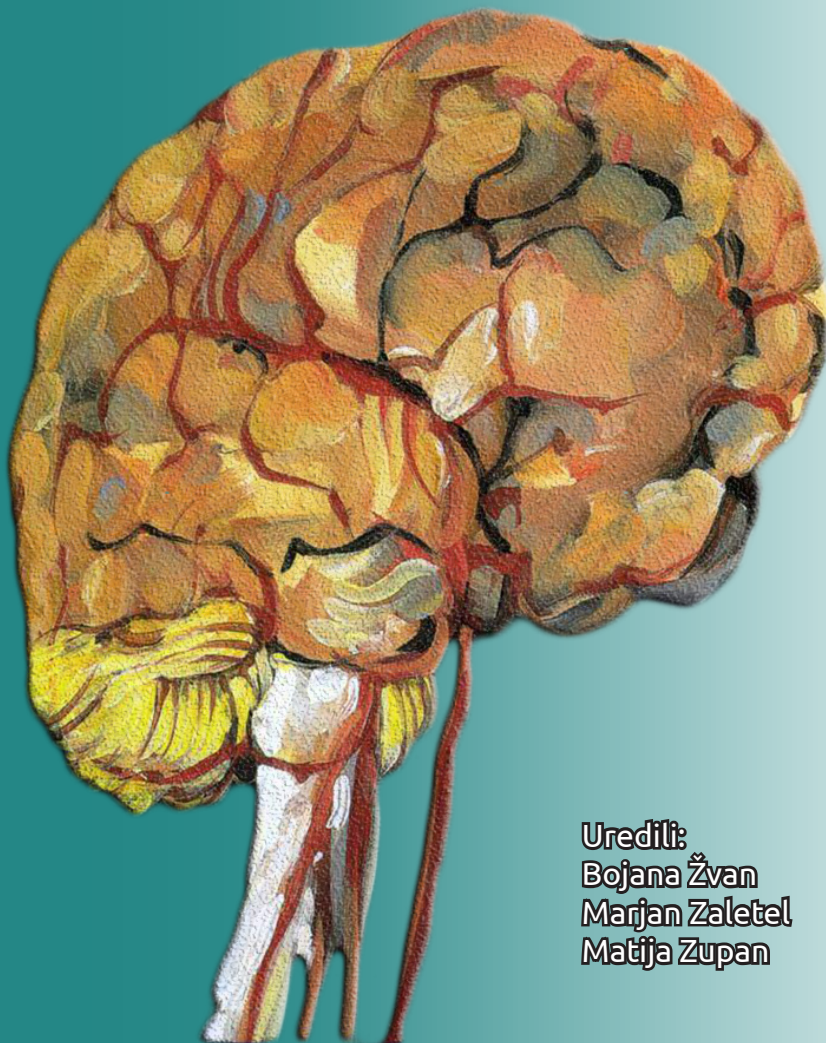


Sekcija za možganskožilne bolezni pri
Slovenskem zdravniškem društvu



Uredili:
Bojana Žvan
Marjan Zaletel
Matija Zupan

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XIII



TeleKap

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XIII

**zbornik poglavij strokovnega srečanja
in**

**učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente
Medicinske in Zdravstvene fakultete**

Uredili: Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan



TeleKap

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XIII

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, december 2019

© 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)

AKUTNA možganska kap XIII [Elektronski vir] : zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete / uredili Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan. - Ljubljana : Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2019

ISBN 978-961-93772-7-7

1. Žvan, Bojana

COBISS.SI-ID 302941696

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



TeleKap

KAZALO

Žvan B.	Predgovor	21
Žvan B.	Preface	23
Zorc M.	Recenzija k publikaciji Akutna možganska kap XIII	25
Zorc M.	Review of the Acute stroke XIII publication	29
Perko D., Korošec A.	Epidemiologija možganske kapi v Sloveniji / Stroke epidemiology in Slovenia	33
Demarin V., Morović S.	Air pollution as a recently recognised risk factor for strokes / Onesnaženost zraka kot nedavno priznani dejavnik tveganja za možgansko kap	53
Škufca Sterle M., Zupan M.	Predbolnišnična obravnava bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo in identifikacija bolnikov za IV-trombolizo in mehansko revaskularizacijo / Pre-hospital management of patients with acute ischemic strokes and identification of patients for IV thrombolysis and mechanical revascularisation	65
Arsovska A.	Management of patients with an acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis / Obravnava bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo po intravenski trombolizi	79
Frol S.	Konverzija NOAK pred intravensko trombolizo in mehansko revaskularizacijo / Conversion of NOAC prior to intravenous thrombolysis and mechanical revascularisation	89
Žvan B.	Nove smernice za intravensko trombolizo in mehansko revaskularizacijo pri bolnikih z ishemično možgansko kapjo / New guidelines on intravenous thrombolysis and mechanical revascularization in acute ischemic stroke	95

Vujkovic B.	Ali bi morali testirati vsakega bolnika z možgansko kapjo tudi na Fabryjevo bolezen? / Should we test every patient with stroke for Fabry disease?	111
Zupan M., Zaletel M., Štular Ž., Žvan B.	Mehanična revaskularizacija v mreži TeleKap / Mechanical revascularization in the TeleKap network	117
Zaletel M.	Premostitveno zdravljenje pri mehanski trombektomiji / Bridging therapy in mechanical thrombectomy	129
Milošević Z. V., Jeromel M.	Interventna nevroradiologija v mreži TeleKap – pogled radiologa v centru in mrežni bolnišnici / Interventional neuroradiology in the TeleKap network - view of radiologist in centre and network hospital	135
Makovec M., Tomažević Pupiç P.	Karotidna endarteriektomija v lokalni anesteziji / Carotid endarterectomy in local anaesthesia	141
Budinčević H., Vidaković D., Sičaja G.	Stroke mimics – how to act in an emergency clinic? / Posnemovalke možganske kapi – kako ukrepati v urgentni ambulanti?	145
Šurlan Popovič K.	Pomen nevroradiološke diagnostike pri razlikovanju ishemične možganske kapi od posnemovalk kapi / The importance of neuroradiological diagnostics in distinguishing the ischemic stroke from stroke mimics	151
Švigelj V., Kocjančič I. J.	Subarahnoidna krvavitev v mreži TeleKap / Subarachnoid haemorrhage in the TeleKap network	159
Magdič J., Hojs Fabjan T.	Vizija razvoja UKC Maribor kot drugega nevrovaskularnega centra za TeleKap v Sloveniji / Vision for development of UMC Maribor as the second TeleKap neurovascular centre in Slovenia	177

Žvan B.	Usposabljanje ključnega osebja v mreži TeleKap / Training of the key personnel in the TeleKap network	185
Pretnar Oblak J.	Izobraževanje v mreži TeleKap / Education in the TeleKap network	197
Krušič Ž., Šoštarič Podlesnik M.	Usposabljanje v mrežni bolnišnici TeleKap SB Celje / Training in the TeleKap network hospital GH Celje	205
Slemenik Pušnik C., Mori E.	Usposabljanje v mrežni bolnišnici TeleKap SB Slovenj Gradec / Training in the TeleKap network hospital GH Slovenj Gradec	209
Vudrag B., Zupan M.	Posnemovalke ishemične možganske kapi v mreži TeleKap – dva primera / Stroke mimics in the TeleKap network – two cases	211
Zaletel M., Popit M.	Migrena kot dejavnik tveganja za možgansko kap / Migraine as a risk factor for stroke	215
Lang M., Horvat S.	Primer zdravljenja možganske kapi po zapori bazilarne arterije / A case of treatment of basilar artery stroke	227
Pjević S., Slanič A., Kodela M.	Endovaskularno zdravljenje ishemične možganske kapi pri bolniku z disekcijo notranje karotidne arterije in intrakranialno zaporo – tandemska zapora / Endovascular treatment in acute ischemic stroke in a patient with internal carotid artery dissection and intracranial occlusion – tandem occlusion	229
Klavžar P., Avsenik J.	Karotidna arterija brez bifurkacije: diagnostični izziv in klinični pomen / Non-bifurcating carotid artery: diagnostic pitfalls and its clinical significance	231

Koban E., Savšek L.	Prikaz primera obravnave akutne ishemične možganske kapi, povezane z anevrizmo preddvornega pretina in možnim odprtim ovalnim oknom / Case-management of probable patent foramen ovale and atrial septum aneurysm-related ischemic cerebral infarct	235
Novak Pihler D., Bencak Ferko U., Bedek E.	Trombolitično zdravljenje kardioembolične ishemične možganske kapi, nastale po transezofagealni ultrazvočni preiskavi – prikaz primera / Thrombolytic therapy of cardioembolic ischemic stroke, following transesophageal echocardiography – case report	239
Ošep A., Ribarič I., Kosi I. E.	Bolnica z »mlado kapjo« ali zaporedje nesrečnih dogodkov / Young adult with stroke or a series of misfortunate events	241
Jerele C., Cimperšek M., Šurlan Popovič K.	Reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom – pot do diagnoze / Reversible cerebral vasoconstriction syndrome – the path to diagnosis	243
Zupanc Isoski V. I., Sedej I., Rožman K., Vodanović D., Resman Gašperšič A., Poljakovič Z.	Kakovost življenja bolnikov z orofaringealno disfagijo po možganski kapi; validacija slovenske in hrvaške lestvice SWAL-QOL / The quality of life of stroke patients with oropharyngeal dysphagia; validation of the Slovenian and Croatian SWAL-QOL scales	247
Sluga J.	Afazija v praksi / Aphasia in practice	249
Langel Č., Avsenik J.	Magnetnoresonančna preiskava pri akutni ishemični možganski kapi / MRI imaging of acute ischemic strokes	251
Golja G., Snoj I.	Vloga magnetnoresonančnega slikanja pri disekciji notranje karotidne arterije / The role of magnetic resonance imaging in the dissection of the internal carotid artery	255

Langel Č., Avsenik J., Traven G.	Vloga umetne inteligence pri nevroradiološki obravnavi akutne ishemične možganske kapi / Artificial intelligence in acute ischemic stroke neuroimaging	259
Zaletel M., Mofardin S.	Paliativni bolnik v mreži TeleKap / Palliative care in the TeleKap network	263
Velnar T., Žele T., Spazzapan P., Bošnjak R.	Pomen mreže TeleKap pri zdravljenju hemoragičnih možganskih kapi / The importance of the TeleStroke network in the swift treatment of haemorrhagic strokes	277

SEZNAM AVTORJEV

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

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

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

asist. Jernej Avsenik, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo,
Nevroradiološki oddelek,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
in

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za radiologijo,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: jernej.avsensnik@kclj.si

Ernestina Bedek, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota
E-pošta: ernestina.bedek@gmail.com

Urška Bencak Ferko, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota
E-pošta: urska.ferko@gmail.com

prof. dr. Roman Bošnjak, dr. med.

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

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 Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia
E-pošta: hbudincecivic@gmail.com

Maja Cimperšek, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

prof. dr. Vida Demarin, 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

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: sentafrol@gmail.com

Sabina Horvat, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota
E-pošta: horvatsabinams@gmail.com

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

Gregor Golja, dipl. inž. radiologije

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo, Nevroradiološki oddelek,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: gregor_golja@yahoo.com

Cene Jerele, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

doc. dr. Miran Jeromel, dr. med.

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Oddelek za radiologijo, Oddelek za diagnostično in intervencijsko radiologijo,
Gospodsvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec
in
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo, Oddelek za diagnostično in intervencijsko nevroradiologijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: miran.jeromel@sb-sg.si

Polona Klavžar, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo,
Nevroradiološki oddelek,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: polona.klavzar@gmail.com

Eva Koban, dr. med.

Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje
E-pošta: eva.koban@gmail.com

Igor J. Kocijančič, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo,
Nevroradiologija,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: igor.kocjancic@kclj.si

Maša Kodela, dr. med., specializantka radiologije

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za radiologijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: kodela.masa@gmail.com

Aleš Korošec

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

Iwona Ewa Kosi, dr. med.

Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje
E-pošta: iwonaewa.kosi@gmail.com

Žiga Krušič, dr. med., specializant nevrologije

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

Melanija Lang, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota

Črt Langel, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: crt.langel@gmail.com

Jožef Magdič, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: jozef_magdic@yahoo.com

asist. mag. Matej Makovec, dr. med.

Splošna bolnišnica Novo mesto, Oddelek za kirurgijo, odsek za žilno kirurgijo,
Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto
E-pošta: matej.makovec@sb-nm.si

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

Eva Mori, dr. med.

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Oddelek za interno medicino,
Gospodsvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

doc. dr. Sandra Morović, dr. med.

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

Dominika Novak Pihler, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota
E-pošta: dominika.novak@gmail.com

Anka Ošep, dr. med., specializantka nevrologije

Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje
E-pošta: ankica.osep@gmail.com

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

Sašo Pjević, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za radiologijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: sasopj@yahoo.com

prof. dr. Zdravka Poljaković, dr. med.

KBC Zagreb – Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatičeva ulica 12, 10000 Zagreb, Croatia

Matjaž Popit, dr. med.

Splošna bolnišnica Jesenice,
Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice
E-pošta: matjaz54@gmail.com

izr. prof. dr. Janja Pretnar-Oblak, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za nevrologijo,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: janja.pretnar@kclj.si

mag. Anita Resman Gašperšič, dr. med.

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

Ivana Ribarić, dr. med.

Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje
E-pošta: ivancica14@gmail.com

Katja Rožman, dietetik

Splošna bolnišnica Jesenice,
Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

asist. Lina Savšek, dr. med.

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

dr. Irena Sedej, dietetik

Splošna bolnica Novo Mesto,
Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

Gordana Sičaja, dr. med.

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

Aleš Slanič, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za radiologijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: ales.slanic@gmail.com

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

Jernej Sluga

Združenje bolnikov s cerebrovaskularno boleznijo Slovenije,
Linhartova cesta 51, 1000 Ljubljana
E-pošta: jernej.sluga@spica.si

Irena Snoj, dipl. inž. radiologije

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo,
Nevroradiološki oddelek,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

asist. Peter Spazzapan, dr. med.

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

asist. mag. Mateja Škufca Sterle, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana, Splošna nujna medicinska pomoč,
Bohoričeva ulica 4, 1000 Ljubljana
E-pošta: mateja.skufca@gmail.com

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

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

Živa Štular, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Očesna klinika,
Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana
E-pošta: zivastular@gmail.com

izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: katarina.surlan@gmail.com

prim. doc. dr. Viktor Švigelj, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Oddelek nevrološke
intenzivne terapije,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: viktor.svigelj@kclj.si

Petra Tomazevič Pupič, dr. med.

Splošna bolnišnica Novo mesto, Oddelek za kirurgijo, odsek za žilno kirurgijo,
Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto
E-pošta: matej.makovec@sb-nm.si

asist. dr. Gregor Traven, univ. dipl. fiz.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za matematiko in fiziko,
Jadranska ulica 19, 1000 Ljubljana

doc. dr. Tomaž Velnar, dr. med.

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

Dorotea Vidaković, študentka

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine,
Ulica Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia

Dinah Vodanović, mag. logoped

KBC Zagreb – Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva ulica 12, 10000 Zagreb, Croatia

Borna Vudrag, 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: borna.vudrag@kclj.si

prim. Bojan Vujkovic, dr. med.

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Oddelek za interno medicino, odsek za nevrologijo, Center za zdravljenje Fabryjeve bolezni,
Gospodsvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec
E-pošta: bojan.vujkovic@sb-sg.si

dr. Marjan Zaletel, dr. med.

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

prof. dr. Marjeta Zorc, dr. med.

MC Medicor,
Polje 40, 6310 Izola
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

dr. Matija Zupan, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Nacionalni center TeleKap in 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

asist. dr. Tilen Žele, dr. med.

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

prim. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., viš. svet., FESO

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



»... Vsak od nas je tu na krajšem bivanju; za kakšen namen, ne ve, čeprav včasih misli, da to zazna. Toda brez globljega premisleka iz vsakodnevnega življenja človek ve, da obstaja za druge ljudi ... Stokrat na dan se spomnim, da moje notranje in zunanje življenje temelji na prizadevanjih drugih ljudi, živih in mrtvih, in da se moram vživeti v to, da bi dal enako mero, kot sem jo prejel in še vedno prejemam.«

A. Einstein

Danes svet postaja blatna mlaka, ki se izogiba resnici, ureditvi, svobodi, prepihu ... Bolj ko se ljudje bojijo bolečine drugih in svoje bolečine, bolj se večja strah in negotovost. Nezaupanje, ki ga srečujemo v današnjem času, je postalo tako zelo razvejeno in skrito, da posameznik ne more več presojati, katere informacije so resnične in katere ne, zato je za posameznika brezbržnost postala način samoobrambe.

Res je, samo ljudje smo. Morda premalo razmišljamo o stvareh, ki so se dogodile nam, ali o stvareh, ki so se dogodile drugim. Premalo razmišljamo, kdo smo in kam gremo? Kako je možno, da kdaj v zavednem stanju storimo kaj, kar prizadene druge? In zakaj se potem sami pred seboj opravičujemo: »Le človek sem ... zmotljiv in nedokončan«. Res je, človek se v svoji brezbržnosti prehitro rad skriva v zavetje, kjer čaka, da nevihta mine in posije sonce.

Trdno verjamem, da smo na svetu zaradi drugih ljudi in da vedno dajemo drug drugemu enako mero ali še več. Ne utapljam se v blatni mlaki današnjega sveta. Vprašajmo se raje, ali smo zmožni danes nekaj narediti drugače kot včeraj. Med ljudmi, ki jih vsak dan srečujemo, so pogosto taki, ki pomagajo drugim, ne da bi kaj pričakovali v zameno. So skromni, zatopljeni v delo in na svoj način, skozi majhna dejanja, vplivajo, da svet postaja boljši za vse nas. Zato je pričujoče srečanje Akutna možganska kap XIII spet namenjeno dajanju ... dajanju znanj in izkušenj drug drugemu v dobro vsem nam – ljudem.

Naj zaključim uvodno razmišljanje z Gandijevim nasvetom: *»Lepota človeka je zmožnost, da se nenehno uči. Učimo se od trenutka, ko pogledamo na svet, do smrti. Vsak dan se naučimo kaj novega. Veselite se tega in se skušajte naučiti čim več. Cenite svoje življenje, izkoristite čas, ki vam je na voljo. Zase in za naš planet.«*

Bojana Žvan



"... Each of us is here for a brief sojourn; for what purpose he knows not, though he sometimes thinks he senses it. But without deeper reflection one knows from daily life that one exists for other people ... A hundred times every day I remind myself that my inner and outer life are based on the labours of other men, living and dead, and that I must exert myself in order to give in the same measure as I have received and am still receiving." A. Einstein

Today, world is becoming a muddy puddle avoiding truth, arrangement, freedom, draught etc. The more people are afraid of others' and their own pain, the bigger the fear and insecurity. Mistrust we are faced with in present day has become so branched and hidden that an individual can no longer judge which information are real and which not. Therefore, indifference has become a method of self-defence.

True, we are only humans. Maybe we think about things that happened to us, or about things that happened to others. Don't we think enough about where who we are and where we go? How is it possible that we sometimes consciously do something that hurts others? And then we apologize to ourselves: "I'm only a human ... Fallible and unfinished". True, in its indifference a human likes to hide in shelter and waits a storm to pass and sun shines again.

I firmly believe that we are in this world for other people, and that we should equally give one another or even more. Do not drown in the muddy puddle of the present world. We should ask ourselves whether today we can do something different than yesterday. Among people we meet every day are often people that help others and expect nothing in exchange. They are modest, involved in work, and in their own way, through small actions, influence world to become better for all of us. Therefore, the present gathering Acute Stroke XIII is again organized for sharing – sharing knowledge and experience to each other and for a benefit of all of us – people.

Let me finish my introductory thoughts with Gandhi's advice: *"The beauty of a person is the ability to constantly learn. We learn from the moment we look at the world to death. Every day we learn something new. Look forward to it and try to learn as much as possible. Appreciate your life, take advantage of the time available to you. For yourself and our planet"*.

Bojana Žvan



(urednikov Bojane Žvan, Marjana Zaletela in Matije Zupana)

Nekoč je bila možganska kap neozdravljiva in je neizogibno vodila v hudo invalidnost ali smrt. V zadnjih letih je opazno upadanje globalne stopnje pojavnosti možganske kapi, vendar je pri mlajših odraslih ta v porastu. V pričujoči publikaciji je eden od avtorjev podal analizo incidenčne stopnje in stopnje umrljivosti po možganski kapi v zadnjem desetletju v Sloveniji. Ti podatki so izredno dragoceni, saj v Sloveniji še vedno nimamo registra možganske kapi, da bi lahko spremljali vpliv možganske kapi na družino in družbo. Podobno kot v Evropi tudi v Sloveniji opažamo postopno padanje incidenčne stopnje možganske kapi. Pomembnejše razlike med spoloma ni opaziti. Pričakovano je najvišja incidenčna stopnja pri starosti 85 let in več, obolenost za možgansko kapjo pa je največja po 50. letu. Največji delež možganske kapi predstavljajo ishemične možganske kapi. Najvišja incidenčna stopnja je v Pomurski regiji, kjer je tudi najvišja stopnja bolnišničnih obravnav zaradi miokardnega infarkta. Stopnja umrljivosti zaradi možganske kapi se v zadnjih 7 letih ni bistveno spremenila. Večjo umrljivost je opaziti pri ženskah kot pri moških, najvišjo stopnjo umrljivosti pa opažamo v osrednjeslovenski in podravski regiji, kjer sta oba univerzitetna klinična centra, ki sprejemata najhujše primere možganskih kapi v Sloveniji.

V dvajsetih letih, odkar uporabljamo zdravilo tkivni aktivator plazminogena za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi, je svetovanje s pomočjo telemedicine prispevalo k večji pogostnosti zdravljenja z intravensko trombolizo. Hkrati so se povečevale potrebe po vaskularnih nevrologih. Zaradi omejenega dostopa do strokovnega znanja o vaskularni nevrologiji v bolnišnicah s premajhnim številom strokovnjakov strokovna združenja v svetu danes formalno priporočajo svetovanje preko sistema TeleKapI.

V publikaciji Akutna možganska kap XIII se avtorji tokrat ponovno lotevajo sodobnih tem, ki so temelj delovanja slovenske telemedicinske mreže TeleKap za obravnavo bolnikov z možgansko kapjo, s ciljem čim hitrejšega in čim bolj učinkovitega zdravljenja kapi.

Letošnje teme so posvečene aktualnim dogajanjem in trendom, ki potekajo sočasno s svetovnimi trendi drugih telemedicinskih omrežij s področja akutne možganske kapi. V mreži je poudarjena pomembnost delovanja ekip nujne medicinske pomoči, kako prepoznati bolnika z akutno možgansko kapjo in ga pravočasno pripeljati v bolnišnico s hitrim, varnim načinom prevoza. K boljšemu izhodu lahko prispevamo s sistemskimi izboljšavami zunaj bolnišnične nujne medicinske pomoči, ki bodo predvsem skrajšale prehospitalne čase, kar temelji na učinkoviti dispečerski službi in vzpostavitvi učinkovitejše dvostopenjske organizacije zunaj bolnišnične nujne medicinske pomoči.

Osrednja tema najsodobnejšega načina zdravljenja ishemične možganske kapi je mehanska revaskularizacija, intervencijski nevroradiološki poseg, ki danes že predstavlja del standardne obravnave bolnikov z akutno možgansko kapjo. Osnovna težava v slovenskem prostoru je dosegljivost te vrhunske metode, ki je na razpolago le v terciarnih centrih, kot sta Univerzitetni klinični center Ljubljana in Univerzitetni klinični center Maribor. Slovenska mreža TeleKap zato izpolnjuje tudi svoje socialno in ne le strokovno poslanstvo s tem, ko omogoča izmenjavo mnenj med specialisti in dostop bolnikov iz vseh slovenskih regij do vrhunske storitve. Tematike s področja mehanske rekanalizacije nudijo pregled dosedanjega delovanja. Tako lahko preberemo o učinkovitosti in varnosti mehanske revaskularizacije s pomočjo telemedicinskega sistema, kar je v svetu izviren primer delovanja. V prispevku so kritični do dosedanjega delovanja, odpirajo težave in ponudijo rešitve, ki bi izboljšale metodo, zlati dostopnost do trenutno najbolj učinkovitega načina zdravljenja akutne ishemične možganske kapi. Poglavje o premostitveni mehanski rekanalizaciji analizira učinke pri bolnikih v sistemu TeleKap in primerja učinke s kombiniranim, premostitvenim pristopom intravenske trombolize in mehanske revaskularizacije. Zaključki iz TeleKapi so primerljivi s tujimi izkušnjami, kar podpira individualen pristop zdravljenja akutne ishemične kapi.

Ob vse večjem predpisovanju novih protikoagulacijskih zdravil narašča tudi število zapletov zdravljenja, zato je poglavje zdravljenja z intravensko trombolizo bolnikov, ki jemlje novo protikoagulacijsko zdravilo, eno izmed ključnih v tej publikaciji. Intravensko trombolizo je možno pri teh bolnikih aplicirati le ob dokazani odsotnosti protikoagulacijske aktivnosti. S prihodom antidota za dabigatran – idarucizumaba, lahko bolnike, ki jemljejo dabigatran, varno in učinkovito zdravimo tudi z intravensko trombolizo, neposredno po aplikaciji antidota. Z njim dosežemo hiter obrat antikoagulacijske aktivnosti. V literaturi je vedno več opisov primerov uspešnega in učinkovitega zdravljenja bolnikov na dabigatranu z intravensko trombolizo, čemur se pridružujejo rezultati zdravljenja bolnikov tudi v naši osrednji univerzitetni bolnišnici. Prav preko mreže TeleKap lahko številnim mrežnim bolnišnicam svetujemo pravi način obravnave bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo, ki jemljejo dabigatran.

Pomembno poglavje za nas, zdravnike, je poglavje o posnemovalkah in kameleonih možganske kapi, saj vemo, da je za optimalno obravnavo bolnikov z možgansko kapjo ključno ločevanje akutne ishemične možganske kapi od drugih stanj, kot so posnemovalke kapi (lažno pozitivne kapi). Obenem pa ne smemo prezreti redkih kliničnih slik možganske kapi – kameleonov kapi (lažno negativne kapi). Posnemovalke kapi so lahko vzrok akutnih nevroloških znakov, ki se klinično kažejo kot akutna ishemična možganska kap, kar do 30 %. Na srečo se je izkazalo, da je uporaba intravenske trombolize pri posnemovalkah kapi varna.

Avtorica enega izmed poglavij knjige Akutna možganska kap XIII je opisala radiološke posnemovalce akutne možganske kapi, ki imajo v akutni fazi

bolezni radiološke znake značilne akutne kapi. To so citotoksičen edem, viden na računalniški tomografiji (CT) možganov ali difuzijskih sekvencah magnetno-resonančne (MR) preiskave, in izpadi na CT in MR-perfuziji, ki so podobni akutni ishemični možganski kapi kot lažna penumbra. Avtorica navaja, da posnemovalci možganske kapi predstavljajo tako klinični kot radiološki izziv. Skoraj ena tretjina bolnikov, ki so napoteni v urgentno ambulantno z diagnozo akutne ishemične kapi, ima diagnozo enega izmed posnemovalcev. Na srečo jih lahko z radiološkimi preiskavami prepoznamo, predvsem s CT-perfuzijo in MR.

Naloga Evropske organizacije za možgansko kap (ESO) je zagotavljanje posodobitve zdravljenja možganske kapi, ki temeljijo na izidih novih kliničnih študij, in zdravnikom dati znanje, kako se ti rezultati lahko vključijo v vsakdanjo klinično prakso. Nove evropske smernice za obravnavo možganske kapi so trenutno še v razvoju in jih pričakujemo še v letu 2019. Do tedaj pa bo za vse nas koristen prispevek s povzetkom novih smernic s priporočili, ki še niso objavljena in temeljijo na predavanjih 5. konference ESO maja letos v Milanu, v Italiji. Zajemajo obravnavo bolnikov s prehodnim ishemičnim napadom (TIA), obravnavo možganskega edema pri akutni ishemični možganski kapi in nova priporočila za intravensko trombolizo pri akutni ishemični možganski kapi. Hkrati je v tem poglavju zajet tudi povzetek smernic ESO-ja in Evropskega društva za minimalno invazivno nevrološko terapijo (ESMINT), ki sta predstavila priporočila za uporabo mehanske revaskularizacije in najboljše zdravljenje z zdravili, vključno z intravensko trombolizo.

Subarahnoidna krvavitev prinaša največjo stopnjo smrtnosti vseh kapi. Pri določanju strategije obravnave subarahnoidne krvavitve in oskrbe razpočene možganske anevrizme je pomemben časovni dejavnik in izbira načinov izključitve anevrizme iz obtoka (mikrokirurško ali endovaskularno). Ker je čas v akutnem obdobju najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na ugoden izid bolezni, sta avtorja poglavja o subarahnoidni krvavitvi ugotavljala vlogo telemedicine (TeleKap) v obravnavi bolnikov v Sloveniji. Kot reprezentativen primer sta prikazala obravnavo bolnikov s subarahnoidno krvavitvijo v letih 2018 in 2019 v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in ugotovila, da se približno tretjina bolnikov v državi rekrutira preko mreže TeleKap.

O težavi vpliva onesnaženosti zraka na tveganje za možgansko kap običajno ne razmišljamo, zato je prispevek avtorice poglavja na to temo ključen, da se zavedamo te globalne težave v svetu. V zadnjem času se je v študiji Globalne obremenitve bolezni onesnaženost zraka izkazala kot pomemben prispevek h globalni obremenitvi možganske kapi, zlasti v državah z nizkim in srednje velikim prihodkom. Zaradi kompleksnosti možganske kapi z vsemi podvrstami in podtipi se rezultati vpliva onesnaženosti zraka nanje močno razlikujejo. Čeprav številne raziskave kažejo na tesnejšo povezavo med onesnaženostjo zraka in ishemično možgansko kapjo, so zaradi ogromne raznolikosti rezultatov številnih raziskav še vedno potrebne nadaljnje raziskave. Danes zahteva vse več pozornosti paliativna oskrba bolnikov z možgansko

kapjo. Odločitev za paliativno oskrbo z omejitvijo agresivnih ukrepov zdravljenja je zahtevna in pomembna tako za bolnika, svojce kot osebje, ki sodelujejo pri zdravljenju in so del sistema TeleKapi. Poglavje o paliativni oskrbi kritično opredeljuje modele za prognozo bolezni, ki so v pomoč pri odločanju o paliativni oskrbi. Ponuja tudi z analizo podprte razloge, zakaj je tematika pomembna za vsakdanjo klinično prakso.

Z navdušenjem pozdravljam vse več zanimanja do nedavno spregledane možgansko-žilne bolezni, v obliki številnih in kakovostnih prispevkov z različnih področij medicine, in verjamem, da bomo lahko skupaj vplivali na boljšo obravnavo teh bolnikov v državi.

Slovenska mreža TeleKap je nov, revolucionaren pristop za pomoč oddaljenim bolnišnicam pri zdravljenju bolnikov z možgansko kapjo v državi, kjer ni na voljo specialistov žilne nevrologije. Izidi zdravljenih bolnikov v mreži kažejo, da je TeleKap za slovenski prostor postala »conditio sine qua non«. Žal ugotavljam, kot neposredno vpletena v »rojstvo« nacionalne mreže TeleKap, da organizacija mreže TeleKap še vedno ni vzpostavljena tako, kot smo jo, skupaj z avtorico, načrtovali. Ni uresničenih ključnih elementov, ki bi omogočali optimalno delovanje mreže, kot je imenovanje vodilnega osebja v centru in mrežnih bolnišnicah, ustrezen program usposabljanja vseh vpletenih v delovanje mreže glede na mednarodna priporočila, kontinuirano spremljanje kazalnikov kakovosti z nadzorom nad njihovim izvajanjem in rezultati, ustrezni protokoli – standardni organizacijski postopki (SOP-ji) in njihovo dosledno izvajanje ter register bolnikov v mreži TeleKap za spremljanje izidov zdravljenja, preverjanje učinkovitosti in ekonomskih koristi mreže.

Predlogi za priporočila organizacije so bili predstavljeni že na strokovnih srečanjih Akutna možganska kap XI (2017) in Akutna možganska kap XII (2018). Z razočaranjem lahko ugotovim le, da celo v času pričujočega strokovnega srečanja AMK XIII (2019) ničesar od predlaganega še ni bilo uresničenega, saj slovenska mreža TeleKap še vedno nima vzpostavljene organizacije v skladu z mednarodnimi priporočili.

Publikacija, ki je pred nami, sodi med učbenike za vse strokovnjake, ki se v vsakodnevni praksi srečujejo z možgansko kapjo, in specializante nevrologije, interne medicine, radiologije, urgentne medicine ter druge. Hkrati je tudi ustrezen učbenik za študente medicine in zdravstvene fakultete, ki bi ga učitelji na fakultetah lahko uvrstili med priporočeno učno gradivo.

Evropska akademičarka, prof. dr. Metka Zorc, dr. med.



(By editors Bojana Žvan, Marjan Zaletel and Matija Zupan)

Once stroke was incurable and inevitably led to severe disability or death. In recent years, we have noticed decrease in global occurrence rate of stroke rate, but it has been increasing in younger population. In the present publication, one of the authors presented analysis in the incident level and mortality level after stroke in the last decade in Slovenia. These data are extremely valuable as in Slovenia, we still do not have stroke register in order to be able to monitor influence of stroke on family and society. In Slovenia, similar to Europe, we also notice decrease in stroke incident level. There is no significant difference between genders. As expected, the highest incident level is in age 85 and above, and stroke illness rate in the highest after 50 years of age. Ischaemic stroke represents the highest share of strokes. The highest incident level is in Pomurje region where there is also the highest level of hospital treatments due to myocardial heart attack. Mortality level due to the stroke has not changed in the last 7 years. Mortality is higher in women than men, and the highest mortality is noticed in the central Slovenia and in Pomurje region where both university clinical centres are situated that admit the most urgent cases of stroke in Slovenia.

In the last twenty years of use of tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke treatment, advising through telemedicine has contributed to a higher frequency of treatment using intravenous thrombolysis. At the same time, a need for vascular neurologists has increased. Due to the limited access to expertise in vascular neurology in hospitals with too few specialists, professional associations in the world today formally recommend counselling through the TeleKap system.

In the Acute Stroke III Publication, authors again deal with the modern topics that are a foundation of the Slovenian telemedicine network TeleKap operation in order to treat stroke patients to achieve the fastest and the most efficient stroke treatment.

This year's topics are dedicated to the current events and trends that take place at the same time as world trends of other telemedicine networks in the field of acute stroke. The network emphasizes the importance of the emergency medical teams, ways of recognizing a patient with acute stroke and bring them to hospital in time using fast and safe means of transport. We can contribute to a better outcome by systemic improvements beyond the hospital emergency medical care, which will primarily shorten pre-hospital times. This is based on an efficient dispatching service and establishment of a more efficient two-stage organization outside hospital emergency medical care.

The main topic of the most modern ischemic stroke treatment is mechanical revascularization, which is interventional neuroradiologic intervention that is already part of the standard treatment for patients with acute stroke. The main problem in Slovenia is the accessibility of this superior method, which is available only in tertiary centres, such as the University Clinical Centre Ljubljana and the University Clinical Centre Maribor. Therefore, the Slovenian TeleKap network also fulfils its social and not only professional mission by facilitating the exchange of opinions between specialists and the access of patients from all Slovenian regions to top quality service. Mechanical recanalization topics provide an overview of the work completed to this day. Thus, we can read about the effectiveness and safety of mechanical revascularization through a telemedicine system, which is an original example of operation worldwide. In the article, authors are critical toward the current operation, they highlight problems and offer solutions that would improve the method, especially accessibility of the currently most effective treatment for acute ischemic stroke. The chapter on bridging mechanical recanalization analyses effects in patients in the TeleKap system and compares the effects with the combined, bridging approach of intravenous thrombolysis and mechanical revascularization. The conclusions from the TeleKap are comparable to foreign experience, which supports an individual approach to treating acute ischemic stroke.

Increasing prescribing of new anticoagulation medications also causes increase in number of complications in treatment. Therefore, the chapter on treatment with intravenous thrombolysis of patients taking a new anticoagulation medicine is one of the key ones in this publication. Intravenous thrombolysis can only be administered in these patients in the absence of anticoagulation activity. With the introduction of dabigatran antidote – idarucizumab, patients taking dabigatran can be safely and effectively treated with intravenous thrombolysis immediately after antidote administration. With it, we achieve a fast turnover of the anti-coagulation activity. In literature, there is an increased number of descriptions of successful and efficient patient treatment taking dabigatran using intravenous thrombolysis joined by patient outcomes at our central university hospital. Through the TeleKap network, many network hospitals can be advised on the correct treatment procedure for patients with acute ischemic stroke taking dabigatran.

For doctors, chapter on stroke imitators and chameleons is important because we know that in order to optimally treat stroke patients, it is crucial to distinguish acute ischemic stroke from other conditions, such as stroke imitators (false positive strokes). At the same time, rare clinical images of stroke – chameleon stroke (false negative stroke) should not be ignored. Stroke mimics can be the cause of acute neurological symptoms, which clinically manifest as acute ischemic stroke, in as much as up to 30%. Fortunately, the use of intravenous thrombolysis in stroke imitators has been proved to be safe.

Author of one of the chapters of the Acute Stroke III Publication, described radiological imitators of acute stroke which have radiological signs of acute

stroke in the acute phase of the disease. These are cytotoxic edema seen on brain computed tomography (CT) or magnetic resonance (MR) diffusion sequences, and CT and MR perfusion outbreaks that are similar to acute ischemic strokes as false penumbra. The author states that stroke imitators represent both a clinical and a radiological challenge. Nearly one-third of patients referred to the emergency room with a diagnosis of acute ischemic stroke have a diagnosis of one of the imitators. Fortunately, they can be recognized by radiological examination, mainly by CT perfusion and MR.

The mission of the European Stroke Organization (ESO) is to provide stroke treatment updates based on the results of new clinical studies and to give physicians the knowledge of how these results can be incorporated into everyday clinical practice. New European guidelines for stroke management are currently under development and are expected in 2019. Until then, however, a contribution will be useful to all of us, including a summary of the new guidelines with recommendations not yet published and based on the lectures of the 5th ESC Conference in May this year in Milan, Italy. They include treatment of patients with transient ischemic attack (TIA), treatment of cerebral edema in acute ischemic stroke, and new recommendations for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. At the same time, this chapter provides a summary of the guidelines by ESO and the European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), which outlined recommendations for the use of mechanical revascularization and best drug treatment, including intravenous thrombolysis.

Subarachnoid haemorrhage brings the highest mortality rate of all strokes. When determining the strategy for treating subarachnoid haemorrhage and care for a burst cerebral aneurysm, the timing and choice of ways to exclude the aneurysm from circulation (microsurgical or endovascular) is important. Since time in the acute period is the most important factor influencing the favourable outcome of the disease, the authors of the chapter on subarachnoid haemorrhage have identified the role of telemedicine (TeleKap) in the treatment of patients in Slovenia. A representative example was the treatment of patients with subarachnoid haemorrhage in 2018 and 2019 at the University Clinical Centre Ljubljana and found that about a third of patients in the country are recruited through the TeleKap network.

We usually do not think about the problem of the impact of air pollution on stroke risk, so the contribution of the chapter's author on this topic is crucial to being aware of this global problem. Recently, in the Global Burden of Disease study, air pollution has proven to be a significant contributor to the global burden of stroke, especially in low- and middle-income countries. Due to the complexity of stroke with all subtypes and subtypes, the results of the effects of air pollution on them vary greatly. Although numerous studies suggest a closer link between air pollution and ischemic stroke, further research is still needed due to the huge diversity of results from many studies. Today, palliative care for stroke patients is increasingly demanding. The decision

to use palliative care with the restriction of aggressive treatment measures is demanding and important for both, a patient, relatives, and staff involved in the treatment, who are part of the Telekap system. The palliative care chapter critically identifies disease prognosis models that help in palliative care decision making. Based on the analysis, it also provides supported reasons why the topic is relevant to everyday clinical practice.

I enthusiastically welcome the increasing interest in the recently overlooked cerebrovascular disease in the form of numerous and high-quality contributions from various fields of medicine, and I believe that together we will be able to influence the better treatment of these patients in the country.

The Slovenian TeleKap network is a new, ground-breaking approach to assist remote hospitals in treating stroke patients in a country where vascular neurology specialists are not available. The results of the treated patients on the network show that TeleKap has become a "conditio sine qua non" for the Slovenian area. Unfortunately, I find, as directly involved in the "birth" of the national TeleKap network, that the organization of the TeleKap network is still not set up in the way it was planned, together with the author. There are no key elements enabling the optimal functioning of the network, such as the appointment of senior staff at the centre and network hospitals, an adequate training program for all those involved in the operation of the network in line with international recommendations, continuous monitoring of quality indicators with control over their implementation and results, appropriate protocols – standard organizational procedures (SOPs) and their consistent implementation, and a TeleKap patient registry to monitor treatment outcomes, verify the effectiveness and economic benefits of the network.

Proposals for the organization's recommendations have already been presented at the expert meetings Acute Stroke XI (2017) and Acute Stroke XII (2018). I can only be disappointed to note that even at the time of this expert meeting of AMK XIII (2019), none of the above has been implemented since the Slovenian TeleKap network still has no established organization in accordance with international recommendations.

European academic, prof. dr. Metka Zorc, dr. med.

EPIDEMIOLOGIJA MOŽGANSKE KAPI V SLOVENIJI

STROKE EPIDEMIOLOGY IN SLOVENIA

Denis Perko, Aleš Korošec

POVZETEK

Možganska kap je eden od poglavitnih vzrokov onesposobljenosti in smrti po svetu. Kljub upadanju globalne incidence je v naslednjih letih pričakovati povečanje absolutnega števila novih primerov zaradi staranja prebivalstva. Nacionalni inštitut za javno zdravje podatke o možganskih kapeh pridobiva s strani izvajalcev zdravstvenih storitev v obliki diagnostičnih kod. Analiza incidence in umrljivosti možganske kapi v Sloveniji je pokazala postopno padanje globalne incidence in nespremenjeno globalno umrljivost zaradi možganske kapi v zadnjih letih. Bistvene razlike v incidenci možganske kapi med moškimi in ženskami ni. Še vedno prevladujejo ishemične možganske kapi. 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. V zadnjih letih je opaziti najvišjo umrljivost po ishemični možganski kapi. 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. Pri interpretaciji rezultatov moramo biti previdni zaradi morebitnega napačnega kodiranja diagnostičnih kod. Kljub boljšemu primarnemu preventivnemu in akutnemu zdravljenju je treba postoriti več za dodatno zmanjšanje pojavnosti, umrljivosti in smrtnosti možganske kapi.

