lahko koristi od pomoči FT s planiranjem rednega vadbenega programa. Bolnika napotimo na DT, ko potrebuje spremembo dejavnikov življenjskega sloga oziroma spremembo dnevnih aktivnosti in navad, ki vplivajo na glavobol in njegovo intenzivnost, ali kadar ima težave pri vključevanju v dejavnosti vsakdanjega življenja (15). Stopenjski način obravnave bolnikov s kroničnim ali refraktornim

glavobolom bi bil koristen tudi pri obravnavi bolnikov s pomočjo telemedicine, kot je TeleMigrena, v razširjeni obliki s sodelovanjem drugih specialistov in terapevtov, kot so psihoterapevt, fizioterapevt in kineziolog.

TeleMigrena – prihodnja paradigma zdravljenja migrene v Sloveniji

Tim za obravnavo glavobolov na daljavo s pomočjo telemedicine – TeleMigrena – sestavljajo nevrologi z znanjem, usmerjenim v problematiko glavobola, diplomirane medicinske sestre (DMS) oz. diplomirani zdravstveniki (DZ) (DMS/DZ) s posebnim znanjem, usmerjenim v obravnavo bolnikov z neakutnimi glavoboli, fizioterapevt, klinični psiholog, administrator in informatik. Organizacijsko delo, kot so urejanje terminov telemedicinskih pregledov, izobraževanje bolnikov in svetovanje ter pregledovanje podatkov v elektronskem dnevniku glavobola, opravi DMS/DZ. Vloga fizioterapevta je predvsem v učenju sprostitvenih tehnik in drugih nefarmakoloških strategij za uspešno obvladovanje glavobola na daljavo. Klinični psiholog je ključnega pomena pri diagnostiki anksiozno-depresivnih motenj in vedenjsko-kognitivnega zdravljenja, kadar ugotovi psihogeno komponento vzroka kronifikacije glavobola. Klinični psiholog ima, poleg nevrologa, pomembno vlogo tudi pri premagovanju in zdravljenju glavobolov zaradi čezmernega uživanja analgetikov. Informatik skrbi za tehnično podporo strojne in programske opreme, zlasti pri vzpostavitvi programov za aplikacijo podatkov, videokonference, za prenos slikovnega materiala in izvidov, vzpostavitev in skrb za informacijsko podporo registra bolnikov s kroničnim glavobolom ter usposabljanje tako tima za TeleMigreno kot bolnikov, medtem ko administrator skrbi za statistično obdelavo podatkov, vodenje registra bolnikov z neakutnim glavobolom in sodeluje pri pripravi poročil o delovanju Centra za TeleMigreno.

Nevrolog ima v sistemu TeleMigrena na voljo dovolj časa za obravnavo bolnikov, kar je odvisno tudi od števila in frekvence pregledov. S pomočjo telekonzultacije bolnikov z neakutnimi glavoboli, vključno z anamnezo, kliničnim pregledom in preučitvijo izvidov, nevrolog postavi delovno diagnozo, ki jo s spremljanjem bolnikov potrdi ali ovrže, ter izdela plan morebitne dodatne diagnostike in zdravljenja, tako farmakološkega kot nefarmakološkega. Po vsaki obravnavi zdravnik napiše izvid z bistvenimi navodili, ki je hitro dostopen bolnikom oz. njihovemu napotnemu zdravniku. Pri obravnavi v sistemu TeleMigrena lahko zdravnik konzultant napiše tudi elektronski recept in/ali napotnico. Če bi se izkazalo za koristno, bi kasneje, ko bi sistem postal utečen, lahko neposredno svetoval tudi družinskim zdravnikom.

Ne gre pozabiti na pomen nenehnega izobraževanja in spodbujanja bolnikov k čim manjši porabi analgetikov ter k upoštevanju preventivnega, tudi nefarmakološkega zdravljenja, ki ju omogoča sistem TeleMigrena. Zelo pomembno je postaviti jasne indikacije, katerim bolnikom z neakutnimi glavoboli je telemedicinski sistem namenjen. Ob implementaciji mreže

TeleMigrena bo ključna in nujna tudi rešitev financiranja vzpostavitve sistema in obračunavanja ter plačila storitev v okviru obstoječe ureditve v Sloveniji.

Tehnične značilnosti sistema TeleMigrena

Kot kažejo izkušnje iz tujine, zlasti Norveške (6), je mogoče obstoječe telemedicinske rešitve uporabiti tudi pri obravnavi bolnikov z neakutnimi glavoboli. V slovenskem okolju je utečeno delovanje mreže TeleKap, ki deluje že osmo leto. Tehnične rešitve, ki jih uporabljamo v mreži TeleKap, bi lahko z določenimi prilagoditvami uporabili tudi pri porajajočem se sistemu obravnave glavobolov na daljavo (16). V osnovi bi moral sistem zagotavljati dvosmerno videokonferenčno in avdio komunikacijo med nevrologom in bolnikom, ki omogoča enako kakovosten pogovor med njima ter usmerjen nevrološki pregled kot pri običajni, tradicionalni ambulantni obravnavi. Da je to možno doseči, kažejo zgledi iz Skandinavije (6). Tehnična rešitev, ki jo uporabljamo v mreži TeleKap, je za namene TeleMigrene verjetno preveč sofisticirana in predvsem predraga, saj bi morali videokonferenčno opremo namestiti na točkah, kjer bi bolniki vstopali v sistem. To bi sicer lahko bili zdravstveni domovi, kamor bolniki gravitirajo, a bi se najverjetneje kmalu izkazalo, da je teh vstopnih točk preveč, zaradi česar lahko upravičeno pričakujemo, da sistem finančno ne bi bil vzdržen. Precej cenejši in bolnikom prijaznejši način bi bil verjetno ta, da bi lahko bolniki s svojega doma ali delovnega mesta neposredno vstopali v videokonferenčno obravnavo z usmerjenim nevrologom, ki bi imel za konzultacije na voljo točno določene termine, tako v dopoldanskem kot v popoldanskem času. Tu bi lahko uporabili preprostejše tehnične rešitve, ki so razširjene v današnjem času, npr. osnovo sistema Skype ali Viber, ki sta, kot je vsem znano, dostopna tudi na tablicah in pametnih telefonih. Pri tem bi morali poiskati zadovoljivo tehnično rešitev zaupnosti prenosa podatkov na daljavo v obeh smereh, kar sicer v mreži TeleKap zagotavlja vključenost vseh procesov v omrežje Z-NET Ministrstva za zdravje Republike Slovenije. Po naših trenutnih izkušnjah, še zlasti za osebe, ki ga le poredko uporabljajo, je sistem TeleKapi dokaj neprijazen in prezapleten za bolnike. Glede na to, da danes obstajajo že razvite aplikacije za individualno bančno poslovanje preko računalnikov, tablic in pametnih telefonov, ta segment ne bi smel predstavljati večjih problemov.