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

SUMMARY

Strokes are one of the leading causes of disability and death worldwide. Despite the decreasing global incidence, an increase in the absolute number of new cases, due to an aging population is expected in the coming years. The National Institute of Public Health obtains information about strokes from the healthcare providers in the form of diagnostic codes. An analysis of the incidence and mortality rate of strokes in Slovenia has shown a gradual decline in the national incidence rate and an unchanged national mortality rate due to strokes in recent years. There is no significant difference in the incidence of strokes between men and women. Ischemic strokes are still more prevalent. Strokes are more common after the age of 50 years, especially from the age of 75 upwards. Significantly higher mortality rates were observed in women, and at the age of 75 and more. In recent years, the highest mortality rate has been observed after an ischemic stroke. The highest incidence rate of strokes was recorded in the Pomurje region and the highest mortality rate in the Osrednjeslovenska region. 30-day stroke fatality has been declining in recent



years. It is higher in haemorrhagic strokes and in women. Caution should be needed in the interpretation of the results because of potential miscoding of the diagnostic codes. 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: fatality, incidence, mortality, Slovenia, stroke.

UVOD

Možganska kap je po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije po kardiovaskularnih boleznih drugi najpogostejši vzrok smrti in po depresiji tretji najpogostejši vzrok invalidnosti po svetu (1). Kljub napredkom v primarno preventivnem in akutnem zdravljenju možganska kap ostaja eden izmed poglavitnih vzrokov smrti in invalidnosti. Možgansko kap vsako leto utrpí 15 milijonov ljudi, od tega jih zaradi posledic možganske kapi umre 5,7 milijona. Tretjina bolnikov ima trajne zdravstvene posledice težje stopnje. Umrljivost je 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/100.000 prebivalcev letno z enomesečno smrtnostjo 13–35 % (2–5). Pri moških se je gibala od 101 do 239 primerov/100.000 prebivalcev, medtem ko je pri ženskah bila od 63 do 159 primerov/100.000 prebivalcev. V tem času je vsako leto približno 1,1 milijona Evropejcev utrpelo možgansko kap (6). V zadnjih letih je opazno upadanje globalne incidenčne stopnje možganske kapi, vendar je pri mlajših odraslih ta v porastu (7–11). Pričakuje se, da bosta naraščajoča incidenčna stopnja mlajših odraslih in staranje prebivalstva v prihajajočih letih privedli do povečanega absolutnega števila primerov možganskih kapi. Glede na to se domneva, da bo število Evropejcev, ki bo utrpelo možgansko kap, naraslo na 1,5 milijona letno (6).

Bolniki z možgansko kapjo imajo večje tveganje za ponovno hospitalizacijo (33 %), ponovitev možganske kapi (7–13 %), blag kognitivni upad (35–47 %), demenco (7–23 %), depresijo (30–50 %) in izčrpanost (35–92 %), kar bistveno vpliva na življenjsko kakovost (12–22). Stremi se k čimprejšnjemu razvoju strategij za izboljšanje akutne oskrbe in zdravljenja možganske kapi.

Možganska kap v Sloveniji prizadene približno 4400 ljudi letno (23, 24). Kar 30 % jo doživi v aktivnem delovnem obdobju, od tega jih letno umre 2100. Le 10 % smrti je neposredna posledica možganske kapi. Preživetje in uspešnost zdravljenja sta odvisna od tega, katera oblika možganske kapi prizadene bolnika. Pri ishemični možganski kapi je smrtnost najnižja, umre okoli 14 % bolnikov, medtem ko je pri hemoragični možganski kapi od 30 do 40-%.

V Evropi in drugje po svetu imajo vzpostavljene registre možganske kapi (25). Ti registri so najpomembnejše orodje za proučevanje epidemiologije možganske kapi, pod pogojem, da izpolnjujejo natančno določena merila kakovosti za zagotovitev kakovosti in izčrpnosti ugotavljanja primerov ter zanesljive razlage zbranih podatkov. Le na takšen način so lahko omogočene mednarodne primerjave. V Sloveniji še vedno ni vzpostavljen register možganske kapi. Izvajalci zdravstvenih storitev podatke o možganskih kapeh posredujejo Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje (NIJZ). Nadaljnja usoda podatkov je odvisna od potreb morebitnih analiz.

V pričujočem prispevku je podana analiza osnovnih podatkov, incidenčne stopnje, stopnje umrljivosti in smrtnosti po možganski kapi v zadnjem desetletju.

METODE

Podatke o možganskih kapeh izvajalci zdravstvenih storitev (bolnišnice) posredujejo NIJZ-ju v obliki diagnostičnih kod MKB-10, pri čemer je treba upoštevati 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 nepoškodbeni znotrajlobanski (intrakranialni) krvavitve
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)(nepoškodben)
I62.1	Nepoškodben ekstraduralna krvavitev
I62.9	Intrakranialna krvavitev (nepoškodben), 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	Nepiogeni tromboza intrakranialnega venskega sistema
I67.7	Možganski arteritis, ki ni uvrščen 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 UVRŠČENI DRUGJE
I68.8	DRUGE CEREBROVASKULARNE MOTNJE PRI BOLEZNIH, UVRŠČENIH 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 hospitaliziranih oseb, obravnav, smrti, spolu (moški, ženske), starostnih skupinah in statističnih regijah. Analizirali se se osnovni podatki, iz katerih se je preračunala incidenčna stopnja, stopnja umrljivosti in 30-dnevna smrtnost.

Opazovano obdobje je bilo zajeto med letoma 2009 in 2018. Podatki o številu prebivalstva med letoma 2009 in 2018 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.

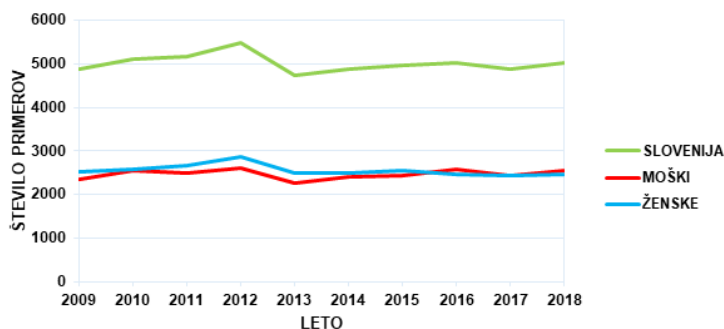
Če starostno standardizirane stopnje ni bilo mogoče uporabiti, je bila uporabljena groba stopnja. Groba stopnja je podatek o številu novih primerov bolezni ali številu umrlih, preračunana na 100.000 prebivalcev opazovane populacije.

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 ali zunaj bolnišnične oskrbe. 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.

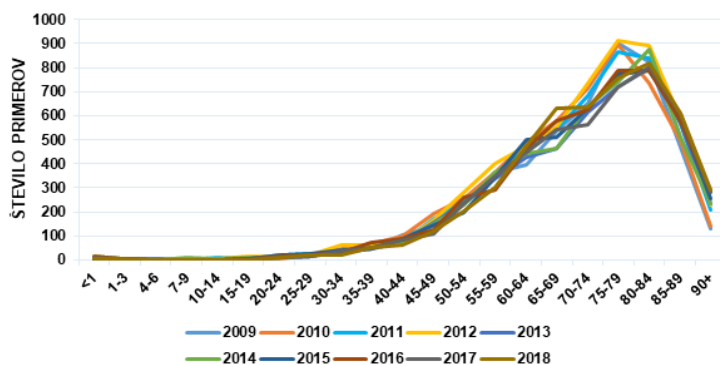
REZULTATI

Število novih primerov možganskih kapi se v zadnjih letih ni bistveno povečalo (slika 1). Po dvigu števila primerov med letoma 2009 in 2012 je prišlo do padca števila primerov v letu 2013 s približno enakim številom primerov (okrog 5000 na leto) po letu 2013. Podoben trend je opazen pri moških in ženskah, pri čemer je število moških primerov po letu 2015 nekoliko preseгло število ženskih primerov.



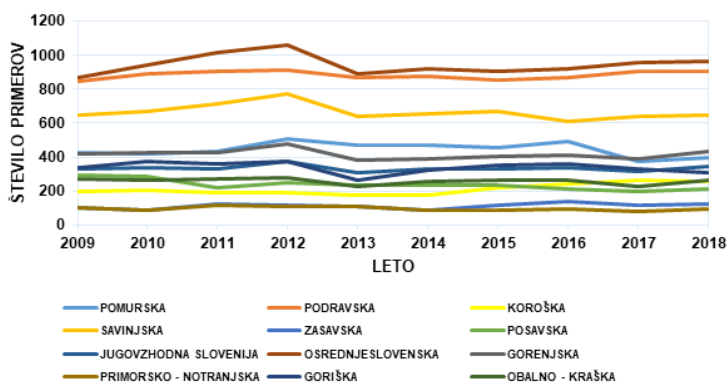
Slika 1. Število novih primerov možganske kapi, moški in ženske, med letoma 2009 in 2018.

Glede na starostne skupine je največje število primerov opaziti pri starejših osebah, zlasti med 75. in 84. letom starosti (slika 2).



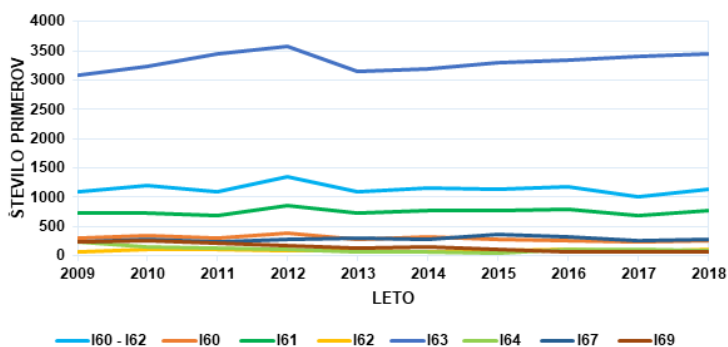
Slika 2. Število novih primerov možganske kapi po starostnih skupinah med letoma 2009 in 2018.

Po številu novih primerov možganske kapi prevladujeta osrednjeslovenska in podravska regija (slika 3).



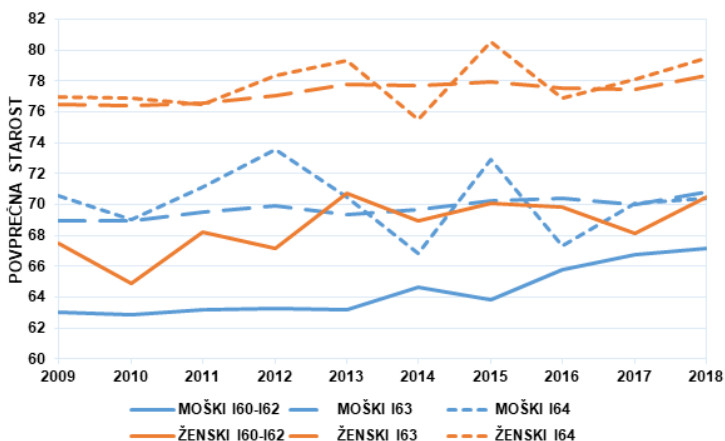
Slika 3. Število novih primerov možganske kapi po statističnih regijah med letoma 2009 in 2018.

Po diagnostičnih kodah je bilo daleč največje število možganskih infarktov (I63), sledile so jim znotrajlobanjske krvavitve (združene diagnoze I60, I61 in I62) (slika 4).



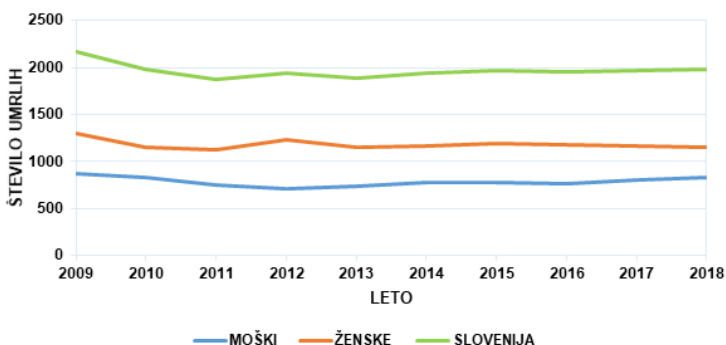
Slika 4. Število novih primerov možganskih kapi glede na diagnostične kode med letoma 2009 in 2018.

Glede na povprečno starost ob doživetju možganske kapi je opaziti, da moški doživijo možgansko kap pri nižji povprečni starosti kot ženske tako pri znotrajlobanjskih krvavitvah kot pri možganskih infarktih (slika 5). Tako moški kot ženske doživijo možganski infarkt pri višji povprečni starosti kot znotrajlobanjsko krvavitev. Opazno je povišanje povprečne starosti pri doživetju možganskih infarktov in znotrajlobanjskih krvavitvah.



Slika 5. Povprečna starost ob doživetju možganske kapi, moški in ženske, med letoma 2009 in 2018.

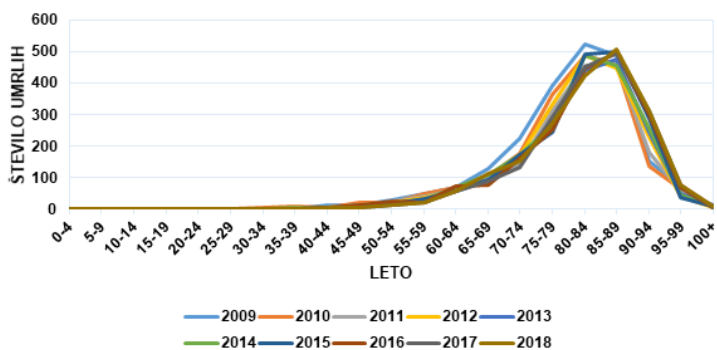
Število umrlih zaradi možganske kapi se po letu 2011 ni bistveno spremenilo (slika 6). Podoben trend je opaziti pri moških in ženskah. Število umrlih žensk je bistveno večje od števila umrlih moških.



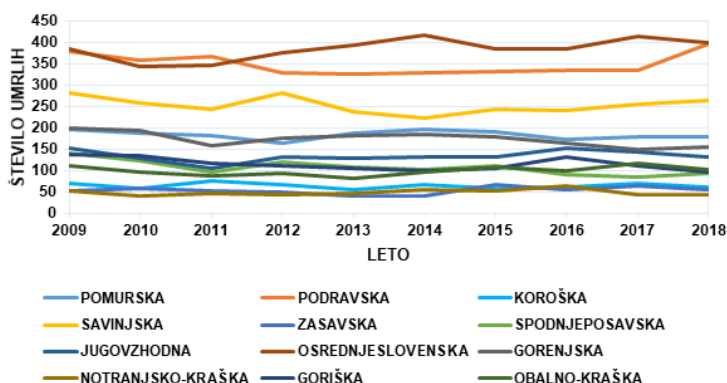
Slika 6. Število umrlih zaradi možganske kapi, moški in ženske, med letoma 2009 in 2018.

Po številu umrlih glede na starostne skupine prevladujejo ljudje med 80. in 89. letom starosti (slika 7).

Največje število umrlih zaradi možganske kapi imata osrednjeslovenska in podravska regija, ki imata tudi največje število novih primerov možganske kapi (slika 8).

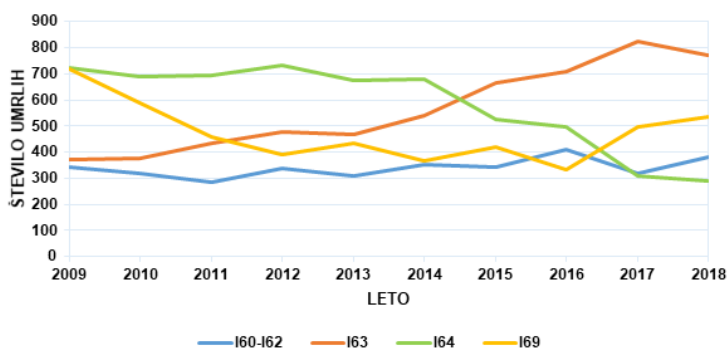


Slika 7. Število umrlih glede na starostne skupine med letoma 2009 in 2018.



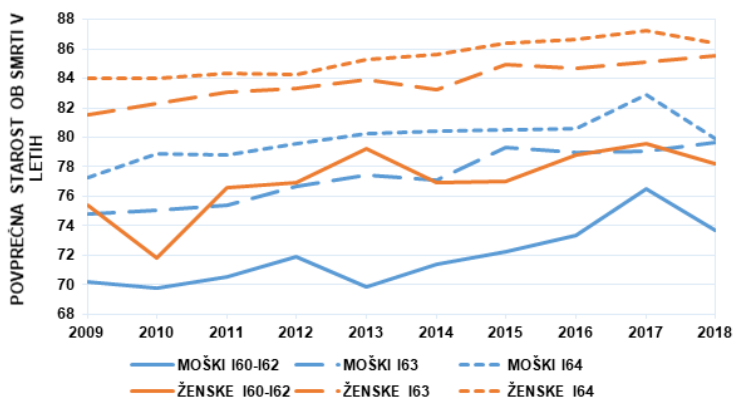
Slika 8. Število umrlih po statističnih regijah med letoma 2009 in 2018.

Po diagnostičnih skupinah je pred letom 2015 bilo največje število umrlih zaradi neopredeljenih možganskih kapi (I64), po tem letu je največje število umrlih pripisano možganskim infarktom (I63) (slika 9).



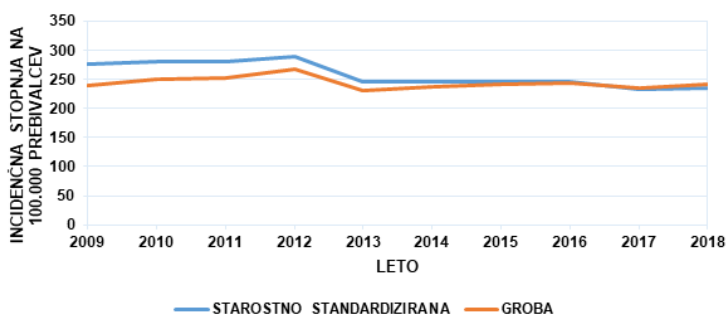
Slika 9. Število umrlih po diagnostičnih skupinah med letoma 2009 in 2018.

Povprečna starost ob smrti zaradi možganske kapi narašča pri ishemičnih in hemoragičnih možganskih kapeh pri moških in ženskah, pri čemer moški in ženske umirajo mlajši zaradi znotrajlobanjskih krvavitev kot zaradi možganskih infarktov (slika 10).



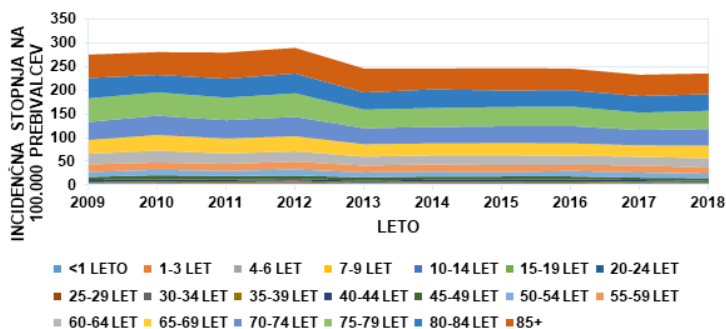
Slika 10. Povprečna starost ob smrti glede na diagnostično skupino, moški in ženske, med letoma 2009 in 2018.

Podobno kot v drugih evropskih državah, tudi v Sloveniji pada starostno standardizirana incidenčna stopnja možganske kapi (slika 11). Po postopnem dvigovanju med letoma 2009 in 2012 je prišlo do znatnega padca v letu 2013 in postopnega po tem letu. Enako se opazi pri grobi incidenčni stopnji, z razliko, da slednja po letu 2013 ne kaže jasne tendence k padanju.



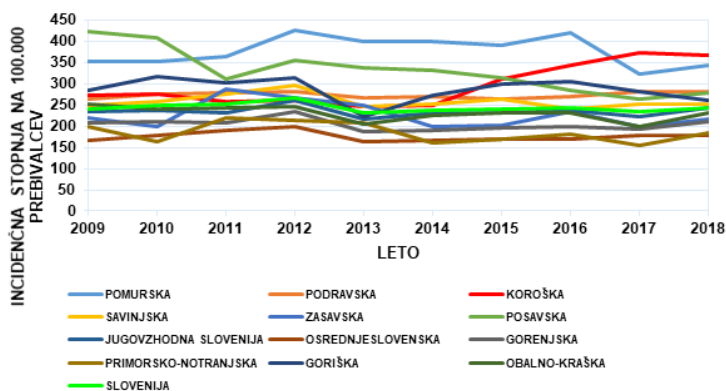
Slika 11: Starostno standardizirana in groba incidenčna stopnja možganske kapi na 100.000 prebivalcev v Sloveniji med letoma 2009 in 2018.

Pojavnost možganske kapi je najpogostejša pri starejših od 50 let, z najvišjo starostno standardizirano incidenčno stopnjo pri starostni skupini 85 let in več (slika 12).



Slika 12. Starostno standardizirana incidenčna stopnja možganske kapi na 100.000 prebivalcev po starostnih skupinah med letoma 2009 in 2018.

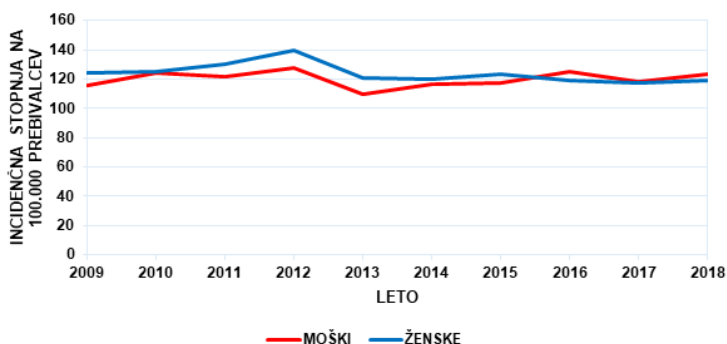
V naslednjem koraku se je opravila analiza grobe incidenčne stopnje posameznih statističnih regij (slika 13). Pokazalo se je, da je bila med letoma 2009 in 2018 najvišja groba incidenčna stopnja največkrat prisotna v pomurski statistični regiji, najnižja v osrednjeslovenski in primorsko-notranjski statistični regiji. Opazna so nihanja grobih incidenčnih stopenj posameznih statističnih regij.



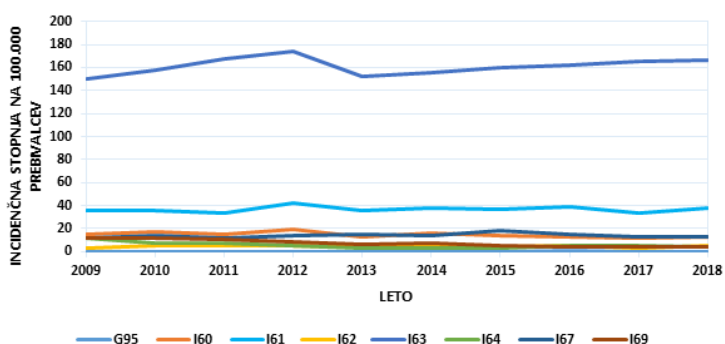
Slika 13. Groba incidenčna stopnja možganske kapi na 100.000 prebivalcev po slovenskih regijah med letoma 2009 in 2018.

Pregled grobe incidenčne stopnje po spolu prikaže višjo grobo incidenčno stopnjo žensk med letoma 2009 in 2015 ter moških po letu 2016 (slika 14).

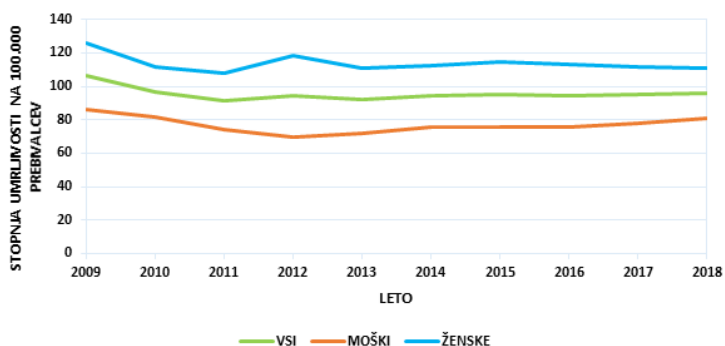
Najvišjo grobo incidenčno stopnjo po diagnostičnih kodah predstavljajo možganski infarkti, sledijo jim možganske kapi, ki niso opredeljene kot krvavitev ali infarkt, možganske krvavitve in drugo (slika 15). Združitev diagnostičnih kod I60, I61 in I62 (znotrajlobanjske krvavitve) še vedno prikaže znatno nizko grobo incidenčno stopnjo hemoragičnih možganskih kapi v primerjavi z ishemičnimi.



Slika 14. Groba incidenčna stopnja možganske kapi na 100.000 prebivalcev, moški in ženske, med letoma 2009 in 2018.



Slika 15: Groba incidenčna stopnja možganske kapi na 100.000 prebivalcev po diagnostičnih kodah med letoma 2009 in 2018.

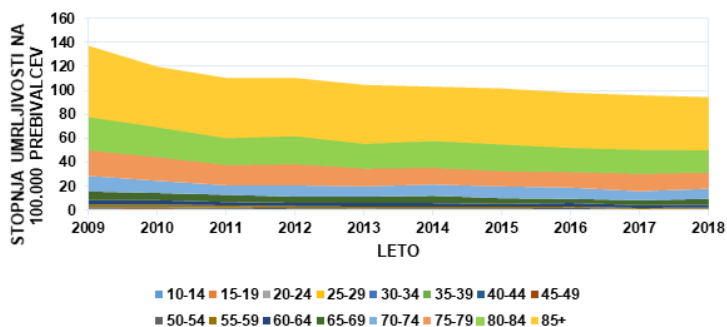


Slika 16. Stopnja umrljivosti po možganski kapi na 100.000 prebivalcev, vsi, moški in ženske, med letoma 2009 in 2018.

Stopnja umrljivosti po možganski kapi na 100.000 prebivalcev prikaže blag padec med letoma 2009 in 2011 z naslednjim postopnim diskretnim večanjem stopnje v naslednjih letih (slika 16). Podrobnejša analiza prikaže podoben

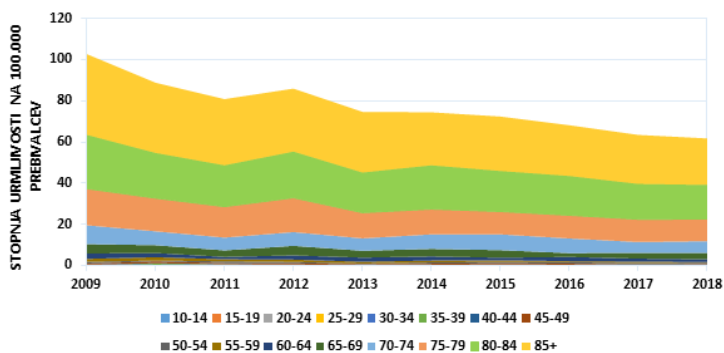
trend pri moških, medtem ko se je pri ženskah stopnja umrljivosti po dvigu v letu 2012 začela diskretno zniževati. Opazna je večja stopnja umrljivosti pri ženskah.

Analiza starostnih skupin je prikazala najvišjo starostno standardizirano stopnjo umrljivosti pri starostni skupini 85 let ali več (slika 17). V večini starostnih skupin je opazno padanje starostno standardizirane stopnje umrljivosti.



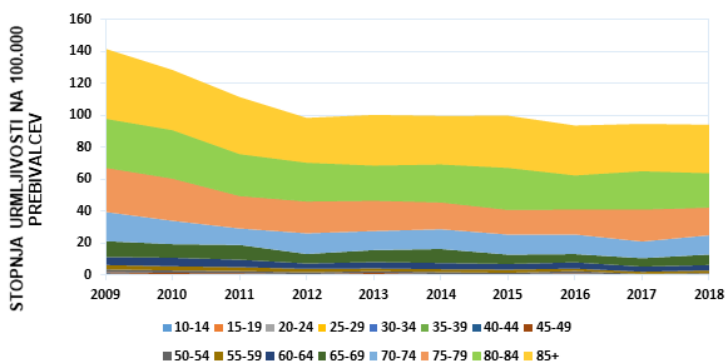
Slika 17. Starostno standardizirana stopnja umrljivosti na 100.000 prebivalcev po starostnih skupinah med letoma 2009 in 2018.

Analiza ženskih starostnih skupin prikaže najvišjo stopnjo umrljivosti pri najstarejši starostni skupini in padanje stopnje pri večini starostnih skupin (slika 18).



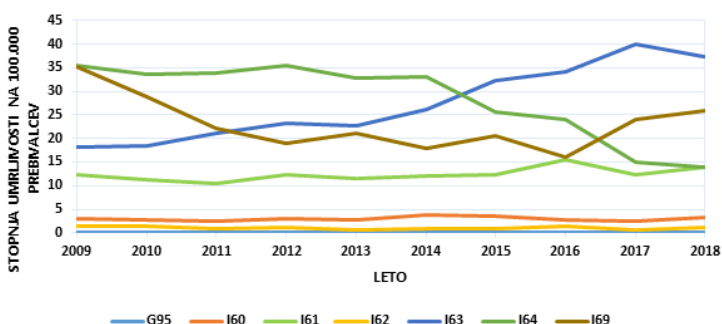
Slika 18. Starostno standardizirana stopnja umrljivosti na 100.000 prebivalcev po starostnih skupinah pri ženskah med letoma 2009 in 2018.

Pri moških je slika podobna (slika 19).



Slika 19. Starostno standardizirana stopnja umrljivosti na 100.000 prebivalcev po starostnih skupinah pri moških med letoma 2009 in 2018.

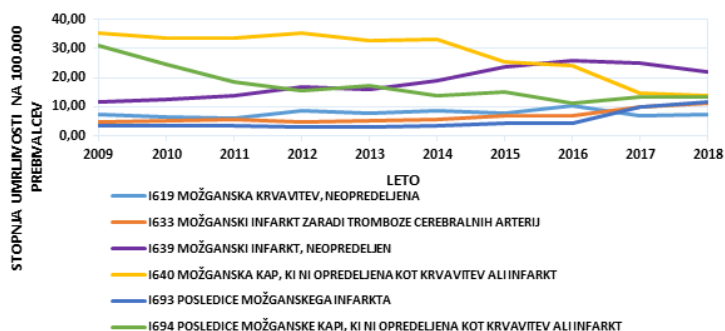
Analiza stopnje umrljivosti po diagnostičnih kodah prikaže postopno dvigovanje stopnje umrljivosti pri možganskih infarktih, ki je po letu 2014 postala vodilni vzrok umrljivosti zaradi možganske kapi (slika 20). Med letoma 2009 in 2014 je najvišja stopnja umrljivosti opažena pri možganskih kapeh, ki niso opredeljene kot krvavitev ali infarkt.



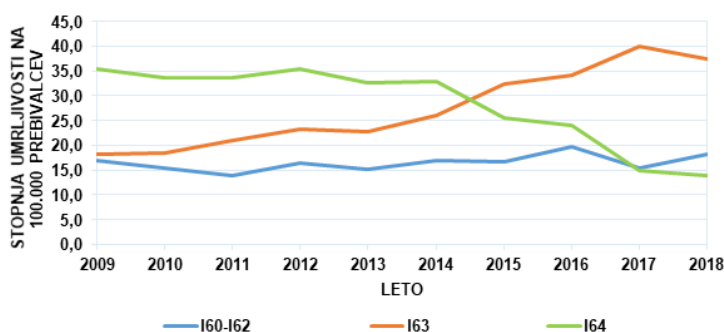
Slika 20. Groba stopnja umrljivosti po možganski kapi na 100.000 prebivalcev po diagnostičnih kodah med letoma 2009 in 2018.

Še podrobnejša analiza najvišjih stopenj umrljivosti po specifičnih diagnostičnih kodah prikaže postopen padec stopnje umrljivosti diagnostične kode I64.0 in postopno večanje stopnje umrljivosti diagnostične kode I63.9, ki sta najpogostejša vzroka umrljivosti pri možganski kapi (slika 21).

Po strnitvi diagnostičnih kod v skupino hemoragičnih, ishemičnih in neopredeljenih možganskih kapi se je ponovno pokazalo, da se je stopnja umrljivosti zaradi ishemičnih možganskih kapi po letu 2013 znatno dvignila, medtem ko je stopnja umrljivosti zaradi neopredeljenih možganskih kapi močno padla (slika 22). Stopnja umrljivosti zaradi hemoragične možganske kapi med letoma 2009 in 2018 ostaja približno enaka.

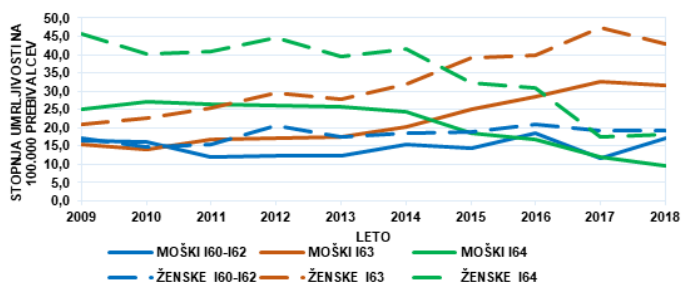


Slika 21. Groba stopnja umrljivosti po možganski kapi na 100.000 prebivalcev po specifičnih diagnostičnih kodah med letoma 2009 in 2018.



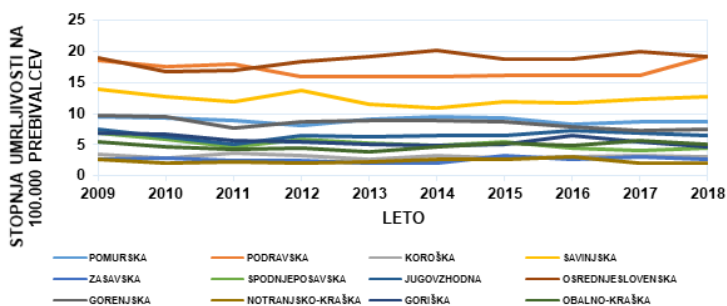
Slika 22. Stopnja umrljivosti po diagnostičnih kodah na 100.000 prebivalcev med letoma 2009 in 2018.

Vpliv spola na stopnjo umrljivosti po možganski kapi prikazuje slika 23. Pokazalo se je, da imajo ženske večjo stopnjo umrljivosti ne glede na vrsto možganske kapi.



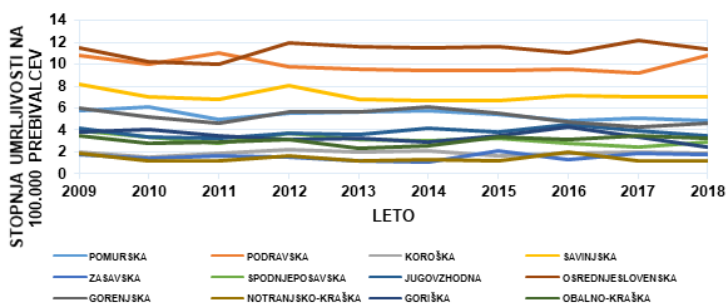
Slika 23. Stopnja umrljivosti glede na spol in diagnostične kode na 100.000 prebivalcev med letoma 2009 in 2018.

Analiza stopnje umrljivosti zaradi možganske kapi po statističnih regijah prikaže najvišjo stopnjo umrljivosti v osrednjeslovenski regiji, ki ji sledi podravska regija, najmanjšo pa v notranjsko-kraški regiji (slika 24).

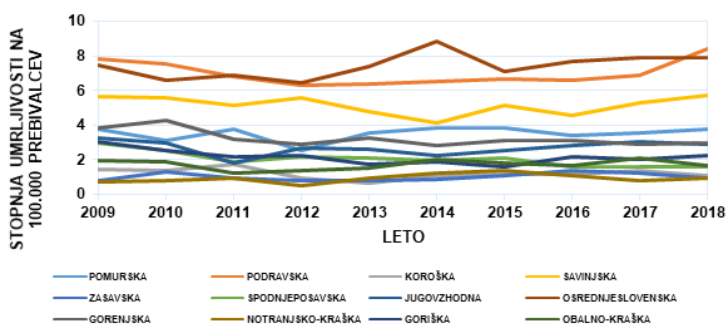


Slika 24. Groba stopnja umrljivosti po možganski kapi na 100.000 prebivalcev po slovenskih regijah med letoma 2009 in 2018.

Podrobnejša analiza statističnih regij po spolu je ponovno pokazala najvišjo stopnjo umrljivosti v osrednjeslovenski regiji tako pri ženskah kot pri moških (sliki 25 in 26).



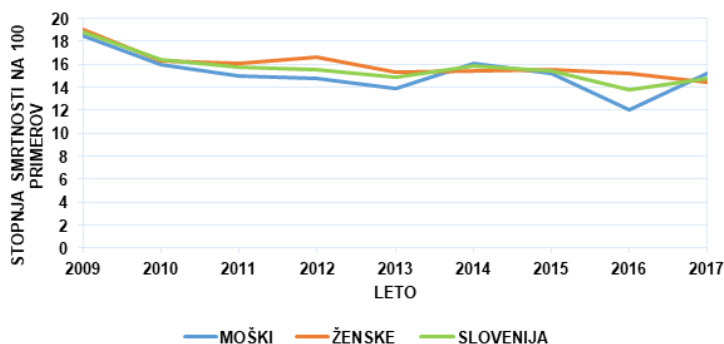
Slika 25. Groba stopnja umrljivosti po možganski kapi na 100.000 prebivalcev po slovenskih regijah, ženske, med letoma 2009 in 2018.



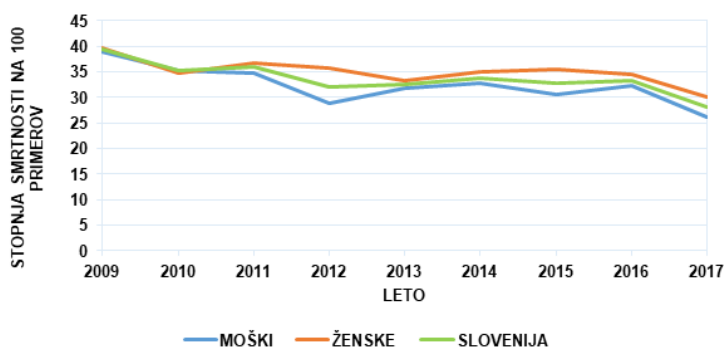
Slika 26. Groba stopnja umrljivosti po možganski kapi na 100.000 prebivalcev po slovenskih regijah, moški, med letoma 2009 in 2018.

V zadnji fazi se je opravila analiza 30-dnevne smrtnosti po ishemični in hemoragični možganski kapi v in zunaj bolnišnične oskrbe. Spremljali so se bolniki, stari 45 let in več. Pokazalo se je, da stopnja 30-dnevne smrtnosti

upada pri ishemični kot hemoragični možganski kapi (sliki 27 in 28). Podoben trend je opaziti pri moških in ženskah. Pri tem je tudi opazno, da imajo ženske v primerjavi z moškimi večjo smrtnost po hemoragični in deloma tudi po ishemični možganski kapi. Potrdilo se je, da je 30-dnevna smrtnost znatno večja pri hemoragični kot ishemični možganski kapi.



Slika 27. 30-dnevna smrtnost zaradi ishemične možganske kapi pri bolnikih, starih 45 let in več, standardizirana po starosti in spolu med letoma 2009 in 2017.



Slika 28. 30-dnevna smrtnost zaradi hemoragične možganske kapi pri bolnikih, starih 45 let in več, standardizirana po starosti in spolu med letoma 2009 in 2017.

RAZPRAVA

Možganska kap ostaja uničujoča bolezen kljub pomembnim napredkom v zadnjih desetletjih. Ne glede na trend padanja incidenčne stopnje se v naslednjih desetletjih pričakuje dramatičen porast absolutnega števila primerov možganske kapi.

Podobno kot drugje v Evropi, tudi v Sloveniji opazamo postopno padanje incidenčne stopnje možganske kapi. V nasprotju z domnevo, da se bo v naslednjih desetletjih povečalo absolutno število novih primerov možganskih

kapi, tega v Sloveniji trenutno ni opaziti. Pomembnejše razlike v incidenčni stopnji med spoloma ni opaziti. V zadnjih letih je incidenčna stopnja nekoliko višja pri moških v primerjavi z ženskami. 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 možgansko-žilne bolezni. Najvišjo incidenčno stopnjo možganskih kapi še vedno predstavljajo ishemične možganske kapi. Najvišja incidenčna stopnja možganske kapi se je največkrat zaznala v pomurski regiji, kjer sta v zadnjih letih najvišja stopnja umrljivosti zaradi bolezni obtočil in stopnja prezgodnje umrljivosti (pred 65. letom) (26). Po številu novih primerov prevladujeta osrednjeslovenska in podravska regija.

Pokazalo se je, da moški doživijo možgansko kap pri nižji povprečni starosti kot ženske tako pri znotrajlobanjskih krvavitvah kot pri možganskih infarktih. Verjetno je to povezano z dejavniki tveganja za možgansko kap. Moški in ženske doživijo možganski infarkt pri višji povprečni starosti kot znotrajlobanjsko krvavitev. V zadnjih letih je opazen trend višanja povprečne starosti pri doživetju možganskih infarktov in znotrajlobanjskih krvavitev, kar lahko kaže na boljše prepoznavanje in 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 ishemične možganske kapi. 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 ishemičnih in hemoragičnih možganskih kapeh pri moških in ženskah. Pri tem moški in ženske umirajo pri nižji starosti zaradi znotrajlobanjskih krvavitev kot zaradi možganskih infarktov. 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 ishemični in hemoragični možganski kapi. Večja smrtnost se pričakovano opazi po hemoragični možganski kapi. Ženske imajo večjo smrtnost po hemoragični in deloma po ishemični možganski kapi. Podatki kažejo na to, da se oskrba bolnikov, predvsem s hujšimi možganskimi kapmi, postopoma izboljšuje.

Poudariti je treba, da celotna analiza sloni na podatkih, pridobljenih iz diagnostičnih kod. 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.

SKLEPNE MISLI

Podatki jasno kažejo na potrebo po boljšem prepoznavanju in razumevanju dejavnikov tveganja za možgansko kap za dodatno izboljšanje tako primarne kot sekundarne preventive in akutne oskrbe.

LITERATURA

1. *Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
2. 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.
3. Pikija S, Cvetko D, Malojčić 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.
4. 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.
5. 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.
6. Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 581–98.
7. 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.
8. 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.
9. Feigin VL, Wiebers DO, Nikitin YP et al. Stroke epidemiology in Novosibirsk, Russia: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70: 847–52.
10. 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.
11. 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.
12. Lainay C, Benzenine E, Durier J et al. Hospitalization within the first year after stroke: the Dijon Stroke Registry. *Stroke*. 2015; 46: 190–6.
13. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 1006–18.
14. Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Durier J et al. Prevalence of early dementia after first-ever stroke: a 24-year population-based study. *Stroke* 2011; 42: 607–12.

15. Savva GM, Stephan BC. Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. *Stroke*. 2010; 41: e41–e46.
16. Jacquin A, Binquet C, Rouaud O et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis*. 2014; 40: 1029–38.
17. Makin SD, Turpin S, Dennis MS et al. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 893–900.
18. Patel MD, Coshall C, Rudd AG et al. Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50: 700–6.
19. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014; 28: 206–18.
20. Pinoit JM, Béjot Y, Rouaud O et al. Post-stroke depression, another handicap. *Presse Med*. 2006; 35: 1789–93.
21. Duncan F, Wu S, Mead GE. Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies *J Psychosom Res*. 2012; 73: 18–27.
22. Truelsen T, Ekman M, Boysen G. Cost of stroke in Europe. *Eur J Neurol*. 2005; 12 (Suppl. 1): 78–84.
23. 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.
24. Žvan B, Zaletel M. *Akutna možganska kap VIII*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni. 2013, p. 324.
25. Johnsen SP, Ingeman A, Hundborg HH et al. The Danish Stroke Registry. *Clin Epidemiol*. 2016; 8: 697–702.

AIR POLLUTION AS A RECENTLY RECOGNISED RISK FACTOR FOR STROKES

ONESNAŽENOST ZRAKA KOT NEDAVNO PRIZNANI DEJAVNIK TVEGANJA ZA MOŽGANSKO KAP

Vida Demarin, Sandra Morović

SUMMARY

The question of air pollution (AP), and its impact on overall health, especially on strokes, has been under investigation for many years, and recently, in *Global Burden of Disease Study*, it has emerged as a significant contributor to the global stroke burden, especially in low and middle-income countries.

Even though these and some other research have suggested a closer link between air pollution and ischemic strokes, due to the huge diversity of results of numerous other studies, in order to draw definitive conclusions, further research is still needed.

Due to the complexity of strokes with the various types and subtypes, the results of their reaction to air pollution differ. Some studies have shown the link between cardioembolic strokes and AP, others with SAH, but not with intracerebral haemorrhages. There was a suggestion that nitrogen dioxide exposure might be associated with strokes caused by small vessel disease, while other studies do not report any association of AP with the risk of an ischemic stroke. In some studies, AP was more affecting young adults and in some, it was more pronounced in women. Some studies reported a clearer link between AP and recent strokes in patients with other risk factors like diabetes and a history of previous strokes.

Studies have varied by the concentration and types of pollutants studied, which vary geographically, as well as whether the duration of exposure to AP is short or long-term, and in some studies it showed up only during warm seasons.

Regulations have improved the air quality in many countries in Europe as well as the United States, resulting in greater life expectancy, which highlights the continued importance of further efforts in that direction.

Key words: air pollution, exposure duration, pollutant concentration, stroke risk factors.

POVZETEK

Točka onesnaženosti zraka (OZ) in njegov vpliv na splošno zdravje in zlasti na možgansko kap je že vrsto let predmet raziskav. V zadnjem času se je v študiji *Globalne obremenitve bolezni* onesnaženost zraka izkazala kot pomemben



prispevek h globalni obremenitvi možganske kapi, zlasti v državah z nizkim in srednje velikim dohodkom.

Čeprav te in nekatere druge raziskave kažejo na tesnejšo povezavo med onesnaženostjo zraka in ishemično možgansko kapjo, so zaradi ogromne raznolikosti rezultatov številnih raziskav še vedno potrebne nadaljnje raziskave.

Zaradi kompleksnosti možganske kapi z vsemi podvrstami in podtipi se rezultati vpliva onesnaženosti zraka nanje razlikujejo. Nekatere študije so pokazale povezavo med kardioembolično možgansko kapjo in OZ-jem, druge s subarahnoidno krvavitvijo, vendar ne z znotrajmožgansko krvavitvijo. Obstaja domneva, da bi lahko bila izpostavljenost dušikovemu dioksidu vzrok za možgansko kap, ki jo povzroči bolezen majhnih žil. Nekatere študije niso poročale o povezavi OZ s tveganjem za ishemično možgansko kap. V nekaterih raziskavah je OZ bolj prizadela mlade odrasle, v nekaterih pa izraziteje ženske. Nekatere študije so spet poročale o jasnejši povezavi med OZ-jem in nedavno možgansko kapjo pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja, kot sta diabetes in predhodna možganska kap. Študije se tudi razlikujejo glede na koncentracijo in vrste onesnaževalcev, ki se razlikujejo glede na geografsko območje in glede na trajanje kratkotrajne ali dolgotrajne izpostavljenosti onesnaženosti. V nekaterih študijah so na primer našli povezavo z možgansko kapjo le v toplih letnih časih.

V številnih državah Evrope in Združenih držav so z državnimi predpisi izboljšali kakovost zraka, kar je združeno z daljšo življenjsko dobo, to pa poudarja pomen nadaljnjih prizadevanj v tej smeri.

Ključne besede: dejavniki tveganja možganske kapi, koncentracija onesnaženosti, onesnaženost zraka, trajanje izpostavljenosti.

Air pollution causes 7.6% of all deaths, making it the fifth cause of death globally and this figure is expected to increase by 50% by 2050 (1).

The impact of air pollution on overall health, and especially on strokes, has been under investigation for many years. In *the Global Burden of Disease Study*, it has emerged as a significant contributor to the global stroke burden, especially in low and middle-income countries (2).

In January 2019, the World Health Organisation recognised air pollution as “the greatest environmental risk to health” (3). Microscopic pollutants — including airborne particulate matter (PM), ozone, sulphur dioxide, carbon monoxide, nitrogen dioxide, and nitrogen oxide — represent the greatest risk to human health (4).

Crucially, air pollution differs from other modifiable risk factors for cardiovascular disease, because exposure to air pollution, for the large majority of people, is unavoidable. Even though the individual risk estimates for exposure to air pollution are relatively small compared to other cardiovascular risk factors, the overall population attributable risk and the subsequent burden are significant (4).

Air pollution is an expansive term consisting of a complex mixture of thousands of components from a wide range of different sources. The main pollutants currently recognised to pose a risk to health include airborne particulate matter (PM) and gaseous pollutants such as ozone (O₃), sulphur dioxide (SO₂), carbon monoxide (CO), and nitrogen oxides including nitrogen dioxide (NO₂) and nitrogen oxide (NO_x). (4).

Particulate matter causes endothelial dysfunction and induces thrombosis by altering reactive oxygen species, nitric oxide, insulin resistance and lipid levels, as well as transiently increasing blood coagulability and plaque rupture (1).

A study review by Genc S et al (5) found that air pollution affects the central nervous system through a variety of cellular, molecular and inflammatory pathways that damage brain structures or predispose those who are exposed to neurological diseases. Fine PM and nanoparticles trigger the release of soluble inflammatory mediators within the body, which then rapidly enter the circulatory system and have the potential to directly affect the vascular system.

A number of studies, published since 2002, were reviewed to assess the relationship between air pollution and strokes linked to age, geographical location, particulate and gaseous matter type, duration of exposure, previous stroke, and comorbidities. It remains to be determined if air pollution has pathophysiological effects that preferentially predispose individuals to ischemic or haemorrhagic strokes. There is ample evidence showing an association between acute and chronic exposure to PM_{2.5} or gaseous pollutants with strokes. This potentially avoidable scenario, and its dramatic consequences, are heavily under-recognised by health professionals and the wider public. Preventive measures in people at high vascular risk are warranted (1).

Even though some research has suggested a link between air pollution and ischemic strokes, drawing definitive conclusions has proven elusive and many authors suggest further research is needed.

The study: *Short-term changes in ambient particulate matter and risk of stroke: a systematic review and a meta-analysis* (6) provided a comprehensive review of all observational human studies (January 1966 to January 2014) on the association between short-term changes in ambient PM levels and cerebrovascular events. They also performed meta-analyses to evaluate the evidence for an association between each PM size fraction (PM_{2.5}, PM₁₀, PM_{2.5-10})

and each outcome (total cerebrovascular disease, ischemic stroke/transient ischemic attack, haemorrhagic stroke) separately for mortality and hospital admission. They used a random-effects model to estimate the summary per cent change in relative risk to the outcome per 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM.

It was found that PM_{2.5} and PM₁₀ were associated with a 1.4% (95% CI 0.9% to 1.9%) and 0.5% (95% CI 0.3% to 0.7%) higher total cerebrovascular disease mortality, respectively, with evidence of inconsistent, nonsignificant associations for hospital admission for total cerebrovascular disease or ischemic or haemorrhagic strokes. Currently, limited evidence does not suggest an association between PM_{2.5-10} and cerebrovascular mortality or morbidity. The authors discussed the potential sources of variability in results across studies, and highlighted some observations, identified gaps in the literature and made recommendations for future studies.

Shah et al. (7) performed a meta-analysis of the association between air pollution, stroke admissions, and death from strokes. From 2,748 articles, 238 were reviewed in-depth with 103 satisfying the inclusion criteria and 94 contributing to our meta-estimates. This provided a total of 6.2 million events across 28 countries. Admission to hospital for stroke or mortality from stroke was associated with an increase in concentrations of carbon monoxide (relative risk 1.015 per 1 ppm, 95% confidence interval 1.004 to 1.026), sulphur dioxide (1.019 per 10 ppb, 1.011 to 1.027), and nitrogen dioxide (1.014 per 10 ppb, 1.009 to 1.019). Increases in PM_{2.5} and PM₁₀ concentration were also associated with admission and mortality (1.011 per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1.011 to 1.012) and 1.003 per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1.002 to 1.004), respectively). The weakest association was seen with ozone (1.001 per 10 ppb, 1.000 to 1.002). The strongest associations were observed on the day of exposure with more persistent effects observed for PM_{2.5}. It was shown that gaseous and particulate air pollutants had a marked and close temporal association with admissions to hospital for strokes or mortality from strokes. Public and environmental health policies to reduce air pollution could reduce the burden of strokes.

Although a small proportion of studies originated in low and middle-income countries, these countries showed the greatest proportion of stroke burden associated with pollution. Since both stable pollution levels and rapid changes (over a period of hours) in pollutant concentrations correlate with vascular events, it is important to consider the date of onset of symptoms (not the date of hospital admission or death) to correctly assess causal exposure to pollution (8).

In *Air pollution and subtypes, severity and vulnerability of ischemic stroke – A population-based case-crossover study* (9) authors analysed stroke cases from the South London Stroke Register to identify patients with first-time strokes in a geographically-defined area. They used the Oxford Clinical and Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria to classify the stroke subtype. To classify stroke severity, they used a clinical classification system.

Data on air pollution concentrations and exposures came from air pollution monitoring stations linked to postal codes. Researchers also evaluated lags in air pollutant effects ranging from zero to six days.

They studied the following pollutants: particulate matter less than 10 microns in diameter (PM_{10}), NO_2 , ozone (O_3), carbon monoxide (CO), and sulphur dioxide (SO_2).

Overall, there was no consistent pattern between short term exposure and increased risk of ischemic stroke subtypes or severity. The possible exception was the suggestion that NO_2 (nitrogen dioxide) exposure might be associated with strokes caused by cerebrovascular small vessel disease.

Between 1995-2006 2,590 cases of ischemic stroke occurred (mean age 71.7 years, 49.7% female, 75.6% white), 62.5% had pre-existing hypertension, 59.9% had a past transient ischemic attack and nearly one-fifth had pre-existing coronary heart disease, atrial fibrillation, or diabetes. There was no clear link between ischemic strokes and pollutants in relation to pre-existing risk factors, including lifestyle, pre-existing medical conditions, and sociodemographic factors.

There were some positive links between several pollutants at various lag times, but no overall consistent pattern between pollutants and the risk of ischemic stroke subtypes or severity, with one possible exception, the risk of a stroke from small vessel disease increased with increasing exposure to NO_2 : 3-day lag: OR 1.21 (1.00–1.46), 5-day lag: 1.21 (1.01–1.45), 6-day lag: 1.26 (1.05–1.52), average over 6 days: OR 1.51 (1.12–2.02).

In the study *Fine Particulate Air Pollution ($PM_{2.5}$) and the Risk of Acute Ischemic Stroke* (10), the authors analysed data from 9,202 patients hospitalised with acute ischemic strokes, having a documented date and time of stroke onset, and residing within 50 km of a $PM_{2.5}$ monitor in 8 cities in Ontario, Canada. Results do not support the hypothesis that short-term increases in $PM_{2.5}$ levels are associated with an ischemic stroke risk overall. However, specific patient subgroups may be at increased risk of particulate-related ischemic strokes. In conclusion, looking at data from this perspective, the multicentre study suggested that short-term elevations of ambient fine particulate matter were associated with an increased risk of ischemic stroke onset among patients with diabetes mellitus and those hospitalised with non-cardioembolic strokes. The authors suggest that additional research is required to confirm these findings in larger cohorts of patients with detailed information.

To assess the relationship between short-term exposure to outdoor ambient air pollutants, fine particulate matter ($PM_{2.5}$) and black carbon (BC) and ischemic strokes (IS) and the different subtypes, and the potential modifying effect of neighbourhood greenspace and noise, the authors (11) analysed 2,742 cases, with known onset date and time, living in the study area, from the BASICMAR

2005-2014 stroke registry. Overall, no association was found between $PM_{2.5}$ and BC (black carbon) exposure and acute IS risk. By stroke subtype, a large-artery atherosclerotic stroke could be triggered by daily increases in BC, a diesel fuel-related pollutant in the study area.

Data from the Dijon Stroke Register between March 1994 and December 2004 (12), with 2,078 strokes, analysed pollutant concentrations (SO_2 , CO, NO_2 , O_3 and PM_{10}), which were measured hourly. The only positive finding was an association between O_3 and ischemic strokes at a 1-day lag – only significant in men, over 40 years of age and only for large vessel disease ($p = 0.02$) and for TIA ($p = 0.01$). There were no significant associations for haemorrhagic strokes. They found an increase in association in men with several cardiovascular risk factors (smoker, dyslipidaemia and hypertension).

All members of the largest health maintenance organisation in Israel, who were admitted to a local hospital with strokes between 2005 and 2012 (13) were analysed. 4,837 stroke cases were identified (89.4% being ischemic strokes). The interquartile range of $PM_{<10}$ and $<2.5 \mu m$ was 36.3 to 54.7 and 16.7 to 23.3 $\mu g/m^3$, respectively. A higher risk of ischemic strokes associated with PM among young adults was observed. The authors pointed out that this finding could have been explained by the inflammatory mechanism, linking air pollution and strokes.

To assess who is the most vulnerable to strokes during the short-term exposure to ambient air pollution the authors analysed this association during the year (14). They observed positive associations between ischemic strokes and air pollution during the 'warm' season (April through September). There were no statistically significant associations with any of the other pollutants after adjusting for NO_2 concentrations. Associations with ischemic strokes were stronger for those with a history of strokes (OR = 2.31; 95% CI: 1.39, 3.83), heart disease (OR = 1.99; 95% CI: 1.20, 3.28), and taking medication for diabetes (OR = 2.03; 95% CI: 1.14, 3.59). The temperature was inversely associated with ischemic strokes during the 'warm' season, but no associations were evident with the other stroke subtypes. Air pollution was not associated with haemorrhagic strokes or transient ischemic attacks. The findings suggest that specific patient characteristics modify associations between air pollution and ischemic strokes.

Levels of particulate and gaseous air pollution were measured from 1998 to 2004 at central outdoor monitoring sites in Helsinki. Associations between daily levels of air pollutants and deaths caused by strokes among persons aged 65 years or older were evaluated in warm and cold seasons using a Poisson regression. Results suggest that especially $PM_{2.5}$, but also ultrafine particles and carbon monoxide, were associated with an increased risk of fatal strokes, but only during the warm season. The effect of the season might be attributable to seasonal differences in exposure or air pollution mixtures (15).

In the cohort study, analysing strokes and long-term exposure to outdoor air pollution from nitrogen dioxide, the authors found new evidence that long-term exposure to traffic-related air pollution in adult life may be a risk factor for ischemic strokes but not haemorrhagic strokes. Fatal ischemic strokes, likely denoting admissions for more severe strokes, were most strongly associated with NO₂ (16).

Data obtained from the Takashima Stroke and AMI Registry, which covers a population of approximately 55,000 in Takashima County in central Japan, was analysed (17). There were 2,038 first-ever strokes (1,083 men, 955 women) and 429 first-ever AMI cases (281 men, 148 women) during 1988–2004. The mean pollutant levels were as follows: SPM 26.9 µg/m³; SO₂ 3.9 ppb; NO₂ 16.0 ppb, and O₃ 28.4 ppb. In single-pollutant and two-pollutant models, SO₂ was associated with the risk of a cerebral haemorrhage. Other stroke subtypes and AMI were not associated with air pollutant levels.

Association between haemorrhagic stroke occurrence and meteorological factors and pollutants were analysed (18) and findings showed the relationship between haemorrhagic strokes and meteorological parameters and pollutants under similar weather and environmental conditions in a small area. Among meteorological and pollutant variables, only higher particulate matter concentrations correlated independently with intracerebral haemorrhage occurrences, while only ozone was independently associated with subarachnoid haemorrhage occurrences. These findings suggest the possibility that there are pathogenic associations between haemorrhagic strokes and meteorological factors and pollutants.

In another study, the same authors (19) studied monthly variations in aneurysmal subarachnoid haemorrhage incidence and mortality, and eventual correlation with weather and pollution. There was a trend toward lower SAH occurrence in the summer and higher SAH occurrence in January and during the change of seasons. These trends were significantly associated with the mean monthly temperature and diurnal temperature range. However, no correlation was observed between SAH mortality and meteorological/air pollution parameters. These findings suggest that meteorological factors may play an important role in monthly variations in the occurrence of aneurysmal SAH, although aneurysm ruptures themselves are likely to be multifactorial.

A recent study (20) analysed long-term exposure to air pollution and survival after an ischemic stroke in the China National Stroke Registry Cohort. This first national, hospital-based, prospective registry cohort of strokes in China included 12,291 ischemic stroke patients who visited hospitals from 2007 to 2008. All patients were followed for 1-year post-stroke.

Deaths during the follow-up period were recorded. Participants' 3-year pre-stroke exposures to ambient PM₁, PM_{2.5}, PM₁₀ (particulate matter with aerodynamic diameters ≤1, ≤2.5, and ≤10 µm, respectively) and NO₂ (nitrogen

dioxide) were estimated by machine learning algorithms with satellite remote sensing, land use information and meteorological data. Cox proportional hazards models were used to examine the association between air pollution and survival after an ischemic stroke. In total, 1,649 deaths were identified during the 1-year follow-up period. After controlling for potential confounders, significant associations were observed between exposure to PM_1 and $PM_{2.5}$ and incident fatal ischemic strokes, showing that pre-stroke exposure to PM_1 and $PM_{2.5}$ was associated with increased incident fatal ischemic strokes in the year following an ischemic stroke in China. Improved air quality may be beneficial for people to recover from strokes.

In the cohort of post-menopausal women across the US, the authors found little evidence to support the hypothesis that transient elevations in ambient $PM_{2.5}$, PM_{10} , SO_2 or O_3 were associated with a higher relative risk of total strokes, ischemic strokes or haemorrhagic stroke. Daily levels of NO_2 and NO_x were likewise not associated with the relative risk of total stroke or ischemic stroke, although we did find that transient changes in NO_2 and NO_x were associated with a higher risk of haemorrhagic strokes, with the strongest association observed with a 3-day moving average prior to stroke hospitalisation. Additional studies are still needed to conclusively establish or refute the hypothesis that short-term changes in ambient air pollution levels are associated with a higher risk of strokes (21).

Recent reviews describe clinical and epidemiological studies examining the adverse effects of urban air pollution on the central nervous system (CNS). Air pollution and particulate matter (PM) are associated with neuroinflammation and reactive oxygen species (ROS) and these processes affect multiple CNS pathways. Exposure to air pollution impacts cognitive functions, the risk of a stroke and carotid artery disease. Paediatric and elderly populations are highly vulnerable due to CNS development and the ageing processes. Compiling and contextualising current evidence should provoke thought and future investigations focused on improving health outcomes (22).

The acute effect of air pollutants on ischaemic strokes (IS) and IS-related deaths in five urban districts in Changzhou, China was investigated between 9 January 2015 and 31 December 2016. A total of 32,840 IS cases and 4,028 IS deaths were enrolled. The results suggested that short-term exposure to ambient NO_2 was associated with increased IS risk. In addition, SO_2 was associated with increased IS counts and deaths. These findings may have significant public health implications for the prevention of IS and IS-related deaths. The authors recommended further studies to validate their research (23).

In the study related to short-term exposure to ambient fine particulate matter ($PM_{2.5}$ and PM_{10}) and the risk of heart rhythm abnormalities and strokes; in the case of strokes the authors found a stronger correlation between the number of hospitalisations and death cases and exposure to fine dust for ischaemic strokes than for haemorrhagic strokes. In addition, the significantly more

harmful impact of the exposure to ultra particles (particles of aerodynamic diameter below 2.5 μm) has been confirmed. Among important mechanisms responsible for the observed health impact of particulate matter there are induction and intensification of inflammation, increased oxidative stress, increased autonomic nervous system activity, vasoconstriction, rheological changes and endothelial dysfunction. Among people of higher susceptibility to fine dust, the negative health impacts are particularly noticeable for the elderly (over 65 years old), obese people, patients with respiratory and cardiovascular diseases, patients with diabetes and those with coagulation disorders (24).

In another study of short-term exposures to ambient air pollution and the risk of recurrent ischemic strokes, in order to investigate the association between short-term changes in ambient pollution (particulate matter <2.5 μm in aerodynamic diameter ($\text{PM}_{2.5}$) and ozone (O_3)) and the risk of recurrent ischemic strokes among individuals living in a bi-ethnic community, there were no evidence of associations between previous-day air pollution levels and recurrent ischemic strokes. The authors pointed out that research on the influence of air pollutants on the risk of stroke recurrence was still in its infancy, and more research was necessary for studies that are adequately powered to understand the relationships (25).

In the Japanese study authors analysed the data for 6,885 ischemic stroke patients, from a multicentre hospital-based stroke registry in Japan, who were previously independent and hospitalised within 24 hours of stroke onset. The time of symptom onset was confirmed and the association between PM (suspended PM and $\text{PM}_{2.5}$) and the occurrence of ischemic strokes was analysed by a time stratified case-crossover analysis.

Ambient $\text{PM}_{2.5}$ and suspended PM at lag days 0 to 1 were associated with subsequent occurrences of ischemic strokes (ambient temperature-adjusted odds ratio [95% confidence interval] per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$: suspended PM, 1.02 [1.00–1.05]; $\text{PM}_{2.5}$, 1.03 [1.00–1.06]). In contrast, ambient suspended PM and $\text{PM}_{2.5}$ at lag days 2 to 3, or 4 to 6, showed no significant association with stroke occurrence. The association between $\text{PM}_{2.5}$ at lag days 0 to 1 and ischemic strokes was maintained after adjusting for other air pollutants (nitrogen dioxide, photochemical oxidants or sulphur dioxide) or influenza epidemics and was evident in the cold season. These findings suggest that short-term exposure to $\text{PM}_{2.5}$ within 1 day before onset is associated with the subsequent occurrence of ischemic strokes (26).

Due to the huge diversity of results of the numerous studies, to draw definitive conclusions, further research is still needed.

Studies have varied by the concentration and types of pollutants studied, which vary geographically, as well as by duration to AP exposure, being acute, short or long, and in some studies being present only during the warm season.

Due to the complexity of strokes with various types and subtypes, the results of their reaction to air pollution differ. Who is more susceptible to getting an ischemic stroke, or eventually being haemorrhagic? Is the combination with other risk factors important, and especially with which of them? Also, there is a possible publication bias as negative studies are less likely to be published.

Nevertheless, regulations have improved air quality in many countries in Europe as well as the United States, resulting in greater life expectancy, which highlights the continued importance of further efforts in that direction.

REFERENCES

1. Estol CJ. *Is breathing our polluted air a risk factor for stroke?* *International Journal of Stroke*. 0(0) 1–11. Article reuse guidelines: sagepub.com/journals-permissions DOI: 10.1177/1747493019832999 journals.sagepub.com/home/wso
2. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. *Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 913–24.
3. World Health Organisation. *Ten threats to global health in 2019*. <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
4. Lee KK, Miller MR, Shah ASV. *Air pollution and stroke*. *Stroke*. 2018; 20(1): 2–11.
5. Genc S, Zadeoglulari Z, Fuss SH, et al. *The adverse effects of air pollution on the nervous system*. *J Toxicol*. 201. Article ID: 782462.
6. Wang Y, Eliot MN, Wellenius GA. *Short-term changes in ambient particulate matter and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis*. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(4). pii: e000983. doi: 10.1161/JAHA.114.000983.
7. Shah AS, Lee KK, McAllister DA, et al. *Short-term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*. 2015; 350: h1295.
8. Rasche M, Walther M, Schiffner R, et al. *Rapid increases in nitrogen oxides are associated with acute myocardial infarction: a case-crossover study*. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 1707–1716.
9. Maheswaran R, Pearson T, Beevers SD, et al. *Air pollution and subtypes, severity and vulnerability to ischemic stroke – a population-based case-crossover study*. *PloS One*. 2016; 11: e0158556.
10. O'Donnell MJ, Fang J, Mittleman MA, et al. *Fine particulate air pollution (PM_{2.5}) and the risk of acute ischemic stroke*. *Epidemiology*. 2011; 22: 422–431.
11. Vivanco-Hidalgo RM, Avellaneda-Gómez C, Dadvand P, et al. *Association of residential air pollution, noise, and greenspace with initial ischemic stroke severity*. *Environ Res*. 2019; 179(Pt A): 108725. doi: 10.1016/j.envres.2019.108725. [Epub ahead of print]
12. Henrotin JB, Besancenot JP, Bejot Y, et al. *Short-term effects of ozone air pollution on ischaemic stroke occurrence: a case-crossover analysis from a 10-year population-based study in Dijon, France*. *Occup Environ Med* 2007; 64: 439–445.
13. Sade MY, Novack V, Ifergane G, et al. *Air pollution and ischemic stroke among young adults*. *Stroke*. 2015; 46: 3348–3353.
14. Villeneuve PJ, Johnson JYM, Pasichnyk D, et al. *Short-term effects of ambient air pollution on stroke: who is most vulnerable?* *Sci Total Environ*. 2012; 430: 193–201.
15. Kettunen J, Lanki T, Tiittanen P, et al. *Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels*. *Stroke*. 2007; 38: 918–922.

16. Andersen ZJ, Kristiansen LC, Andersen KK, et al. Stroke and Long-Term Exposure to Outdoor Air Pollution From Nitrogen Dioxide. A Cohort Study. *Stroke*. 2012; 43(2): 320-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.629246.
17. Turin TC, Kita Y, Rumana N, et al. Short-Term Exposure to Air Pollution and Incidence of Stroke and Acute Myocardial Infarction in a Japanese Population. *Neuroepidemiology* 2012; 38: 84–92. <https://doi.org/10.1159/000335654>.
18. Han MH, Yi HJ, Ko Y, et al. Association between haemorrhagic stroke occurrence and meteorological factors and pollutants. *BMC Neurol*. 2016; 16: 59. doi: 10.1186/s12883-016-0579-2.
19. Han MH, Kim J, Choi KS, et al. Monthly variations in aneurysmal subarachnoid haemorrhage incidence and mortality: Correlation with weather and pollution. *PLoS ONE* 12(10): e0186973. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186973>.
20. Chen G, Wang A, Li S, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Survival After Ischemic Stroke. The China National Stroke Registry Cohort. *Stroke*. 2019; 50: 563–570. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023264.
21. Sun S, Stewart JD, Eliot MN, et al. Short-term exposure to air pollution and incidence of stroke in the Women's Health Initiative. *Environment International*. 2019; 132, ID: 105065. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105065>.
22. Babadjouni RM, Hodis DM, Radwanski R, et al. Clinical effects of air pollution on the central nervous system; a review. *J Clin Neurosci*. 2017; 43: 16–24.
23. Dong H, Yu Y, Yao S, et al. Acute effects of air pollution on ischaemic stroke onset and deaths: a time-series study in Changzhou, China. *BMJ Open*. 2018; 8: e020425. doi:10.1136/bmjopen-2017-020425.
24. Kowalska M, Kocot K. Short-term exposure to ambient fine particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀) and the risk of heart rhythm abnormalities and stroke. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Sep 28; 70(0): 1017–1025.
25. Wing JJ, Adar S, Sanches B, et al. Short-Term Exposures to Ambient Air Pollution and Risk of Recurrent Ischemic Stroke. *Environ Res*. 2017; 152: 304–307.
26. Matuso R, Michikawa T, Ueda K, et al. Short-Term Exposure to Fine Particulate Matter and Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016; 47: 3032–3034. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.015303.



PREDBOLNIŠNIČNA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z AKUTNO ISHEMIČNO MOŽGANSKO KAPJO IN IDENTIFIKACIJA BOLNIKOV ZA IV-TROMBOLIZO IN MEHANSKO REVASKULARIZACIJO

PRE-HOSPITAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKES AND IDENTIFICATION OF PATIENTS FOR IV THROMBOLYSIS AND MECHANICAL REVASCULARISATION

Mateja Škufca Sterle, Matija Zupan

POVZETEK

Nekoč je bila možganska kap neozdravljiva in je neizogibno vodila v hudo invalidnost ali celo smrt. Danes lahko akutno ishemično možgansko kap učinkovito zdravimo, vendar le znotraj ozkega časovnega okna. Naloga ekip nujne medicinske pomoči je na videz zelo enostavna – prepoznati bolnika in ga hitro oziroma pravočasno pripeljati v bolnišnico, kjer je mogoče zdravljenje s ciljem čim hitrejše revaskularizacije zaprte žile (intravenska tromboliza, mehanična revaskularizacija). Praksa je žal pokazala, da je možnost učinkovitega zdravljenja ishemične možganske kapi na voljo le majhnemu številu bolnikov. K dobremu izhodu bolnikov lahko v prehospitalnem okolju prispevamo z dobro ozaveščenostjo in medicinskim znanjem ekip nujne medicinske pomoči (prepoznavanje bolnika z akutno možgansko kapjo, ustrezna obravnava bolnika, identifikacija bolnikov, ki so kandidati za trombolizo in mehansko revaskularizacijo, zavedanje, katera ustanova lahko bolniku nudi najustreznejšo pomoč) ter s hitrim, a varnim transportom v najustreznejšo ustanovo. K boljšemu izhodu pa lahko prispevamo tudi s sistemskimi izboljšavami zunaj bolnišnične nujne medicinske pomoči, ki bodo predvsem skrajšale prehospitalne čase (vzpostavitev učinkovite dispečerske službe zdravstva v Sloveniji in vzpostavitev učinkovitejše dvostopenjske organizacije zunaj bolnišnične nujne medicinske pomoči).

Ključne besede: akutna možganska kap, prehospitalna obravnava, tromboliza.

SUMMARY

In the past, strokes were incurable and inevitably led to severe disability or even death. Today, acute ischemic strokes can be effectively treated, but only within a narrow time window. Therefore, the task of emergency medical teams is seemingly very simple, to identify the patient and bring him quickly to a hospital where treatment is possible, with the aim of the fastest revascularization of the closed vessel (intravenous thrombolysis, mechanical revascularization). Unfortunately, practice has shown that only a small number of patients are able to effectively be treated for ischemic strokes. Better patient care in the prehospital setting can be contributed to the good awareness and

medical knowledge of emergency medical team members (identifying patients with acute strokes, appropriate patient treatment, identifying patients who are candidates for thrombolysis and mechanical revascularization, awareness of which institution can provide the patient with the best medical care) and with quick but safe transportation to the most appropriate facility. We can also contribute to a better solution by systemic improvements of the out-of-hospital emergency medical service, which will in particular shorten prehospital times (setting up an efficient health dispatching service in Slovenia and establishing a more efficient two-stage organisation of out-of-hospital emergency medical care).

Key words: acute stroke, prehospital management, thrombolysis.

UVOD

Možganska kap (MK) je eden vodilnih vzrokov smrti po svetu in pri nas ter hkrati eden najpomembnejših dejavnikov pri nastanku trajne telesne in kognitivne prizadetosti, kar vodi v zmanjšano socialno delovanje in produktivnost bolnikov (1, 2). Povezana je z razvojem demence in je pogost vzrok epilepsije in depresije pri odraslih (3). Vse to pa je razlog, da sodi MK med bolezni, ki predstavljajo za zdravstveni sistem veliko breme (4).

Nekoč je veljalo, da je akutna ishemična možganska kap (IMK) neozdravljiva in neizogibno vodi v smrt ali hudo invalidnost. Ta miselnost je danes zastarela, saj se je v zadnjih 20 letih obravnava akutne IMK močno spremenila. Bolezen je danes mogoče učinkovito preprečevati (s primarno in sekundarno preventivo), učinkovito zdraviti in tudi ozdraviti. Prvi preobrat v obravnavi bolnikov z akutno IMK je pred več kot 20 leti predstavljalo zdravljenje z intravensko trombolizo, ki je za 30 % povečala možnosti za preživetje in življenje brez funkcionalne prizadetosti (5, 6). Slovenija je eden od pionirjev trombolitičnega zdravljenja akutne IMK v Evropi, saj tako zdravljenje poteka že od leta 1997 dalje (7, 8). Vendar pa je uspeh zdravljenja odvisen od časa nastopa simptomov do začetka zdravljenja, ki mora biti krajši od 4,5 ure (5, 9–11). Dejstvo je, da se z vsako zamujeno minuto zmanjša možnost za uspešno zdravljenje. Drug velik preobrat v obravnavi akutne IMK pa predstavlja mehanska revaskularizacija, predvsem pri bolnikih, pri katerih je prišlo do zapore velike možganske arterije (12, 13, 14).

Žal je praksa pokazala, da je možnost učinkovitega zdravljenja akutne IMK na voljo le majhnemu številu bolnikov, tako pri nas kot tudi v tujini (6). Velik del bolnikov z IMK ne pride pravočasno do ustreznega zdravnika oziroma ustanove, ki to zdravljenje lahko izvede. Vzrok za to je pogosto v bolnikih samih ali njihovih svojcih (neprepoznano stanje, pozen klic na 112, nezmožnost poklicati pomoč) ali neprimerne prehospitalne obravnave (neprepoznano stanje na osnovi telefonskega klica s strani družinskega zdravnika, zdravstvenega dispečerja ali drugih zdravstvenih delavcev, neustrezno dolge obravnave na terenu) (15, 16).

Vzrok pa je seveda lahko tudi na strani bolnišnice (majhno število strokovnjakov vaskularnih nevrologov, neustrezna organizacija bolnišničnih oddelkov) (6).

Široko zastavljene kampanje, s katerimi se je skušalo informirati in naučiti laično javnost prepoznati znake akutne MK in kako ukrepati, po podatkih strokovne literature niso dala želenih učinkov (17, 18). Prehodno se je sicer povečalo zavedanje o bolezni, vendar se s tem ni skrajšalo prehospitalnih časov. Novejše kampanje osveščanja so se sedaj osredotočile na strokovno javnost, predvsem družinske zdravnike in druge zdravstvene delavce (15).

Leta 2014 je na podlagi izkušenj v tujini tudi v Sloveniji zaživel projekt TeleKap (19), saj so izkušnje iz mreže TEMPIS na južnem Bavarskem jasno pokazale, da je »daljinsko diagnosticiranje in zdravljenje bolnikov z MK« možno in izvedljivo (20). Mreža TeleKap je regionalnim bolnišnicam zagotovila možnost 24-urnega posvetovanja z vaskularnim nevrologom po videopovezavi v živo. Projekt TeleKap je tako izboljšal kakovost obravnave bolnikov z IMK v regionalnih bolnišnicah in povečal uporabo zdravljenja s trombolizo (7, 21). Ob tem so se zmanjšali stroški zaradi prevozov bolnikov iz oddaljenih bolnišnic v centre, povečala se je dostopnost do naprednih načinov zdravljenja bolnikov v vsej državi, hkrati se je povečala tudi informiranost strokovne javnosti (19).

PREDBOLNIŠNIČNA OBRAVNAVA BOLNIKA Z AKUTNO IMK

Cilj zdravljenja akutne IMK je čim hitrejša revaskularizacija zaprte žile. Čas od nastopa akutne IMK do ustreznega zdravljenja mora biti manj kot 4,5 ure. Vidimo, da na terenu veliko časa nimamo, zato po nepotrebnem časa ne smemo izgubljati.

- 1) **Pravilna prepoznava akutne možganske kapi po telefonu s strani zdravstvenega dispečerja ali drugih zdravstvenih delavcev** (družinski zdravnik, urgentni zdravnik, medicinske sestre) je prvi člen v verigi ukrepov pri bolniku z IMK. Pogosto je prepoznavna težka, saj oseba, ki klic sprejme, kličečega samo sliši, bolnika ne vidi, niti ga ne more pregledati. Raziskava, opravljena leta 2015 na Švedskem, je ugotavljala, da je bilo po telefonu pravilno prepoznanih le 64 % bolnikov z akutno MK (22). Da bi se čim bolj izboljšala prepoznava bolnikov z akutno MK, dispečerji v svetu uporabljajo različne protokole. V Sloveniji smo trenutno v fazi vzpostavljanja enotne dispečerske službe in odločanja po Slovenskem indeksu za nujno medicinsko pomoč (NMP), ki je bil razvit na podlagi Norveškega indeksa za NMP (23). Kolikšen del akutnih MK bo Slovenski indeks prepoznal, bodo pokazale nadaljnje raziskave.
- 2) Kljub temu, da začetno obravnavo bolnika z akutno MK praviloma izvaja zdravnik ne-nevrolog ali celo ne-zdravnik (reševalci, medicinske sestre), je izjemnega pomena, da **zdravstveni delavci bolnika z akutno MK prepoznajo in pravilno ukrepajo**. Da bi se čim bolj izognili napakam pri prepoznavi bolnikov z akutno MK, v svetu prehospitalnem okolju uporabljajo različne

protokole. Eden izmed njih je FAST- oziroma v slovenskem prevodu GROM-test, ki ga uporabljamo tudi pri nas (tabela 1). Test je enostaven, izvede ga lahko katerikoli zdravstveni delavec. Vendar pa ni zanesljiv (v eni študiji je bila sicer ugotovljena visoka senzitivnost testa, vendar zelo nizka specifičnost) (24). Najpogostejši vzroki za neustrezno postavljeno diagnozo akutne MK so v večini primerov druga nevrološka obolenja. Ne-nevrološka stanja, ki posnemajo akutno MK, pa so različne elektrolitske in metabolične motnje, kardiovaskularne bolezni, hipertenzija, hipoglikemija, toksični učinki zdravil (litij, karbamazepin, fenitoin) ter psihogeni vzroki (25, 26).

Tabela 1. GROM-protokol.

Pri bolniku preverimo:	Govor	Ali lahko oseba govori jasno in razumljivo?		Nujno stanje
	Roka	Ali lahko oseba dvigne roko in jo tam zadrži?		
	Obraz	Ali se oseba lahko nasmehne? Ali ima povešen ustni kot?		
Minuta	Če je prisoten kateri od navedenih znakov, gre za nujno stanje			

3) Protokol prehospitalne obravnave bolnika z akutno MK (slika 1):

- ABC (dihalna pot, dihanje cirkulacija): Začetni pristop k bolniku z akutno MK je enak, kot pri vseh bolnikih. Najprej preverimo in po potrebi oskrbimo dihalno pot (ročni manevri ali pripomočki za oskrbo dihalne poti), dihanje (pomoč pri dihanju – umetna ventilacija) in cirkulacijo (zaustavljanje krvavitev ...). Večina bolnikov z akutno MK ne potrebuje urgentne oskrbe dihalne poti ali nujnih intervencij za vzdrževanje primerne dihanja in cirkulacije.
- Identifikacija bolnika z akutno MK (protokol GROM): V kolikor ima bolnik simptome in znake MK in so se simptomi začeli pred manj kot 4,5 ure, je bolnik kandidat za trombolizo. Zabeležiti je potrebno točen čas začetka simptomov.
- Natančna anamneza in/ali heteroanamneza, natančnejši somatski in nevrološki pregled bolnika.
- Dodatek kisika v vdihanem zraku, če je saturacija arterijske krvi brez dodanega kisika pod 94 %.
- Vzpostavitev proste venske poti.
- Monitoring srčnega ritma za prepoznavo motenj ritma, ki zahtevajo urgentno obravnavo v skladu z veljavnimi smernicami.
- Meritev krvnega tlaka. Hipotenzijo korigiramo z ustreznimi količinami infuzije kristaloidov in bolnika položemo na trdno podlago (26). Če je bolnik hipertenziven, prehitro ali čezmerno nižanje krvnega tlaka lahko povzroči dodatno okvaro možganov zaradi nezadostne prekrvavitve možganov. V prvih urah po nastopu akutne MK zato znižujemo izjemno previdno le zelo visok krvni tlak (nad 220/120). Če je bolnik kandidat za trombolizo, je potrebno tlak čim prej znižati in vzdrževati pod 180/110

- (26, 27). Priporočena so parenteralna zdravila, saj tako lažje zagotovimo postopno in nadzorovano znižanje krvnega tlaka (26, 27, 28).
- Meritev krvnega sladkorja in aplikacija glukoze v primeru hipoglikemije. Če bolnik nima hipoglikemije, potem tekočine, ki vsebujejo glukozo, niso priporočljive, saj lahko poslabšajo cerebralno poškodbo).

 PROTOKOL TROMBOLIZA PRI AKUTNI MOŽGANSKI KAPI	
Št.: N ^o 12555	
ŠTEVILKA POROČILA O REŠEVALNEM PREVOZU	DATUM
PRIMEK IN IME PACIENTA	DATUM ROJSTVA
ČAS SO MOŽGANI! V 1 MINUTI MOŽGANSKE ISHEMIJE ODMRETA 2 MILIJONA NEVRONOV!	
Prepoznavna simptomov in znakov možganske kapi (MK) – G R O M DA NE Simptomi so se zanesljivo začeli pred manj kot 4,5 urami? DA NE	
G – govor R – roka O – obraz M – minuta	Ali govori jasno in razumljivo? Ali lahko dvigne in zadrži roko? Ali ima povešen ustni kot? Mudi se, ukrepajte takoj!
BOLNIK JE KANDIDAT ZA TROMBOLIZO (če sta oba odgovora pritrdilna)	
OBVEZNO: 1. Zabeležite točen čas začetka simptomov ali kdaj je bilo stanje NAZADNJE normalno (ura/min). 2. Izmerite arterijski krvni tlak (mmHg). 3. Izmerite srčni utrip (/min). 4. Izmerite zasičenost arterijske krvi s O ₂ (%). Če je potrebno, dodajte kisik. 5. Izmerite krvni sladkor (mmol/l). 6. Posnemite 12-kanalni EKG. 7. Nastavite zeleni i.v. kanal, dajte infuzijo 0,9-% NaCl ob nizkem tlaku. 8. Opravite hitro nevrološko oceno. 9. Takojšen prevoz z uporabo zvočne in svetlobne signalizacije v spremstvu zdravnika v urgentno nevrološko ambulantno.	
TAKOJ OBVESTITE DISPEČERJA, ki naj NEMUDOMA OBVESTI Službo urgentne nevrologije, Nevrološka klinika - UKKL 01 522 31 95!	
ZDRAVILA	
OPOMBE	
OPOLNIL	

Slika 1. Protokol obravnave bolnika z akutno MK.

- 4) Najava in nujen prevoz bolnika v najbližjo oziroma v najustreznejšo ustanovo.