Dnevnik glavobola

Za obravnavo bolnikov z migreno je ključnega pomena dnevnik glavobola, kamor bolnik vnaša vsa opazovanja v zvezi s svojim glavobolom in pridruženimi simptomi (17). E-dnevnike v tujini že s pridom uporabljajo in poročajo o njihovi koristnosti (18). To omogoča dober vpogled v pojavljanje in značilnosti migrene skozi čas, hkrati pa predstavlja najbolj natančno komunikacijo med bolnikom in nevrologom, saj se podatki vnašajo sproti. Na ta način se izognemo tudi temu, da bolniki pri običajnem poročanju o svojih težavah pri specialističnem ambulantnem pregledu marsikdaj pozabijo podati pomembne informacije.

Vanje bi bolniki lahko preko pametnega telefona in drugih elektronskih medijev vnašali ključne podatke o svojem glavobolu oziroma migreni, neželenih učinkih zdravil in drugih težavah v zvezi z življenjem z migreno. Podatki bi se po varnih povezavah prenašali neposredno v Center za TeleMigreno. Na podlagi tako pridobljenih podatkov bi lahko nevrolog in DMS/DZ bolnikom hitro in optimalno svetovali pri obvladovanju njihovih glavobolov, brez prebijanja preko dolgih čakalnih vrst, ki nas v tem trenutku pestijo v Sloveniji, ter brez potovanja bolnikov iz ruralnih predelov države v centre z usmerjenimi nevrologi. V slovenskem sistemu obstaja računalniški program Moj glavobol, ki se že uporablja v praksi. V prihodnje bomo računalniški program Moj glavobol vključili v telemedicinsko obravnavo bolnikov z migreno.

SKLEP

Migrena je pogost bolečinski sindrom, ki zahteva biopsihosocialno obravnavo. TeleMigrena je primerna rešitev za obravnavo bolnikov z migreno s pomočjo telemedicine, ki se je danes, v času epidemije covid-19, močno uveljavila. Omogoča optimalnen stik bolnika z zdravnikom in pridobitev vseh pomembnih informacij za prepoznavo diagnoze migrene. Omogoča tudi dobro sledenje in vodenje bolnikov z migreno. V določenem obsegu omogoča izključitev sekundarnih glavobolov. V svetu se je taka obravnava izkazala za učinkovito in varno. Trenutna zdravstvena oskrba bolnikov z migreno v Sloveniji ni zadovoljiva, kar se kaže v ekstremno dolgih čakalnih vrstah, ki vsako leto vztrajno naraščajo. Sedanji sistem zahteva, da bolniki potujejo na zdravljenje k specialistom nevrologom v zvezi s svojimi težavami v oddaljene bolnišnice, kjer s težavo pridejo do obravnave pri redkih nevrologih, usmerjenih v obravnavo glavobolov, pa še to morda le enkrat letno. Kot je v Sloveniji dokazal sistem TeleKapi, lahko uporaba telemedicinske tehnologije odpravi napako našega sistema tako, da pacientom omogoči kontakt z nevrologom na oddaljen način. Prihodnost našega prizadevanja v dobrobit bolnikom z neakutnimi glavoboli bo podobna sistemu TeleKapi, ob upoštevanju Müllerjevega (6) modela pa bo implementacija TeleMigrene preprostejša. Tako bomo zagotovili dostop do sodobnega in optimalnega zdravljenja vsem osebam z migreno v Sloveniji, kamor bodo vključena tudi nova biološka zdravila – monoklonska protitelesa –, ter jim na ta način pomembno izboljšali kakovost življenja.

LITERATURA

1. Bekkelund SI, Albrechtsen C. Evaluation of referrals from general practice to a neurological department. *Fam Pract.* 2002; 19: 297–9.
2. Mafi JN, Edwards ST, Pedersen NP, et al. Trends in the ambulatory management of headache: Analysis of NAMCS and NHAMCS data 1999–2010. *J Gen Intern Med.* 2015; 30: 548–55.
3. Minen M, Shome A, Halpern A, et al. A Migraine Management Training Program for Primary Care Providers: An Overview of a Survey and Pilot Study Findings, Lessons Learned, and Considerations for Further Research. *Headache.* 2016; 56 (4): 725–40.