Pri obravnavi bolnika z akutno MK na terenu moramo imeti vedno pred očmi, da je čas tisti faktor, ki najpomembneje zmanjša smrtnost bolnika in posledice akutne MK. Zato je izrednega pomena, da noben poseg/intervencija/drugo po nepotrebnem ne podaljšuje časa na terenu (29). Le tako lahko bolniku z IMK omogočimo najboljši možni izhod.

Ukrepi za skrajševanje prehospitalnih zamud v Prehospitalni enoti (PHE) Ljubljana

Na prvi pogled je naloga prehospitalne NMP izjemno enostavna – bolnika z akutno MK varno in v najkrajšem možnem času »dostaviti« v najbližjo oziroma najustreznejšo bolnišnico. Vendar pa temu pogosto žal ni tako.

Prva prepreka pri izvajanju »enostavne naloge« je pogosto že pri prepoznavi akutne MK. Ko ima bolnik tipične znake za MK, večinoma ni težav z diagnozo. Kadar pa klinična slika odstopa od običajnih predstav ne-nevrologov o MK (npr. Wallenbergov sindrom, izolirana monopareza spodnjega uda pri sindromu sprednje možganske arterije, delirantno stanje in senzorična disfazija temporo-parieto-okcipitalni kapi ...) pa so težave večje in s pridom koristimo telefonske konzultacije z dežurnim vaskularnim nevrologom. Glede na bližino naše enote z Nevrološko kliniko vključitev PHE Ljubljana v mrežo TeleKap verjetno ni smiselna. V bližnji prihodnosti je načrtovano elektronsko beleženje intervencij na terenu. Preko tega sistema bo možen direkten kontakt (tudi preko video slike) ekipe v reševalnem vozilu z vaskularnim nevrologom, kar bo verjetno precej izboljšalo prepoznavo netipičnih kliničnih slik in tem bolnikom omogočilo ustreznejšo obravnavo.

Prva faza raziskave Quick Stroke Initiative v letu 2015 je pri bolnikih z akutno MK, ki gravitirajo v Nevrološko kliniko v Ljubljani, pokazala povprečno prehospitalno zamudo 1,5 ure (30). Večina bolnikov, ki je bila zajeta v raziskavo, je prišla sicer znotraj časovnega okna za reperfuzijsko terapijo, vendar je bilo ugotovljeno, da je še veliko manevrskega prostora za izboljšave v prehospitalni obravnavi bolnika z akutno MK z namenom skrajševanja časov do prihoda v bolnišnico. Raziskava je odkrila tudi primer dobre prakse – vsi bolniki oziroma svojci so ob nastopu akutne MK poklicali 112 oziroma službo NMP. Nihče se ni obrnil na družinskega zdravnika, kot se je to v različnem obsegu dogajalo v drugih opazovanih državah (15, 16). Presenetljiv pa je bil podatek, da je le majhen delež ekip NMP najavilo prihod bolnika z akutno MK v bolnišnico.

Na podlagi izsledkov te raziskave smo v PHE Ljubljana sprejeli nekaj ukrepov s ciljem skrajševanja prehospitalnih časov:

- Informirali in izobrazili smo vse zaposlene na Splošni nujni medicinski pomoči (SNMP) in Reševalni postaji (RP) ter jih spodbudili k striktnemu upoštevanju protokola obravnave bolnika z akutno MK in natančnemu izpolnjevanju zdravstvene dokumentacije.
- Iz protokola smo črtali obvezno snemanje 12-kanalnega EKG pri vsakem bolniku z akutno MK. Mnenja smo, da rutinsko snemanje 12-kanalnega EKG pri vsakem bolniku z akutno MK ni potrebno, saj ne vpliva na samo obravnavo bolnika in le po nepotrebnem podaljšuje čas na terenu. 12-kanalni EKG posnamemo le, če je glede na klinično sliko treba izključiti druga obolenja (npr. sočasna tiščéča bolečina v prsih) (8). S tem sledimo tudi smernicam American Stroke Association iz leta 2018, ki svetuje 12-kanalni EKG med obravnavo v ustanovi, ki izvaja trombolizo, a le pod pogojem, da ne podaljša časa do ustreznega zdravljenja (26).
- Del protokola je tudi obvezna najava bolnikov z akutno MK, ki so kandidati za trombolizo, preko zdravstvenega dispečerja v sprejemno bolnišnico. Dokazano je namreč, da najavljen prihod bolnika z akutno MK v bolnišnico skrajša čas od prihoda v bolnišnico do slikovne diagnostike (31), kot tudi poveča delež bolnikov, ki so nato zdravljeni s trombolizo (32).

- Iz protokola obravnave smo črtali obvezno prisotnost zdravnika med prevozom bolnika z akutno MK v bolnišnico. Mnenja smo, da zdravnik pri večini bolnikov s strokovnega stališča ni potreben. Obvezna prisotnost zdravnika v določenih primerih v Ljubljani celo podaljšuje prehospitalne čase.

Na področju prehospitalne nujne medicinske pomoči na področju PHE Ljubljana sta v teku tudi dve sistemski spremembi, ki bosta skrajšali dostopne čase do nujnih bolnikov (akutna možganska kap, srčni zastoj izven bolnišnice, ...) in jim omogočila boljši izhod:

- 1) **Vzpostavitev enotne dispečerske službe zdravstva v Sloveniji**, katere namen je prebivalcem zagotoviti enako dostopnost do nujne medicinske pomoči in nujnih reševalnih prevozov ne glede na čas in lokacijo dogodka. Zdravstveni dispečer se bo odločal na podlagi Slovenskega indeksa za NMP, ki je našemu zdravstvenemu sistemu prilagojena verzija Norveškega indeksa za NMP in ki določa odziv službe NMP glede na vsebino klica (23). To bo omogočilo, da se bo vse klice obravnavalo na enak način in se bo zagotovilo enak odziv sistema NMP glede na stopnjo nujnosti neodvisno od časa nastanka in lokacije dogodka (33). Tako se bodo izvajalci NMP izognili številnim slabostim obstoječega sistema (večkratne vezave klicev, istočasno opravljanje dispečerske službe poleg izvajanja NMP, neobstoječi enotni algoritmi odločanja in posledično odločanje glede na izkušnje in občutek posameznika ter glede na čas in lokacijo klica ...). Na regionalnem in državnem nivoju bo možen celovit pregled nad dogajanjem in s tem bomo, vsaj upamo, izkoreninili fenomen »vrtičkarstva« in omogočili boljšo izkoriščenost ekip NMP. Naloga dispečerske službe bo koordinacija celotnega dela na terenu. Nujna reševalna vozila bo razporejala po terenu v skladu z verjetnostnimi modeli pojavljanja nujnih intervencij (34). Tako se bodo skrajšali dostopni časi ekip NMP do ogroženih bolnikov in poenotila kakovost storitev NMP, vse to pa bi moralo voditi do izboljšanja preživetja in kakovosti preživetja bolnikov z življenje ogrožajočimi stanji, vključno z akutno MK. Dispečerska služba zdravstva v Ljubljani je bila sicer ustanovljena že 1. 3. 2018, vendar pa trenutno zaradi različnih vzrokov svoje funkcije v polnem obsegu še vedno ne opravlja.
- 2) **Prehod iz sedanjega enostopenjskega sistema NMP na dvostopenjski sistem (srečevalni sistem oz. »rande-vous«) po vzoru razvitih evropskih držav.** Trenutni enostopenjski sistem je centralistično naravnava organizacija izvajanja zunaj bolnišnične NMP. Vse ekipe NMP so koncentrirane in izvozijo iz izhodišča v Ljubljani. Poleg tega trenutna organizacija NMP v Ljubljani v svetovnem merilu predstavlja unikum, saj so osebe, ki delajo skupaj na terenu (ekipa NMP), zaposlene pri različnih delodajalcih (UKC in Zdravstveni dom Ljubljana). Urgentni zdravnik, ki se trenutno vključuje v nujne intervencije na terenu z reanimobilom, sočasno dela na več deloviščih (ambulantna SNMP, po potrebi gre vmes še na teren z reanimobilom, v vmesnem času bolniki v ambulantni čakajo ali pa jih prevzame drug zdravnik, če je na razpolago),

kar že samo po sebi predstavlja precejšnje varnostno tveganje. Zaradi omenjene organizacije dela se trenutno soočamo z več težavami:

- Predolgi reakcijski časi zaradi sočasnega dela zdravnika na več deloviščih hkrati in vezave klicev od dispečerja k zdravniku, ki odloči o odzivu službe NMP.
- Predolgi in neenakomerno razporejeni dostopni časi reanimobila in nujnih reševalnih vozil. Analiza je pokazala, da so prebivalci MOL-a v privilegiranem položaju v primerjavi s prebivalci okoliških občin, ki jih pokriva služba NMP Ljubljana (34).
- Vsa reševalna vozila še niso opremljena z vso opremo, kot to predvideva Pravilnik o službi NMP, ki je bil sprejet leta 2015. Gre za opremo, ki je draga in sodi v kompetence zdravnika. Ta oprema se sedaj nahaja v ambulantni SNMP in jo zdravnik vzame s seboj, ko gre na intervencijo (če predvideva, da jo bo potreboval).
- Nepotrebni izvozi zdravnika na teren, ko zapusti ambulanto SNMP, kjer bi bila njegova prisotnost bolj potrebna. Frekvenca nujnih stanj je v ambulantni bistveno večja kot na terenu.

Ob upoštevanju vseh dejstev lahko z gotovostjo sklepamo, da so posledice zatečenega stanja negativne in predvsem v škodo življenjsko ogroženih bolnikov, ki jih na terenu obravnava PHE Ljubljana. S podobnimi težavami, kot jih imamo sedaj v Ljubljani, so se sistemi z dolgo tradicijo v nekaterih državah Evropske unije soočali že v prejšnjem stoletju. Za odpravo teh problemov in s ciljem izboljšanja kakovosti izvajanja NMP na terenu so v prakso uvedli srečevalni način delovanja zunaj bolnišnične NMP, kjer se do bolnika najprej pošlje visoko usposobljeno najbližjo ekipo NMP brez urgentnega zdravnika, medtem ko urgentni zdravnik v primeru potrebe prispe na kraj dogodka z drugim transportnim sredstvom. Ugotovili so, da je tak sistem najbolj optimalen (krajši dostopni časi do življenjsko ogroženih bolnikov) in stroškovno najučinkovitejši. Tak sistem se npr. uporablja v Nemčiji in Avstriji (35). V Gradcu je sistem prehospitalne NMP celo tristopenjski, med reševalnim vozilom na prvi stopnji in ekipo z urgentnim zdravnikom na tretji stopnji je vmes na drugi stopnji še ekipa visoko usposobljenih študentov medicine, ki imajo več kot 3000-urno usposabljanje iz urgentne medicine (36). Tak sistem je v Gradcu v veljavi že več kot 120 let in se je izkazal za zelo učinkovitega, saj omogoči vsem urgentnim bolnikom tisto oskrbo, ki jo potrebujejo, brez prekomernega izkoriščanja sistema NMP (37).

Namen predloga vzpostavitve nove organizacije v Ljubljani je torej zagotovitev enako dostopne in enako kakovostne zunaj bolnišnične NMP za vse prebivalce na področju Ljubljane in okolice s sočasno zagotovitvijo optimalne izrabe za to razpoložljivih sredstev ter povečanje razpoložljivosti in fleksibilnosti urgentnega zdravnika v sistemu NMP (38).

Bistvo predloga nove organizacije je, da se zdravnika umakne iz reanimobila in se ga prestavi v namensko vozilo urgentnega zdravnika (VUZ). Reševalna vozila (brez zdravnika) bodo glede na verjetnost pojavljanja nujnih stanj razporejena

po terenu. Na nujni klic se bo odzvalo najbližje reševalno vozilo, s čimer se bodo dostopni časi skrajšali. V kolikor bo na kraju potreben zdravnik, bo tja prišel z VUZ in ne bo več vezan na reševalno vozilo. Če se izkaže, da je bila za zdravnika intervencija nepotrebna, ali da bolnik ne potrebuje spremstva zdravnika v bolnišnico, bo zdravnik po oskrbi prost za nadaljnjo intervencijo. S tem bo urgentni zdravnik v sistemu NMP smotrneje uporabljen, saj bo šel na intervencijo le takrat, ko bo to potrebno. Tako bomo bistveno zmanjšali možnost, da bi zdravnikov »zmanjkalo«, ker bi bili po nepotrebnem »zasedeni«.

Analiza nujnih intervencij reanimobila PHE Ljubljana v letu 2017 je namreč pokazala, da skoraj v 50 % prisotnost zdravnika ni bila potrebna (potrebna ni bila nobena terapija ali poseg, ki bi ga moral opraviti zdravnik) ali pa je intervencija bila popolnoma nepotrebna (ni bilo dogodka ali pacienta). Samo v skoraj 10% je šlo za ogroženega bolnika (reanimacija, šokovna stanja, hude dihalne stiske in potreba po umetni ventilaciji, težka bolezenska stanja, hude poškodbe) in je bila prisotnost zdravnika potrebna (35). V ostalih primerih je šlo za potrditev smrti, aplikacijo različne medikamentozne terapije, ki ni v pristojnosti reševalcev, zdravniško spremstvo bolnika v bolnišnico pa ni bilo potrebno.

Bistveni elementi nove organizacije službe NMP so:

- prenos dejavnosti SNMP v UKC (da bodo vsi člani ekipe NMP zaposleni v istem zavodu), ki je trenutno v teku,
- nabava VUZ in opreme ter umik urgentnega zdravnika iz reanimobila,
- definicija kompetenc reševalcev, protokol aktivacije zdravnika, nadzor ekip s strani urgentnega zdravnika,
- ločitev ambulantnega dela in dela na terenu ter ustrezna kadrovska zasedba prehospitalne enote,
- vključitev službe NMP v dispečersko službo zdravstva,
- optimizacija procesov dela na urgenci in povečan »odliv« tistih bolnikov, ki potrebujejo hospitalizacijo.

Projekt spremembe organizacije izvajanja zunaj bolnišnične NMP na področju Ljubljane je dobil soglasje s strani Ministrstva za zdravje, Koordinacije urgentne dejavnosti UKC Ljubljana in vodstev obeh zavodov (UKC in Zdravstveni dom Ljubljana), vendar do realizacije kljub strinjanju vseh vpletenih do danes še ni prišlo. Se pa vsi vpleteni zavedamo, da je dvostopenjski, srečevalni sistem NMP tako s strokovnega kot tudi z ekonomskega stališča v mestu, kot je Ljubljana, najučinkovitejši.

Identifikacija bolnikov za IV-trombolizo in mehansko revaskularizacijo

Poleg trombolize pa se je v zadnjih letih uveljavilo tudi zdravljenje akutne ishemične možganske kapi z mehansko revaskularizacijo (endovaskularna trombektomija), ki izboljša izhod tistih bolnikov z akutno MK, pri katerih je prišlo do zapore velike arterije. Kot pri trombolizi imamo tudi tu časovno okno.

Zato je treba zgodaj identificirati bolnike, pri katerih je najverjetneje prišlo do zapore velike žile in sprejeti odločitev ali takega bolnika pripeljati v center, kjer je možna mehansko revaskularizacija (se ne ustavljamo v regionalnih bolnišnicah) ali bolnika peljati v regionalno bolnišnico, kjer je možna »le« intravenska tromboliza. Ta odločitev je izjemnega pomena, saj lahko močno vpliva na izhod bolnika (39).

Najboljša v napovedovanju verjetnosti zapore velike arterije je lestvica National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), ki predstavlja zlati standard za oceno bolnika z akutno MK predvsem v bolnišnicah, v prehospitalnem okolju pa je manj uporabna (40).

V strokovni literaturi so raziskovali več protokolov, ki bi omogočali hitro identifikacijo tistih bolnikov, pri katerih je indiciran endovaskularen poseg že na terenu (Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale (RACE), Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool (C-STAT), Los Angeles Motor Scale (LAMS), Large ARterial Intracranial Occlusion Stroke Scale (LARIO)) (41–43).

V PHE Ljubljana takšnega protokola trenutno nimamo, je pa res, da na področju, ki ga naša enota pokriva, niti ni potreben, saj je edina sprejemna bolnišnica Nevrološka klinika v Ljubljani, kjer se izvajata tako intravaskularna tromboliza kot mehanska revaskularizacija, odločitev o zdravljenju pa sprejme zdravnik nevrolog. Bi bil pa ta pripomoček dobrodošla pomoč ekipam NMP, ki gravitirajo v regionalne bolnišnice, ki možnosti mehanske revaskularizacije nimajo.

Izredno dobrodošla pa bi bila v prehospitalnem okolju telemetrija (predvsem dvosmerna avdio-video komunikacija), saj bi ekipam NMP skupaj z vaskularnim nevrologom omogočila zgodnjo prepoznavo akutne MK, zgodnjo določitev stopnje bolnikove prizadetosti ter identifikacijo bolnikov, ki so kandidati za specifično terapijo (44). Raziskave, ki so proučevale dvosmerno avdio-video komunikacijo med vaskularnim nevrologom in ekipo na terenu, so pokazale, da so odločitve bolj točne kot v primerjavi z zgolj telefonskim posvetom (45).

SKLEPNE MISLI

Akutna IMK je danes bolezen, ki jo lahko učinkovito zdravimo, če bolnik do zdravljenja pravočasno pride. Zato je pravilna prepoznavna, ustrezno ukrepanje, predvsem pa prepoznavna bolnikov, ki so kandidati za trombolizo ali mehanično revaskularizacijo, in transport v ustrezno ustanovo ključnega pomena. Izhod bolnikov lahko izboljšamo ne le z boljšim medicinskim znanjem in hitrim transportom, temveč tudi s sistemskimi izboljšavami zunaj bolnišnične NMP, kamor sodita vzpostavitev učinkovite dispečerske službe zdravstva v Sloveniji in vzpostavitev nove, učinkovitejše organizacije zunaj bolnišnične NMP (dvostopenjski sistem) na področju, ki ga pokriva PHE Ljubljana.

LITERATURA

1. Žvan B. Republiška mreža TeleKap – predstavitev dosedanjih rezultatov in vizija. In: Žvan B, Zaletel M, eds. Akutna možganska kap. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2015. p. 22–35.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 948–54.
3. Vujasinovič N, Žvan B. Akutno možgansko kap lahko uspešno zdravimo. *E-sinapsa*. Spletna revija za znanstvenike, strokovnjake in nevroznanstvene navdušence. 2012; 4 [citirano 2019 Oct 15]. Dosegljivo na: <https://www.sinapsa.org/eSinapsa/stevilke/2012-4/47/akutno-mozgansko-kap-lahko-uspesno-zdravimo>
4. Klanjšček G. Obravnava bolnika z akutno možgansko kapjo. *Farm Vestn*. 2015; 66: 49–55.
5. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363: 768–74.
6. Žvan B. Svetovanje pri akutni možganski kapi v sistemu TeleKap. In: Žvan B, Zaletel M, eds. Akutna možganska kap VIII: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2013. p. 35–44.
7. Žvan B. Slovenska mreža TeleKap po stopnicah TEMPiS na Bavarskem. In: Vajd R, Gričar M, eds. Urgentna medicina – izbrana poglavja 2014. 21. Mednarodni simpozij o urgentni medicini; 2014 Jun 19.–20.; Portorož, Slovenija. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2014.
8. Škufca Sterle M, Oblak N. Predbolnišnična obravnava bolnikov z akutno možgansko kapjo. In: Žvan B, Zaletel M, eds. Akutna možganska kap X: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2015. p. 37–45.
9. Škufca Sterle M. Vpliv nacionalne mreže TeleKap na delo v splošni nujni medicinski pomoči. In: Žvan B, Zaletel M, eds. Akutna možganska kap XI: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2017.
10. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.4 h after onset of acute ischemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet Neuro*. 2009; 8 (12): 1095–102.
11. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, et al. SITS investigators. Trombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008; 372 (9646): 1303–9.
12. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372 (11): 1019–30.
13. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, et al. SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372 (24): 2285–95.
14. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015; 372 (11): 1009–18.
15. Fladt J, Meier N, Thilemann S, Polymeris A, Traenka C, Seiffge DJ, et al. Reasons for Prehospital Delay in Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 (20): e013101.
16. Faiz KW, Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Prehospital delay in acute stroke and TIA. *Emerg Med J*. 2013; 30: 669–74.

17. Lecouturier J, Rodgers H, Murtagh MJ, White M, Ford GA, Thomson RG. Systematic review of mass media interventions designed to improve public recognition of stroke symptoms, emergency response and early treatment. *BMC Public Health*. 2010; 10: 784.
18. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F. Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke*. 2007; 38: 2115–22.
19. Žvan B. Ali bomo izboljšali obravnavo bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo v sistemu TeleKap? In: Vajd R, Gričar M, eds. *Urgentna medicina – izbrana poglavja 2013*. 20. Mednarodni simpozij o urgentni medicini. Portorož, Slovenija, 13.–15. junij 2013. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2013. p. 134–7.
20. Barna PM. Telestroke network TEMPIS as a support in treatment of ischemic stroke in Bavaria. In: Žvan B, Zaletel M. *Akutna možganska kap IX: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2014. p. 61–8.
21. Slemenik Pušnik C, Benko D. Ali je republiška mreža TeleKap za koroško regijo prednost. In: Žvan B, Zaletel M, eds. *Akutna možganska kap*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2015: p. 47–51.
22. Berglund A, Euler M, Schenck-Gustafsson K, Castrén M, Bohm K.. Identification of stroke during the emergency call: a descriptive study of caller's presentation of stroke. *BMJ Open*. 2015; 5 (4): e007661.
23. Fink A, Čander D, Kelebuda D, et al, eds. *Slovenski indeks za nujno medicinsko pomoč*. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, Služba za razvoj in organizacijo dejavnosti nujne medicinske pomoči, 2017.
24. Brandler ES, Sharma M, Sinert RH, Levine SR. Prehospital stroke scales in urban environments. *Neurology*. 2014; 82(24): 2241–9.
25. Pope JV, Edlow J. Avoiding misdiagnosis in patients with neurological emergencies. *Emerg Med Intern*. 2012; 2012: 949275.
26. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 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 (3): e46–e110.
27. Pretnar Oblak J. Zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolniku z možgansko kapjo. In: Dolenc P, ed. *XXVII. Strokovni sestanek združenja za arterijsko hipertenzijo*. 2018; p. 99–108.
28. Accetto R, Salobi B, Brguljan Hitij J, Dolenc P. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2013. *Zdrav Vestn*. 2014; 83: 727–58.
29. Watkins CL, Leathley MJ, Jones SP, Ford GA, Quinn T, Sutton CJ. Training emergency service's dispatchers to recognise stroke: an interrupted time-series analysis. *BMC Health Services Research*. 2013; 13: 318.
30. Žvan B. Pomen hitre obravnave bolnikov s sumom na možgansko kap – predstavitev delnih rezultatov projekta QUICK v UKC Ljubljana. In: Žvan B, Zaletel M, eds. *Akutna možganska kap*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2015: p. 131–40.
31. Patel MD, Rose KM, O'Brien EC, Rosamond WD. Prehospital notification by emergency medical services reduces delays in stroke evaluation: findings from the North Carolina Stroke Care Collaborative. *Stroke*. 2011; 42: 2263–8.
32. McKinney JS, Mylavarapu K, Lane J, Roberts V, Ohman-Strickland P, Merlin MA. Hospital prenotification of stroke patients by emergency medical services improves stroke time targets. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22: 113–8.
33. Fink A. Ustanovitev dispečerske službe zdravstva – izkušnje in priložnosti. In: Prestor J, ed. *Varnost reševalcev nikoli ni bila samoumevna – zbornik predavanj*. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija reševalcev v zdravstvu, 2019.

34. Pogljajen U. *Prostorske analize Reševalne postaje UKC Ljubljana*. Magistrsko delo. Fakulteta za geodezijo in geoinformatiko, Univerza v Ljubljani. 2015.
35. Die Johanniter, 2016 [citirano 2019 Oct 15]. Dosegljivo na: https://www.johanniter.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/JUH/BG/Publikationen/Jahresbericht/Jahresbericht_2016_Flipbook.pdf
36. Prause G, Oswald S, Himler D, Wildner G, Gemes G. The Mediziner corps Graz: A 120-Year-Old Institution of Emergency Medicine. *Prehosp Emerg Care*. 2013; 17 (3): 416–20.
37. Prause G, Wildner G, Gemes G. Abgestufte präklinische Notfallversorgung – Modell Graz. *Notfall Rettungsmedizin*. 2017; 20: 501.
38. Škufca Sterle M. *Pred-bolnišnična nujna medicinska pomoč Ljubljana – prehod na dvostopenjski sistem nujne medicinske pomoči, strateška mapa in sistem uravnoteženih kazalnikov do leta 2023*. Usposabljanje iz vodstvenih kompetenc za zdravnike in zobozdravnike. Zavod za razvoj zdravstvenega managementa. Ljubljana, 2019.
39. Benoit JL, Khatri P, Adeoye OM, Broderick JP, McMullan JT, Scheitz JF, et al. Prehospital Triage of Acute Ischemic Stroke Patients to an Intravenous tPA-Ready versus Endovascular-Ready Hospital: A Decision Analysis. *Prehosp Emerg Care*. 2018; 22(6): 722–33.
40. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, et al. Accuracy of Prediction Instruments for Diagnosing Large Vessel Occlusion in Individuals With Suspected Stroke. A Systematic Review for the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018; 49(3): e111–e122.
41. Vidale S, Arnaboldi M, Frangi L, Longoni M, Monza G, Agostoni E, et al. The Large ARtery Intracranial Occlusion Stroke Scale: A New Tool With High Accuracy in Predicting Large Vessel Occlusion. *Front Neurol*. 2019; 10: 130.
42. Vidale S, Agostoni E. Prehospital stroke scales and large vessel occlusion: A systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2018; 138 (1): 24–31.
43. Keenan KJ, Kircher C, McMullan JT. Prehospital Prediction of Large Vessel Occlusion in Suspected Stroke Patients. *Curru Atheroscle Rep*. 2018; 20 (7): 34.
44. Schwamm LH, Audebert HJ, Amarenco P, Chumbler NR, Frankel MR, George MG, et al. Recommendations for the implementation of telemedicine within stroke systems of care. *Stroke*. 2009; 40: 2635–60.
45. Demaerschalk BM, Raman R, Ernstrom K, Meyer BC. Efficacy of telemedicine for stroke: pooled analysis of the Stroke Team Remote Evaluation Using s Digital Observation Camera (STROkE DOC) and STROkE DOC Arizona telestroke trials. *Telemed J e-Health*. 2012; 18: 230–7.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH AN ACUTE ISCHEMIC STROKE AFTER INTRAVENOUS THROMBOLYSIS

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z AKUTNO ISHEMIČNO MOŽGANSKO KAPJO PO INTRAVENSKI TROMBOLIZI

Anita Arsovska

SUMMARY

Acute stroke management consists of the following steps: stroke awareness recognition and response, emergency medical services and department evaluation of acute stroke patients, acute stroke unit care (intravenous thrombolysis, endovascular treatment), prevention and management of complications following a stroke (intracerebral haemorrhage, angioedema etc), early management of patients considered for hemicraniectomy, secondary stroke prevention (antiplatelet and anticoagulation therapy, statins, optimal blood pressure control), advanced care planning and palliative and end of life care. The management of acute stroke patients after intravenous thrombolysis is different and individualised, according to the risk factors, aetiology, stroke severity and outcome. The stroke physicians should follow the contemporary acute stroke management guidelines in order to provide optimised treatment.

Key words: acute ischemic stroke management, antiplatelet and anticoagulation therapy, complications of intravenous thrombolysis, endovascular treatment.

POVZETEK

Obravnava akutne ishemične možganske kapi je sestavljena iz naslednjih korakov: prepoznavna simptomov kapi, ukrepi nujne medicinske pomoči, obravnavo v urgentni nevrološki ambulanti, obravnavo v enoti za možgansko kap (vključno z reperfuzijskim zdravljenjem), preprečevanje in obravnavo zapletov (znotrajlobanjska krvavitev, angioedem, ...), zgodnja prepoznavna bolnikov, kandidatov za dekompresivno kraniektomijo, sekundarna preventiva (antiagregacijska in antikoagulacijska zdravila, statini, ustrezen nadzor nad krvnim tlakom), načrtovanje ustrezne zdravstvene nege, vključno z nevrorehabilitacijo, paliativno oskrbo in odločitvami ob koncu življenja. Obravnavo bolnika po intravenski trombolizi je drugačna in prilagojena posamezniku v luči dejavnikov tveganja, etiologije kapi, izraženosti njenih simptomov in izida zdravljenja. Da bi zagotovili optimalno obravnavo, moramo upoštevati trenutno veljavne smernice in priporočila zdravljenja bolnika z akutno ishemično možgansko kapjo.

Ključne besede: antiagregacijsko in antikoagulacijsko zdravljenje, obravnavo akutne ishemične možganske kapi, zapleti intravenske trombolize, znotrajžilno zdravljenje.



INTRODUCTION

Acute stroke management consists of the following steps:

- Stroke awareness recognition and response
- Emergency medical services and department evaluation of acute stroke patients
- Acute Stroke Unit care (intravenous thrombolysis, endovascular treatment)
- Prevention and management of complications following a stroke
- Early management of patients considered for hemicraniectomy
- Secondary stroke prevention (antiplatelet and anticoagulation therapy, statins, optimal blood pressure control)
- Advanced care planning
- Palliative and end of life care

Patients admitted to hospital with an acute stroke should be treated at an inpatient stroke unit as soon as possible; ideally within 24 hours of hospital arrival. Clinicians should use standardised, valid assessment tools to evaluate the patient's stroke-related impairments and functional status. Assessment components should include dysphagia, mood and cognition, mobility, functional assessment, temperature, nutrition, bowel and bladder functions, skin breakdown, discharge planning, prevention therapies, venous thromboembolism prophylaxis. Alongside the initial and ongoing clinical assessments regarding functional status, a formal and individualised assessment to determine the type of ongoing post-acute rehabilitation services required, should occur as soon as the status of the patient has stabilised, and within the first 72 hours post-stroke.

Intravenous thrombolysis with a tissue plasminogen activator (alteplase-tPA) is considered the standard of care and is currently the only approved thrombolytic agent for acute ischemic stroke treatment. After administration of intravenous alteplase, the treating stroke physician should obtain a repeat head CT scan or MRI, 24 hours afterwards, to rule out asymptomatic haemorrhagic transformation prior to initiating antithrombotic therapy. Blood pressure should be monitored closely and controlled. Physical, occupational, and speech therapy can be initiated after the first 24 hours of bedrest. The most frequent possible complication of thrombolytic therapy following a stroke, is occurrence of intracerebral haemorrhage (ICH). In the NINDS trials, the rate of combined minor and major symptomatic ICH (i.e. any clinical worsening temporally coincident with any new ICH) 24-36 hours after treatment was 6.4% with tPA versus 0.6% without tPA.

ICH may manifest through acute hypertension, headache, neurological deterioration, and nausea or vomiting. If ICH is suspected, the treating stroke physician should obtain an emergent head CT scan and obtain PT, aPTT, platelet count, and fibrinogen. If ICH is present on the CT scan, the physician should evaluate lab studies and administer, if needed, 6-8 units of cryoprecipitate containing fibrinogen and factor VIII, 6-8 units of platelets, and/or fresh frozen

plasma. Use of recombinant factor VII may also be considered but carries a risk of inducing thrombotic events. Other complications may include oozing from intravenous line and venous puncture sites (up to 30% of cases) and angioedema, although this is rare. For patients with angio-edema, a staged response using antihistamines, glucocorticoids and standard airway management should be used as per local protocols.

In eligible stroke patients, the next step after intravenous thrombolysis is endovascular therapy, which can be provided in some comprehensive stroke centres and a selected group of advanced/primary stroke centres. The guidelines explain that mechanical thrombectomy should not be delayed in order to assess a patient's response to IV alteplase. Endovascular thrombectomy should be offered within a coordinated system of care including agreements with emergency medical services, access to rapid neurovascular (brain and vascular) imaging, coordination between emergency medical services, the Emergency Department, the stroke team and radiology, local expertise in neurointervention, and access to a stroke unit for ongoing management. Endovascular thrombectomy is indicated in patients based upon imaging selection with a non-contrast CT head and CT angiography (including extracranial and intracranial arteries). Endovascular thrombectomy is indicated in patients who have received intravenous alteplase and those who are not eligible for intravenous alteplase. Patients eligible for intravenous alteplase, as well as endovascular thrombectomy, should also be treated with intravenous alteplase, which can be initiated while simultaneously preparing the angiography suite for endovascular thrombectomy. For endovascular procedures, procedural sedation is generally preferred over general anaesthesia and intubation in most patients when necessary. General anaesthesia and intubation is appropriate if medically indicated (e.g. for airway compromise, respiratory distress, depressed level of consciousness, severe agitation, or any other indication determined by the treating physician) and in such cases, excessive and prolonged hypotension and time delays should be avoided.

Alteplase should not routinely be administered to patients on direct oral anticoagulants (DOACs) presenting with an acute ischemic stroke. Endovascular thrombectomy may be considered in these cases for eligible patients, and decisions should be based on individual patient factors and assessment of the benefits and risks.

The inclusion criteria for endovascular thrombectomy are:

- Patients over 18 years of age.
- Functionally independent and life expectancy greater than 3 months.
- A small-to-moderate ischemic core (such as with ASPECTS score of 6 or higher). For patients with large ischemic core, such as with ASPECTS score less than 6, the decision to treat should be based on the potential benefits and risks of the treatment.
- Intracranial artery occlusion in the anterior circulation, including proximal large vessel occlusions in the distal ICA or MCA and immediate branches.

- For patients with basilar artery occlusions, the decision to treat with endovascular thrombectomy should be based on the potential benefits and risks of the therapy.
- For patients presenting less than 6 hours from onset of stroke symptoms or when last known well to initiation of treatment (i.e. arterial puncture), all patients who meet eligibility criteria should be treated.
- For patients presenting between 6 to 24 hours from last seen well, highly selected patients may be treated if they meet clinical and imaging criteria and based on local protocols and available expertise in endovascular thrombectomy.

EARLY MANAGEMENT OF PATIENTS CONSIDERED FOR HEMICRANIECTOMY

Hemicraniectomy should be considered in patients in the early stages of extensive (malignant) middle cerebral artery territory ischemic stroke as a life-saving measure for patients willing to accept a significant risk of living with a degree of disability that may leave them dependent on others for their daily living activities (aged 18-80 years).

Patients who meet the following criteria alone, or in combination should be considered for hemicraniectomy:

- Patients over the age of 18;
- Malignant middle cerebral artery (MCA) infarct with evidence of significant edema and mass effect;
- Infarction size greater than 50% MCA territory on visual inspection, or an ischemic lesion volume greater than 150 cm³;
- Posterior fossa decompression can be considered in selected patients with significant cerebellar stroke with evidence of mass effect and / or hydrocephalus
- If a potential patient's location is initially outside a comprehensive stroke centre, the patient should have expedited transfer to a tertiary or quaternary centre where advanced stroke care and neurosurgical services are available.

Patients with suspected elevation in intracranial pressure may be managed according to institutional protocols (e.g., administration of hyperosmolar therapy, head of bed elevation).

INPATIENT PREVENTION AND MANAGEMENT OF COMPLICATIONS FOLLOWING A STROKE

During acute inpatient care, stroke patients should undergo appropriate investigations to determine the stroke mechanism and guide stroke prevention and management decisions. Individualised care plans should address nutrition, oral care, mobilisation and incontinence, and reduce the risk of

complications such as urinary tract infections, aspiration pneumonia, and venous thromboembolism. Discharge planning should begin as a component of the initial admission assessment and continue throughout hospitalisation as part of the ongoing care of hospitalised acute stroke patients. A past history of depression should be identified for all acute stroke inpatients. Patients should undergo an initial screening for vascular cognitive impairment when indicated.

ANTIPLATELET THERAPY

In patients treated with alteplase, initiation of antiplatelet agents should be delayed until after the 24-hour post-thrombolysis scan has excluded intracranial haemorrhage. Acetylsalicylic acid (81 to 325 mg daily) should then be continued indefinitely, or until an alternative antithrombotic regime is started. In patients with a minor stroke of non-cardioembolic origin (NIHSS 0-3), a combination of clopidogrel and acetylsalicylic acid should be given for a duration of 21 to 30 days, followed by antiplatelet monotherapy (such as acetylsalicylic acid or clopidogrel alone). A minimal loading dose of 300 mg Clopidogrel (based on dose in CHANCE) up to 600mg (based on dose used in POINT) and 160 mg of acetylsalicylic acid should be given at the start of treatment. In dysphagic patients, acetylsalicylic acid (80 mg daily) and clopidogrel (75 mg daily) may be given by enteral tube or acetylsalicylic acid by rectal suppository (325 mg daily).

Patients with a minor ischemic stroke caused by high-grade carotid stenosis who are candidates for urgent carotid endarterectomy or carotid stenting, should be reviewed with the interventionalist or surgeon to determine the appropriate timing and selection of antiplatelet agent(s). In some circumstances it may be appropriate to use aspirin monotherapy rather than dual antiplatelet therapy if carotid endarterectomy is planned urgently, to reduce the peri-operative bleeding risk.

For patients on dual antiplatelet therapy, GI protection may be considered in patients at higher risk of GI bleeding [In POINT (90 day study) extracranial bleeding events were 0.9% in the dual antiplatelet therapy group and 0.4% in the monotherapy group; in CHANCE (21 day study) extracranial bleeding events were 0.3% in the dual antiplatelet therapy group and 0.3% in the monotherapy group.

CARDIOVASCULAR INVESTIGATIONS

For patients being investigated for an acute embolic ischemic stroke of undetermined source, whose initial short-term ECG monitoring does not reveal atrial fibrillation, but where a cardioembolic mechanism is suspected, prolonged ECG monitoring for at least 2 weeks is recommended to improve detection of paroxysmal atrial fibrillation in selected patients aged ≥ 55 years

who are not already receiving anticoagulant therapy but would be potential anticoagulant candidates. Echocardiography, either 2-D or transoesophageal, should be considered for patients with suspected embolic stroke and normal neurovascular imaging, as well as no contraindications for anticoagulant therapy.

VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS

All stroke patients should be assessed for their risk of developing venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism). Patients at high risk include those who are unable to move one or both lower limbs; those who are unable to mobilise independently; a previous history of venous thromboembolism; dehydration; and comorbidities such as cancer. Patients at high risk of venous thromboembolism should be started on thigh-high intermittent pneumatic compression devices (IPC) or pharmacological venous thromboembolism prophylaxis immediately if there is no contraindication (e.g. systemic or intracranial haemorrhage). Low molecular weight heparin should be considered for patients with an acute ischemic stroke at high risk of venous thromboembolism; or unfractionated heparin for patients with renal failure. The use of anti-embolism stockings alone for post-stroke venous thromboembolism prophylaxis is not recommended. Early mobilisation and adequate hydration should be encouraged for all acute stroke patients to help prevent venous thromboembolism.

In patients with an embolic stroke, use of DOACs is preferred over the use of Vitamin K antagonists (at least 24 hours after the application of tPA).

STATINS

The guidelines recommend treatment with a high-intensity statin in men and women aged 75 years or younger. The guidelines recommend against routine measurement of blood cholesterol levels in patients not previously taking a statin; however, measurement might be helpful in patients already taking optimised statin therapy to aid in further preventing a subsequent acute ischemic stroke.

BLOOD PRESSURE

Blood pressure is elevated in over 75% of acute stroke patients and is associated with poor outcomes. It is recommended to decrease the SBP by approximately 15% within the first 24 hours. This allows for some blood-pressure lowering, but not enough to worsen cerebral ischemia; this is called permissive hypertension. It is also recommended to initiate antihypertensive therapy in patients with elevated blood pressure (>140/90 mm Hg) who are

neurologically stable. Patients with an acute ischemic stroke may present with hypotension, and this is associated with poor outcomes as well. The most recent guidelines do not suggest an exact blood pressure goal but rather a broad goal of maintaining perfusion to promote vital organ functions.

BLOOD GLUCOSE

A U-shaped curve can be observed indicating negative clinical outcomes associated with both hypoglycaemia and hyperglycaemia. Hyperglycaemia is associated with increased healthcare expenditures, worsening morbidity and mortality, and a negative effect on brain recovery. Normoglycemia is preferred, and the goal blood glucose level for an AIS patient is between 140 and 180 mg/dL. Blood glucose levels less than 60 mg/dL should be avoided and immediately treated to prevent hypoglycaemia.

TEMPERATURE MANAGEMENT

Temperature should be monitored every four hours for the first 48 hours, and then per ward routine or based on clinical judgment. For temperatures greater than 37.5 Celsius, the treating stroke physician should investigate possible infections such as pneumonia or a urinary tract infection, and initiate antipyretic and antimicrobial therapy.

MOBILISATION

All patients admitted to hospital with acute stroke should have an initial assessment of mobilisation, conducted by rehabilitation professionals, as soon as possible after admission. Initial screening and assessment should be commenced within 48 hours of admission by rehabilitation professionals in direct contact with the patient. Rehabilitation therapy should begin as early as possible once the patient is determined to be medically able to participate in active rehabilitation. Frequent, brief, out-of-bed activities, involving active sitting, standing, and walking, beginning within 24 hours of stroke onset is recommended if there are no contraindications. More intense early sessions are not of more benefit. Contraindications to early mobilisation include, but are not restricted to, patients who have had an arterial puncture for an interventional procedure, unstable medical conditions, low oxygen saturation, and/or lower limb fracture or injury.

SEIZURE MANAGEMENT

New-onset seizures in admitted patients with acute stroke should be treated using appropriate short-acting medications (e.g. lorazepam IV), if they are not

self-limiting. Patients that have an immediate post-stroke seizure should be monitored for recurrent seizure activity during routine monitoring of vital signs and neurological status. Recurrent seizures in patients with ischemic stroke should be treated as per treatment recommendations for seizures in other neurological conditions. Other investigations usually include electroencephalogram (EEG) and tests to rule out other precipitating factors of seizures. Prophylactic use of anticonvulsant medications in patients with an ischemic stroke is not recommended, and there is some evidence to suggest possible harm with negative effects on neurological recovery.

NUTRITION AND DYSPHAGIA

The swallowing, nutritional and hydration status of stroke patients should be screened as early as possible, ideally on the day of admission, using validated screening tools. Abnormal results require consultation with a speech-language pathologist, occupational therapist, and/or dietitian. An individualised management plan should be developed to address therapy for dysphagia, nutrition needs, and specialised nutrition plans. The decision to proceed with tube feeding should be made as early as possible after admission, usually within the first three days of admission in collaboration with the patient, family, caregiver and interdisciplinary team. The nasogastric tube should be placed 24 hours after the application of tPA.

CONTINENCE

The use of indwelling catheters should be used cautiously due to the risk of urinary tract infection. A urinary catheter should be positioned 24 hours after administration of tPA, unless it is a lifesaving procedure. If used, indwelling catheters should be assessed daily and removed as soon as possible. Excellent peri-care and infection prevention strategies should be implemented to minimise risk of infections. All stroke patients should be screened for urinary incontinence and retention (with or without overflow), faecal incontinence, and constipation. A bladder-training program should be implemented in patients who are incontinent for urine, including timed and prompted toileting on a consistent schedule.

ORAL CARE

All stroke patients should have an oral/dental assessment, including screening for signs of dental disease, level of oral care, and appliances. For patients wearing a full or partial denture it should be determined if they have the neuromotor skills to safely wear and use the appliance(s). The oral care protocol should address areas such as frequency of oral care (ideally after meals and before bedtime); types of oral care products (toothpaste, floss, and

mouthwash); and management for patients with dysphagia. A consultation with a dentist, occupational therapist, speech-language pathologist, and/or a dental hygienist might be considered.

ADVANCED CARE PLANNING

Patients surviving a stroke, as well as their families and caregivers, should be approached by the stroke health care team to participate in advance care planning. The primary goal of advance care planning conversations is to prepare patients and substitute decision makers for providing consent in future situations.

PALLIATIVE AND END OF LIFE CARE

Palliative care focuses on comfort and quality of life in patients with large hemispheric strokes, and severe haemorrhagic strokes. It aims to prevent and relieve physical, social, psychological, or spiritual suffering of stroke patients, their families and caregivers. End-of-life care is part of the palliative approach and is the management and treatment of dying patients, as well as their families and caregivers. Organ donation should be discussed with families and caregivers as appropriate. Supportive counselling, funeral support and bereavement resources should also be provided to families and caregivers, post patient death.

CONCLUSION

Management of acute stroke patients after intravenous thrombolysis is different and individualised, according to the risk factors, aetiology, stroke severity and outcome. The stroke physicians should follow the contemporary acute stroke management guidelines in order to provide optimised treatment.

REFERENCES

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–e99.
2. Nguyen VHV, Wong BM, Shen DD, et al. Early management of acute ischemic stroke: focus on IV tPA and timely reperfusion. *US Pharm*. 2016; 41 (1): HS-9-HS-12.
3. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1706–17.
4. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369: 11–9.

5. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, et al. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment. *Neurology*. 2016; 87: 996–1002.
6. Appleton JP, Sprigg N, Bath PM. Blood pressure management in acute stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2016; 2: 72–82.
7. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006; 24 (6): 1201–8.
8. McManus M, Liebeskind DS. Blood pressure in acute ischemic stroke. *J Clin Neurol*. 2016; 2: 137–46.
9. Baker L, Juneja R, Bruno A. Management of hyperglycaemia in acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2011; 13: 616–28.
10. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019 Mar; 4 (1): 6–12.



KONVERZIJA NOAK PRED INTRAVENSKO TROMBOLIZO IN MEHANSKO REVASKULARIZACIJO

CONVERSION OF NOAC PRIOR TO INTRAVENOUS THROMBOLYSIS AND MECHANICAL REVASCULARISATION

Senta Frol

POVZETEK

Nevitamin K-oralni antagonisti so zdravila prvega izbora v preventivi možganske kapi. Ob vse večjem predpisovanju novi protikoagulacijskih zdravil (NOAK) narašča tudi število zapletov zdravljenja. Rekanalizacijska terapija, kamor sodita intravenska tromboliza (IVT) in mehanična rekanalizacija (MeR), je zlati standard zdravljenja akutne ishemične možganske kapi. Zdravljenje z IVT na NOAK je možno le ob dokazani odsotnosti antikoagulacijske aktivnosti, zdravljenje z MeR pa ob dokazani zapori večje možganske arterije. S prihodom antidota za dabigatran, imenovanega idarucizumab, lahko bolnike na dabigatranu varno in učinkovito zdravimo z IVT po aplikaciji idarucizumaba, s katerim dosežemo hiter obrat antikoagulacijske aktivnosti. Ob zapori večje možganske arterije po priporočilih prof. Dienerja in soavtorjev bolnike zdravimo s posegom MeR brez predhodnega obrata antikoagulacijske aktivnosti.

Ključne besede: intravenska tromboliza, mehanična rekanalizacija, nevitamin K-oralna antikoagulacijska zdravila

SUMMARY

Non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC) are the first line therapy in patients with a stroke. The number of complications with NOAC therapy is increasing due to higher prescription of NOACs. Recanalization therapy, which includes intravenous thrombolysis (IVT) and mechanical recanalization (MeR), are the gold standard for the treatment of acute ischemic strokes. Treatment with IVT on NOACs is only possible when the absence of an anticoagulant effect is proven treatment with MeR in cases of a large artery occlusion. With antidote for dabigatran, called idarucizumab, patients on dabigatran could be safely and effectively thrombolysed with IVT after reversal of the anticoagulant activity. Due to prof. Diener and coworkers' recommendations patients on NOAC with a large artery occlusion, should be treated with MeR, without previous reversal of anticoagulant activity.

Key words: intravenous thrombolysis, mechanical recanalization, non-vitamin K oral anticoagulation therapy

UVOD

Nevitamin K-peroralna antikoagulacijska zdravila (NOAK) so glede na multicentrične randomizirane klinične študije zdravila prvega izbora v sekundarni preventivi možganske kapi. Med NOAK sodijo dabigatran, apiksaban in rivaroksaban.

1 do 2 % bolnikov, zdravljenih z NOAK, utrpi akutno ishemično možgansko kap (1). 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 ishemično možgansko kapjo, prav tako pri bolnikih, ki redno prejemajo antikoagulacijsko terapijo, vendar z dokazano odsotnostjo antikoagulacijskega učinka (2). Za dokaz antikoagulacijskega učinka NOAK v klinični praksi uporabljamo specifične koagulacijske teste, in sicer za dabigatran Hemoclot, za apiksaban anti-Xa specifičen za apiksaban in za rivaroksaban anti-Xa specifičen za rivaroksaban. Pogosto so specifični koagulacijski testi nedostopni v urgentnih ambulantah ter zamudni. Intravenska tromboliza je možna pri bolnikih na NOAK, ki imajo ustrezen antidot, s katerim dosežemo hiter obrat antikoagulacijske aktivnosti. Za zdaj imamo na slovenskem trgu zgolj antidot za dabigatran. Antidot za dabigatran se imenuje idarucizumab. Idarucizumab je humanizirano monoklonalno protitelo, s katerim dosežemo učinek obrata antikoagulacijske aktivnosti dabigatrana v minutah (3, 4). Gre za protitelo, ki se visoko selektivno veže zgolj na dabigatran in je za zdaj brez dokazane trombogene aktivnosti. Bolniki, zdravljeni z dabigatranom, ki utrpijo akutno ishemično možgansko kap in so v trombolitičnem oknu, brez drugih kontraindikacij za IVT, so kandidati za zdravljenje z IVT po obratu antikoagulacije z aplikacijo idarucizumaba. V Sloveniji je idarucizumab prišel na trg v letu 2016. V dopolnjenih smernicah European Heart Rhythm Association (EHRA) v letu 2018 je zapisano, da je IVT pri bolnikih na dabigatranu možna po reverziji antikoagulacije z antidotom ter pri bolnikih na drugih NOAK, če s specifičnimi testi dokažemo odsotnost antikoagulacijske aktivnosti (5). Pri bolnikih na NOAK, pri katerih je dokazana zapora večje možganske arterije, je indiciran poseg mehanične rekanalizacije (MeR) (5). V priporočilih Evropskega združenja za možgansko kap (ESO) je zapisano, da je poseg MeR svetovana terapija akutne ishemične možganske kapi, če so jasne kontraindikacije za IVT, kar je tudi v primeru, če dokažemo antikoagulacijsko aktivnost bolnikov na rivaroksabanu ali apiksabanu. Za zdaj se držimo priporočila, da je poseg MeR indiciran znotraj 6 ur od nastanka akutne nevrološke simptomatike. V literaturi je vedno več opisov varne in zelo učinkovite IVT pri bolnikih na dabigatranu, največjo serijo bolnikov imajo Nemci. Glede na priporočila prof. Dienerja in sodelavcev bolnike z zaporo velike možganske arterije na dabigatranu zdravimo s posegom MeR brez predhodne aplikacije idarucizumaba. Na tem mestu bi morda samo dodala, da bi se v primeru dolgega časovnega intervala do prihoda v najbližji center, kjer se izvaja poseg MeR, bolniku na dabigatranu predhodno vseeno apliciralo IVT

po obratu antikoagulacijske aktivnosti ter se nato izvedlo poseg MeR glede na kontrolno slikovno diagnostiko.

Ob sami aplikaciji IVT se poraja vprašanje povečane senzitivnosti trombov za lizo pri bolnikih, zdravljenih z dabigatranom (6), s čimer bi lahko razložili dober izhod zdravljenja teh bolnikov. Antikoagulacijska terapija bi lahko imela vpliv na lizabilnost trombov bolnikov z atrijsko fibrilacijo (7). Zdi se možno, da so trombi, ki nastanejo ob prejemanju terapije z dabigatranom, bolj senzitivni na IVT (6).

IZKUŠNJE ZDRAVLJENJA Z IVT NA DABIGATRANU NA KLINIČNEM ODDELKU ZA VASKULARNO NEVROLOGIJO IN INTENZIVNO NEVROLOŠKO TERAPIJO (KOVNINT), UKC LJUBLJANA

Od leta 2016, ko je bil na slovenskem trgu odobren idarucizumab, smo začeli na KOVNINT z zdravljenjem bolnikov na dabigatranu, ki so utrpeli akutno ishemično možgansko kap in so prejeli IVT. Od leta 2016 do konca avgusta 2019 je 19 bolnikov na dabigatranu po obratu antikoagulacije z idarucizumabom prejelo IVT. Deset bolnikov je bilo moških, povprečna starost bolnikov je bila 75 let. Vsi bolniki so imeli izpolnjene vse kriterije za IVT. Štirinajst bolnikov je bilo hipertoničkov, 1 bolnik se je zdravil zaradi sladkorne bolezni. Sedem bolnikov je prejelo dabigatran v višjem odmerku, pri 2 bolnikih je bil dabigatran uveden v sekundarni preventivi možganske kapi. Povprečna ocena po CHADs-VASc je znašala 3,3. Povprečna ocena bolnikov po klinični oceni NIHSS je v urgentni nevrološki ambulanti znašala 9, devet bolnikov je imelo oceno po NIHSS ≥ 10 . APTČ je bil pri 15 bolnikih podaljšan (neizmerjen pri treh bolnikih), TČ pri 12 (neizmerjen pri štirih bolnikih), vrednost Hemoclota pa je bila povišana pri 11 bolnikih (neizmerjena pri petih bolnikih). Pri dveh bolnikih je bila vidna zapora 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. 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 144 minut. Dva bolnika sta umrla. Šestnajst bolnikov od 19 je doseglo signifikantno izboljšanje nevrološkega stanja po aplikaciji IVT. Šestnajst bolnikov je imelo oceno po mRS ≤ 2 ob odpustu. Pri 16 bolnikih smo se odločili za ponovno uvajanje peroralne antikoagulacijske terapije. Ponovno uvajanje smo začeli od dva dneva do tri mesece po utrpeli ishemični možganski kapi glede na velikost ishemije ter pridružena komorbidna obolenja. Pri 14 bolnikih smo nazaj uvedli antikoagulacijsko terapijo z dabigatranom, pri dveh bolnikih smo uvedli varfarin (pri enem bolniku zaradi prehodne trombocitoze, pri drugem zaradi ledvične insuficience).

IZKUŠNJE ZDRAVLJENJA Z MEHANIČNO REKANALIZACIJO BOLNIKOV NA NOAK NA KOVNINT, UKC LJUBLJANA

Od leta 2013 do konca avgusta 2019 je bilo 32 bolnikov na NOAK zdravljenih s posegom MeR ob zapori večje možganske arterije. Šestnajst bolnikov je bilo moških, povprečna starost bolnikov je bila 75 let. Sedemindvajset bolnikov je imelo arterijsko hipertenzijo, 11 sladkorno bolezen. Dvanajst bolnikov je prejelo dabigatran, 12 rivaroksaban in osem apiksaban. Štiriindvajset bolnikov je NOAK prejelo v višjem odmerku, pri dveh bolnikih je bil NOAK uveden v sekundarni preventivi možganske kapi. Mediana ocena po NIHSS ob pregledu v urgentni nevrološki ambulanti je znašala 17, 28 bolnikov je imelo oceno po NIHSS ≥ 10 . Vsi bolniki so izpolnjevali kriterije za poseg MeR. Šestindvajset bolnikov je imelo zaporo srednje možganske arterije, trije bolniki zaporo notranje karotidne arterije in trije zaporo bazilarne arterije. Trije bolniki so pred posegom MeR prejeli IVT, in sicer en bolnik na dabigatranu, pri katerem je bila dokazana odsotnost antikoagulacijske aktivnosti (idarucizumaba pred IVT ni prejel), ter dva bolnika na rivaroksabanu, pri katerih je bila prav tako dokazana s koagulacijskimi testi odsotnost antikoagulacijske aktivnosti. Povprečen čas od nastopa nevrološke simptomatike do aplikacije IVT (pri treh bolnikih, ki so prejeli IVT) je znašal 119 minut. Kontrolna CT-angiografija po aplikaciji IVT je še vedno prikazala zaporo večje možganske arterije, hkrati po aplikaciji IVT nismo opažali nevrološkega izboljšanja, zato smo nadaljevali s posegom MeR. Povprečen čas od nastopa nevrološke simptomatike do posega MeR je znašal 194 minut. Popolna rekanalizacija je bila dosežena pri 22 bolnikih, delno pri petih bolnikih. Trije bolniki so umrli. Povprečna ocena po mRS pri bolnikih, ki so preživeli (29 bolnikov), je bila 3,7 ob odpustu iz bolnišnice. Osemnajst bolnikov od 29 je signifikantno napredovalo po posegu MeR, osem bolnikov je imelo oceno po mRS ≤ 2 . Pri 19 bolnikih smo nazaj uvedli peroralno antikoagulacijsko terapijo, in sicer med tretjim dnem in prvim mesecem po utrpeli kapi, odvisno od velikosti kapi, hemoragične transformacije ter pridruženih obolenj. Pri 18 bolnikih je bil nazaj uveden NOAK, pri enem bolniku NOAK in dvojna antiagregacijska terapija.

SKLEPNE MISLI IN SPOROČILO ZA DOMOV

NOAK so zdravila prvega izbora v preventivi možganske kapi. Zdravljenje akutne ishemične možganske kapi na NOAK je z revaskularizacijsko terapijo, kamor sodita intravenska tromboliza in mehanična rekanalizacija. Intravenska tromboliza je možna le pri tistih bolnikih na NOAK, pri katerih z ustreznimi koagulacijskimi testi dokažemo odsotnost antikoagulacijske aktivnosti ali po ustreznem obratu antikoagulacijske aktivnosti z uporabo antidota. V Sloveniji imamo za zdaj na trgu zgolj antidot za dabigatran, imenovan idarucizumab. Z aplikacijo idarucizumaba dosežemo hiter, takojšen obrat antikoagulacijske aktivnosti dabigatrana, čemur lahko varno sledi zdravljenje z IVT. V literaturi je vedno več opisov primerov uspešnega in učinkovitega zdravljenja bolnikov na dabigatranu z IVT, čemur se pridružujejo tudi rezultati zdravljenja bolnikov

na dabigatranu na KOVNINT. Pri bolnikih na NOAK, ki imajo zaporo večje možganske arterije, je algoritmu prof. Dienerja in sodelavcev priporočen poseg MeR brez predhodne aplikacije antidota. V primeru razvoja akutne ishemične možganske kapi na dabigatranu v periferni bolnišnici, ko ne vemo, v kakšnem časovnem razmiku bo bolnik lahko pripeljan v center, kjer je možno zdravljenje z MeR, je verjetno zdravljenje z IVT po aplikaciji idarucizumaba zelo smiselno.

LITERATURA

1. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. *Stroke*. 2015; 46: 3020–35.
2. 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–e99.
3. Pollack Jr CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015; 373: 511–20.
4. Yogaratnam D, Ditch K, Medeiros K, et al. Idarucizumab for reversal of dabigatran-associated anticoagulation. *Ann Pharmacother*. 2016; 50: 847–54.
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; 39(16): 1330–93.
6. Pretnar Oblak J, Sabovic M, Frol S. Intravenous Thrombolysis after idarucizumab application in acute stroke patients – a potentially increased sensitivity of thrombi to lysis? *Journal of Stroke and Cerebrovascular diseases*. 2019; 28 (3): 768–73.
7. Drabik L, Wolkow P, Undas A. Fibrin clot permeability as a predictor of stroke and bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2017; 48: 2716–22.

NOVE SMERNICE ZA INTRAVENSKO TROMBOLIZO IN MEHANSKO REVASKULARIZACIJO PRI BOLNIKIH Z ISHEMIČNO MOŽGANSKO KAPJO

NEW GUIDELINES ON INTRAVENOUS THROMBOLYSIS AND MECHANICAL REVASCULARIZATION IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Bojana Žvan

POVZETEK

Naloga Evropske organizacije za možgansko kap (ESO) je zagotavljati posodobitve zdravljenja možganske kapi, ki temeljijo na izidih novih kliničnih študij, in zdravnikom dati znanje, kako se ti rezultati lahko vključijo v vsakdanjo klinično prakso. Nove evropske smernice (smernice ESO) za obravnavo možganske kapi so trenutno še v razvoju in jih pričakujemo še v letu 2019. V sestavku so navedena priporočila, ki še niso objavljena in so povzeta po predavanjih na 5. konferenci ESO maja letos v Milanu, v Italiji. Zajemajo obravnavo bolnikov s prehodnim ishemičnim napadom (TIA), obravnavo možganskega edema pri akutni ishemični možganski kapi (IMK) in nova priporočila za intravensko trombolizo pri akutnem IMK-ju.

Nadalje je povzetek smernic ESO in Evropskega društva za minimalno invazivno nevrološko terapijo (ESMINT), ki sta predstavila priporočila za uporabo mehanske revaskularizacije (MeR) in najboljše zdravljenje z zdravili (NZZ), vključno z intravensko trombolizo, v luči izboljšanja funkcionalnih izidov pri bolnikih z akutnim IMK, ki jo je povzročila zgora velikih možganskih arterij znotraj 6 ur po pojavu simptomov. V smernicah so navedena tudi priporočila z zmerno kakovostjo dokazov za MeR in NZZ v časovnem oknu 6–24. Smernice podrobneje obravnavajo način izbire bolnikov na podlagi kliničnih in slikovnih značilnosti ter načine zdravljenja. Glede organizacije obravnave bolnikov z indikacijo za MeR še ni priporočil, zato so potrebne nadaljnje randomizirane nadzorovane študije. Prav tako so potrebne dodatne raziskave o načinu anestezije med MeR in za ugotovitev, ali je MeR koristen način zdravljenja pri bolnikih z manjšo ishemično možgansko kapjo, ki ne povzroča onesposobljenosti, in pri bolnikih z velikim volumnom infarkta.

Ključne besede: intravenska tromboliza, mehanska revaskularizacija, možganska kap, TIA.

SUMMARY

The purpose of the European Stroke Organisation (ESO) is to provide updates on recent stroke therapy on the basis of new clinical trials, and to give an opportunity for physicians to know how these results may be implemented into clinical routines.

New European guidelines (ESO guidelines) for stroke management are currently under development and are expected to be released in 2019. This section lists recommendations that have not yet been published, and have been summarised after the lectures at the 5th ESO Conference in May of this year in Milan, Italy. They include the treatment of patients with transient ischemic attacks (TIA), treatment of cerebral oedema in acute large ischemic strokes (IS), and new recommendations for intravenous thrombolysis in acute IS.

ESO and the European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) introduced high quality evidence to recommend mechanical thrombectomy (MT), plus best medical management (BMM, including intravenous thrombolysis whenever indicated) to improve the functional outcome in patients with large vessel occlusion (LVO)-related acute ischemic strokes within 6 hours after symptom onset. They also found moderate quality of evidence to recommend MT plus BMM in the 6 to 24h time window in patients meeting the eligibility criteria of published randomised trials. These guidelines further detail aspects of prehospital management, patient selection based on clinical and imaging characteristics, and treatment modalities.

Further randomised trials are needed to inform of clinical decision making with regards to the mothership and drip-and-ship approaches, anaesthesia modalities during MT, and to determine whether MT is beneficial in patients with strokes of low severity or large infarct volume.

Key words: intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy, stroke, TIA.

UVOD

Možganska kap je še vedno drugi vzrok smrti po vsem svetu in je glavni vzrok pridobljene oviranosti. Znano je, da lahko tveganje za možgansko kap zmanjšamo z zdravljenjem tradicionalnih srčno-žilnih dejavnikov tveganja, takojšnjo obravnavo bolnikov s prehodnim možgansko-žilnim ishemičnim napadom (TIA) in vseh oblik možganske kapi, zlasti ishemične (IMK) (1). Za optimalno obravnavo bolnikov z možgansko kapjo so nujna ustrezna priporočila in smernice, ki jih je treba neprestano obnavljati. Namen smernic je pomagati zdravnikom pri kliničnih odločitvah v zvezi z obravnavo in zdravljenjem bolnikov z možgansko kapjo v vsakdanji klinični praksi.

Nove evropske smernice (smernice ESO – European Stroke Organization guidelines) za obravnavo možganske kapi so trenutno še v razvoju in jih pričakujemo še v letu 2019 (2).

Najnovejše smernice ESO bodo obravnavale spodaj navedena področja (2):

- Sekundarna preventiva po prehodnem ishemičnem napadu (tranzitorna ishemična ataka – TIA)/ishemične možganske kapi (IMK) (Karin Klijn, Maurizio Paciaroni);

- Uporaba reverzibilnih zdravil pri znotrajmožganski krvavitvi (ZMK), povezani z zaviralci vitamina K (Hanne Christensen, Thorsten Steiner);
- Obravnava nerazpočene anevrizme (Gabriel Rinkel, Nima Etminan);
- Smernice karotidne bolezni (Hans-Henning Eckstein, Leo Bonati);
- Ishemična možganska kap in disfagija (Rainer Dziewas, Emilia Michou & Michaela Trapl);
- Obravnava TIA (Aine Merwick, Ana Catarin Fonseca);
- Obravnava možganskega edema pri akutnem IMK (Bart Van Der Worp);
- Spanje in IMK (Vasileios Papavasileiou);
- Obravnava arterijske hipertenzije pri akutnem IMK in ZMK (Else Charlotte Sandset);
- Intravenska tromboliza (IVT) pri IMK (Eivind Berge);
- Ženske in možganska kap (Valeria Caso);
- Zdravljenje odprtega ovalnega okna (Jean-Louis Mas, Christian Pristipino).

Evropska organizacija za možgansko kap (European Stroke Organization – ESO) je za pripravo novih smernic ESO izbrala metodologijo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), kar pomeni sistem razvrščanja priporočil, ocenjevanja, razvoja in vrednotenja. Metodologije GRADE na tem mestu ni treba podrobno opisovati, saj je v zvezi z njo na voljo obsežna literatura, od katere navajam le nekaj referenc (3–5). Povzete so le glavne značilnosti sistema GRADE, saj ima vrsto prednosti pred drugimi sistemi. Sistem jasno loči kakovost dokazov in moč priporočil, omogoča pregleden postopek iskanja in analize literature, zagotavlja jasna, celovita merila kakovosti ocen dokazov, zagotavlja pregleden postopek, od dokazov do priporočil, ocenjuje pomen rezultatov alternativnih strategij, izrecno priznava vrednost preferenc ter pragmatično razlago močnih in šibkih priporočil za klinike, bolnike in oblikovalce smernic (6).

Pristop GRADE se začne z oblikovanjem vprašanj PICO (kratica PICO definira populacijo, vrste intervencij, primerjavo in izide – Population, Intervention, Comparator, and Outcome). Izbranim rezultatom daje pomen devetstopenjska lestvica (7–9: kritično; 4–6: pomembno; 1–3: omejen pomen). Na ta način se oblikuje strategija iskanja literature, in kjer je to mogoče in primerno, v sodelovanju s skupino registrov Cochrane Stroke. Po temeljitem pregledu literature ekspertna skupina izbere ustrezne študije, katerih podatke analizira. Rezultate uvozijo v programsko opremo, ki omogoča razvrščanje kakovosti razpoložljivih dokazov za vsak rezultat in vsako klinično vprašanje, na podlagi vnaprej določenih meril.

Kakovost dokazov je opredeljena kot stopnja, v kateri smo lahko prepričani, da je ocena učinka ali povezave pravilna (2). Nato določijo smer (bodisi »proti« bodisi »za«) in moč priporočila (bodisi »močna« bodisi »šibka«), na koncu pa se priporočilo oblikuje s standardiziranim jezikom.

Če v smernicah ni mogoče oblikovati jasnih priporočil, je zaželeno, da jih navedemo, ne glede na kakovost dokazov in moč (7).

Na osnovi kliničnih vprašanj (PICO) navajam priporočila, ki še niso objavljena in so povzeta po predavanjih na 5. konferenci ESO maja letos v Milanu, v Italiji (8).

V prvem delu članka sem se omejila na priporočila za bolnike s TIA, priporočila obravnave možganskega edema pri obsežnem možganskem infarktu in nova priporočila za zdravljenje bolnikov z akutnim IMK z IVT. V drugem delu so povzeta nekatera, za klinično prakso relevantna priporočila za zdravljenje z mehansko revaskularizacijo bolnikov z akutnim IMK-jem zaradi zapore velikih možganskih arterij.

OBRAVNAVA BOLNIKOV S TIA

Med napovedniki možganske kapi je TIA najpomembnejši opozorilni znak, saj so bolniki, ki so doživeli nedavno TIA, izpostavljeni zelo visokemu tveganju za skorajšnjo možgansko kap (1). To narekuje takojšnjo obravnavo in zdravljenje teh bolnikov. Obravnava bolnikov s TIA zahteva potrditev diagnoze in identifikacijo vzroka, da lahko nemudoma začnemo z učinkovito sekundarno preventivo. Identifikacija TIA je pogosto težavna, zato je obsežno paleto preiskav skoraj nemogoče organizirati v ozkem časovnem oknu bodisi za zdravnike urgentnih oddelkov v bolnišnicah bodisi za zdravnike splošne medicine, kamor se običajno najprej zatečejo bolniki z nedavno TIA. Bolnike s TIA nato napotijo na ambulantne preiskave, ki jih učinkovito opravijo šele v nekaj tednih ali celo več. Taka kontraproduktivna pot ima kljub objavljenim smernicam (9, 10) več razlag; ena od teh je pomanjkanje hitrega dostopa do ustanove, namenjene obravnavi bolnikov s TIA. V zadnjih 10 letih so se v svetu začele razvijati TIA klinike za takojšnjo diagnostiko in zdravljenje bolnikov s TIA. Izkušnje so pokazale veliko učinkovitost TIA klinik, saj se je trimesečno tveganje za IMK bolnikov, obravnavanih na ta način, zmanjšalo kar za 80 % (1).

Bolniki s TIA ali manjšo možgansko kapjo imajo večje tveganje za ponavljajoče se možganske kapi in zato potrebujejo nujno oceno in zdravljenje, saj takojšnje posredovanje lahko znatno zmanjša tveganje za vnovično kap (1, 11, 12).

Klinična vprašanja

PICO vprašanje 1: Ali imajo bolniki s TIA boljši izid in manjše tveganje za vnovični možgansko-žilni ishemični dogodek, če jih obravnava specialist znotraj 24 ur po ishemičnem dogodku, kot tisti, ki jih obravnava po 24 urah?

Priporočilo:

Bolnikom s TIA priporočajo pregled pri specialistu znotraj 24 ur in ne po 24 urah od dogodka.

Kakovost dokazov: nizka.

Moč priporočila: šibka.

PICO vprašanje 2: Ali imajo bolniki s TIA boljši izid, če jih obravnava specialist v TIA kliniki v primerjavi s pregledom v konvencionalni nevrološki ambulanti?

Priporočilo:

Bolnikom s TIA priporočajo obravnavo znotraj 24 ur po dogodku pri specialistu v TIA kliniki, pred konvencionalnim ambulantnim pregledom 24 ur po TIA.

Kakovost dokazov: nizka.

Moč priporočila: šibka.

PICO vprašanje 3: Ali ima pri odrasli osebi s sumom na TIA radiološka slikovna preiskava magnetna resonanca (MR) z DWI (diffusion-weighted imaging)/PWI (perfusion-weighted imaging) ali računalniška tomografija s perfuzijo (CTP) v primerjavi z nativnim CT glave prednost za identifikacijo mehanizma prehodnih nevroloških simptomov?

Priporočilo:

Še ni priporočila.

PICO vprašanje 4: Ali ima pri odrasli osebi s sumom na IMK, zaradi zapore velikih možganskih arterij (ZVA), radiološka slikovna preiskava MR z DWI/PWI oz. CTP v primerjavi z nativnim CT glave prednost za boljši izid bolezni?

Ekspertno mnenje: trenutno aktivno delajo na tem področju.

Antiagregacijsko zdravljenje bolnikov s sumom na prehodni možgansko-žilni ishemični napad

PICO vprašanje 5: Ali na novo uvedeno antiagregacijsko (AG) zdravljenje pri odraslih osebah s sumom na akutno TIA, preden izvedemo slikovne preiskave, zmanjša tveganje za ponovitev vseh IMK-jev v primerjavi z odloženo AG-terapijo? Ali poveča vse vzroke za smrtnost?

Mnenje strokovnjakov (10/10): bolnikom s sumom na TIA priporočajo AG-terapijo takoj, ko je diagnoza TIA potrjena.

PICO vprašanje 6: Ali uporaba dvojne AG-terapije pri odraslih osebah s sumom na akutno TIA in velikim tveganjem za IMK, preden izvedemo slikovne preiskave, zmanjša tveganje za vse vrste IMK-ja v primerjavi z odloženo AG-terapijo? Ali poveča vse vzroke za smrtnost?

Ekspertno mnenje (10/10 glasov): bolnikom s sumom na TIA z velikim tveganjem za IMK priporočajo AG-terapijo takoj, ko je diagnoza TIA potrjena.

Priporočilo:

Bolnikom z akutno nekardioembolično TIA z velikim tveganjem za IMK priporočajo dvojno AG-terapijo pred enojno.

Kakovost dokazov: visoka.

Moč priporočila: močna.

Dokazi za dvojno AG-terapijo pri bolnikih s TIA z velikim tveganjem (13–15):

- Raziskava CHANCE (Early Short-Term Dual Antiplatelet Treatment for Stroke Prevention) (13): bolniki z ≥ 4 točkami na lestvici ABCD2 (lestvica tveganja za IMK, ki zajema starost, krvni tlak, klinično sliko, trajanje TIA ter prisotnost ali odsotnost sladkorne bolezni) (14). Raziskava je pokazala znatno zmanjšanje sekundarnega IMK pri bolnikih z dvojnimi AG-zdravljenjem. Za tveganje za zmerno ali hudo krvavitev ni bilo pomembnih razlik.
- Raziskava FASTER (Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence) (15): trajanje ohromelosti ali motnje govora (disfazija ali disartrijs) več kot 5 minut. Pri bolnikih neposredno po TIA ali manjšem IMK obstaja veliko tveganje za vnovično možgansko kap, ki ga lahko poleg aspirina zmanjšamo z uporabo klopidogetela. Tveganje za krvavitev zaradi kombinacije aspirina in klopidogetela ne more nadomestiti te potencialne koristi.
- Raziskava POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and minor ischemic stroke) (16): bolniki z IMK in oceno po lestvici ABCD2 ≥ 4 točke. Raziskava podpira hipotezo, da dvojna AG-terapija zmanjšuje tveganje za sekundarne ishemične dogodke, vendar je zdravljenje povezano s povečanim tveganjem za krvavitev. Iz sekundarne analize je razvidno, da ima dvojna AG-terapija večjo korist in manjše tveganje v prvih 21 dneh po dogodku. Ta študija krepi Ameriška priporočila (AHA/ASA) za sekundarno preventivo IMK (17).

PICO vprašanje 7: Ali uporaba dvojne AG-terapije pri odraslih osebah s sumom na akutno TIA in majhnim tveganjem za IMK zmanjša tveganje za ponovitve vseh IMK v primerjavi z enojno AG-terapijo?

Ekspertno mnenje (9/10): bolnikom s sumom na TIA z majhnim tveganjem za IMK priporočajo enojno AG-terapijo takoj, ko je diagnoza TIA potrjena.

Priporočilo:

Bolnikom z akutno nekardioembolično TIA in majhnim tveganjem za IMK priporočajo enojno AG-terapijo.

Kakovost dokazov: nizka.

Moč priporočila: šibka.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z EKSPANZIVNIM HEMISFERNIM ISHEMIČNIM MOŽGANSKIM INFARKTOM

PICO vprašanje 8. Ali ima za bolnike z ekspanzivnim hemisfernim ishemičnim možganskim infarktom konservativno zdravljenje z navedenimi zdravili vpliv na boljši funkcionalni izid v primerjavi s kirurškim?

- Ozmotska terapija
- Hiperventilacija
- Sedacija
- Kortikosteroidi
- Hipotermija
- Gliburid

Za zdravljenje z **ozmotsko terapijo, hiperventilacijo, sedacijo in kortikosteroidi** ni randomiziranih študij.

Priporočilo:

Bolnikom z ekspanzivnim hemisfernim ishemičnim možganskim infarktom ne priporočajo zdravljenja z ozmotsko terapijo, hiperventilacijo, sedacijo ali kortikosteroidi.

Kakovost dokazov: nizka.

Moč priporočila: šibka.

Priporočilo:

Priporočajo randomizirane klinične raziskave za katero koli zdravilo, ki bi vplivalo na funkcionalni izid bolnikov z ekspanzivnim hemisfernim ishemičnim možganskim infarktom.

Hipotermija: izvedene so bile 3 randomizirane raziskave na 108 bolnikih, od teh so v dveh izvedli hipotermijo pri kirurško zdravljenih bolnikih.

Zaključek: ni dokazov, da bi zdravljenje s hipotermijo pri bolnikih z ekspanzivnim hemisfernim ishemičnim možganskim infarktom zmanjšalo smrt in invalidnost.

Priporočilo:

Ne priporočajo uporabe hipotermije v vsakdanji klinični praksi pri bolnikih z ekspanzivnim hemisfernim ishemičnim možganskim infarktom brez niti s kirurškim zdravljenjem.

Kakovost dokazov: nizka.

Moč priporočila: šibka.

Gliburid: ni dokazov kliničnih raziskav, da gliburid (sulphonylurea) zmanjša smrtnost in invalidnost pri bolnikih z ekspanzivnim hemisfernim ishemičnim možganskim infarktom.

Priporočilo:

Uporabe gliburida ne priporočajo v vsakdanji klinični praksi bolnikom z ekspanzivnim hemisfernim ishemičnim možganskim infarktom do rezultatov morebitnih pozitivnih kliničnih raziskav.

Kakovost dokazov: nizka.

Moč priporočila: šibka.

Katere so predefinirane podskupine za morebitno kirurško zdravljenje bolnikov z ekspanzivnim hemisfernim ishemičnim možganskim infarktom (tabela 1)?

Tabela 1. Starost in čas nevrokirurškega posega pri bolnikih z ekspanzivnim hemisfernim ishemičnim možganskim infarktom.

Starost (leta)	Čas kirurškega posega
18–60	≤ 48 h
18–60	> 48 h
≥ 60	≤ 48 h

Priporočilo:

Priporočajo kirurško kraniotomijo pri bolnikih z ekspanzivnim hemisfernim ishemičnim možganskim infarktom, ki so mlajši od 60 let, poseg pa naj se izvede znotraj 48 ur od infarkta, neodvisno od prisotnosti afazije.

Kakovost dokazov: zmerna.

Moč priporočila: močna.

NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU Z INTRAVENSKO TROMBOLIZO (18, 19)

Intravenska tromboliza v času 4,5 ure do 9 ur po začetku IMK

Priporočilo:

Intravenske trombolize akutnega IMK v času med 4,5 ure do 9 ur po začetku dogodka, brez dodatne slikovne diagnostike, ne priporočajo.

Kakovost dokazov: zmerna.

Moč dokazov: močna.

Priporočilo:

Priporočajo IVT v času med 4,5 ure do 9 ur po ishemičnem dogodku, če se izvede MR/CT perfuzijska slikovna diagnostika, ki pokaže neskladnost penumbre pri bolnikih, ki niso kandidati za mehansko revaskularizacijo.

Kakovost dokazov: zmerna.

Moč dokazov: šibka.

Tenekteplaza proti alteplazi

Ali pri bolnikih z akutnim IMK znotraj časovnega okna 4,5 ure IVT s tenekteplazo izboljša funkcionalni izid v primerjavi z alteplazo?

Priporočilo:

Priporočajo alteplazo pred tenekteplazo v IVT pri bolnikih znotraj 4,5 ure po začetku akutnega IMK.

Kakovost dokazov: zmerna.

Moč dokazov: šibka.

Tenekteplaza pri bolnikih z zaporo velikih možganskih arterij

Priporočilo:

Pri bolnikih z akutnim IMK zaradi ZVA znotraj 4,5 ure po dogodku, ki so kandidati za MeR in je pri njih priporočljivo zdravljenje z IVT, priporočajo tenekteplazo pred alteplazo.

Kakovost dokazov: zmerne.

Moč dokazov: šibka.

Nizek odmerek alteplaze proti standardnemu odmerku

Priporočilo:

Bolnikom z akutnim IMK znotraj časovnega okna 4,5 ure priporočajo standardni odmerek alteplaze pred nižjim odmerkom.

Kakovost dokazov: zmerne.

Moč dokazov: močna.

Dodatna terapija k zdravljenju z IVT

Priporočilo:

Bolnikom za akutnim IMK znotraj časovnega okna 4,5 ure ne priporočajo dodatne antitrombotične terapije ob IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zmerne.

Moč dokazov: močna.

Priporočilo:

Bolnikom za akutnim IMK znotraj časovnega okna 4,5 ure ne priporočajo dodatnega povečanja učinka z ultrazvokom (sonotromboliza) ob IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zmerne.

Moč dokazov: močna.

Visoka starost, krhkost/polimorbinost in invalidnost

Priporočilo:

Bolnikom za akutnim IMK znotraj časovnega okna 4,5 ure, ki so starejši od 80 let, priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: visoka.

Moč dokazov: močna.

Priporočilo:

Bolnikom za akutnim IMK znotraj časovnega okna 4,5 ure, ki so krhki, polimorbidni in/ali invalidni, priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: nizka.

Moč dokazov: šibka.

Majhen IMK ali IMK s hitrim izboljševanjem simptomov IMK

Priporočilo:

Bolnikom za akutnim IMK znotraj časovnega okna 4,5 ure, ki so onesposobljeni zaradi akutnega IMK, priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: visoka.

Moč dokazov: močna.

Priporočilo:

Bolnikom za akutnim IMK znotraj časovnega okna 4,5 ure, ki niso onesposobljeni zaradi akutnega IMK, ne priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zmerna.

Moč dokazov: šibka.

Resna (huda) ishemična možganska kap

Priporočilo:

Bolnikom z obsežnim akutnim IMK znotraj časovnega okna 4,5 ure, definirano kot obsežna ishemija na CT, ki ni demarkirana priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: nizka.

Moč dokazov: šibka.

Ishemična možganska kap pri prebujanju

Priporočilo:

Bolnikom z akutnim IMK, ki so prekoračili časovno okno 4,5 ure in ki MRI/DWI FLAIR pokaže neujemanje, priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zmerna.

Moč dokazov: šibka.

Priporočilo:

Bolnikom z akutnim IMK znotraj 9 ur od srednje točke spanja, pri katerih se na CT ali MR perfuziji/penumbra pokaže neujemanje, priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: zmerna.

Moč dokazov: šibka.

Uporaba antitrombotičnih zdravil pred IMK

Priporočilo:

Bolnikom za akutnim IMK znotraj časovnega okna 4,5 ure, ki so jemali enojno ali dvojno AG-terapijo pred akutnim IMK, priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: nizka.

Moč dokazov: šibka.

Priporočilo:

Bolnikom za akutnim IMK znotraj časovnega okna 4,5 ure, ki so zaužili novi antikoagulans znotraj 48 ur pred akutnim IMK, ne priporočajo IVT z alteplazo.

Kakovost dokazov: nizka.

Moč dokazov: močna.

Drugi pogoji za IVT

- Nizko število trombocitov, visok INR, visok aPTT (aktivirani parcialni tromboplastinski čas);
- Nedavna travma ali večja operacija;
- Anamneza ZMK ali nedavni IMK;
- Disekcija ali nerupturirana anevrizma;
- Možganske mikrokrvavitve;
- Ishemične lezije bele možganovine;
- Visok krvni tlak ali visoka serumska glukoza;
- Visok krvni tlak ali visoka serumska glukoza, ki sta bila znižana naknadno;
- Epileptični napad v času začetka IMK-ja.

MEHANSKA ENDOVASKULARNA REVASKULARIZACIJA

Mehanska endovaskularna revaskularizacija (MeR) ali mehanska trombektomija je postala temeljni način za zdravljenje akutnega IMK pri bolnikih z ZVA (20, 21). Evropska priporočila za MeR so prav tako zasnovana po metodi GRADE s 15 PICO vprašanji, kjer so strokovnjaki izvedli sistematični pregled in metaanalizo izbrane literature, ocenili kakovost razpoložljivih dokazov in na podlagi dokazov napisali priporočila (20). Tam, kjer dokazov ni bilo dovolj, so se oprli na ekspertno mnenje.

V nadaljevanju je naveden povzetek, za klinično prakso najpomembnejših evropskih priporočil za zdravljenje akutnega IMK, povezano z ZVA (20). Nekatera PICO vprašanja so namerno izpuščena, zlasti tista, ki posegajo v usmerjeno organizacijo bolnišničnih enot in specialnosti intervencijskih radiologov.

PICO vprašanje 1: Ali se pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK-jem, v 6 urah po začetku simptomov MeR, v kombinaciji z najboljšim načinom zdravljenjem z zdravili (NZZ) v primerjavi samo z NZZ, izboljša funkcionalni izid?

Priporočilo:

Pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK, priporočajo za izboljšanje funkcionalnega izida MeR v 6 urah po začetku simptomov, v kombinaciji z NZZ, vključno z IVT, kadar je indicirana.

Kakovost dokazov: visoka.

Moč dokazov: močna.

Mnenje ekspertov (11/11): Pri bolnikih z zaporo M2 (M2 segment srednje možganske arterije), ki izpolnjujejo vključitvena merila, je MeR smiselna.

Mnenje ekspertov (11/11): Zaradi slabe prognoze bolezni ob zapori bazilarne arterije je treba upoštevati zdravljenje tako z IVT kot MeR.

PICO vprašanje 2: Ali pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK, 6 do 24 ur po začetku simptomov od tedaj, ko so osebo nazadnje videli še zdravo, MeR v kombinaciji NZZ, v primerjavi samo z NZZ, izboljša funkcionalni izid?

Priporočilo:

Pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK, priporočajo za izboljšanje funkcionalnega izida MeR, v kombinaciji z NZZ, znotraj 6 do 24 ur, ko so osebo nazadnje videli še zdravo, če so izpolnjena merila DEFUSE-3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke) ali DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo).

Kakovost dokazov: zmerna.

Moč dokazov: močna.

Mnenje ekspertov (11/11): Bolnike je treba zdraviti z MeR in NZZ do približno 7 ur in 18 minut po začetku kapi, brez potrebe po perfuzijski diagnostiki.