4. *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33: 629–808.
5. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, et al. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA*. 2006; 296: 1274–83.
6. Müller KI, Alstadhaug KB, Bekkelund SI. A randomized trial of telemedicine efficacy and safety for nonacute headaches. *Neurology*. 2017; 89 (2): 153–6228.
7. You JJ, Gladstone J, Symons S, et al. Patterns of care and outcomes after computed tomography scans for headache. *Am J Med*. 2011; 124: 58–63. e51.
8. Evans R. Diagnostic testing for the evaluation of headaches. *Neurol Clin*. 1996; 14: 1–26.
9. Müller KI, Alstadhaug KB, Bekkelund SI. Acceptability, Feasibility, and Cost of Telemedicine for Nonacute Headaches: A Randomized Study Comparing Video and Traditional Consultations. *J Med Internet Res*. 2016; 18 (5): e140.
10. Zupan M, Žvan B. Analiza podatkov bolnikov z možgansko kapjo, obravnavanih v mreži TeleKap. In: Žvan B, Zupan M, Zaletel M, eds. *Akutna možganska kap XI: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete [USB-stick]*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017: 81–96.
11. Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, et al. Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. *Neurology* 2003; 60: 441–8.
12. Pereira-Monteiro J, Wysocka-Bakowska MM, Katsarava Z, et al. Guidelines for telematic second opinion consultation on headaches in Europe: On behalf of the European Headache Federation (EHF). *J Headache Pain*. 2010; 11: 345–8.
13. Lundqvist C, Benth JS, Grande RB, et al. A vertical VAS is a valid instrument for monitoring headache pain intensity. *Cephalalgia*. 2009; 29: 1034–41.
14. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003; 12: 963–74.
15. Sahai-Srivastava S, Sigman E, Uyeshiro Simon A, et al. Multidisciplinary Team Treatment Approaches to Chronic Daily Headaches. *Headache*. 2017: 1–10 [cited 2017. Martz 12]. Dosegljivo na: <https://sci-hub.tw/10.1111/head.13118>.
16. Žvan B. Republiška mreža TeleKap – predstavitev dosedanjih rezultatov in vizija. In: Žvan B, Zaletel M, eds. *Akutna možganska kap X: zbornik jubilejnega, desetega strokovnega srečanja [CD-ROM]*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2015: 23–36.
17. Greenhalgh T, Morris L, Wyatt JC, et al. Introducing a nationally shared electronic patient record: case study comparison of Scotland, England, Wales and Northern Ireland. *Int J Med Inform* 2013; 82: e125–e38.
18. Franco G, Delussi M, Sciricchio V, et al. The use of electronic pain diaries via telemedicine for managing chronic pain. *J Headache Pain*. 2015; 16 (Suppl 1): A190. (Abstract).



VZV VASKULITIS PRI STAREJŠEM BOLNIKU NA HIDROSIKARBAMIDU

VZV VASCULITIS IN OLDER PATIENTS ON HYDROXYCARBAMIDE

Martin Kavčič, Marjan Zaletel

POVZETEK

Replikacija, reaktivacija in zapleti okužbe z virusom herpes zoster so odvisni predvsem od naravne imunosti gostitelja. Predstavljamo primer 81-letne bolnice s herpes zoster ophthalmicusom leve strani čela in akutno ishemično možgansko kapjo, z desnostransko hemiplegijo po zdravljenju z brivudinom. Zaradi esencialne trombocitopenije je prejela hidroksikarbamid. MR glave je prikazal možganski infarkt v povirju sprednje horoidne arterije, CT-angiografija pa je razkrila številne hemodinamsko nepomembne zožitve levega segmenta M2 srednje možganske arterije (MCA) ter levega P2 segmenta zadnje možganske arterije (PCA). V cerebrospinalni tekočini smo dokazali DNA virusa varicella zoster (VZV). Pričeli smo z intravenskim vnosom aciklovirja. Opisan klinični primer nas poduča, da je pomembno prepoznati VZV vaskulitis kot enega izmed manj pogostih vzrokov za ishemično možgansko kap pri starejših in imunokompromitiranih bolnikih in ga ustrezno zdraviti.

Ključne besede: aciklovir, brivudin, imunokompromitiran, ishemična kap, sprednja horoidna arterija, trigeminalni ganglij, vaskulopatija, virus varicella zoster

SUMMARY

Replication, reactivation, and complications of the herpes zoster virus infection depend mainly on the innate immunity state of host. Herein, we describe a case of an 81-year-old woman with a herpes zoster ophthalmicus on her left forehead and an acute ischemic brain stroke that presented with dysarthria and right sided hemiplegia after receiving standard treatment with brivudine. Additionally, she had also been receiving hydroxycarbamide, for treatment of her thrombocytopenia. An MR scan of the brain at the time showed an infarct in the territory of the anterior choroidal artery and CT angiography showed hemodynamically irrelevant multiple narrowings of the left M2 and P2 segments on the left side. VZV DNA was detected in the patient's cerebrospinal fluid, and we started treatment with intravenous acyclovir. This clinical case teaches us the importance of recognizing the VZV vasculitis as an uncommon cause of stroke in elderly immunocompromised patients.

Keywords: Acyclovir, anterior choroidal artery, brivudine, immunocompromised, ischemic stroke, trigeminal ganglion, varicella zoster virus, vasculopathy

LITERATURA

1. Bakradze E, Kirchoff KF, Antoniello D, et al. *Varicella Zoster Virus Vasculitis and Adult Cerebrovascular Disease. Neurohospitalist.* 2019; 9 (4): 203–08.
2. Lova L, Groff A, Ravot E, et al. *Hydroxyurea exerts a cytostatic but not immunosuppressive effect on T lymphocytes. AIDS.* 2005; 19 (2): 137–44.



POVEZAVA MED BIOKEMIČNIM OZNAČEVALCEM S100B IN OKSIGENACIJO MOŽGANOV TER NEVROLOŠKO SIMPTOMATIKO MED KAROTIDNO ENDARTERIEKTOMIJO PRI BUDNIH BOLNIKI

ASSOCIATION OF BIOMARKER S100B AND CEREBRAL OXIMETRY WITH NEUROLOGICAL CHANGES DURING CAROTID ENDARTERECTOMIES PERFORMED IN AWAKE PATIENTS

Matej Makovec, Vojko Flis, Božidar Mrđa, Barbara Štirn, Nina Kobilica, Andrej Bergauer

POVZETEK

Izhodišče: Eden glavnih vzrokov za možgansko-žilni dogodek med karotidno endarteriektomijo (KE) je manjši pretok skozi možgane med pretisnjenjem vratne arterije. Takojšnja in pravilna prepoznavna nezadostnega kolateralnega pretoka je ključna za dober izhod operativnega posega. Splošna uporaba začasnega žilnega obvođa (šanta) med operativnim posegom poveča zahtevnost operacije, lahko poškoduje žilno steno, kar vodi v tromboembolizme. Iz tega izhaja, da potrebujemo nevromonitoring, ki bi selekcioniral bolnike, ki bodo imeli korist od vstavitve šanta. V študiji smo proučevali tako povišane serumske koncentracije biokemičnega označevalca možganske poškodbe, proteina S100B kakor tudi padec oksigenacije v možganih (rSO_2) pri budnem operirancu, ki smo ga nevrološko nadzorovali (1, 2).