Mnenje ekspertov (10/11): Bolnike lahko zdravimo v 6–12-urnem časovnem oknu, če izpolnjujejo merila ESCAPE, predvsem ASPECT ≥ 6 , in ki imajo zmerno ali dobro kolateralno cirkulacijo. Vendar to priporočajo znotraj raziskav.

PICO vprašanje 3: Ali pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK, IVT v kombinaciji z MeR v primerjavi samo z MeR, izboljša funkcionalni izid?

Priporočilo:

- Pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK, priporočajo za izboljšanje funkcionalnega izida MeR v kombinaciji z IVT pred samo MeR. Oba načina zdravljenja je treba izvajati v najkrajšem možnem času po začetku IMK. MeR ne sme preprečiti zdravljenja z IVT, ta pa ne sme vplivati na zakasnitev MeR.

Kakovost dokazov: zelo nizka.

Moč dokazov: močna.

- Pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK, priporočajo za izboljšanje funkcionalnega izida samo MeR, če za IVT niso primerni.

Kakovost dokazov: nizka.

Moč dokazov: močna.

Ekspertno mnenje (7/11): pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK, ki so primerni za IVT, predlagajo tenekteplaze (0,25 mg/kg) pred alteplaze (0,9 mg/kg), če so se določili za IVT, ko je bila diagnoza zapore velikih žil že znana.

PICO vprašanje 6: Ali bolnikom, starim 80 let in več, z ZVA povezanim akutnim IMK-jem, MeR v kombinaciji z NZZ v primerjavi samo z NZZ izboljša funkcionalni izid?

Priporočilo:

- Pri bolnikih, starih 80 let ali več, z ZVA povezanim akutnim IMK-jem, priporočajo za izboljšanje funkcionalnega izida MeR v kombinaciji z NZZ pred samim NZZ znotraj časovnega okna 6 ur, vključno z IVT, če je indicirana. Kakovost dokazov: zmerna.
Moč dokazov: močna.
- Pri bolnikih, starih 80 let ali več, z ZVA povezanim akutnim IMK, priporočajo za izboljšanje funkcionalnega izida MeR v kombinaciji z NZZ znotraj 6 do 24 ur, ko so osebo nazadnje videli še zdravo, če so izpolnjena merila DEFUSE-3 ali DAWN.
Kakovost dokazov: nizka.
Moč dokazov: šibka.

PICO vprašanje 7: Ali vpliva na funkcionalni izid bolezni odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK, selekcija bolnikov za zdravljenje z MeR z določanjem meje na lestvici NIHSS v primerjavi, če meje ne upoštevajo?

Priporočilo:

- Ne priporočajo uporabe zgornje meje na lestvici NIHSS za selekcijo odraslih bolnikov, z ZVA povezanim akutnim IMK, za zdravljenje z MeR.
Kakovost dokazov: visoka.
Moč dokazov: močna.
- Priporočajo, da bolnike, z ZVA povezanim akutnim IMK in z nizko oceno na lestvici NIHSS (0–5) znotraj 24 ur, ko so osebo nazadnje videli še zdravo, vključijo v randomizirane nadzorovane študije z MeR in ZNN-jem ali samo ZNN.
Kakovost dokazov: zelo nizka.
Moč dokazov: –.

Ekspertno mnenje: za bolnike z nizko oceno NIHSS (0–5), ki niso vključeni v randomizirano kontrolirano študijo, je smiselno zdravljenje z MeR po IVT (ali samo MeR v primeru kontraindikacije za IVT).

Sem sodijo:

- bolniki, ki so onespособljeni (npr. pomemben motorični primanjkljaj oz. afazija ali hemianopsija) (11/9);
- bolniki, ki se jim kljub IVT stanje klinično poslabša (9/11);
- bolniki, ki niso onespособljeni, MeR odsvetujejo (5/11).

PICO vprašanje 8: Ali pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK-jem, vpliva na izbiro zdravljenja z MeR določeno število točk po lestvici ASPECT oz. določen volumen infarkta v primerjavi z nobeno oceno?

Ali boljša identifikacija bolnikov za MeR vpliva na funkcionalni izid?

Ali vpliva na manjše tveganje za ZMK?

Priporočilo:

- Pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK-jem, priporočajo za izboljšanje funkcionalnega izida MeR v 6 urah po začetku simptomov, v kombinaciji z NZZ, vključno z IVT, kadar je indicirana, pri čemer ni pomembna ocena velikosti infarkta (npr. ASPECTS ≥ 6 na nekontrastnem CT-ju ali velikost volumna infarkta ≥ 70 ml).
Kakovost dokazov: visoka.
Moč dokazov: močna.
- Pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK, priporočajo za izboljšanje funkcionalnega izida MeR v kombinaciji z NZZ znotraj 6 do 24 ur, ko so osebo nazadnje videli še zdravo, če so izpolnjena merila DEFUSE-3 ali DAWN, vključno z določeno velikostjo infarktne jedra.
Kakovost dokazov: zmerna.
Moč dokazov: močna.
- Bolnikom z IMK, z obsežnim infarktним jedrom v sprednji cirkulaciji (npr. ASPECTS < 6 ali velikost infarktne jedra > 70 ml ali > 100 ml) priporočajo vključitev v randomizirano nadzorovano študijo, ki primerja MeR v kombinaciji z NZZ s samim NZZ.
Kakovost dokazov: zelo nizka.
Moč dokazov: –.

Ekspertno mnenje (11/11): če vključitev bolnika v randomizirano nadzorovano študijo ni mogoča, je zdravljenje z MeR morda smiselno za posameznike z ASPECTS < 6 ali prostornino jedra > 70 ml. Merila za izbiro lahko vključujejo tudi starost, obseg in vrsto nevrološke okvare, čas od pojava simptomov, lokacijo ishemične lezije na nativnem CT oz. MR in rezultati naprednih slikovnih preiskav, zlasti perfuzijskega neskladja infarktne jedra.

PICO vprašanje 14: Ali določeno ohranjanje krvnega tlaka pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK-jem, med MeR izboljša funkcionalni rezultat?

Priporočilo:

- Predlagajo, da se krvni tlak ohranja pod 180/105 mmHg 24 ur po MeR. Ne priporočajo zniževanja krvnega tlaka z zdravili.
Kakovost dokazov: zelo nizka.
Moč priporočila: šibka.
- Med MeR se je treba izogibati padcem sistolnega krvnega tlaka.
Kakovost dokazov: zelo nizka.
Moč priporočila: močna.

Ekspertno mnenje (11/11): pri izbiri ciljnega krvnega tlaka po MeR je treba upoštevati stopnjo reperfuzije z nižjo tarčno vrednostjo krvnega tlaka v primeru popolne reperfuzije.

PICO vprašanje 15: Ali pri odraslih, z ZVA povezanim akutnim IMK in ipsilateralni karotidni zožitvi visoke stopnje, MeR in sočasna karotidna angioplastika z vstavitvijo žilne opornice, v primerjavi z MeR samo, izboljša funkcionalni izid?

Priporočilo:

Priporočila ni mogoče podati glede tega, kateri način zdravljenja bi moral imeti prednost. Priporočajo vključitev teh bolnikov v randomizirane nadzorovane študije.

Kakovost dokazov: zelo nizka.

Moč priporočila: –

Ekspertno mnenje (9/11): če vključitev v študijo ni možna, lahko bolnike z visoko stopnjo karotidne zožitve ali zapore zdravimo s sočasno vstavitvijo žilne opornice, če je to neizogibno.

SKLEPNE MISLI

Danes so pogoji za IVT in MeR akutnega IMK širši v primerjavi z nedavno preteklostjo zaradi:

- novih analiz podskupin,
- napredne slikovne diagnostike,
- novih trombolitičnih zdravil,
- kombinacije IVT z MeR,
- boljše identifikacije bolnikov za MeR.

Za optimalno obravnavo bolnikov z možgansko kapjo je nujno upoštevanje ustreznih smernic s priporočili, ki temeljijo na kakovosti dokazov in moči priporočil. Naloga Evropske organizacije za možgansko kap je zagotavljati posodobitve zdravljenja možganske kapi, ki temeljijo na izidih novih kliničnih študij, in zdravnikom dati navodila, kako se ti rezultati lahko vključijo v vsakdanjo klinično prakso. Namen smernic je pomagati zdravnikom pri kliničnih odločitvah v zvezi z obravnavo in zdravljenjem bolnikov z možgansko kapjo. Nujno je, da se priporočila neprestano posodablajo in s tem omogočajo boljši izid zdravljenja bolnikov z vsemi oblikami možganske kapi.

LITERATURA

1. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 953–60.
2. ESO Guidelines Directory, 2019 [cited 2019 Nov 2]. Attainable at: <https://eso-stroke.org/eso-guideline-directory/>.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1283–93.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1303–10.

5. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726–35.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–6.
7. The European Stroke Organisation The European Stroke Organisation Guidelines: a standard operating procedure, 2015 [cited 2019 Nov 2]. Attainable at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/ijss.12583>.
8. 5th European Stroke Organization Conference, Milan, Italy. 22–24 May 2019 [cited 2019 Nov 2]. Attainable at: <http://2019.eso-conference.org/2019>.
9. Ringleb PA, Bousser MG, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, et al. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack, 2008 [cited 2019 Nov 2]. Attainable at: http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.pdf.
10. Dolmans LS, Kappelle LJ, Bartelink ME, Hoes AW, Rutten FH. Delay in patients suspected of transient ischaemic attack: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019; 9(2): e027161.
11. Chang BP, Rostanski S, Willey J, Miller EC, Shapiro S, Mehendale R, et al. Safety and Feasibility of a Rapid Outpatient Management Strategy for Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: The Rapid Access Vascular Evaluation-Neurology (RAVEN) Approach. *Ann Emerg Med*. 2019; 74(4): 562–71.
12. Cereda CW, Olivot JM. Emergency Department (ED) Triage for Transient Ischemic Attack (TIA). *Curr Atheroscler Rep*. 2018; 20(11): 56.
13. Huang DY, Eisert WG. CHANCE Trial (Early Short-Term Dual Antiplatelet Treatment for Stroke Prevention). *Stroke*. 2013; 44: 3623–4.
14. Cheung Adrienne, Cheung Andrew. The ABCD2 score: Risk of stroke after Transient Ischemic Attack (TIA) [Classics Series], 2013 [cited 2019 Nov 3]. Attainable at: <https://www.2minutemedicine.com/the-abcd2-score-risk-of-stroke-after-tia-classics-series/>.
15. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM; FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007; 6(11): 961–9.
16. Hull M. Dual antiplatelet treatment in TIA and high-risk ischemic CVA, a review of the POINT trial. *CJEM*. 2019; 30: 1–2.
17. Tse D, Hill MD, Coutts SB. Early Secondary Prevention in Transient Ischemic Attack (TIA) and Minor Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 19(6): 34.
18. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. American Heart Association Stroke Council. 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(3): e46–e110.
19. McCoy CE, Langdorf MI, Lotfipour S. American Heart Association/American Stroke Association Deletes Sections from 2018 Stroke Guidelines. *West J Emerg Med*. 2018; 19(6): 947–51.
20. 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 ischaemic stroke endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *ESJ*. 2019; 4(1): 6–12.
21. Leslie-Mazwi T, Chandra RV, Fraser JF, Baxter BW, Albuquerque FC, Ronil V, et al. AHA/ASA 2018 AIS guidelines: impact and opportunity for endovascular stroke care. *J NeuroIntervent Surg* 2018; 10(9): 813–7.

ALI BI MORALI TESTIRATI VSAKEGA BOLNIKA Z MOŽGANSKO KAPJO TUDI NA FABRYJEVO BOLEZEN?

SHOULD WE TEST EVERY PATIENT WITH STROKE FOR FABRY DISEASE?

Bojan Vujkovic

POVZETEK

Fabryjeva bolezen spada med redke metabolne bolezni. Osnovni vzrok je mutacija v področju gena GLA, ki je na X-kromosomu. Posledično je pri bolnikih prisotno pomanjkanje aktivnosti encima α -galaktozidaze A, kar povzroči kopičenje glikosfingolipidov v lizosomih celic različnih organov. Pri klasični obliki bolezni, ki je bolj izražena pri moških bolnikih, se z leti razvije huda okvara tarčnih organov: kronična ledvična bolezen z ledvično odpovedjo, hipertrofična kardiomiopatija s pogostimi motnjami ritma in prizadetost živčevja z izraženimi hudimi nevralgičnimi bolečinami, motnjami sluha in ravnotežja ter pogostimi driskami. Ženske, ki so heterozigoti za to bolezen, so praviloma manj prizadete, lahko pa je njihova prizadetost enaka kot pri moških. Pomembna značilnost bolezni je tudi pojavnost možganskih kapi, in to razmeroma pogosto pri obeh spolih. Mehanizmi niso popolnoma pojasnjeni, verjetno pa je kombinacija prizadetosti malega ožilja zaradi kopičenja glikosfingolipidov v endotelnih celicah in kot posledica tromboemboličnih dogodkov ob pogostih motnjah srčnega ritma. Že dolga leta je možno zdravljenje s specifičnimi zdravili za to bolezen (nadomestno encimsko zdravljenje in zdravljenje z majhnimi molekulami – šaperoni). Izkušnje so pokazale, da je na voljo encimsko zdravljenje učinkovito in varno, še posebej, če se začne dovolj zgodaj, ko še niso prisotne spremembe pozne (ireverzibilne) oblike bolezni. Zato se priporoča presejanje tveganih skupin bolnikov na Fabryjevo bolezen, med katere se uvrščajo tudi mladi bolniki z možgansko kapjo, kjer ni mogoče ugotoviti etiologije vzroka kapi. Zato bi redno testiranje v sklopu nacionalne mreže TeleKap lahko pomenilo pomembno orodje pri identifikaciji potencialnih bolnikov. Testiranje pa je šele prvi korak pri postavitvi končne diagnoze Fabryjeve bolezni, ki se potem potrdi ali ovrže v nadaljnjih diagnostičnih procesih. Pri tem pa je izjemnega pomena dobro sodelovanje med lečečim nevrologom in referenčnim Centrom za zdravljenje Fabryjeve bolezni pri potrjevanju bolezni in zdravljenju novo diagnosticiranih bolnikov s Fabryjevo boleznijo.

Ključne besede: Fabryjeva bolezen, možganska kap, presejanje, telemedicina.

SUMMARY

Fabry disease is a rare metabolic disease. Main cause is mutation of a GLA gene on the X-chromosome resulting in low enzyme activity of α -galactosidase which causes glycosphingolipids accumulations in cellular lysosomes of various organs. Affected males with the classic phenotype have more severe



form of the disease, where disease is slowly progressive and characterized with development of important target organ impairment: chronic kidney disease with renal failure, cardiac hypertrophy with frequent episodes of arrhythmias and nervous system involvement with severe neuralgic pain in extremities, hearing and gait disturbances and also frequent diarrhoeas. Clinical picture in female heterozygotes is usually milder, but some are as severely affected as males. Important characteristics of Fabry disease in both genders are also strokes in young persons.

The mechanisms of strokes are still not completely understood, probably are partly due to vascular endothelial accumulation of sphingolipids and as a consequence of thromboembolic events due to cardiac arrhythmias which are common complication of the disease. For many years there is a disease specific treatment available (enzyme replacement therapy and small molecules – chaperons), which has proven to be effective and safe, especially if treatment is initiated early enough, before irreversible changes occur. Therefor screening for Fabry disease of young populations with cryptogenic stroke should be considered. Regular screening of all high risk patient in the national TeleKap network could play an important tool for identifying potential patients. But screening and genetic testing is just a first diagnostic step to final confirming of the disease. Close cooperation between treating neurologist and referral Fabry centre is essential and of great importance to identify and treat newly diagnosed Fabry patients.

Key words: Fabry disease, screening, stroke, telemedicine.

UVOD

Pri Fabryjevi bolezni (FB) je zaradi mutacije na kromosomu X zmanjšana ali odsotna aktivnost encima α -galaktozidaze A (α -Gal A), kar povzroči progresivno kopičenje globotriaosilceramida (Gb3) in njegovega toksičnega metabolita (lizo-Gb3) praktično v vseh celicah v telesu (1). Prvi klinični znaki FB-ja se pojavijo že v otroštvu, in sicer kot hude bolečine v dlaneh in stopalih (akroparestezije), zmanjšano potenje in prebavne težave (bolečine in postprandialne driske). Po koži se pojavijo kožne spremembe (angiokeratomi) in motnjave v roženici (cornea verticillata). V zgodnji odrasli dobi se pokažejo prvi klinični znaki prizadetosti tarčnih organov: ledvic, srca in možganov. Bolezen je napredujoča in pripelje do številnih zapletov zaradi okvare teh organov. Možgansko-žilni zapleti, še posebej ishemična možganska kap, so pri bolnikih s FB-jem pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti (1, 2).

Zdravljenje FB-ja je na voljo že več let tudi v Sloveniji, predvsem v obliki nadomestnega encimskega zdravljenja. Zdravljenje se je pokazalo kot učinkovito in varno, še posebej, če se začne dovolj zgodaj. Zato je pomembna zgodnja diagnostika bolezni, ki vključuje tudi testiranje tveganih skupin. Mlajši bolniki z možgansko kapjo neznanega izvora (kriptogena kap) spadajo

med te skupine, ki so primerne za testiranje. Vendar pa se je pokazalo, da kljub testiranju in identifikaciji genetskih sprememb v genu GLA še vedno ne zadošča za dokončno potrditev same bolezni. Proces potrditve bolezni je zelo kompleksen, saj ob genetski analizi vključuje tudi določanje encimske aktivnosti (pri moških), specifičnih biomarkerjev in občasno tudi dodatnih tkivnih biopsij (3).

MOŽGANSKE KAPI PRI FABRYJEVI BOLEZNI

Možganske spremembe pri FB-ju so odraz dogajanja tako na velikih kot na majhnih žilah. Te spremembe se klinično kažejo kot tranzitorne ishemične atake (TIA), možganska kap, nevroradiološke spremembe v obliki hiperintenzivnih sprememb možganovine in dolihoehtazije bazilarne arterije (4). Te spremembe so pri bolnikih s FB-jem prisotne pri nižji starosti kot pri splošni populaciji. Najpogostejši možgansko-žilni dogodki FB-ja so tranzitorne ishemične atake (TIA), večina kapi pa je ishemičnih (86 %), nekaj pa je tudi hemoragičnih (14 %) (5, 6). Možganska kap je pri FB-ju bistveno pogostejša v vseh starostnih skupinah in tudi pri obeh spolih v primerjavi s podatki iz splošne populacije (5). Po podatkih iz registrov ocenjujemo prevalenco kapi pri moških bolnikih s FB-jem na 6,9 %, pri ženskih bolnicah pa na 4,3 %, kar je precej višje kot v splošni populaciji. Kap je pogosto tudi prvi znak FB-ja. Starost, pri kateri pride do prve kapi, je pri moških 39 let in pri ženskah 46 let. Pri mladih, v starostni skupini 35 do 45 let, je tveganje za nastanek kapi kar 4,2-krat višje kot v splošni populaciji. Pojavnost ponovnih kapi pa z leti še narašča. Pri bolnikih s FB-jem, ki so utrpeli kap, so bile v primerjavi z bolniki, ki niso utrpeli kapi, pogostejše motnje srčnega ritma (32,6 % in 12,7 %), predhodne TIA (36,2 % in 5,4 %) in arterijska hipertenzija (52,9 % in 20,5 %) (5). Večina ishemičnih kapi so kot majhne lakunarne in/ali neme kapi ali pa kot asimptomatske kronične hiperintenzivne lezije bele možganovine in so posledica sprememb na majhnih žilah (5, 7). Ker je večina teh dogodkov in sprememb klinično nema, je težko oceniti njihovo pojavnost (8). Pogost vzrok za kapi so tudi srčni embolizmi, ki nastanejo največkrat zaradi motenj srčnega ritma in so posledica prizadetosti srca pri FB-ju ter povzročajo kapi v povirju velikih žil (4, 5). Ker naj bi bil FB še posebej pogost pri mlajših (pod 50. letom) in pri tistih brez jasnega vzroka (kriptogene kapi), so te bolnike prepoznali kot posebno tvegano skupino in jih testirali na FB (9–12).

DIAGNOSTIKA FABRYJEVE BOLEZNI

Pri moških bolnikih s kliničnim sumom na FB najprej določimo encimsko aktivnost α -Gal A, in če je ta pomembno znižana, je potrebna še genska analiza in identifikacija patološke mutacije. Pri ženskah je encimska aktivnost pogosto normalna, zato te ne določamo, saj se takoj opravi genska analiza. Za presejanje tveganih skupin pa uporabljamo zelo priročne teste s suho kapljo krvi, ki nam omogoča, da se hkrati iz enega vzorca opravi analiza encimske aktivnosti,

genske analize in v zadnjem času tudi bolezen specifičnega biomarkerja (lizo-Gb3) (13).

Rezultati teh presejalnih raziskav pa so v preteklosti bili zelo različni. Nekatere presejalne raziskave so ugotovile pojavnost FB-ja pri možganski kapi med 0,5 in 3,9 %, pri drugih pa sploh niso našli nobenega bolnika s FB-jem. Razlike med rezultati so posledica uporabe različnih diagnostičnih testov in različnih populacij, ki so bile testirane (starost in spol) (4). Pomembno vlogo pa je odigral razvoj znanja na področju klinične genetike. Pri zgodnjih raziskavah so namreč v rezultate pogosto vključili tudi mutacije, za katere se je kasneje izkazalo, da so le benigne genetske različice ali polimorfizmi in ne mutacije, ki povzročajo FB (14). Tako je Rolfs s sodelavci že pred leti opravil eno največjih presejalnih raziskav na mladih bolnikih s kriptogeno kapjo v Evropi in ugotovil visoko pojavnost mutacij v področju gena GLA za FB pri teh bolnikih. Tako so avtorji ugotovili prisotno mutacijo pri kar 4,9 % moških in 2,4 % žensk s kapjo, vendar pa niso objavili podatkov o mutacijah (9). Kasneje nobena raziskava ni potrdila takšne pogostosti mutacije, zato se danes ocenjuje, da je velika verjetnost, da so bile vključene mutacije, pri katerih ni znan njihov klinični pomen ali pa celo polimorfizmi (14). Po nedavno objavljeni metaanalizi, ki je vključila 16 raziskav na 5978 bolnikih, so po podrobnih analizah, ko so izključili vse bolnike brez patoloških mutacij ugotovili, da je pojavnost FB-ja pri mladih bolnikih s kapjo precej nižja od prej opisanih. Tako se ocenjuje, da je pojavnost FB-ja pri mladih moških s kapjo 0,13-% in pri ženskah 0,14-% (14).

Zelo pomembno je, da pri ugotovljeni mutaciji potrdimo, da gre za dejansko patološko mutacijo, ki povzroča bolezen. Pri takšnih primerih je potrebna obsežna in celovita klinična obravnava v referenčnem centru. Na podlagi družinske anamneze, kliničnega pregleda, biokemičnih testov, funkcionalnih preiskav in tipa mutacije se multidisciplinarno dokončno opredeli, ali gre za patološko mutacijo in ali je treba bolezen zdraviti z nadomeščanjem encima (3, 4, 13).

Pri testiranju bolnikov pa so pomembni podatki o starosti bolnika (pod 50 let), ocena vzroka nastanka kapi (kriptogena kap) in pa morebitna prizadetost drugih tarčnih organov (srce in ledvica). Prisotnost teh dejavnikov pomembno poveča možnost pozitivnega testa in prisotnost bolezni (3, 4).

ZDRAVLJENJE FABRYJEVE BOLEZNI

Rezultati dolgoletnega zdravljenja z nadomestnim encimskim zdravilom so pokazali ugodne učinke zdravljenja na ledvico in srce (15, 16), medtem ko še vedno ni znanih neposrednih učinkov zdravljenja na osrednji živčni sistem. Posredno lahko sklepamo, da so učinki ugodni, saj so analize iz registrov pokazale, da se je po začetku zdravljenja zmanjšalo število pomembnih kliničnih dogodkov, ki so vključevali tudi možgansko-žilne dogodke (17, 18). Rezultati pred kratkim objavljene metaanalize so pokazali ugoden

učinek zdravljenja, saj je pri zdravljenih bolnikih prišlo do ponovne kapi v 8,2 %, pri nezdravljenih pa pri 16 % (19). Pri zdravljenju pa so pomembni tudi vsi ukrepi v sklopu primarne in sekundarne preventive, ki veljajo za vse bolnike (20).

SKLEPNE MISLI

Fabryjeva bolezen spada med redke bolezni in je najpogostejša bolezen kopičenja z multiorgansko prizadetostjo. Akutna možganska kap je eden prvih in zgodnjih znakov bolezni. Nevrologi lahko sumijo na Fabryjevo bolezen pri mladih bolnikih s kriptogeno kapjo, ki imajo prisotne akroparestezije in hiperintenzivne spremembe bele možganovine, še posebej pri bolnikih, ki imajo prizadetost tudi drugih tarčnih organov ali pozitivno družinsko anamnezo zgodnje obolevnosti in umrljivosti. Ker je na razpolago učinkovito zdravljenje, je pomembna zgodnja prepoznavna bolezen. Pri testiranju bolnikov s kapjo pa je pomembno dobro sodelovanje lečečega nevrologa z referenčnim centrom, predvsem zaradi potrjevanja bolezni in uvedbe specifičnega zdravljenja.

LITERATURA

1. Desnick R, Ioannou Y, Eng C. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beauder AL, Sly WS, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 3733–74.
2. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 30.
3. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018; 123(4): 416–27.
4. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, et al. Cerebrovascular Involvement in Fabry Disease. *Current Status of Knowledge*. *Stroke*. 2015; 46: 302–13.
5. Sims K, Politei J, Banikazemi M, et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke*. 2009; 40: 788–94.
6. Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, et al. Cerebral hemorrhage in Fabry's disease. *J Hum Genet*. 2010; 55: 259–61.
7. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, et al. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci*. 2007; 257: 258–63.
8. Putaala J, Kurkinen M, Tarvos V, et al. Silent brain infarcts and leukoariosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology*. 2009; 72: 1823–9.
9. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005; 366: 1794–6.
10. Baptista MV, Ferreira S, Pinho-E-Melo T, et al. Mutations of the GLA gene in young patients with stroke: the PORTYSTROKE study-screening genetic conditions in Portuguese young stroke patients. *Stroke*. 2010; 41(3): 431–6.
11. Brouns R, Thijs V, Eyskens F, et al. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2010; 41(5): 863–8.
12. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*. 2013; 44(2): 340–9.

13. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet.* 2014; 51(1): 1–9.
14. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet.* 2018; 55(4): 261–8.
15. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015; 52: 353–8.
16. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 125.
17. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. *J Med Genet.* 2016; 53: 495–502.
18. El Dib R, Gooma H, Ortiz A, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One.* 2017; 12: e0173358.
19. Sheng S, Wu L, Nalleballe K, et al. Fabry's disease and stroke: Effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) in stroke prevention, a review with meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2019; 65: 83–86.
20. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2018; 124(3): 189–203.

MEHANIČNA REVASKULARIZACIJA V MREŽI TELEKAP

MECHANICAL REVASCULARIZATION IN THE TELEKAP NETWORK

Matija Zupan, Marjan Zaletel, Živa Štular, Bojana Žvan

POVZETEK

Izhodišča

Mehanično rekanalizacijo (MeR) pri akutni ishemični možganski kapi (AIMK) v mreži TeleKap izvajamo od samega začetka. Bolnike iz mrežnih bolnišnic premestimo v Univerzitetni klinični center Ljubljana po principu »drip-and-ship«.

Metode

V retrospektivno analizo smo vključili bolnike z AIMK od 15. 9. 2014 do 31. 8. 2019, ki smo jih zdravili z MeR. Primarni opazovani dogodek je bil funkcionalni izid po modificirani Rankinovi lestvici (mRS) ob odpustu in 90 dni po sprejemu. Deleže mRS smo razdelili v skupino z dobrim funkcionalnim stanjem (DFS; mRS 0–2) in slabim funkcionalnim stanjem (SFS; mRS 3–6). Trende smo analizirali s kubično, eksponentno in linearno funkcijo. Za analizo povezave med binarnimi spremenljivkami smo uporabili logistično univariantno regresijo.

Rezultati

Analiza je zajela 161 bolnikov starosti $68,9 \pm 11,9$ let. Trend števila mesečno opravljenih posegov se je povečeval z značilnim prileganjem kubični funkciji ($p = 0,047$). 90 dni po sprejemu je 42 bolnikov (43,8 %) imelo DFS (ob odpustu 36 bolnikov (28,8 %), $p = 0,041$), 33 bolnikov (53,2 %) pa SFS (ob odpustu 44 bolnikov (53 %), $p < 0,001$). 90 dni po sprejemu je umrlo 20 (21,1 %), ob odpustu pa 11 bolnikov (8,8 %), $p < 0,001$.

Zaključek

V mreži TeleKap eksponentno narašča število opravljenih MeR. Izidi zdravljenja so ugodni in primerljivi s podatki iz randomiziranih mednarodnih raziskav. Poglavitna slabost je nedosledno beleženje podatkov v mreži TeleKap.

Ključne besede: akutna ishemična možganska kap, mehanična rekanalizacija, telemedicina.



SUMMARY

Background

Mechanical recanalization (MeR) in the case of acute ischemic strokes (AIS) referred to the TeleKap network has been provided from the very beginning of the network. Patients are transferred from network hospitals to the University Medical Centre in Ljubljana on a drip-and-ship principle.

Methods

In a retrospective analysis, we included patients with AIS from 9/15/2014 to 8/31/2019 who were treated with MeR. The primary event was the functional outcome according to the modified Rankin scale (mRS) at discharge and 90 days after admission. The mRS shares were dichotomized into groups with good functional state (GFS; mRS 0-2), and poor functional state (PFS; mRS 3-6). Trends were analysed using cubic, exponential and linear functions. A logistic univariate regression was used to analyse the association between binary variables.

Results

We included 161 patients aged 68.9 ± 11.9 years. The trend in the number of interventions performed monthly increased with a significant fit to the cubic function ($p = 0.047$). 90 days after admission, 42 patients (43.8%) had GFS (at discharge 36 patients (28.8%), $p = 0.041$), and 33 patients (53.2%) had PFS (at discharge 44 patients (53%), $p < 0.001$). 90 days after admission, 20 patients (21.1%) died and 11 patients (8.8%) died at discharge, $p < 0.001$.

Conclusion

The number of MeR interventions performed in the TeleKap network is growing exponentially. Treatment outcomes are favourable and comparable to data from randomised international studies. The main shortcoming is inconsistent recording of data in the TeleKap network.

Key words: acute ischemic stroke, mechanical recanalization, telemedicine.

UVOD

Mreža TeleKap je 15. 9. 2019 obeležila peto obletnico neprekinjenega s telemedicino podprtega zdravljenja akutne ishemične možganske kapi (AIMK) v Republiki Sloveniji. Poleg intravenske trombolize (IVT) (prvo zdravljenje

v Sloveniji leta 1997) smo pri izbranih bolnikih z zaporo velikih zunaj- in znotrajlobanjskih arterij že od začetka delovanja mreže, na Nevrološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani pa že od leta 2009, izvajali mehanično revaskularizacijo (MeR). To so v ameriške in evropske smernice uvrstili leta 2015 (1, 2).

V evropskih mrežah telekapi se organiziranja MeR lotevajo različno. V bavarski mreži TEMPiS od leta 2018 poteka projekt »Flying interventionalists«, v katerem intervencijskega nevroradiologa iz terciarnega centra pripeljejo s helikopterskim prevozom v mrežno bolnišnico, kjer izvede MeR z intervencijsko ekipo mrežne bolnišnice, ki ga že čaka tam (3). V katalonski mreži telekap v zadnjem času poglobljeno študirajo vpliv transporta bolnikov, ki imajo na podlagi klinične slike veliko verjetnost za zaporo velike arterije, že s terena neposredno v terciarne ustanove, v katerih je na voljo MeR (t. i. princip »motherhood«) (4, 5).

V Sloveniji izvajamo MeR v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana, kjer je na voljo neprekinjeno, in v UKC Maribor, kjer njena dostopnost po vednosti avtorjev prispevka še ni neprekinjena. Pri več kot 99,5 % MeR v mreži TeleKap iz mrežnih bolnišnic bolnike na poseg premestimo v UKC Ljubljana. MeR izvajamo po principu »drip-and-ship«, ko bolnike, kandidate za MeR, prepoznamo v mrežni bolnišnici, v kateri ob odsotnosti kontraindikacij prejmejo intravensko trombolizo (IVT). V prispevku prikazujemo način izvajanja MeR v mreži TeleKap in analiziramo izide zdravljenja.

METODE

Način izvajanja MeR v mreži TeleKap

Osnovne značilnosti mreže TeleKap so bile objavljene v predhodnih publikacijah ob istoimenskih strokovnih srečanjih (6) in zgoščeno v nedavno objavljeni analizi vpliva mreže TeleKap na povečanje IVT v Sloveniji (7). V mreži TeleKap velja načelo, da bolnika s sliko akutne možganske kapi ne glede na klinično sliko, brez triažiranja glede na nevrološko prizadetost na terenu, reševalci prepeljejo v najbližjo mrežno bolnišnico, kjer opravimo pregled po videopovezavi, osnovne laboratorijske preiskave krvi in slikovno diagnostiko. Bolnike z AIMK, ki so kandidati za MeR, prepoznamo na osnovi klinične slike in slikovnih preiskav, ki zajemajo vsaj CT glave brez kontrastnega sredstva in aortocervikalno CT-angiografijo (CTA). Konzultant žilni nevrolog se o primernosti bolnika za MeR prvenstveno posvetuje z intervencijskim nevroradiologom UKC Ljubljana in skupaj sprejmeta odločitve o transportu bolnika na Nevrološko kliniko UKC Ljubljana. O aplikaciji IVT v mrežni bolnišnici, ki jo bolnik prejema med transportom, se odločamo v dogovoru z intervencijskim nevroradiologom, večina bolnikov jo ob odsotnosti kontraindikacij prejme. Bolnike transportiramo iz mrežne bolnišnice v UKC Ljubljana bodisi z reševalnim vozilom v spremstvu zdravnika bodisi s helikopterjem. Po prihodu v UKC Ljubljana običajno

ponovimo polimodalno slikovno diagnostiko vključno s CT perfuzijo možganov in nato opravimo še digitalno subtrakcijsko angiografijo (DSA) in MeR pri ugodnem razmerju med umbro in penumbro ter vztrajajoči zapori velike arterije, dostopne posegu. Redkeje se odločimo za neposredno DSA in nadaljevanje MeR. Bolnike po posegu sprejmemo v Enoto za možgansko kap ali na Oddelek nevrološke intenzivne terapije. Po zaključenem zdravljenju večino bolnikov premestimo v mrežne bolnišnice.

Zasnova raziskave

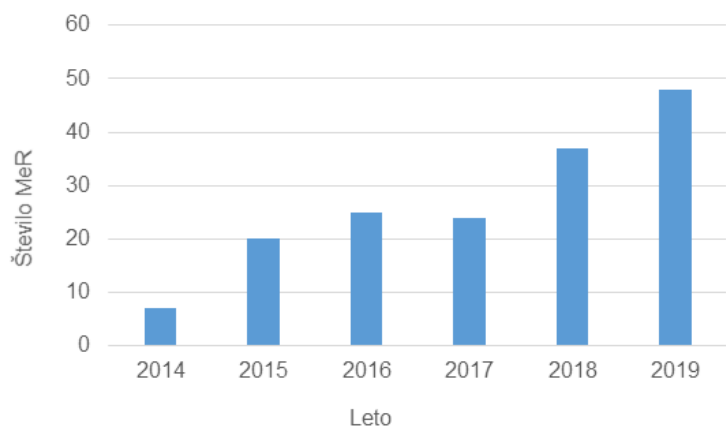
Retrospektivno smo analizirali podatke o bolnikih z AIMK v mreži TeleKap, ki smo jih zdravili z MeR v UKC Ljubljana v času od 15. 9. 2014 do 31. 8. 2019 (opazovano obdobje). Primarni opazovani dogodek je bil funkcionalni izid po modificirani Rankinovi lestvici (mRS) ob odpustu in 90 dni po sprejemu. Po mRS razvrščamo bolnike v kategorije od 0 do 6, kjer 0 pomeni izid brez nevroloških simptomov, 6 pa smrt (8). Zaradi analize smo deleže mRS razdelili v skupino z dobrim funkcionalnim stanjem (DFS) in slabim funkcionalnim stanjem (SFS). V skupini z DFS so bili bolniki z oceno po mRS od 0 do 2 in v skupini s SFS od 3 do 6. Posebej smo opredelili, kateri dejavniki vplivajo na SFS. Sekundarna opazovana dogodka sta bila umrljivost ob odpustu in 90 dni po sprejemu in nevrološka okvara, izražena z lestvico ameriškega nacionalnega inštituta za zdravje (angl. National Institutes of Health Stroke Scale; NIHSS) z razponom od 0 do 42 točk (9) ob sprejemu in odpustu.

Za statistično analizo smo uporabili statistični paket SPSS. Trende smo analizirali z linearno regresijo, poleg linearne funkcije smo uporabili kubično in eksponentno funkcijo. Za analizo povezave med binarnimi spremenljivkami smo uporabili logistično univariantno in multivariantno regresijo. Za testiranje razlik med binarnimi spremenljivkami smo uporabili test hi-kvadrat. Za statistično značilne rezultate smo prepoznali tiste, pri katerih je bila vrednost $p < 0,05$.

REZULTATI

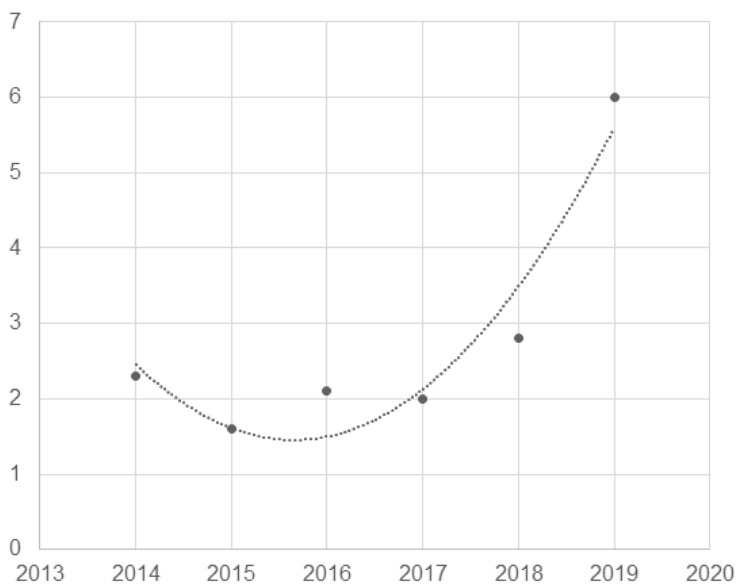
Analiza je zajela 161 bolnikov starosti $68,9 \pm 11,9$ let, od katerih je bilo 68 (42,2 %) žensk starosti $71,9 \pm 12,3$ let in 93 (57,8 %) moških starosti $66,6 \pm 11,0$ let. Razlika v starosti med spoloma je bila statistično značilna ($p = 0,005$). Število posegov MeR za vsako leto od začetka delovanja mreže do 31. 8. 2019 prikazuje slika 1.

Trend za število MeR v letu smo analizirali z linearno regresijo. Leto je bilo pomembno povezano s številom opravljenih MeR v opazovanem letu ($B = 7,2$, $SE = 1,0$, $p = 0,002$).



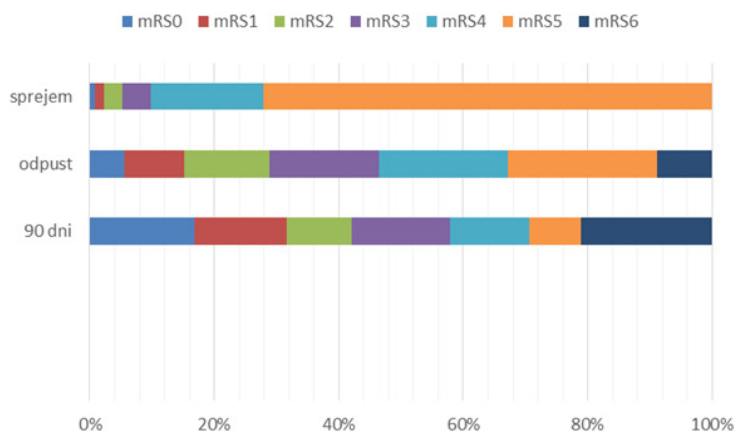
Slika 1. Število posegov MeR na leto v opazovanem obdobju (leta 2014 od 15. 9. dalje, leta 2019 do 31. 8.).

Analizirali smo povprečno število posegov MeR na mesec od začetka delovanja mreže TeleKap. Ugotovili smo, da se trend števila mesečno opravljenih posegov povečuje. Trend se je značilno prilegal kubični funkciji ($p = 0,047$) in je bil mejno značilen za eksponentno funkcijo ($p = 0,09$) in linearno funkcijo ($p = 0,10$). Značilen je potek z upadom od leta 2014 do 2015 in nato eksponentna rast števila posegov MeR na mesec do 31. 8. 2019 (slika 2).



Slika 2. Povprečno število posegov MeR na mesec v opazovanem obdobju.

Na sliki 3 prikazujemo porazdelitev deležev ocen po mRS ob sprejemu, odpustu in 90 dni po sprejemu. Mediana mRS ob sprejemu je bila 5, ob odpustu 4 in 90 dni po sprejemu 3.



Slika 3. Porazdelitev deležev posameznih ocen po mRS ob sprejemu, odpustu in 90 dni po sprejemu.

Z DFS je bilo ob sprejemu 7 bolnikov (5,3 %), ob odpustu 36 bolnikov (28,8 %) in 90 dni po sprejemu 42 bolnikov (43,8 %). Razlika med DFS ob sprejemu in odpustu je bila mejno statistično značilna ($p = 0,057$). Razlika med DFS ob sprejemu in po 90 dneh je bila statistično značilna ($p = 0,041$). Prav tako je bila pomembna razlika v DFS ob odpustu in po 90 dneh ($p < 0,001$).

S SFS je bilo ob sprejemu 73 bolnikov (88 %), ob odpustu 44 bolnikov (53 %) in 90 dni po sprejemu 33 bolnikov (53,2 %). Razlika med SFS ob sprejemu in odpustu je bila statistično značilna ($p < 0,001$). Razlika v SFS ob sprejemu in 90 dneh po sprejemu je bila statistično značilna ($p = 0,049$). Prav tako je bila statistično značilna razlika v SFS ob odpustu in po 90 dneh ($p < 0,001$). Ob odpustu je umrlo 11 bolnikov (8,8 %), po 90 dneh pa 20 bolnikov (21,1 %). Razlika v umrljivosti ob odpustu in po 90 dneh je bila statistično značilna ($p < 0,001$).

V naslednjem koraku smo analizirali nevrološko okvaro. Ocena po lestvici NIHSS ob sprejemu je bila $16,2 \pm 6,2$ točke, ob odpustu pa $8,6 \pm 6,4$ točke. Razlika v oceni po NIHSS med sprejemom in odpustom je bila statistično značilna ($p < 0,001$).

Univariantna logistična regresija je pokazala statistično značilno povezavo med SFS po 90 dneh in NIHSS ob sprejemu ($p < 0,001$). Z drugimi spremenljivkami ni bilo pomembne povezanosti ($p > 0,05$) (tabela 1).

Tabela 1. Dejavniki z vplivom na slabo funkcionalno stanje po 90 dneh – univariantna logistična regresija.

	B	p	RO	I. Z. 95 %	
				spodnji	zgornji
NIHSS ob sprejemu	0,142	< 0,001	1,152	1,067	1,244
Spol	-0,105	0,796	0,900	0,405	1,998
Starost	0,025	0,146	1,026	0,991	1,062

B – naklonski količnik; p – verjetnost; RO – razmerje obojetov; I. Z. – interval zaupanja.

RAZPRAVA

Glavna ugotovitev raziskave je rast števila mesečno opravljenih MeR v opazovanem obdobju v mreži TeleKap v obliki krivulje »J« z začetnim upadom in od leta 2015 dalje eksponentno rastjo. Ob tem je naraščalo število MeR tudi na letni ravni. Trenda sta ugodna in govorita v prid boljši prepoznavi kandidatov za MeR v mrežnih bolnišnicah, zlasti v tekočem letu 2019, ko je bilo posegov do konca avgusta že več kot v celotnem lanskem letu. Mrežne bolnišnice so ob vsakdanjem kliničnem delu z bolniki z AIMK pridobile izkušnje, saj omembe vrednih izobraževanj deležnikov v mreži od leta 2017 ni bilo.

Izidi zdravljenja 90 dni po sprejemu, ocenjeni z mRS, so v naši skupini bolnikov precej ugodni, saj je DFS (mRS 0–2) doseglo slabih 44 % bolnikov, umrljivost je znašala 21 %, umrljivost in ocena po mRS 5 skupaj pa okoli 30 %. V primerjavi z mrežo TeleKap so v nedavno objavljene metaanalizi raziskav REVASCAT, MR CLEAN in IMS III, ki je zajela skupaj 1362 bolnikov, ugotovili dolgoročno (po 1–2 letih spremljanja po dogodku) ugoden funkcionalni izid (mRS 0–2) po MeR v 44,7 %, umrljivost in izrazito slab funkcionalni izid (mRS 5 in 6) pa sta znašala 32 % (10). Glede na to, da gre pri naši skupini bolnikov za presek vsakdanje klinične prakse, ne pa nadzorovano in mnogo bolje urejeno okolje randomiziranih kliničnih raziskav, so naši rezultati zdravljenja ugodni.

Ob sprejemu je bila povprečna ocena po NIHSS v naši skupini bolnikov visoka in je znašala 16, kar govori za težko nevrološko okvaro, ob odpustu pa se je razpolovila. V analizi smo ugotovili pomembno povezavo med SFS po 90 dneh in oceno po NIHSS ob sprejemu, kar je pričakovano, nista pa nanjo vplivala starost in spol. To govori v prid temu, da MeR ne gre odrekati niti starejšim bolnikom, ki so sicer do dogodka imeli dobro kakovost življenja. Temu pritruje tudi metaanaliza 17 raziskav, ki je zajela 860 bolnikov, starejših od 80 let, ki so jih zdravili z MeR; ugoden funkcionalni izid z mRS 0–2 so po 90 dneh dosegli v 27 %, smrtnost pa je znašala 34 % (11).

V mreži TeleKap izvajamo MeR po principu »drip-and-ship«. Triažiranje bolnikov za MeR opravljamo v mrežnih bolnišnicah na osnovi klinične slike in aortocervikalne CTA. V svetu obstaja tendenca ugotavljanja primernosti bolnika za MeR že na terenu na osnovi različnih lestvic, na podlagi katerih bolnike

usmerijo neposredno v terciarno ustanovo, v kateri je na voljo MeR. Na ta način se zmanjša zamuda pri tistih bolnikih z zaporo velike arterije, ki jim koristi čimprejšnja MeR, pri tistih, pri katerih zapore velike arterije ne dokažejo, pa se podaljša čas do IVT. V katalonski mreži telekap poteka raziskava, ki bo skušala opredeliti skupino bolnikov, ki jim nedvomno koristi neposredna napotitev s terena v terciarni center s takojšnjo dostopnostjo MeR (5, 12).

Nedavna metaanaliza različnih lestvic (RACE, FAST-ED, CPSSS, 3I-SS, PASS) je pokazala, da ima lestvica RACE (angl. Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale) med njimi najboljšo natančnost v napovedovanju zapore velike arterije (78 %), a je treba pri vsaki od navedenih lestvic upoštevati, da je vsaj v 10 % lažno negativna glede zapore velike arterije (13). Obenem je »cut-off« ocena 6 po lestvici NIHSS za zaporo velike arterije v 3 % lažno negativna in kar v 73 % lažno pozitivna (13). Avtorji zaključujejo, da je odločanje na podlagi navedenih lestvic, vključno z NIHSS, v omrežjih telekap lahko povezano z nepotrebnim premeščanjem bolnikov v terciarne centre in pozivajo k razvoju boljših diagnostičnih lestvic z maksimalno senzitivnostjo in sprejemljivo specifičnostjo (13). V mreži TeleKap tovrstnih lestvic na terenu ne uporabljamo.

Bavarski model »letečih intervencijskih nevroradiologov« je, kot sami priznavajo kolegi iz Münchna, izjemno drag in poteka le kot projekt, o katerem še niso objavili evalvacije. Za naše okolje je taka rešitev popolnoma neprimerna, saj večina mrežnih bolnišnic nima na razpolago katetrskih laboratorijev, obenem pa se srečujemo s precejšnjim pomanjkanjem usposobljenih in izkušenih intervencijskih nevroradiologov. Žilni nevrologi v sedanji zasedbi v Sloveniji se nismo priključili tokovom v nekaterih tujih državah, kjer nevrointervencijske diagnostične in terapevtske posege izvajajo nevrologi in tudi nevrokirurgi (14).

Da je dolgotrajen transport iz mrežne bolnišnice v terciarni center za MeR povezan z zmanjšano dostopnostjo MeR, so ugotovili v francoski raziskavi, opravljeni v omrežju telekap v departmaju »Vzhodni Pireneji«, v katerem bolnike iz mrežne bolnišnice z zaporo velike arterije transportirajo v 1,5 ure oddaljen terciarni center (cestna povezava znaša 156 km). Zaključujejo, da na ta način lahko učinkovito in varno MeR ponudijo le manjšini bolnikov z zaporo velike arterije (15). Veliko mrežno bolnišnico s številnimi sprejemi bolnikov z AIMK kot posledico zapore velike arterije nameravajo spremeniti v terciarni center z neprekinjeno dostopnostjo MeR. Vzporodnice s severovzhodno Slovenijo in trenutno še vedno aktualnim premeščanjem večine teh bolnikov v oddaljeno Ljubljano, do kamor potrebujejo veliko več kot 1,5 ure transporta, so več kot zgovorne in bi v našem primeru zahtevale vzpostavitev neprekinjenega terciarnega nevrovaskularnega centra v UKC Maribor, na kar opozarjamo že nekaj let.

Podatkov o številu premeščenih bolnikov z zaporo velike arterije, ki jim nismo opravili MeR zaradi različnih vzrokov, relevantnih časih obravnave, podrobnostih posega (vrsta znotrajžilne rekanalizacije, npr. stentriever vs. aspiracija, intraarterijska tromboliza), stopnji dosežene rekanalizacije

po lestvici TICl (angl. Thrombolysis in Cerebral Infarction) (16), stopnji simptomatične hemoragične transformacije, stopnji neučinkovite reperfuzije (»futile reperfusion«) in podatkov o tem, ali so bolniki prejeli tudi IVT, v tej analizi žal nismo zajeli. Bolnikov nismo razdelili glede na mrežne bolnišnice, iz katerih so prispeli na MeR. Prav tako nismo zajeli vseh bolnikov z AIMK, obravnavanih v mreži TeleKap v tem obdobju, tako da trenutno nimamo na voljo svežih podatkov o deležu MeR glede na vse primere AIMK.

Podatki, objavljeni ob lanskem strokovnem srečanju Akutna možganska kap XII, so govorili o 7-% deležu MeR pri bolnikih z AIMK, obravnavanih v mreži TeleKap (17). V akcijskem načrtu za možgansko kap v Evropi v obdobju od 2018 do 2030, ki sta ga pripravili organizaciji SAFE (angl. Stroke Alliance for Europe) in ESO (angl. European Stroke Organisation), so se zavezali k doseganju cilja vsaj 5-% deleža MeR v vseh evropskih državah do leta 2030 (18), ocena za celotno Slovenijo v letu 2016 pa je govorila o 3,1-% deležu MeR pri AIMK (19). Osnovna težava v Sloveniji je pomanjkljiva obravnava podatkov v medicinskih sistemih, zlasti glede možgansko-žilnih bolezni. Nič drugače ni v mreži TeleKap, v kateri prevladuje zlasti velika razdrobljenost podatkov in njihov primanjkljaj, saj jih marsikdaj in marsikje sploh ne beležimo (!). To naj ilustrirajo izjemni napor, ki smo jih vložili v iskanje in preverjanje podatkov (podvajanje!) za namene aktualne analize. V zadnjem letu v Sloveniji še vedno nismo uresničili sicer že davno uzakonjenega registra bolnikov z možgansko-žilnimi boleznimi. To nam onemogoča resno primerjavo dela v mreži TeleKap z nacionalnim nivojem in hkrati onemogoča umestitev slovenske žilne nevrologije v evropski prostor, kjer praviloma poznajo in s pridom uporabljajo tovrstne registre.

SKLEPNE MISLI

V mreži TeleKap eksponentno narašča število opravljenih MeR pri AIMK zaradi zapore velike arterije. Izidi zdravljenja so ugodni in primerljivi celo s podatki iz randomiziranih mednarodnih raziskav z več kot 40-% dobrim funkcionalnim izidom in okoli 20-% smrtnostjo 90 dni po sprejemu. V mreži TeleKap triažiramo bolnike za MeR v mrežnih bolnišnicah na osnovi klinične slike in opravljene aortocervikalne CTA. Kot kažejo rezultati, je to dokaj učinkovit način za naše okolje. Poglavitna slabost je nedosledno beleženje podatkov in pomanjkanje izobraževanja vseh deležnikov v mreži TeleKap, za bolnike iz severovzhodne Slovenije pa bi si želeli zagotovitev čimprejšnje neprekinjene dostopnosti MeR v UKC Maribor.

LITERATURA

1. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46 (10): 3020–35.
2. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016; 11 (1): 134–47.
3. TEMPiS Flying Interventionalists – Eine neue Versorgungsstruktur für Süd-Ost-Bayern [citirano 2019 Oct 29]. Dosegljivo na: <http://www.tempis.de/index.php/flying-interventionalists.html>.
4. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke* 2014; 45 (1): 87–91.
5. Abilleira S, Pérez de la Ossa N, Jiménez X, et al. Transfer to the Local Stroke Center versus Direct Transfer to Endovascular Center of Acute Stroke Patients with Suspected Large Vessel Occlusion in the Catalan Territory (RACECAT): Study protocol of a cluster randomized within a cohort trial. *Int J Stroke* 2019; 14 (7): 734–44.
6. Žvan B, Zupan M, Zaletel M. Predstavitev nacionalne mreže TeleKap, uporabnost in vizija / Introduction of the TeleKap national network, usefulness and vision. In: Žvan B, Zupan M, Zaletel M, eds. Zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete [elektronski vir]: Akutna možganska kap XII; 2018 Dec 7; Ljubljana, Slovenija. In Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2018. p. 39–49.
7. 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* 2019; doi: 10.1089/tmj.2019.0046.
8. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke* 2017; 48 (7): 2007–12.
9. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke* 2017; 48 (2): 513–9.
10. McCarthy DJ, Diaz A, Sheinberg DL, et al. Long-Term Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Stroke: A Meta-Analysis. *ScientificWorldJournal* 2019; 2019: 7403104.
11. Hilditch CA, Nicholson P, Murad MH, et al. Endovascular Management of Acute Stroke in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39 (5): 887–91.
12. RACECAT trial comparing transfer of acute stroke patients enrolls 715 patients [citirano 2019 Oct 29]. Dosegljivo na: <https://neuronewsinternational.com/racecat-trial-update/>.
13. Anadani M, Almallouhi E, Wahlquist AE, et al. The Accuracy of Large Vessel Occlusion Recognition Scales in Telestroke Setting. *Telemed J E Health* 2019; doi: 10.1089/tmj.2018.0232.
14. Chen M. Interventional Neurology—Recent Advances and New Applications. *US Neurology* 2011; 7 (1): 37–40.
15. Farouil G, Sablot D, Leibinger F, et al. Mechanical Recanalization after Transfer from a Distant Primary Stroke Center: Effectiveness and Future Directions. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 104368.
16. Fugate JE, Klunder AM, Kallmes DF. What is meant by „TICI”? *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34 (9): 1792–7.

17. Zupan M, Štular Ž. Vpliv nacionalne mreže TeleKap na povečanje intravenske trombolize in mehanične rekanalizacije / The impact of the TeleKap national network on the increase of intravenous thrombolysis and mechanical revascularisation. In: Žvan B, Zupan M, Zaletel M, eds. Zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete [elektronski vir]: Akutna možganska kap XII; 2018 Dec 7; Ljubljana, Slovenija. In Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2018. p. 51–60.
18. Norrving B, Barrick J, Davalos A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018– 2030. *Eur Stroke J* 2018; 3 (4): 309–36.
19. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J* 2019; 4 (1): 13–28.

PREMOSTITVENO ZDRAVLJENJE PRI MEHANSKI TROMBEKTOMIJI

BRIDGING THERAPY IN MECHANICAL THROMBECTOMY

Marjan Zaletel

POVZETEK

Mehanska rekanalizacija (MeR) predstavlja standardni postopek zdravljenja bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo. Raziskave so pokazale, da je učinek MeR pri zapori velikih možganskih arterij večji kot pri sami intravenski trombolizi (IVT). Dosedanje raziskave niso ugotovile pomembnih razlik v zdravljenju in ugodnem funkcionalnem izhodu med dMeR in IVT + MeR. Do zdaj pa niso sistematično proučili razlik v kliničnem izhodu med MeR pri IVT primernih bolnikih in IVT + MeR. Rezultati pridobljeni iz sistema TeleKap podpirajo ugotovitev, da ni razlike v dobrem funkcionalnem izhodu med dMeR in IVT + MeR. Zato je odločitev za dMeR ali IVT + MeR individualna. Odvisna je hitrosti dostopa do MeR in tveganja za krvavitev.

Ključne besede: akutna ishemična možganska kap, mehanska rekanalizacija, premostitveno zdravljenje.

SUMMARY

Mechanical recanalization (MeR) represents the standard treatment procedure for patients with an acute ischemic stroke. Research has shown that in the occlusion of large cerebral arteries the effect of MeR is greater compared with intravenous thrombolysis (IVT) alone. Research to date has not found a significant difference in the good functional outcome between dMeR and IVT + MeR. To date, however, the differences in clinical outcomes between MeR in IVT eligible patients and IVT + MeR have not been systematically examined. Also, the results obtained from TeleKap support the conclusion that there is no difference in good functional outcomes between dMeR and IVT + MeR. Therefore, the decision to choose dMeR or IVT + MeR is individual. It depends on the access to MeR and the risk of bleeding.

Key words: acute ischemic stroke, bridging therapy, mechanical recanalization.

UVOD

Z nastankom enot za možgansko kap (EMK) in razvojem reperfuzijskega zdravljenja je obravnava akutne ishemične kapi (AIK) v zadnjih 20 letih pomembno napredovala. Do nedavnega je reperfuzijo predstavljala le intravenska tromboliza (IVT) s tkivnim aktivatorjem plazminogena (tPA), ki se kot učinkovito zdravljenje uporablja v časovnem oknu 4,5 ure po začetku



simptomov. Mehansko rekanalizacijsko zdravljenje (MeR) je bilo sprva omejena na bolnike z okluzijo bazilarne arterije, ki niso bili primerni za IVT (IVTN). Od leta 2014 se uporablja MeR za zdravljenje velikih arterij v sprednjem krvnem obtoku v prvih šestih urah po začetku simptomov AIK (1).

Še vedno se zastavlja vprašanje, ali je IVT s tPA pred MeR zares neobhoden poseg. Celokupna analiza 5 raziskav (2), MR CLEAN, SWIFT-PRIME, EXTEND IA, ESCAPE in REVASCAT, so nakazale, da se učinek MeR ne razlikuje med skupinami, ki prejmejo IVT + MeR in med tistimi, ki prejmejo le MeR. Celokupna analiza raziskav SWIFT in STAR je pokazala, da IVT pred MeR nima dodatnega učinka na izhod zdravljenja v primerjavi zdravljenja z MeR. V teh raziskavah so direktno MeR (dMeR) zdravili IVTN-bolnike, da so se izognili tveganju za neugoden izid zdravljenja. Podatkov o zdravljenju bolnikov z dMeR, ki so primerni za IVT (IVTP) je malo. V sistemu TeleKap smo zdravili zapore velikih možganskih arterij tako z dMeR kot s kombinacijo IVT + MeR.

REZULTATI IZ SISTEMA TELEKAP

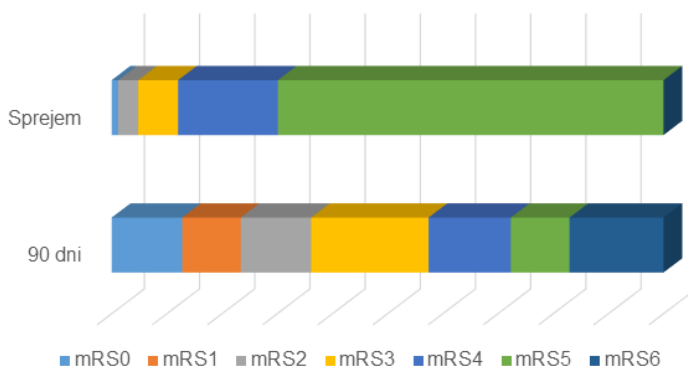
V sistemu TeleKap smo od začetka delovanja leta 2014 do junija 2018 zabeležili 83 primerov MeR. Povprečna starost bolnikov, vključenih v zapise, je bila $68,3 \pm 11,1$ let, od tega je bilo 31 žensk (37,3 %) in 52 moških (62,7 %). dMeR smo opravili pri 57 bolnikih (68,7 %), IVT + MeR pa pri 26 bolnikih (31,3 %). Celokupen NIHSS ob sprejemu je bil $17,3 \pm 6,6$ točk in ob odpustu $9,2 \pm 6,9$ točk. Razlika je bila statistično značilna ($p < 0,001$).

V tabeli 1. predstavljamo NIHSS ob sprejemu in ob odpustu posebej za skupino dMeR (1) in IVT + MeR (0). Razlike v NIHSS med skupino z dMeR in IVT + MeR je bila statistično značilna ($p = 0,015$) pred reperfuzijskim zdravljenjem, pri odpustu pa ne ($p = 0,695$).

Tabela 1. NIHSS točke za dMeR (1) in kombinacijo IVT + MeR (0).

	dMeR	N	Povprečen NIHSS	Standardna deviacija NIHSS
NIHSS – sprejem	1	26	19,885	$\pm 7,7631$
	0	57	16,123	$\pm 5,6413$
NIHSS – odpust	1	20	8,75	$\pm 5,812$
	0	56	9,46	$\pm 7,324$

Mediana modificirane Rankinove lestvice (mRS) ob sprejemu je bila 5, ob odpustu 4 in 90 dni po sprejemu 3. Na sliki 1 je prikaz funkcionalnega stanja bolnikov ob sprejemu v bolnišnico in 90 dni po zdravljenju ne glede na tip reperfuzijskega zdravljenja.



Slika 1. Delež funkcionalnih stanj bolnikov ob sprejemu in po 90 dneh od začetka možganske kapi za oba tipa MeR (IVT + MeR in dMeR).

Pri analizi funkcionalnega stanja glede na mRS smo uvedli binarno spremenljivko, in sicer dobro funkcionalno stanje, če je bil mRS od 0 do 2 (DFS), in slabo funkcionalno stanje, če je bil mRS od 4 do 6 (SFS). Z DBS ob sprejemu so bili štiri bolniki (4,8 %) s SFS pa 73 bolnikov (94,8 %). Ob odpustu je bilo DBS 24 bolnikov (28,9 %), s SFS pa 44 (64,7 %). 90 dni po MeR je bilo z dobrim izходом 19 bolnikov (40 %). Analiza razlik med DFS in SFS je pokazala mejno statistično značilno razliko med sprejemom in odpustom ($p = 0,071$) in pomembno razliko med sprejemom in 90 dni po MeR ($p = 0,022$). Tudi razlika med odpustom in 90 dni po MeR je bila pomembna ($p < 0,001$).

SFS ob sprejemu je imelo 73 bolnikov (88 %), ob odpustu 44 bolnikov (53,2 %) in 90 dni po MeR 33 bolnikov (42,6 %). Pomembna razlika je bila med SFS ob sprejemu in odpustu ($p = 0,004$) in SFS ob sprejemu in 90 dni po MeR ($p = 0,048$). Pomembna je bila razlika med odpustom in 90 po MeR ($p < 0,01$). Umrljivost po 90 dneh je bila 17 %.

Logistična regresija je pokazala, da ni statistično pomembne povezanosti med načinom mehanske trombolize (dMeR in IVT + MeR) in DFS ob odpustu ($p = 0,679$), razmerje obetov je bilo 0,815 (C. I. 95 % = 0,188–3,535). Prav tako tip MeR ni imel učinka na SFS ($p = 0,992$, RO = 0,994, C. I. 95 % = 0,310–3,188). Tip MeR ni bil povezan z umrljivostjo 90 dni po MeR ($p = 0,162$, RO = 0,303, C. I. 95 % = 0,057–1,618).

RAZPRAVA

Rezultati iz sistema TeleKap so pokazali, da je MeR učinkovita pri obravnavi bolnikov z akutno ishemično kapjo v sistemu TeleKap. DFS po rekanalizacijskem postopku ne glede na tip MeR je imelo skoraj 29 % bolnikov, po 90 dneh pa 40 % bolnikov. Slednje je primerljivo z večjimi raziskavami z MeR, kjer je bil DFS od 32,6 % (MR CLEAN) do 71 % (EXTEND 1A) (3). Umrljivost v sistemu

TeleKap je bila 17 %. V priznanih raziskavah je bila umrljivost 90 dni po MeR od 33 % (TREVO 2) do 9 % (SWIFT PRIME in EXTEND 1A). Povprečen DFS po 90 dneh v raziskavah (SWIFT, TREVO2, EXTEND 1A, REVASCT, SWIFT PRIME, THERAPY, ESCAPE, MR CLEAN, ASTER) je bil 46,6 %. Povprečna umrljivost v raziskavah je bila 16,3 %. Iz primerjave podatkov lahko trdimo, da je MeR v sistemu TeleKap učinkovita glede na dosedanja spoznanja o DFS in umrljivost po 90 dneh, saj so naši podatki v mejah priznanih raziskav.

Več randomiziranih kontroliranih raziskav je pokazalo, da je MeR koristna pri zapori večjih možganskih arterij v sprednjem možganskem obtoku po intravenski trombolizi (IVT). Kljub temu ni popolnoma jasno, ali ima IVT, če jo izvedemo pred MeR, dodatno korist. Odgovor na slednje vprašanje bo ocenjen v dveh randomiziranih raziskavah, in sicer SWIFT DIRECT in MR CLEAN NO IV, ki bosta sledili. Pred kratkim objavljena metaanaliza ni ugotovila pomembne razlike v funkcionalnem izhodu med skupinami bolnikov, ki so prejeli premedikacijo z IVT, in tistimi, ki niso in so imeli MeR (4). Druga metaanaliza je pokazala, da imajo bolniki, ki so prejeli IVT MeR, boljši funkcionalni izhod, nižjo umrljivost, višji delež uspešnih rekanalizacij in enako razmerje obolevnosti za simptomatske znotrajmožganske krvavitve kot tisti, ki so prejeli dMeR (5). Letos je bila objavljena metaanaliza, ki je primerjala dMeR pri bolnikih, ki so bili primerni in neprimerni za IVT (IVTP in IVTN), s skupino, ki je prejela premostitveno zdravljenje z IVT (IVT + MeR) (6). V tej metaanalizi so proučevali reperfuzijo, funkcionalni izhod in krvavitve po reperfuziji

SedANJI koncepti glede MeR zagovarjajo tako potenciacijo MeR kot tudi zmanjšanje učinka s predhodno IVT (7, 8). »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 2B73) reperfuzij. Raziskave so pokazale, da je popolna reperfuzija povezana z boljšim izhodom kot zmerno učinkovita reperfuzija. Nedvomno IVT lahko očisti male trombe in omogoči popolno in ne le delno uspešno reperfuzijo. V skladu s predvidevanji pa niso zaznali razlike v deležu popolnih reperfuzij (TICI3) med dMeR in IVT + MeR. Če so primerjali deleže uspešnih reperfuzij pri dMeR pri IVTP in bolniki IVT + MeR, so opazili nepomemben trend uspešnih reperfuzij pri dMeR.

Pri analizi dMeR pri bolnikih z IVTN in IVT + MeR so ugotovili številne pomembne spremljajoče dejavnike. Ugotovili so, da imajo za IVTN-bolniki slabše izhodno funkcionalno stanje, pogostejšo atrijsko fibrilacijo, več predhodnih možgansko-žilnih dogodkov in dalj trajajočo ishemijo pred začetkom tromboektomije. Bolniki z IMK in atrijsko fibrilacijo imajo več velikih možganskih infarktov, več nevroloških izpadov, več medicinskih in nevroloških zapletov po možganski kapi ter slabši dolgoročni izhod v primerjavi z bolniki brez atrijske fibrilacije. Če ocenjujemo izhod po možganski kapi z Rankinovo lestvico, se je izkazalo, da je funkcionalni izhod odvisen od predhodnih komorbidnih stanj. Ne nazadnje

je daljši čas do začetka zdravljenja pomemben dejavnik tveganja za SFS. Pomembno je tudi, da niso ugotovili razlike v DFS, če so analizo omejili na bolnike IVTN, ki so imeli dMeR. Do podobnih zaključkov so prišle raziskave, ki so vključile IVTP-bolnike (2). Delež DFS po treh mesecih se ni razlikoval med obravnavanima skupinama dMeR pri IVTP-bolnikih in IVT + MeR. Analiza umrljivosti po 90 dneh med dMeR pri IVTP-bolnikih in IVT + MeR ni pokazala razlike med skupinama.

Hemoragična transformacija je ogrožajoč zaplet možganske ishemije, ki ima veliko morbiditeto in mortaliteto. Pri MeR je tveganje za hemoragično transformacijo povečano pri zapoznelem zdravljenju, okluziji proksimalnih arterij, kardio-emboličnem izvoru IMK, slabih kolateralah, pri uspešni reperfuziji in zgodnjem povečanju ishemične okvare (9). Pri bolnikih, ki jih ne zdravimo z MeR, sama IVT poveča tveganje za znotrajlobanjsko krvavitev. V metaanalizi so ugotovili, da IVT, ki jo dodamo MeR, poveča verjetnost hemoragične transformacije (10). Analiza, ki je zajela raziskavo z dMeR pri IVTP-bolnikih in IVT + MeR, je pokazala, da je dMeR povezana z nižjim deležem asimptomatskih znotrajmožganskih krvavitev. Primerjava dMeR pri IVTP-bolnikih IVT + MeR ni ugotovila razlike v deležu simptomatskih znotrajmožganskih krvavitev.

V naši raziskavi nismo ugotovili povezave med dMeR in IVT + MeR ter DFS. To je v skladu z dosedanjimi ugotovitvami. Videti je, da je reperfuzija z obema načinoma MeR podobno učinkovita. V analizi pa nismo upoštevali IVTP- in IVTN-bolnikov in njihovega vpliva na razliko v DFS med dMeR in dMeR + IVT. Prav tako nismo ugotovili povezave med obema tipoma MeR in SFS ter umrljivostjo po 90 dneh. Lahko zaključimo, da ni več zapletov pri enem ali drugem tipu MeR, verjetno tudi ni razlike v znotrajmožganskih krvavitvah, ki pomembno vplivajo na izhod in umrljivost po MeR. Kljub temu nekatere raziskave ugotavljajo znatno nižjo umrljivost pri dMeR kot pri IVT + MeR (2).

SKLEPNE MISLI

Sedanji podatki kažejo, da je dMeR primerljiva z IVT + MeR glede varnosti in učinkovitosti. Tudi v DFS ni pomembne razlike med dMeR in IVT + MeR. Zato je za zdaj odločitev za dMeR ali IVT + MeR individualna. Odvisna je od razpoložljivosti in predvidenega časa dostopa do endovaskularnega zdravljenja pri IVTP-bolnikih. dMeR je prva terapija izbora pri IVTN. Pomembna je tudi ocena tveganja za večje krvavitve ob IVT.

LITERATURA

1. *Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, van den Berg LA, Lingsma H, van der Lugt A, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of ndovascular treatment foracute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomizedcontrolled trial. Trials. 2014, 5: 343.*

2. Bellwald S, Weber R, Dobrocky T, Nordmeyer H, Jung S, Hadisurya J, et al. Direct Mechanical Intervention Versus Bridging Therapy in Stroke Patients Eligible for Intravenous Thrombolysis: A Pooled Analysis of 2 Registries. *Stroke*. 2017; 48 (12): 3282–8.
3. Saber H, Rajah GB, Kherallah RY, Jadhav AP, Narayanan S. Comparison of the efficacy and safety of thrombectomy devices in acute stroke: a network meta-analysis of randomized trials. *J Neurointerv Surg*. 2018; 10 (8): 729–34.
4. Phan K, Dmytriw AA, Maingard J, Asadi H, Griessenauer CJ, Ng W, et al. Endovascular thrombectomy alone versus combined with intravenous thrombolysis. *World Neurosurg*. 2017; 13(2):100–9.
5. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale RV, James RF, Volpi JJ, et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis. *Stroke*. 2017; 48(9): 2450–6.
6. Kaesmacher J, Mordasini P, Arnold M, Klostranec JM1, Pereira VM1, Krings T. Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2019; 11 (1): 20–7.
7. Desilles JP, Loyau S, Syvannarath V, e Gonzalez-Valcarcel J, Cantier M, Luedec L, et al. Alteplase reduces downstream microvascular thrombosis and improves the benefit of large artery recanalization in stroke. *Stroke*. 2015; 46 (11): 3241–8.
8. Kaesmacher J, Boeckh-Behrens T, Simon S, Maegerlein C, Kleine JF, Zimmer C, et al. Risk of thrombus fragmentation during endovascular stroke treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 38(5):991–8.
9. Wang DT, Churilov L, Dowling R, Mitchell P, Yan B. Successful recanalization post endovascular therapy is associated with a decreased risk of intracranial haemorrhage: a retrospective study. *BMC Neurol*. 2015; 15 (1): 185.
10. Kaesmacher J, Mordasini P, Arnold M, Klostranec JM1, Pereira VM1, Krings T. Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2019; 11 (1): 20–7.



INTERVENTNA NEVRORADIOLOGIJA V MREŽI TELEKAP – POGLED RADIOLOGA V CENTRU IN MREŽNI BOLNIŠNICI

INTERVENTIONAL NEURORADIOLOGY IN THE TELEKAP NETWORK - VIEW OF RADIOLOGIST IN CENTRE AND NETWORK HOSPITAL

Zoran V. Milošević, Miran Jeromel

POVZETEK

Pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo je mehanična revaskularizacija zelo uspešen način za ponovno vzpostavitev pretoka v zaprti možganski arteriji. Število teh posegov je tudi ob podpori sistema TeleKap v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana naraščalo (in še narašča) iz leta v leto. V današnjem času, ko se znotrajžilna revaskularizacija izvaja tudi v dolgih časovnih oknih po nastanku prvih znakov kapi, je konzultantska vloga sistema TeleKap perifernim bolnišnicam pomembna. Pomemben dejavnik, ki vpliva na uspešnost tovrstnega zdravljenja, še vedno ostaja trajanje transporta bolnika v terciarno ustanovo.

Ključne besede: akutna možganska kap, mehanična revaskularizacija, TeleKap.

SUMMARY

Mechanical recanalization in acute stroke patients is highly effective method for flow restoration in occluded brain artery. Implementation of TeleKap system in Slovenia has resulted in increased number of endovascular stroke procedures at University medical centre Ljubljana. Today, when the procedure is used beyond the time window, the role of TeleKap is even more important. Time consuming transportation of the patient to the neuroendovascular centre has an important impact on the treatment outcome.

Key words: acute stroke, mechanical recanalization, TeleKap.

IZHODIŠČA

Urgentno zdravljenje nujnih nevrovaskularnih stanj (akutne ishemične možganske kapi in znotrajlobanjskih krvavitev) danes zaradi uspešnih možnosti zdravljenja (tudi znotrajžilnega) zahteva hitro klinično in slikovno-diagnosticsko obravnavo. Sistem TeleKap ima v Sloveniji pomembno svetovalno vlogo pri obravnavi bolnikov v perifernih ustanovah. Preko tega sistema se v našo osrednjo terciarno ustanovo premeščajo bolniki z ishemično možgansko kapjo, ki so kandidati za znotrajžilno mehanično revaskularizacijo.

METODA, REZULTATI IN RAZPRAVA

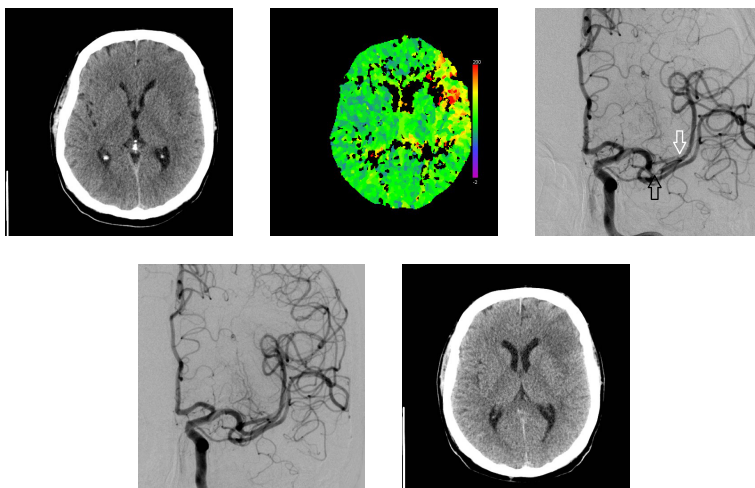
Hitra in pravilna obravnava pri bolnikih odločilno vpliva na izhod zdravljenja, saj se lahko omogoči hitro zdravljenje (npr. intravenska tromboliza, znotrajžilni ali nevrokirurški poseg). Nekatere oblike zdravljenja (tromboliza pri akutni ishemični možganski kapi) se izvajajo v več bolnišnicah v Sloveniji, invazivne oblike zdravljenja pa le v terciarnih ustanovah. Univerzitetni klinični center Ljubljana ima pri tem vodilno vlogo, saj v njem deluje ekipa interventnih nevroradiologov, ki zagotavlja 24-urno dostopnost posegov nevrointervencijske radiologije (znotrajžilna mehanična revaskularizacija pri akutni ishemični kapi, zapiranje razpočenih možganskih anevrizem, vstavljanje možganskih žilnih opornic, zapiranje krvavečih možganskih žilnih malformacij ali fistul). Sistem TeleKap ima pri obravnavi teh bolnikov pomembno vlogo v primerih, ko se bolniki, ki so kandidati za tovrstno zdravljenje, premeščajo iz mrežnih (perifernih) bolnišnic. Sistem ima odločilno vlogo v tistih ustanovah, kjer npr. izven rednega delovnega časa nimajo zagotovljene stalne prisotnosti specialista nevrologa.

Sistem TeleKap, ki je v Sloveniji dobro utečen sistem, nudi možnost urgentne nevrološke konzultacije (1). Iz izkušenj ene od mrežnih bolnišnic (Splošna bolnišnica Slovenj Gradec) lahko ocenimo trenutno stanje. Sistem v tej bolnišnici, ki nima stalne prisotnosti nevrologa, deluje zanesljivo, s hitrimi prenosi nevroradioloških slikovno-diagnostičnih posnetkov računalniške tomografije (CT), CT-angiografije (CTA) in CT-perfuzije (CTP). Takojšnja odzivnost nevrologa v sistemu TeleKap, ki zagotavlja stalno konzultacijo, je izjemnega pomena, saj npr. takoj svetuje aplikacijo trombolitika ali konzultacijo z interventnim nevroradiologom, ki se odloča o možnosti urgentnega znotrajžilnega posega. Če je bolnik kandidat za tovrstno zdravljenje, se takoj organizira transport bolnika v Univerzitetni klinični center Ljubljana. Transport bolnika je z vidika interventnega nevroradiologa najbolj problematičen. Nema lokrat je čas transporta dolg (cestni transport iz oddaljenih krajev, tudi v nočnem času, ko helikopterski transporti iz določenih delov Slovenije niso možni). Čas do revaskularizacije je namreč še vedno pomemben dejavnik, ki vpliva na klinični izhod pri bolnikih z akutno zaporo možganske arterije. Čas pa ni več absolutni dejavnik, ki vpliva na uspešnost zdravljenja. S pojavom študij, ki so dokazale uspešnost znotrajžilnega posega tudi znotraj 24 ur po nastanku zapore, so lahko kandidati za znotrajžilno zdravljenje tudi bolniki z daljšim (znanim ali neznanim) časom od začetka pojava znakov kapi, če za odločitev o posegu uporabljamo CTP (2, 3).

V bolnišnici, ki je povezana v sistem TeleKap, je dovolj, da se pri vseh bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo, ki so kandidati za trombolitično in/ali znotrajžilno zdravljenje, izvedeta nativna CT-preiskava možganovine in CTA vratnih ter možganskih arterij. Odsotnost demarkiranih ishemičnih sprememb na nativnem CT-posnetku ob jasni zapori velike možganske arterije (vratni del karotidne in vertebralne arterije, intrakranialni segmenti do nivoja 1.–2. reda) je indikacija za transport bolnika iz periferne bolnišnice in načrtovanje

znotrajžilne revaskularizacije. V praksi se za transport bolnikov odločamo tudi pri omejenih začetnih demarkiranih ishemičnih spremembah ob zapori velike žile. Prisotnost krvavitve (hemoragična transformacija) je kontraindikacija za mehanično revaskularizacijo. Pri vseh bolnikih, ki so ocenjeni kot kandidati za znotrajžilni poseg, se po prihodu v terciarno ustanovo pred dokončno odločitvijo o znotrajžilnem posegu praviloma izvede oz. ponovi multimodalen nevroradiološki CT-protokol (CT, CTA vratnih in možganskih arterij ter CTP). Šele po dokazu še vedno prisotne penumbre (kolateral) se interventni nevroradiolog dokončno odloči za poseg.

Z vidika interventnega nevroradiologa lahko ocenimo, da imajo žal še vedno večjo možnost boljšega izhoda bolniki, ki so transportirani kratek čas. Večkrat se namreč zgodi, da bolnik, ki je bil dober kandidat za poseg, med transportom utрпи obsežno nepovratno ishemično okvaro možganovine. Ta lahko kljub prisotni penumbri vpliva na odločitev o nadaljnjem posegu. Pričakovana funkcionalna okvara pri teh bolnikih je tudi v primeru revaskularizacije takšna, da ne odtehta posega. Ponovna vzpostavitev pretoka skozi rekanaliziran segment v ishemično (nepovratno) okvarjeno možganovino lahko zaradi okvarjenega žilnega endotela in hematoencefalne bariere povzroči življenjsko ogrožajočo krvavitev. Po drugi strani danes ugotavljamo, da je prisotnost dobrega kolateralnega pretoka v področje penumbre lahko bolj pomembna kot sam čas do ponovne vzpostavitve pretoka. Tudi iz naše prakse poznamo primere, ko smo dosegli rekanalizacijo v zelo dolgem časovnem oknu; posledično je nastala majhna nepovratna ishemična okvara možganovine z dobrim kliničnim izhodom za bolnika (minimalna nevrološka prizadetost) (slika 1). Poznano je, da je uspešnost trombolitičnega zdravljenja pri daljših okluzijah velikih možganskih arterij nizka. Tudi embolus, ki izvira iz srca, je običajno strukturno tako organiziran, da ga trombolitik ne more raztopiti. V teh primerih je mehanična revaskularizacija odločilnega pomena. O tehničnem uspehu mehanične revaskularizacije sva avtorja prispevka s sodelavci poročala že zelo zgodaj, ko se je metoda v večini razvitih evropskih držav šele uvajala. Naše izkušnje v tem času so bile plod dobrega sodelovanja z nevrologi in ustrezno usposobljene ekipe interventnih nevroradiologov, ki je posege začela izvajati rutinirano, s takojšnjim zagotavljanjem 24-urne ekipe na klic (vključno z nevroradiološkim inženirjem in instrumentarko), skupaj z dežurno anesteziološko ekipo (4). Na podlagi lastnih izkušenj smo poročali o dobrem kliničnem izhodu bolnikov (5). Pomembno vlogo za dober izhod sta imela – in še vedno imata – nadzor ter oskrba bolnika po posegu v enoti za možgansko kap ali na oddelku nevrološke intenzivne terapije. Tovrstna organizacija je v UKC Ljubljana zagotovljena še danes, ko sta v ekipo na klic vključena tudi anesteziolog in anestezijska sestra, kar zagotavlja še hitrejšo odzivnost. Število teh posegov je tudi ob podpori sistema TeleKap v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana naraščalo (in še narašča) iz leta v leto; tako smo samo lani poseg uspešno izvedli pri 184 bolnikih.



Slika 1. Primer 63 let starega bolnika z desnostransko hemiplegijo in afazijo, ki je bil obravnavan v mrežni bolnišnici.

Klinično je bila potrjena ishemična možganska kap v povirju leve ACM; CT-preiskava ni pokazala demarkirane ishemične spremembe, CTA pa zaporo dveh vej (M2-segmentov) leve ACM. Bolnik je bil po konzultaciji sistema TeleKap pripeljan v Univerzitetni klinični center Ljubljana (UKC LJ) kot kandidat za mehanično revaskularizacijo. CT-preiskava v UKC LJ sedem ur po nastanku simptomov (transport bolnika je trajal tri ure) je pokazala že nepovratno ishemično okvarjeno možganovino v frontalnem delu (A), CT-perfuzijsko slikanje (CTP) pa še vedno prisotno penumbro v parietalnem delu (B). Digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) v sklopu mehanične ravaskularizacije je potrdila okluzijo frontalne (bela puščica) in parietalne veje (črna puščica) leve ACM (C). Interventni nevrolog se je odločil le za revaskularizacijo parietalne veje (prisotni kolateralni pretoki in penumbra). DSA po uspešni revaskularizaciji parietalne veje (D) in kontrolna CT-preiskava 24 ur po posegu (E), kjer sta vidna infarkt le v frontalnem delu in popolnoma ohranjena možganovina v revaskulariziranem parietalnem delu. Bolnik je bil premeščen nazaj v mrežno bolnišnico z manjšim nevrološkim deficitom.