Bolniki in metode: V študijo je bilo vključenih 60 operirancev, pri katerih smo v obdobju 12 mesecev opravili 64 KE v LA. Spremljali smo rSO_2 in S100B pred pretisnjenjem karotidne arterije in po njem. Za vstavitve šanta smo se odločili glede na nevrološko simptomatiko med KE, ne glede na rSO_2 . Nevrološka simptomatika (nevrološko simptomatska skupina) se je pojavila pri sedmih (10,9 %) operiranih. Pri 57 (89,1 %) operiranih med posegom ni bilo pojava nevrološke simptomatike (nevrološko asimptomatska skupina).

Rezultati: Nevrološka simptomatika, ki se je pojavila po pretisnjenju karotidne arterije, je korelirala s povišano serumsko koncentracijo S100B ($P = 0,040$). Optimalno povišanje serumske koncentracije proteina S100B, ki napoveduje pojav nevrološke simptomatike, je 22,5 %. Korelacije med padcem rSO_2 in pojavom nevrološke simptomatike ($P = 0,675$) nismo našli. Dva operiranca (3,1 %) sta utrpela perioperativno MK.

Zaključek: Nevrološki nadzor operirancev med KE je možen pri posegih v LA. Izkazalo se je, da je dober kazalnik prekrvitve možganov med posegom. Čeprav smo med KE ugotovili povezavo med pojavom nevrološke simptomatike in porastom serumske koncentracije S100B, spremljanje S100B z namenom nevromonitoringa med KE ni možno zaradi dolgega časa analize vrednosti S100B v serumu.

Ključne besede: nevromonitoring, preprečevanje perioperativne možganske kapi, selektivna vstavitev šanta, zožitev karotidne arterije

SUMMARY

Background: One of the major causes of cerebrovascular accidents during a carotid endarterectomy (CEA) is hypoperfusion during cross clamping of the internal carotid artery (ICA). The prompt and reliable recognition of insufficient collateralisation is crucial for a good neurological outcome in patients. General use of an indwelling shunt adds to the complexity of the endarterectomy, and it can injure the artery, leading to thromboemboli. Therefore, proper neuromonitoring is needed to identify patients who will benefit from shunt placement. The aim of this preliminary study was to investigate whether increased serum S100B levels or a drop in cerebral oxygen saturation (rSO_2) during carotid revascularisation by CEA could be used to detect neurological instability in patients undergoing CEA (1,2).

Patients and methods: A total of 64 consecutive CEAs in 60 patients operated under LA during a 12-month period were prospectively evaluated. A cerebral oximeter was used to measure rSO_2 before and after cross clamping along with the serum concentration of the S100B protein. Selective shunting was performed when neurological changes occurred, regardless of rSO_2 . Neurological deterioration occurred (neurological symptoms group) in seven (10.9%) operations. In 57 (89.1%) operations, the patients were neurologically stable (no neurological symptoms group).

Results: The neurological symptoms that occurred after clamping correlated with an increase in the serum level of S100B ($P = .040$). The cut-off of 22.5% of S100B increase was determined to be optimal for identifying patients with neurological symptoms. There was no correlation between rSO_2 decline and neurological symptoms ($P = .675$). Two (3.1%) perioperative strokes occurred.

Conclusions: Awake neuromonitoring is inherently specific for CEA under LA and has been shown to be a sensitive direct measure of cerebral tissue perfusion. Although positive association was identified between neurological symptoms during CEA and serum S100B protein increase, the monitoring of serum S100B during CEA cannot be performed because of the long evaluation time.

Key words: carotid stenosis, neuromonitoring, perioperative stroke prevention, selective shunting

LITERATURA

1. Capoccia L, Speziale F, Gazzetti M, et al. Comparative study on carotid revascularisation (endarterectomy vs stenting) using markers of cellular brain injury, neuropsychometric tests, and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Vasc Surg.* 2010; 51 (3): 584–91.
2. Gradišek P, Osredkar J, Kremžar B, et al. Biokemijski označevalci nezgodne možganske okvare. *Zdrav Vestn.* 2011; 80: 293–301.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ZNOTRAJMOŽGANSKIH KRVAVITEV

SURGICAL TREATMENT OF INTRACEREBRAL HAEMATOMAS

Tomaž Velnar, Roman Bošnjak, Arne Jeglič, Tomislav Felbabić, Nika Zorko, Nataša Milivojevič

POVZETEK

V klinični praksi so spontane možganske krvavitve pogosto obolenje z visoko stopnjo oviranosti in smrtnosti. Poleg takojšnje korekcije koagulacijskih motenj, znižanja krvnega tlaka in intenzivnega medikamentoznega zdravljenja je pomembna tudi zgodnja kirurška evakuacija hematoma, predvsem ko hematom povzroča hidrocefalus, učinek mase in pritisk na okoliško možganovino s hitrim slabšanjem zavesti ali večanjem nevrološkega izpada. Pri kirurškem zdravljenju znotrajmožganskih krvavitev lahko uporabimo več vrst kirurških pristopov za optimalno odstranitev krvavitve in razbremenitev možganovine.

Ključne besede: intenzivno zdravljenje, operacija, znotrajmožganska krvavitve

SUMMARY

A spontaneous intracerebral haemorrhage is one of the most devastating diseases with a high disability and mortality rate. Besides intensive medical treatment and immediate coagulopathy correction, surgery may help to improve the prognosis. Surgical evacuation of the intracerebral haemorrhage involves various techniques in order to efficiently decompress the brain tissue and remove the bleeding.

Key words: intensive care, intracerebral haemorrhage, surgery

LITERATURA

1. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009; 373: 1632–44.
2. Godoy DA, Piñero GR, Koller P, et al. Steps to consider in the approach and management of critically ill patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *World J Crit Care Med* 2015; 4: 213–29.





MINIMALNO INVAZIVNA NEENDOSKOPSKA EVAKUACIJA INTRACEREBRALNEGA HEMATOMA: PRIKAZ OPERATIVNE METODE

MINIMALLY INVASIVE NON-ENDOSCOPIC INTRACEREBRAL HAEMATOMA EVACUATION: AN ILLUSTRATION OF THE OPERATIVE METHOD

Tomaž Velnar, Roman Bošnjak

POVZETEK

Spontane intracerebralne krvavitve (ICH) v nevrokirurški praksi pogosto srečujemo. Imajo visoko smrtnost in invalidnost. Intenzivno zdravljenje je temelj, ki lahko pripomore k izboljšanju prognoze, vendar pa je pogosto potreben kirurški poseg, pri katerem odstranimo krvavitev, zmanjšamo možganski edem in razbremenimo možgane. Opisanih je veliko kirurških pristopov za operacije ICH, od odprtih do minimalno invazivnih tehnik, ki so lahko endoskopsko podprte ali neendoskopske. V prispevku predstavljamo novo minimalno invazivno neendoskopsko kirurško metodo za odstranitev znotrajmožganske krvavitve.

Ključne besede: dekompresija možganov, evakuacija hematoma, intracerebralni hematom, minimalno invazivna kirurgija

SUMMARY

Spontaneous intracerebral haemorrhage is frequently encountered in neurological and neurosurgical practice. It is considered as one of the most devastating diseases with a high disability and mortality rate. Intensive medical treatment is the mainstay, which may help to improve the prognosis. However, surgery is often needed in order to decompress the brain, reduce the cerebral oedema and remove the bleeding. Many surgical approaches have been described so far, from open to minimally invasive techniques. We present a novel, minimally invasive non-endoscopic surgical method for the removal of intracerebral haemorrhages.

Key words: brain decompression, haematoma evacuation, intracerebral haematoma, minimally invasive surgery

LITERATURA

1. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009; 373: 1632–44.
2. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Long-term mortality after intracerebral haemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1182–6.

NEVROKIRURŠKI VIDIKI ZDRAVLJENJA ANEVRIZMATSKIH MALFORMACIJ GALENOVE VENE

NEUROSURGICAL ASPECTS IN TREATMENT OF VEIN OF GALEN MALFORMATIONS

Peter Spazzapan, Boštjan Matos, Tomaž Velnar, Zoran Milošević

POVZETEK

Anevrizmatске malformacije Galenove vene (AMGV) predstavljajo 30 % vseh nevrovaskularnih patoloških stanj v pediatrični populaciji. Značilnost AMGV je prisotnost velike, dilatirane vene, locirane v strehi tretjega ventrikla in v cisterni lamine kvadrigemine. Malformacija nastane zaradi nepopolne regresije embrionalne mediane prozencefalne vene, iz katere se v času normalnega embrionalnega razvoja razvijeta obe interni cerebralni veni in Galenova vena. V malformacijo neposredno priteka arterijska kri iz številnih možganskih arterij in zaradi velike količine arterijske krvi, ki je usmerjena vanjo, lahko AMGV privede do kongenitalnega srčnega popuščanja ali srčne odpovedi. Zdravljenje AMGV je zahtevno in ima kot cilj izključitev tolikšnega krvnega pretoka, če je potrebno za stabilizacijo srčnega popuščanja in za omogočanje normalnega razvoja možganov ter možganskega ožilja. Takojšnja popolna izključitev malformacije iz krvnega pretoka bi nasprotno lahko privedla do preusmeritve krvnega toka, venskih infarktov in ishemije. Endovaskularni pristop predstavlja prvo in edino varno metodo zdravljenja, ki lahko zaustavi tveganja, vezana na naravni potek AMGV.

Ključne besede: anevrizmatksa malfomacija, endovaskularno zdravljenje, Galenova vena

SUMMARY

Vein of Galen aneurysmal malformations (VGAM) represent about 30% of all paediatric neurovascular disorders. VGAM consists of a midline dilated venous structure, which results from a failure of regression of the embryonic median prosencephalic vein, and which receives blood from abnormal arteriovenous shunting vessels. VGAM is often associated with congestive heart failure, due to the high amount of blood flow directed toward the malformation. The primary aim of treatment is not a complete VGAM exclusion at one time, which could produce a sudden reversal of blood flow with consequent venous infarction and ischemia. Instead, the aim is to occlude as much of the VGAM as needed to relieve the congestive cardiac failure, to gain time and to create the conditions for the normal maturation of the neurovascular system and of the brain. With the use of endovascular techniques, which represent not only the first choice of treatment but also the only safe therapeutic modality, the natural history of VGAM and their risks may be avoided safely.

Key words: aneurysmal malformation, endovascular treatment, vein of Galen

LITERATURA

1. Lasjaunias PL, Chng SM, Sachet M, et al. The management of vein of Galen aneurysmal malformations. *Neurosurgery* 2006; 59: 184–94.
2. Yan J, Wen J, Gopaul R, et al. Outcome and complications of endovascular embolization for vein of Galen malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2015; 123: 872–90.

PREPROSTO IN UČINKOVITO PREHRANSKO PRESEJANJE

SIMPLE AND EFFECTIVE NUTRITIONAL SCREENING

Vlasta Ivana Zupanc Isoski, Sergio Mofardin

POVZETEK

Disfagija težave pri prehranjevanju in požiranju povzroči izgubo teže in dehidracijo. Podhranjenost se lahko razvije kot posledica pomanjkanja vnosa s hrano, povečanih zahtev, povezanih z bolezenskim stanjem, zapletov osnovne bolezni, kot sta slaba absorpcija in prekomerna izguba hranil, ali kombinacije omenjenih dejavnikov.

Podhranjenost je neodvisen dejavnik tveganja za višjo obolevnost, podaljšano hospitalizacijo, počasnejše okrevanje, višjo umrljivost, povečano tveganje za zaplete in zmanjšano kakovost življenja.

V prispevku bo s predstavitvijo primera predstavljena aplikacija NutriApp, ki je preprosto orodje za hitro in učinkovito presejanje za vse bolnike kadar koli in kjer koli.

Aplikacija je razvita na podlagi dovoljenja strank, na katere se ta orodja nanašajo. Namen aplikacije je preprečiti razvoj podhranjenosti in s tem povezanih tveganj z izvedbo zgodnjega presejanja ter uvedbo prehranske terapije.

S to inovativno aplikacijo, ki jo lahko uporabljajo samo usposobljeni zdravstveni delavci, se izvede preprosto presejanje. Do rezultata se pride v samo petih korakih.

Aplikacija NutriApp se na Android namesti iz Google Play, na iOS pa iz App Store in je v lasti družbe Abbott ter njenih dajalcev licence.

Ključne besede: aplikacija, disfagija, NutriApp, podhranjenost

SUMMARY

Introduction: Dysphagia leads to difficulty in eating and swallowing, causing weight loss and dehydration. Malnutrition can develop as a result of lack of food intake, increased disease related requirements, complications of the underlying disease such as poor absorption and excessive nutrient loss or a combination of these factors. Malnutrition is an independent risk factor for higher morbidity, prolonged hospitalization due to slower recovery, higher mortality, increased risk of complications and reduced quality of life.



The paper will present the NutriApp application together with a case study. NutriApp is a simple tool for fast and efficient screening of patients' symptoms anytime and anywhere. It has been developed with the permission of the customers to whom this tool is applicable. The purpose of this innovative application is to prevent the development of malnutrition and related risks and to introduce nutritional therapy at an early stage. The result is achieved in 5 simple steps and can only be used by trained healthcare professionals.

The NutriApp application can be installed on Android from Google Play and iOS from the App Store and is owned by Abbott and designated licence holders.

Key words: application, dysphagia, malnutrition, NutriApp

SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

Eli Lilly farmacevtska družba, d. o. o.

Boehringer Ingelheim RCV, podružnica Ljubljana

Novo Nordisk d. o. o.

Pfizer Luxembourg SARL, podružnica Ljubljana

V SLOVENIJI EDINO DOSTOPNO
ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVILO
S SPECIFIČNO PROTIUČINKOVINO^{1, 14}

VAŠE PREDVIDEVANJE BOLNIKOVA PRIHODNOST

PRADAXA®



Vedno znova
potrjena varnost²⁻¹⁴



Zagotovljeno izničenje učinka
prinaša dodatno varnost¹

Pradaxa®
dabigatran eteksilat

Praxbind®
idarucizumab

Closing the Circle



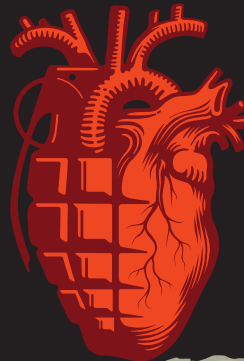
1. Povzetek značilnosti zdravila Praxbind® 09/2020. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1139–1151. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010; 363(19): 1875–1876. 4. Connolly SJ et al. Circulation. 2013; 128(3): 237–243. 5. Deitelzweig S et al. Curr Med Res Opin. 2016; 32(3): 573–582. 6. Graham DJ et al. Circulation. 2015; 131(2): 157–164. 7. Larsen TB et al. Am J Med. 2014; 127(7): 650–656. 8. Larsen TB et al. Am J Med. 2014; 127(4): 329–336. 9. Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015; 4(4): e001798. 10. Lin I et al. Abstract, presented at the ESC Congress 2015, August 29–September 2, London, UK; 2015; 36: P6215. 11. Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016; Oct 8: 1–13. [Epub ahead of print]. 12. Tepper P et al. Abstract, presented at the ESC Congress 2015, August 29–September 2, London, UK; 2015; 36(339). 13. Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016; Oct 8: 1–9. [Epub ahead of print]. 14. Povzetek značilnosti zdravila Pradaxa® 01/2021.

POSUMITE PREPOZNAJTE

ODKRIJTE POT DO DIAGNOZE

SMRTNO NEVARNA BOLEZEN,
KI LAHKO OSTANE NEODKRITA^{1,2}

SKRITI ZNAKI, KI SO VSEM NA OČEH



POSUMITE NA TRANSTIRETINSKO AMILOIDOZO SRCA (ATTR-CM)

ATTR-CM je premalokrat diagnosticiran vzrok srčnega popuščanja, zlasti srčnega popuščanja z ohranjenim iztisnim deležem (SPoID) pri starejših odraslih.^{5,7}

OB NASLEDNJIH KLINIČNIH STANJIH (ZLASTI ČE SE POJAVIJO V KOMBINACIJI) BODITE POZORNI NA MOŽNO ATTR-CM IN POMISLITE NA MOŽNE NADALJNJE PREISKAVE

SRČNO POPUŠČANJE Z OHRANJENIM IZTISNIM DELEŽEM
PRI BOLNIKI, PRAVILOMA STAREJŠIH OD 60 LET⁵⁻⁷

- Pri ATTR-CM je diastolična funkcija prizadeta zaradi odlaganja amiloidnih vlaken v miokardu; prekaši se zaradi tega zдебelenje in postanejo neelastični, to pa zmanjša utripni volumen. Iztisni delež se zmanjša šele v poznejših fazah ATTR-CM.^{8,9}
- Sum lahko povečajo slikovni izvidi, na primer zmanjšana vzdolžna deformacija z apikalno ohranitvijo.^{8,10}

Diagnoza SINDROMA KARPALNEGA KANALA ali
LUMBALNE SPINALNE
STENOZE^{3,11,17,23}

- Sindrom karpalnega kanala in lumbalna spinalna stenoza sta pri ATTR-CM pogosta zaradi odlaganja amiloida v teh predelih.^{3,11,17-19,21-23}
- Sindrom karpalnega kanala se pri ATTR-CM pojavi več let pred srčnimi znaki.^{4,18,24}

NEPRENAŠANJE OBIČAJNIH ZDRAVIL ZA SRČNO
POPUŠČANJE, NPR. ZAVIRALCEV ANGIOTENZINSKE
KONVERTAZE, ZAVIRALCEV ANGIOTENZINSKIH
RECEPTORJEV IN BLOKATORJEV BETA¹⁰⁻¹²

- Bolnikom se lahko zmanjša utripni volumen, kar lahko vodi do nizkega krvnega tlaka. Posledica je lahko neprenašanje zdravil, ki znižujejo krvni tlak.^{11,12}

Ehokardiografija pokaže ZADEBELJENO STENO LEVEGA
PREKATA^{6,15,17,25,26}

- Zadebeljena stena brez jasnega razloga (npr. hipertenzije) mora zbuditi sum na amiloidozo srca.^{10,27}
- Zunajcelično odlaganje amiloida povzroči zдебelenje stene levega prekata. Zadebelitev je pri ATTR-CM na splošno večja kot pri AL (amiloidoza lahkih imunoglobulinskih verig); pri ATTR-CM opisana zadebelitev pogosto presega 15 mm.^{14,15,17,28}

NESKLADJE med voltazo QRS na EKG in debelino stene
levega prekata na ehokardiografiji¹³⁻¹⁵

- Klasična značilnost na EKG pri ATTR-CM je neskladje med razmerjem napetosti QRS in mase levega prekata.^{10,14,16}

QRS na EKG: QRS kompleks na elektrokardiogramu

DISFUNKCIJA AVTONOMNEGA ŽIVČEVJA, MED DRUGIM
S PREBAVNIMI TEŽAVAMI ALI NEPOJASNJENIM
HUŠANJEM^{6,17,28,29}

- Med prebavnimi težavami zaradi avtonomne disfunkcije sta diareja in zaprtost.³⁰
- Ortostatska hipotenzija zaradi avtonomne disfunkcije je še eden izmed simptomov, ki se lahko pojavi pri ATTR-CM.^{6,17,29}

Literatura: 1. Sips JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;26(2):209-213. 2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semirang M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377. 3. Comenzo RH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease: association with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282-290. 4. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000093. 5. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-122. 6. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172. 7. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-2594. 8. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21. 9. Rubin J, Steidley DE, Carlsson M, Ong ML, Maurer M. Myocardial contraction fraction by M-mode echocardiography is superior to ejection fraction in predicting mortality in transthyretin amyloidosis. *J Card Fail*. 2018;24(8):504-511. 10. Narotsky DL, Castaño A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: novel insights from advanced imaging. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1166.e1-1166.e10. 11. Brunjes DL, Castaño A, Clemons A, Rubin J, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis in older Americans. *J Card Fail*. 2016;22(12):996-1003. 12. Castaño A, Drach BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):163-178. 13. Carroll JD, Gasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49:9-13. 14. Cynliff NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-1093. 15. Quarta CC, Solomon D, Uraizes I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-1849. 16. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-1300. 17. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-1212. 18. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(1):58-63. 19. Westermarck P, Westermarck GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Upps J Med Sci*. 2014;119(3):223-228. 20. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol*. 2015;28(2):201-207. 21. Connors LH, Prokava T, Lim A, et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: Comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J*. 2009;158(4):607-614. 22. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040-2050. 23. Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol*. 2011;42(9):1259-1264. 24. Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, Jacoby D. Time course of common clinical manifestations in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: delay from symptom onset to diagnosis. *J C*. 2018;24(2):131-133. 25. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-1448. 26. Terracini J, Bodez D, Guelluch A, et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;9(2):126-138. 27. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):117-124. 28. Szwed P, Zhen DB, Maurer MS, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-131. 29. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB, THAOS. The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76. 30. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(5):571-579.

Eliquis[®]
apiksaban



Pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo je zdravilo ELIQUIS edini zaviralec faktorja Xa, ki je pokazal:

- boljše preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije v primerjavi z varfarinom¹
- zmanjšano pojavnost večjih krvavitev v primerjavi z varfarinom¹

[illegible][illegible]

1. Granger CB in sod.: Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992

KAMELA, KI JE
POSTALA MASTERCHEF



ŽENSKA, KI IMA MESEC
BREZ MIGRENSKEGA GLAVOBOLA

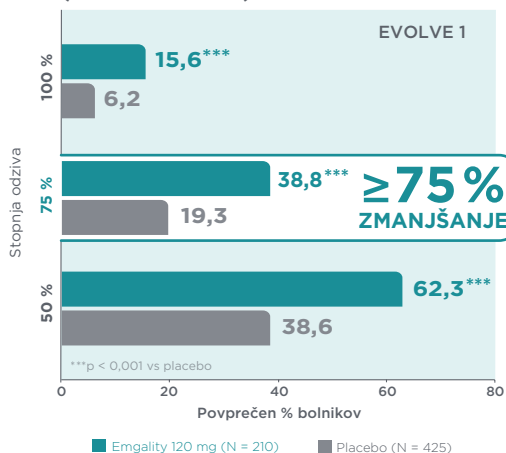


LE ENO OD TEGA JE MOGOČE Z ZDRAVILOM EMGALITY®

Ponudite bolnikom Emgality za mesec brez migrenskih glavobolov¹

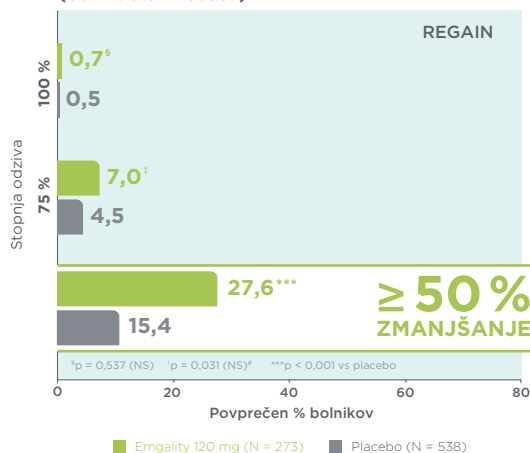
Epizodna migrena

Povprečno zmanjšanje mesečnih MHD
(od 1. do 6. meseca)¹⁻³



Kronična migrena

Povprečno zmanjšanje mesečnih MHD
(od 1. do 3. meseca)⁴



● **Emgality je zdravilo specifično razvito za preprečevanje migrene pri odraslih osebah, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec.¹**

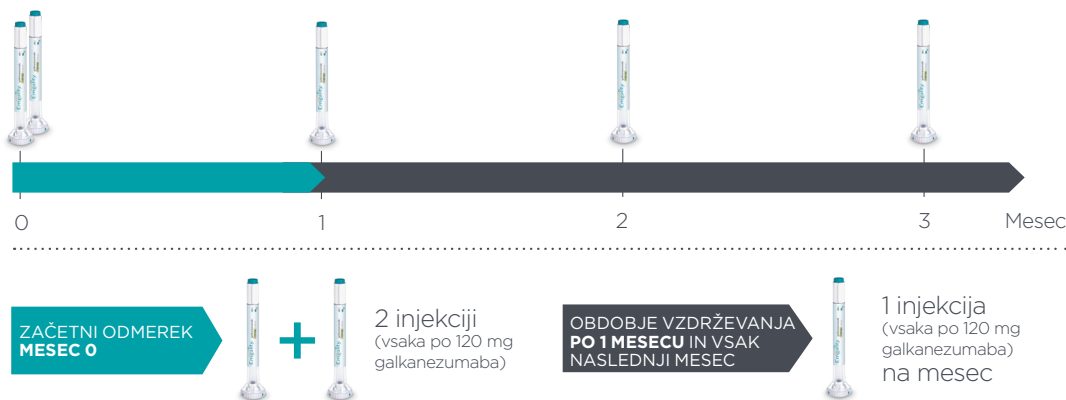
Lilly

Emgality®
galkanezumab injekcija

Odmerjanje zdravila Emgality®1



Na voljo v enostavnem avtoinjektorju brez lateksa z odmerjanjem enkrat na mesec^{1, 5}



Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

Emgality 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Kakovostna in količinska sestava: En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 120 mg galkanezumaba v 1 ml. Galkanezumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo. **Terapevtska indikacija:** Zdravilo

Emgality je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske dni na mesec. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem migrene.

Odmerjanje Priporočeni odmerek je 120 mg galkanezumaba, ki se injicira subkutano enkrat mesečno, z začetnim polnilnim odmerkom 240 mg. Bolnike je treba poučiti, da naj si pozabljeni odmerek čim prej injicirajo in nato nadaljujejo odmerjanje enkrat mesečno. Korist zdravljenja je treba oceniti v treh mesecih od začetka zdravljenja. Nato je potrebo po nadaljevanju zdravljenja priporočljivo redno vrednotiti. Galkanezumab ni primeren za uporabo pri otrocih, mlajših od 6 let, za preprečevanje migrene. **Način uporabe:** subkutana uporaba **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno s primeri anafilaksije, angioedema in urtikarije. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba dajanje galkanezumaba nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Resne preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo v enem dnevu po dajanju galkanezumaba, vendar so poročali tudi o primerih z zapoznelim pojavom. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Na podlagi lastnosti galkanezumaba ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili. **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti:* bolečina na mestu injiciranja, reakcije na mestu injiciranja *Pogosti:* vrtoglavica, obstipacija, pruritus, izpuščaj. *Občasni:* urtikarija. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Nizozemska **Datum pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom:** 14. november 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 16.7.2021

Režim izdaje zdravila: Rp/Spec – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference: 1. Zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Emgality. 2. Stauffer VL et al. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1080-1088. 3. Skljarevski V et al. *Cephalalgia.* 2018;38(8):1442-1454. 4. Detke HC, et al. *Neurology.* 2018;91(24):e2211-e2221. 5. Stauffer VL et al. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1785-1795.

POMEMBNO OBVESTILO

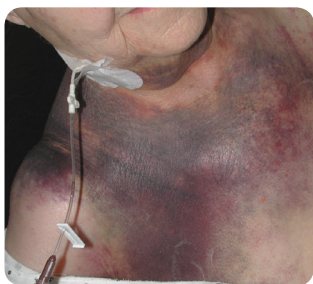
To gradivo je namenjeno **samo za strokovno javnost**. Predpisovanje in izdaja zdravila Emgality je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Emgality preberite celotni in zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Emgality.



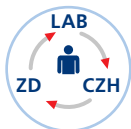
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana,
telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05
PP-GZ-SI-0163, 19.10.2021, Samo za strokovno javnost.

Emgality®
galkanezumab injekcija

Verjetno ste že kdaj prej videli takšne klinične slike ... obenem so bolniki imeli podaljšan aPTČ*¹



Torej ste videli več pridobljene hemofilije, kot se vam zdi.



OBRNITE SE NA:

Svoj laboratorij in center za zdravljenje hemofilije (CZH)¹⁻³



PREVERITE:

Nikdar ne dopustite, da bi podaljšan aPTČ ostal nepojasnen^{1,3}



OBVLADAJTE KRVAVITEV:

Redka, toda življenje ogrožujoča motnja strjevanja krvi z deležem umrljivosti do 22 %⁴



Viri:

1. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161.
2. Huth-Kuhne A, et al. Haematologica 2009;94(4):566–575.
3. Kruse-Jarres, R. et al. Am J Hematol 2017;92(7):695–705.
4. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45(3) 200-203.

* aktiviran parcialni tromboplastinski čas