SKLEPNE MISLI

V vseh teh letih smo se skupaj prepričali, da je mehanična revaskularizacija zelo uspešen (nemalokrat edini možen) način za ponovno vzpostavitev pretoka v zaprti možganski arteriji. Število teh posegov je tudi ob podpori sistema TeleKap v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana naraščalo (in še narašča) iz leta v leto. V današnjem času, ko se znotrajžilna revaskularizacija izvaja tudi v dolgih časovnih oknih po nastanku prvih znakov kapi, je konzultantska vloga sistema TeleKap perifernim bolnišnicam pomembna. Pomemben dejavnik, ki vpliva na uspešnost tovrstnega zdravljenja, še vedno ostaja trajanje transporta bolnika v terciarno ustanovo.

LITERATURA

1. Hubert GJ, Santo G, Vanhooren G, Zvan B, Tur Campos S, Alasheev A, et al. Recommendations on telestroke in Europe. *Eur Stroke J*. 2019; 4 (2): 101–9.
2. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018; 378 (1): 11–21.
3. Li X, Wu L, Xie H, Bao Y, He D, Luo X. Endovascular treatment for ischemic stroke beyond the time window: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2019 (Epub ahead of print).
4. Jeromel M, Milosevic ZV, Kocijancic IJ, Lovric D, Svigelj V, Zvan B. Mechanical revascularization for acute ischemic stroke: a single-center, retrospective analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013; 36 (2): 338–45.
5. Jeromel M, Milošević Z, Zaletel M, Žvan B, Švigelj V, Oblak JP. Endovascular therapy for acute stroke is a safe and efficient evolving method: a single-center retrospective analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2015; 26 (7): 1025–30.

KAROTIDNA ENDARTERIEKTOMIJA V LOKALNI ANESTEZIJI

CAROTID ENDARTERECTOMY IN LOCAL ANAESTHESIA

Matej Makovec, Petra Tomažević Pupić

POVZETEK

Izhodišče

Uporaba začasnega obvoda med KE (karotidno endarteriektomijo) ni brez nevarnosti. Uporaba začasnega obvoda lahko poveča tromboembolični dogodek. Zaradi navedenega se pri KE v lokalni anesteziji uporablja začasni obvod selektivno glede na odzivnost budnega bolnika.

Metodologija

V Splošni bolnišnici Novo mesto (SB NM) smo od 2018 do maja 2019 opravili 69 KE-jev. 24 bolnikov (34,8 %) je bilo simptomatskih. 46 (66,7 %) je bilo moških, 23 (33,3 %) pa žensk. V 60 (87 %) primerih smo arteriotomijo zapirali s krpico, v 8 (12 %) primerih smo arteriotomijo zapirali z neposrednim šivom, pri enem bolniku (1 %) pa je bila narejena everzijska tehnika.

Začasni obvod uporabljamo selektivno. V sedemnajstih mesecih smo ga uporabljali le v 4 primerih. Uporabili smo ga takrat, ko je bila perfuzija možganov nezadostna. Slednja se je kazala s slabšo odzivnostjo bolnika. Pri bolnikih, ki so bili operirani v splošni anesteziji, smo med posegom spremljali oksigenacijo v možganih z metodo NIRS (near infrared spectroscopy). Prag za vstavev začasnega obvoda je bil padec 12 % bazalne vrednosti.

KE izvajamo v lokalni anesteziji, ker menimo, da je tak način najboljši način nevromonitoringa. Bolnike operiramo v splošni anesteziji, in sicer v primeru anksioznosti, klavstrofobije, bolečin v križu. V lokalni anesteziji smo operirali 58 (84,1 %) bolnikov.

97,1 % KE je minilo brez večjih zapletov. Do perioperativnega zapleta je prišlo pri dveh bolnikih. Eden je bil operiran v lokalni anesteziji. Prišlo je do akutnega miokardnega infarkta tretji dan po operaciji. Drugi bolnik je bil operiran v splošni anesteziji. Oksigenacija možganov je bila med posegom nestabilna, kar je bil razlog za uporabo začasnega obvoda. Šlo je za simptomatskega bolnika z razdrobljenim plakom. Bolnik je med operacijo utrpel ishemično možgansko kap.



Rezultati

V Splošni bolnišnici Novo mesto smo v sedemnajstih mesecih operirali 69 bolnikov. Večina bolnikov je bila operirana v lokalni anesteziji, ki omogoča selektivno uporabo začasnega obvoda. Le dva bolnika sta utrpela večji zaplet, kar predstavlja 2,9 %.

Zaključek

Naše izkušnje s KE v lokalni anesteziji so dobre. Prednost je v neposrednem nevrološkem nadzoru, večji hemodinamski stabilnosti in manjši potrebi po uporabi začasnega obvoda.

Ključne besede: bližnja infrardeča spektroskopija, bolezen karotidne arterije, nevrološki nadzor med operativnim posegom.

SUMMARY

Background

Using a shunt during a CEA (carotid endarterectomy) is not without the risk, as shunting can enlarge the risk of thromboembolism. For this reason, the best way is to use a shunt selectively when performing the operation under local anaesthesia, with an awake patient.

Method

We had 69 patients undergo a CEA (carotid endarterectomy) from the beginning of 2018 until May 2019 in the Novo mesto General hospital. 24 patients (34.8%) were symptomatic. The majority of them were men, 46 (66.7%), and only 23 (33.3%) were women. 60 (87%) thromboendarterectomies of the carotid bifurcation with a Dacron patch were performed. Only 8 (12%) of them with direct closure and one (1 %) had another type of reconstruction (the eversion technique).

We prefer using shunts selectively. In seventeen months, we have only used one in four cases. A shunt was inserted only when cerebral perfusion was found to be inadequate. We use awake testing with patients under local anaesthesia, or cerebral oximetry (NIRS – near infrared spectroscopy) for patients under general anaesthesia.

In our department we prefer intraoperative monitoring of awake patients. General anaesthesia is rarely used, especially with anxious, claustrophobic

people, or those with back pain. Under local anaesthesia we carried out 58 procedures, which represents 84.1% of all the patients.

97.1% of procedures were without complications. Perioperative complications occurred in two patients. One of them was under awake neuromonitoring. In the perioperative period a myocardial infarction occurred. The other was under general anaesthesia. The NIRS was unstable during the surgery and that is the reason why a shunt was used. The patient was also symptomatic and had a fragile plaque, which was more likely to cause a cerebral vascular incident.

Results

In the General Hospital of Novo mesto we carried out 69 CEAs in seventeen months. With the use of local anaesthesia and selective shunting, only two patients developed major complications, representing 2.9% complications after a CEA in our hospital.

Conclusions

Our experience with local anaesthesia during the CEA procedure is very good. We believe that the advantages include direct neurological monitoring, with greater hemodynamic stability and a lower requirement for shunts.

Key words: carotid artery disease, near infrared spectroscopy, neuromonitoring.



STROKE MIMICS – HOW TO ACT IN AN EMERGENCY CLINIC?

POSNEMOVALKE MOŽGANSKE KAPI – KAKO UKREPATI V URGENTNI AMBULANTI?

Hrvoje Budinčević, Dorotea Vidaković, Gordana Sičaja

SUMMARY

In recent years stroke treatment, with the availability of reperfusion therapies have dramatically changed functional outcomes in stroke patients. Acute stroke treatment requires rapid and accurate identification of patients with strokes. Stroke mimics (false positive strokes) account for up to 30% of patients who are presenting with stroke symptoms. The usage of intravenous thrombolysis is safe in stroke mimics. Stroke chameleons (false negative strokes) are related to higher disability and mortality. Despite the clear distinctions between these two entities we should be aware of stroke plus syndromes, which may include both entities, such as migrainous infarction or early post-stroke seizure.

Key words: diagnostics, stroke, stroke chameleons, stroke mimics, treatment.

POVZETEK

V zadnjem času se je s prihodom reperfuzijskega zdravljenja dramatično izboljšal funkcionalni izid bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo, ki jih je treba hitro in natančno diagnosticirati. Ključno je ločevanje akutne ishemične možganske kapi od drugih stanj, ki jo lahko posnemajo – t. i. posnemovalk kapi (lažno pozitivne kapi), obenem pa ne smemo prezreti redkih kliničnih slik možganske kapi – t. i. kameleonov kapi (lažno negativne kapi). Posnemovalke kapi so lahko vzrok akutni nevrološki simptomatiki, ki se klinično kaže kot akutna ishemična možganska kap, v kar do 30 %. Izkazalo se je, da je uporaba intravenske trombolize pri posnemovalkah kapi varna. Kameleone kapi povezujemo z večjo onesposobljenostjo in smrtnostjo. Neredko pa t. i. »stroke plus« sindromi (npr. migrenski infarkt ali zgodnji epileptični napad po ishemični možganski kapi) vključujejo obe entiteti.

Ključne besede: diagnosticiranje, kameleoni ishemične možganske kapi, ishemična možganska kap, posnemovalke ishemične možganske kapi, zdravljenje.

INTRODUCTION

A stroke is one of the leading causes of disability and mortality in the world (1). During the first 30 days of an ischemic stroke, the mortality risk is 20 % and the chance that survivors will remain permanently disabled is 30% (2). A

stroke is an ambiguous clinical syndrome characterised by sudden onset of an acute focal neurological deficit (3). In recent years reperfusion therapies have dramatically changed functional outcomes in stroke patients (4). However, these reperfusion therapies require rapid and accurate identification and treatment of patients with a stroke (4). This review presents the overview of stroke mimics and chameleons in emergency settings.

STROKE MIMICS AND CHAMELEONS

The term stroke mimics refers to false-positive stroke diagnosis, and it represents non-stroke conditions (5). A recent meta-analysis of 8,839 patients presenting as strokes found that 17% to 34% were stroke mimics (6). Most common causes are: epilepsy, sepsis, migraine, syncope, functional neurological symptom disorder (7, 8, 9). Other causes of stroke mimics are: hypoglycaemia, hyperglycaemia, drug or alcohol intoxication, brain tumours, myasthenia gravis and Bell's palsy (7, 8, 9). Stroke mimics could not be easily recognised by an experienced physician or neurologist (10, 11). A stroke, as an emergency, requires a fast decision making process, to decrease brain tissue damage (12). It is known that 2 million neurons are lost during every minute in an anterior circulation stroke (12). This fast decision making process may lead to unnecessary treatment (including intravenous thrombolysis) in patients with stroke mimics, as well as inappropriate usage of stroke facilities and unnecessary expense (13). Stroke mimics should be considered in patients who are younger, with a mild neurological deficit, no vascular risk factors, cognitive impairment, isolated aphasia or decrease of consciousness, normal eye movements, accompanying seizures and positive symptoms (13, 14). The study of Hand et al. showed that the most powerful predictive factors for stroke are NIHSS>10 and a definite history of focal neurological symptoms, although even 19% cases with NIHSS>10 were stroke mimics (7).

Stroke chameleons represents false negative strokes (5). Actually, the term is reserved for atypical clinical presentations of stroke, which are not treated properly and are unrecognised (5). The incidence of stroke chameleons are up to 26% (5). Stroke chameleons are also related to younger age groups, less cerebrovascular risk factors and they are usually masked by other conditions (15). Since the patients are not treated properly they have higher disability and mortality levels (15). Most frequently misdiagnosed strokes are related to: altered mental state (organic psychosis), syncope, hypertensive encephalopathy, systemic infection and suspected coronary syndrome (16). It might be presented as vertigo and dizziness, monoplegia, altered mental status (confusion, agitation, delirium), movement disorders (hemiballism, unilaterally dyskinesias, limb-shaking), and sensory symptoms (unclear sensory symptoms, chest pain, cortical blindness) (11).

The recommended stroke recognition tools are the Face Arm Speech Test (FAST), the Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS), and the Los Angeles

Stroke Screen (LAPSS) (17). The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale has proven to be better than the FAST, CPSS and LAPSS for detecting stroke mimics (17, 18). FABS scale is another useful screening tool for differentiation between stroke and stroke mimics (19). The use of scores are also feasible in the telestroke network and consultations which are expanding over the world such as Telestroke Mimics Score (20). The Guangzhou stroke scale (GZSS) is a newly developed stroke scale on the Chinese population (21).

Table 1 shows the ROSIER, FABS, GZSS, and Telestroke Mimics Score.

Table 1. Differences between stroke recognition tools which involve stroke mimics recognition.

	ROSIER	FABS	TMS	GZSS
Loss of consciousness	Yes (-1) No (0)			
Seizure	Yes (-1) No (0)	Yes (+1) No (0)	Yes (-6) No (0)	
Asymmetric facial weakness	Yes (+1) No (0)	Yes (0) No (+1)	Yes (+9) No (0)	Yes (+1) No (0)
Asymmetric arm weakness	Yes (+1) No (0)			Yes (+1) No (0)
Asymmetric leg weakness	Yes (+1) No (0)			Yes (+1) No (0)
Speech disturbance	Yes (+1) No (0)			Yes (+1) No (0)
Visual field deficit				Yes (+1) No (0)
Atrial fibrillation		Yes (0) No (-1)	Yes (+6) No (0)	
Age		< 50 (+1) > 50 (0)	Age in years×0.2	
Hypertension			Yes (+3) No (0)	SBP≥145mmHg (+1) SBP<145mmHg (0) DBP≥95mmHg (+2) DBP<95mmHg (0)
Other		Isolated sensory deficit (+1)		Vertigo (-1) No vertigo (0) GCS ≤ 8 (+2) GCS > 8 (0)
Result	Stroke mimic ≤ 0 Stroke > 0	Stroke mimic > 3 Stroke ≤ 3	Stroke mimic < 5 Stroke > 20 + TM Score calculation	Stroke mimic < 1.5 Stroke > 1.5

ROSIER= Recognition of Stroke in the Emergency Room; GZSS= Guangzhou stroke scale, GCS= Glasgow Coma Score; SBP= Systolic blood pressure, DBP= Diastolic Blood Pressure. +TM-Score=(Age multiplied by 0.2)+6 (if Hx of atrial fib)+3 (if Hx of HTN)+9 (if facial weakness)+5 (if NIHSS > 14)_6 (if Hx of seizure).

Despite the stroke mimics, patients receive intravenous thrombolysis in up to 15.5% of cases, studies showed that the intravenous thrombolysis is relatively safe to administer IV-tPA in stroke mimic patients (22, 23, 24, 25). The use of intravenous thrombolysis in stroke mimic patients leads to unnecessary costs for the healthcare system (13). Thrombolysed stroke mimics patients are associated with fewer adverse events compared with thrombolysed acute ischemic patients (23). It is not appropriate to delay use of intravenous thrombolysis in a case of suspicion of stroke mimics (25). Thrombolysed patients with stroke mimics are usually presented with a less severe stroke, global aphasia and have better functional outcomes after 3 months (7). The recent meta-analysis confirmed the low-risk of harm for stroke mimics who were treated with intravenous thrombolysis (25).

THE ROLE OF NEUROIMAGING

Brain computed tomography (CT) is the standard of care for patients presented with suspicious symptoms for an acute ischemic stroke (26). CT is widely available, fast and less expensive than magnetic resonance (MRI), but is insufficiently sensitive for an acute ischemic stroke (26). MRI has a higher sensitivity than CT for all acute strokes (26). The sensitivity of MRI is 83% (77-88%) and the sensitivity of CT is 26% (20-32%) (26). Using MRI, acute changes in an ischemic stroke can be sooner detected so secondary prevention can also be initiated earlier (26). Since an immediate MRI allows more accurate diagnosis than an immediate CT, it might increase the cost-effectiveness of stroke care, since definitive treatments and secondary prevention could be initiated sooner than with CT alone (27). In recent years many stroke centres have started to use MRI as the basis of thrombolytic treatment decisions (28). MRI might be a diagnostic option in patients with suspected stroke mimics, in these cases the rapid short MRI sequence should be applied (29). Angiography and perfusion imaging are also diagnostic options in patients with stroke mimics (30).

CONCLUSION

Stroke mimics account for up to 30% of patients who are presenting with stroke symptoms. The usage of intravenous thrombolysis is safe. Stroke chameleons are related to higher disability and mortality. Despite the clear distinctions between these two entities we should be aware of stroke plus syndromes which may include both entities, e.g. migrainous infarction or early post-stroke seizure.

REFERENCES

1. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ* 2019; 20 (1): 107–34.
2. Goktay AY, Senturk C. Endovascular Treatment of Thrombosis and Embolism. *Adv Exp Med Biol* 2017; 906: 195–213.
3. Abbott AL, Silvestrini M, Topakian R, et al. Optimizing the Definitions of Stroke, Transient Ischemic Attack, and Infarction for Research and Application in Clinical Practice. *Front Neurol* 2017; 8: 537.
4. Daubail B, Ricolfi F, Thouant P, et al. Impact of Mechanical Thrombectomy on the Organization of the Management of Acute Ischemic Stroke. *Eur Neurol* 2016; 75 (1–2): 41–7.
5. Liberman AL, Prabhakaran S. Stroke Chameleons and Stroke Mimics in the Emergency Department. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17 (2): 15.
6. Gibson LM, Whiteley W. The differential diagnosis of suspected stroke: a systematic review. *J R Coll Physicians Edinb* 2013; 43 (2): 114–8.
7. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, et al. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006; 37 (3): 769–75.
8. Nau KC, Crocco T, Biola J, et al. Is it stroke, or something else? *J Fam Pract* 2010; 59 (1): 26–31.
9. Hosseini-zhad M, Sohrabnejad R. Stroke mimics in patients with clinical signs of stroke. *Caspian J Intern Med* 2017; 8 (3): 213–16.
10. Valle J, Lopera E, Guillan M, et al. [Stroke mimics: a challenge for the emergency physician]. *An Sist Sanit Navar* 2014; 37 (1): 117–28.
11. Dawson A, Cloud GC, Pereira AC, et al. Stroke mimic diagnoses presenting to a hyperacute stroke unit. *Clin Med (Lond)* 2016; 16 (5): 423–6.
12. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke* 2006; 37 (1): 263–66.
13. Goyal N, Male S, Al Wafai A, et al. Cost burden of stroke mimics and transient ischemic attack after intravenous tissue plasminogen activator treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24 (4): 828–33.
14. Danieri F, Edjlali-Goujon M, Mellerio C, et al. MR screening of candidates for thrombolysis: How to identify stroke mimics? *J Neuroradiol* 2014; 41 (5): 283–95.
15. Richoz B, Hugli O, Dami F, et al. Acute stroke chameleons in a university hospital: Risk factors, circumstances, and outcomes. *Neurology* 2015; 85 (6): 505–11.
16. Dupre CM, Libman R, Dupre SI, et al. Stroke chameleons. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23 (2): 374–8.
17. Zhelev Z, Walker G, Henschke N, et al. Prehospital stroke scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4 CD011427.
18. Nor AM, Davis J, Sen B, et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005; 4 (11): 727–34.
19. Goyal N, Tsigoulis G, Male S, et al. FABS: An Intuitive Tool for Screening of Stroke Mimics in the Emergency Department. *Stroke* 2016; 47 (9): 2216–20.
20. Ali SF, Viswanathan A, Singhal AB, 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.
21. Mao H, Lin P, Mo J, et al. Development of a new stroke scale in an emergency setting. *BMC Neurol* 2016; 16: 168.
22. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke* 2013; 44 (4): 1080–4.

23. Sivakumaran P, Gill D, Mahir G, et al. A Retrospective Cohort Study on the Use of Intravenous Thrombolysis in Stroke Mimics. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25 (5): 1057–61.
24. Chernyshev OY, Martin-Schild S, Albright KC, et al. Safety of tPA in stroke mimics and neuroimaging-negative cerebral ischemia. *Neurology* 2010; 74 (17): 1340–5.
25. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2015; 46 (5): 1281–87.
26. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369 (9558): 293–8.
27. Vymazal J, Rulseh AM, Keller J, et al. Comparison of CT and MR imaging in ischemic stroke. *Insights Imaging* 2012; 3 (6): 619–27.
28. Bang OY, Chung JW, Son JP, et al. Multimodal MRI-Based Triage for Acute Stroke Therapy: Challenges and Progress. *Front Neurol* 2018; 9: 586.
29. Paolini S, Burdine J, Verenes M, et al. Rapid Short MRI Sequence Useful in Eliminating Stroke Mimics Among Acute Stroke Patients Considered for Intravenous Thrombolysis. *J Neurol Disord* 2013; 1: 137.
30. Mair G, Wardlaw JM. Imaging of acute stroke prior to treatment: current practice and evolving techniques. *Br J Radiol* 2014; 87 (1040): 20140216.

POMEN NEVRORADIOLOŠKE DIAGNOSTIKE PRI RAZLIKOVANJU ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI OD POSNEMOVALK KAPI

THE IMPORTANCE OF NEURORADIOLOGICAL DIAGNOSTICS IN DISTINGUISHING THE ISCHEMIC STROKE FROM STROKE MIMICS

Katarina Šurlan Popovič

POVZETEK

Radiološki oponaševalci akutne možganske kapi predstavljajo tista klinična stanja, ki imajo v akutni fazi bolezni radiološke znake, značilne za akutno ishemično možgansko kap. To so citotoksičen edem, viden na CT-preiskavi ali difuzijskih sekvencah MR-preiskave in izpadi na CT- in MR-perfuziji, ki so podobni akutni ishemični možganski kapi ali lažna penumbra. Razdelimo jih na žilne in nežilne. Med slednjimi so najpogostejši epileptični napadi in postiktična pareza, metabolna obolenja, migrene in infekcije centralnega živčnega sistema.

V prispevku bomo opisali radiološke lastnosti posameznih stanj, s katerimi jih lahko ločimo od akutne ishemične možganske kapi.

Ključne besede: akutna ishemična možganska kap, magnetna resonanca, računalniško tomografska perfuzija, radiološki oponaševalci, perfuzija.

SUMMARY

Radiological stroke mimics (SM) are clinical conditions that, in the acute phase of the disease, have radiological signs characteristic of an acute ischemic stroke. On CT or MR examination they are typically presented with cytotoxic oedema, false penumbra and restriction of diffusion. We divide them into vascular and non-vascular. Among non-vascular seizures and postictal paresis, metabolic diseases, migraines and central nervous system infections are the most common. The imaging features are reviewed that can help us in differentiating a real ischemic stroke from a stroke mimic after the onset of neurological symptoms.

Key words: acute ischemic stroke, computed tomography perfusion, magnetic resonance imaging, radiological mimics.

UVOD

Klinični oponaševalci akutne ishemične možganske kapi predstavljajo tiste bolezni oziroma klinična stanja, ki so klinično podobni akutni ishemični kapi,



kar pomeni, da povzročajo akutni nevrološki deficit, ki ponavadi ustreza povirju manjše ali večje možganske arterije (1). Torej gre za klinično lažne akutne ishemične možganske kapi (IMK). Med takšna klinična stanja spadajo tudi žilna obolenja, kot so prehodni ishemični napad (TIA), tromboza možganskih venskih sinusov, reverzibilni vasokonstriktorski sindrom (RVCS), sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), hemoragična možganska kap in številni drugi (1, 2).

Radiološki oponaševalci akutne možganske kapi predstavljajo tista klinična stanja, ki imajo v akutni fazi bolezn radiološke znake, značilne za akutno ishemično možgansko kap. To so citotoksičen edem, viden na CT-preiskavi ali difuzijskih sekvencah MR-preiskave in izpadi na CT- in MR-perfuziji, ki so podobni akutni ishemični možganski kapi ali lažna penumbra (2).

Nasprotno od kliničnih oponaševalcev, *klinični kameleoni* predstavljajo akutno ishemično možgansko kap, ki ima neznačilen klinični potek in jo zato lahko zamenjamo za drugo bolezen. (3). Atipični klinični znaki možganske kapi so epileptični napadi, zmedenost, delirantna stanja, nenormalni gibi, po navadi enostranski, in različne oblike bolečine. Radiološke kameleone vidimo redko, vendar se radiologi moramo zavedati, da ima tudi možganska kap lahko nenavaden oziroma neznačilen radiološki videz (1).

LAŽNA PENUMBRA NA CT-PERFUZIJI

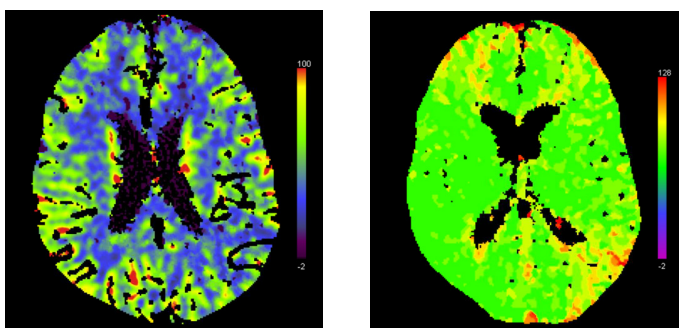
V vsakdanji radiološki klinični praksi je CT-perfuzija del radiološkega protokola pri obravnavi bolnikov z znaki akutne IMK. S CT-perfuzijo iščemo penumbro pri bolnikih, ki v bolnico pridejo izven časovnega okna 6 ur in nativna CT-preiskava še vedno ne pokaže CT-znakov akutne IMK. Ishemično penumbro določimo na podlagi barvnih map, na katerih je v področju penumbre prostornina krvi ohranjena ali blago zmanjšana in čas pretoka krvi v tem področju podaljšan. Za nastanek lažne penumbre poznamo več razlogov, ki neprepoznana lahko vodijo v nepotrebno zdravljenje bolnikov z intravensko trombolizo (4).

Prvi izmed razlogov za nastanek lažne penumbre je omejen pretok krvi v možganovino zaradi kalciniranih aterosklerotičnih sprememb na mestu razcepišča skupnih vratnih arterij. Hemodinamsko pomembne zožitve v področju notranjih vratnih arterij povzročajo znižan pretok krvi v možganovini in podaljšan čas pretoka krvi z ohranitvijo volumna krvi, ker se že vzpostavi kolateralni pretok preko velikih možganskih arterij. Nasprotno pri hemodinamsko pomembnih zožitvah v področju razcepišča skupne vratne arterije na CT-perfuziji vidimo zmanjšan volumen krvi v možganski hemisferi na strani zožitve, s podaljšanim časom pretoka krvi oz. tako imenovano lažno penumbro, ki ni posledica akutne IMK in je ne zdravimo z intravensko trombolizo. Pri postavitvi pravilne diagnoze nam pomaga nativni CT, ki pokaže kronične ishemične spremembe možganovine in CT-angiografija za dokaz

aterosklerotičnih naplastitev v področju razcepišča skupne vratne arterije (4, 5).

Drugi razlog za nastanek lažne penumbre na CT-preiskavi je reperfuzija v področje nepopolne akutne ali kronične IMK, ki značilno pokaže podaljšan čas pretoka krvi in ohranjen volumen krvi v že infarciranem možganskem tkivu. Za pojasnitev takšne lažne penumbre uporabimo nativni CT, ki pokaže CT-znake IMK v področju penumbre ali MR-difuzijo, ki v istem področju pokaže znake restrikcije difuzije. Ker gre za dokončno akutno IMK z lažno penumbro, je ne smemo zdraviti z intravensko trombolizo (1, 5).

Tretji razlog za nastanek lažne penumbre je odpoved avtoregulacije zaradi hipertenzivne encefalopatije, epileptičnih napadov, subarahnoidne krvavitve in hemiplegične migrene. Pri teh bolnikih, v nasprotni hemisferi, kot so simptomi, lahko vidimo znake zmanjšane perfuzije, kar nas lahko zavede. V bistvu gre za povečano perfuzijo v hemisferi, ki je prizadeta zaradi epileptičnega napada ali encefalopatije in je v hemisferi, ki nam daje vtis zmanjšane perfuzije, perfuzija normalna. Področja hiperperfuzije ponavadi ne spremljajo področja večje možganske arterije (slika 1). Takšno dilemo lahko radiolog reši tudi z natančnimi kliničnimi podatki (5).



Slika 1 a, b. CT-perfuzija pri bolniku po epileptičnem napadu v poiklični fazi pokaže zmanjšan pretok krvi (a) in podaljšan čas pretoka (b).

Pri bolnikih z lokalnim vazospazmom zaradi hipertenzivne encefalopatije ali manjše subarahnoidne krvavitve tudi opazujemo penumbro na CT-perfuziji, ki ni posledica akutne IMK, temveč lokalnega vazospazma oziroma motnje področne avtoregulacije. Dilemo nam pomaga rešiti nativni CT, na katerem vidimo kri v likvorskem področju girusnih brazd pri subarahnoidni krvavitvi (5, 6).

RADIOLOŠKI OPONAŠEVALCI MOŽGANSKE KAPI

Žilni vzroki

PRES in RCVS sta žilni obolenji, ki predstavljata kliničen in radiološki izziv.

PRES je akuten, nevrotoksičen sindrom, ki je posledica motnje v delovanju možganske avtoregulacije (1, 7). Bolniki imajo akutne nevrološke simptome, ki vključujejo glavobol, epileptične napade, motnje vida in nevrološke izpade. Vzroki za PRES so številni, med najpomembnejša spadajo eklampsija, sepsa, zdravljenje z imunosupresivi ali kemoterapijo, avtoimuna obolenja, ledvična odpoved in številna druga stanja. PRES je reverzibilno stanje z ugodnim kliničnim izhodom. Na MR- ali CT-preiskavi ima značilno porazdelitev vazogenega edema, in sicer obojestransko frontoparietalno, v zgornjih delih frontalnih režnjev ali v področju mejnih povirij velikih žil frontalno, parietalno in okcipitalno (7).

Na radioloških angiografskih preiskavah v eni tretjini primerov vidimo zožitve na distalnih delih arterij, ki so posledica vazokonstrikcije. Na CT- ali MR-perfuziji je v področjih vazogenega edema znižan pretok krvi. V približno 15–30 % lahko vazogeni edem preide v citotoksičnega, oziroma v ireverzibilne ishemične spremembe. Prisotnost citotoksičnega edema ali krvavitve predstavljata slabši klinični izhod za bolnika (1, 2)

RCVS predstavlja skupino različnih stanj, za katera je značilno reverzibilna vazokonstrikcija možganskih arterij. Možganske arterije so lahko prizadete na enem ali več mestih. Klinično se v 95 % primerov pokaže kot hud nenaden glavobol ali ponavljajoči se glavobol, včasih so pridruženi še drugi nevrološki znaki. Simptomi po navadi izzvenijo v 1–3 mesecih brez nevroloških posledic za skoraj 97 % bolnikov (8). Vzroki za RCVS so poškodba, povišan krvni tlak, nosečnost, poporodna stanja, vazoaktivna simpatikomimetična zdravila in droge (2, 8). CT- in MR-preiskava sta normalni pri 70 % primerov, lahko pa je v področju žilnega spazma vidna lokalna subarahnoidna krvavitev, vazogeni edem ali ishemična možganska kap v mejnih povirjih. Na radioloških angiografskih preiskavah so vidna področja zožitve in razširitev možganskih arterij srednjega in velikega premera hkrati v različnih povirjih (5, 8).

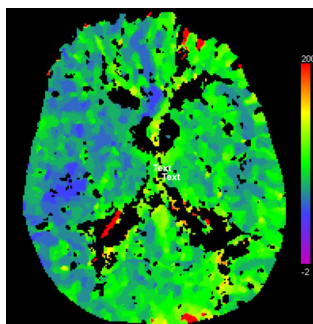
Tromboza venskih sinusov, ki v 75 % prizadene ženske, ima tako klinične kot radiološke znake, ki so podobni akutni IMK, zato predstavlja velik diagnostičen izziv. Radiološko se venske ishemične spremembe pokažejo kot vazogeni edem, ki ne spremlja povirja velikih arterij (9). Pogosto je vazogenemu edemu pridružen še citotoksičen, kar na difuzijskih MR-sekvencah vidimo kot mešan signal in so zato le-te nezanesljive. Vazogenemu edemu je lahko pridružena še krvavitev, ki je ponavadi manjša in je morda na CT ne vidimo, je pa odlično vidna na SWI (*angl.* susceptibility weighted) sekvenci MR-preiskave (10). S SWI sekvenco odlično prikažemo tudi tromb v venskem sinusu. Ob vseh opisanih radioloških znakih in kliničnem sumu na trombozo venskih sinusov moramo

narediti CT- ali MR-venografijo s kontrastnim sredstvom za prikaz mesta zapore venskega sinusa. Včasih se venska tromboza pokaže tudi kot SAK na mestu zapore vene ali sinusa (2).

Nežilni vzroki

Med nežilnimi obolenji so najpogostejši oponaševalci akutne IMK epileptični napadi, migrene in metabolna stanja.

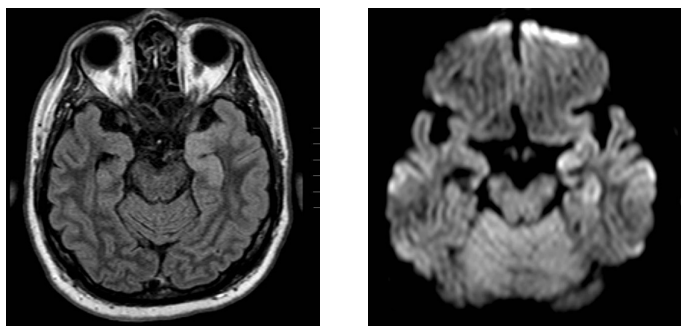
Epileptični napadi, postiktična stanja, nekonvulzivni epileptični napadi, prvi epileptični napad, epileptični napad v prvih urah po akutni IMK in epileptični napadi pri bolnikih s kroničnimi ishemičnimi spremembami možganovine predstavljajo diagnostičen problem tako za radiologa kot nevrologa (1). Nevrološki izpadi v postiktični fazi lahko trajajo do 48 ur in takrat je radiološka diagnostika odločilna za razlikovanje postiktičnega stanja od akutne IMK. V iktični fazi na perfuzijskih mapah lahko vidimo hitrejši čas pretoka krvi s povečanim ali normalnim volumnom krvi, kar nikoli ne vidimo pri akutni IMK. Težje je v postiktični fazi, kjer se v prizadetem delu možganov lahko pojavi hipoperfuzija. Značilen je podaljšan čas pretoka krvi v večjem delu prizadete možganske hemisfere, ki ne sledi povirju večje možganske arterije (slika 2), medtem ko je volumen krvi ohranjen (11, 2). Na MR-preiskavi lahko pri bolnikih med in po epileptičnem napadu vidimo prehodne spremembe možganovine, ki so povezane z epileptičnim žariščem, pogosto tudi talamusom na isti strani. Spremembe so po navadi v možganski skorji in imajo na T2 in FLAIR-sekvenci hiperintenziven signal s citotoksičnim edemom na difuzijskih sekvencah, kar lahko vidimo tudi pri akutni IMK (2). Radiološko dilemo razrešimo z MR-perfuzijo, kjer je viden povečan volumen krvi, kar nikoli ne vidimo pri akutni IMK. Ko nastopi postiktična faza, izgine citotoksičen edem in se pojavi hipoperfuzija z ohranjenim volumnom krvi, kar spet ni značilno za akutno IMK. Po aplikaciji kontrastnega sredstva pride do giriformnega obarvanja, podobno kot pri akutni IMK, le da je pri epileptičnih napadih obarvanje veliko bolj zgodaj (1, 2).



Slika 2. CT-perfuzija pri bolniku v iktični fazi po epileptičnem napadu pokaže hiperperfuzijo oziroma skrajšan čas pretoka krvi v področju desne možganske hemisfere.

Migrena predstavlja skoraj 10 % vseh oponaševalcev akutne IMK, predvsem pri mladih bolnikih. Hemiplegična migrena in migrena z avro se klinično lahko pokažeta s fokalnimi nevrološkimi izpadi, ki so po navadi reverzibilni (12). Na MR-preiskavi posledice migrene oz. glavobola vidimo kot reverzibilen citotoksičen edem v področju možganske skorje, ki ima značilno restrikcijo difuzije na difuzijskih MR-sekvencah (13, 14). Na perfuziji je v istih področjih viden povečan volumen krvi, s čimer razlikujemo te spremembe od akutne IMK. V času avre so na SWI-sekvenci v področju prizadete možganske hemisfere razširjene kortikalne vene zaradi povečane ekstrakcije kisika. Povečana ekstrakcija kisika je posledica vazokonstrikcije, kar ima za posledico znižan pretok krvi in podaljšan čas pretoka krvi na perfuzijskih mapah. V redkih primerih, predvsem pri mladih bolnikih, pride do tako imenovanih migrenskih ishemičnih možganskih kapi, v katerih citotoksičen edem vztraja in zniža se tudi volumen krvi na perfuzijskih sekvencah (14).

Hipoglikemija se klinično pokaže z epileptičnimi napadi, simptomi avtonomnega živčevja in motnjami zavesti. Pri manj kot 5 % bolnikov so prisotni še nevrološki izpadi, kot so motnje vida in hemipareza (15). Radiološko jo težko ločimo od akutne IMK, ker pri obeh stanjih vidimo citotoksičen edem in restrikcijo difuzije na MR-preiskavi. Pomaga nam značilna obojestranska razporeditev sprememb parietookcipitalno. Ostala prizadeta področja so še bazalna jedra, talamus, hipokampus in amigdalna (2).

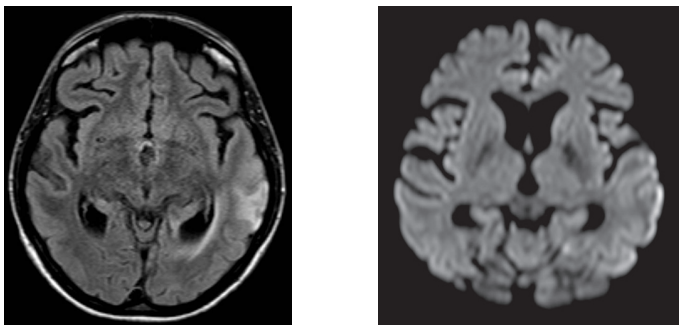


Slika 3 a, b. MR-preiskava pri bolniku s HSV encefalitisom na FLAIR-sekvenci (a) pokaže zvišan signal kortikalno levo temporalno kortikalno, v istem področju je tudi restrikcija difuzije (b), ki je manj izražena kot pri akutni ishemični možganski kapi.

Herpes simplex encephalitis je najpogostejši vzrok sporadičnega fulminantnega nekrotizantnega virusnega encefalitisa (2). Na MR-preiskavi zajema limbični sistem, medialni del skorje temporalnega režnja, skorjo insule in spodnji, lateralni del frontalnih režnjev. Videz na CT- ali MR-preiskavi je podoben akutni IMK v povirju srednje možganske arterije, zato ju težko razločimo, kadar je bolezen enostranska. Poleg kliničnih podatkov nam pomaga tudi neprizadetost bazalnih jeder. Na MR-preiskavi je prisoten citotoksičen edem z restrikcijo difuzije, giriformno obarvanje po kontrastnem sredstvu in mikrokravitve na SWI sekvenci, torej vse, kar lahko vidimo tudi pri akutni IMK (slika 3). Na perfuzijskih

sekvencah v zgodnji fazi vidimo povišano perfuzijo, tako pretok kot volumen krvi, kar nam omogoča razlikovanje od akutne IMK (1, 2).

Mitohondrijska encefalopatija z laktatno acidozo in ishemično možgansko kapjo (MELAS) predstavlja oponaševalce možganske kapi predvsem pri mladih odraslih in otrocih (1). Na CT- ali MR-preiskavi so prizadeta bazalna jedra in skorja parietokocipitalno. Prisoten je edem skorje, ki sega tudi v subkortikalno belo možganovino z neprepričljivo restrikcijo difuzije na difuzijskih sekvencah (16) (slika 4). Po kontrastnem sredstvu je prisotno giriformno obarvanje, podobno kot pri akutni IMK. Na perfuziji je v akutnem zagonu bolezn povečan pretok krvi, s čimer MELAS ločimo od akutne IMK (16, 17).



Slika 4 a, b. MR-preiskava pri bolniku z MELAS-sindromom na FLAIR-sekvenci (a) pokaže zvišan signal levo temporoparietalno v področju možganske skorje in bele možganovine pod skorjo. V istem področju je na difuzijskih sekvencah (b) vidna delna restrikcija difuzije, ki je manj izražena kot pri akutni IMK.

SKLEPNE MISLI

Oponaševalci možganske kapi predstavljajo tako kliničen kot radiološki izziv. Skoraj 1/3 bolnikov, ki pridejo v urgentno ambulantno pod napotno diagnozo akutne IMK, ima diagnozo enega izmed oponaševalcev. Z radiološkimi preiskavami, predvsem CT-perfuzijo in MR-preiskavo, jih lahko prepoznamo.

LITERATURA

1. Viela P. Acute stroke differential diagnosis: stroke mimics. *Journal of Radiology*. 2017; 96: 133–144.
2. Gilles A, Ferrier M, Patasoura S, et al. Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2018; 9: 815–831
3. Huff JS. Stroke differential diagnosis – mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am*. 2002; 20: 1–16.
4. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol*. 2002; 51: 417–32.

5. Best AC, Acosta NR, Fraser JE. Recognizing false ischemic penumbras in CT brain perfusion studies. *RadioGraphics*. 2012; 32: 1179–96.
6. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, et al. Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. *Stroke*. 2006; 37: 1771–77.
7. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions, *Lancet Neurol*. 2015; 14: 914–25.
8. Chen P, Fuh JL, Wang SJ, et al. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol*. 2009; 156–61.
9. Star M, Flaster M. Advances and controversies in the management of cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin*. 2013; 31: 765–83.
10. Mullins ME, Grant PE, Wang B, et al. Parenchymal abnormalities associated with cerebral venous sinus thrombosis: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25: 1666–75.
11. Mathews MS, Smith WS, Wintermark M, et al. Local cortical hypoperfusion imaged with CT perfusion during postictal Todd's paresis, *Neuroradiology*. 2008; 50: 397–401.
12. Floery D, Vosko MR, Fellner FA, et al. Acute-onset migrainous aura mimicking acute stroke: MR perfusion imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33: 1546–52.
13. Shimoda Y, Kudo K, Kuroda S, et al. Susceptibility-weighted imaging and magnetic resonance angiography during migraine attack: a case report. *Magn Reson Med Sci*. 2011; 10: 49–52.
14. Karaarslan E, Ulus S, Kürtüncü M. Susceptibility-weighted imaging in migraine with aura. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32: E5–E7.
15. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 709–28.
16. Stoquart-Elsankari S, Lehmann P, Périn B, et al. MRI and diffusion-weighted imaging followup of a stroke-like event in a patient with MELAS. *J Neurol*. 2008; 255: 1593–95.
17. Whitehead MT, Wien M, Lee B, et al. Cortical venous disease severity in MELAS syndrome correlates with brain lesion development. *Neuroradiology*. 2017; 59: 813–18.

SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV V MREŽI TELEKAP

SUBARACHNOID HAEMORRHAGE IN THE TELEKAP NETWORK

Viktor Švigelj, Igor J. Kocjančič

POVZETEK

Možganskožilne bolezni, vključno s subarahnoidno krvavitvijo, ostajajo velik javnozdravstveni problem po vsem svetu. Skupna prizadevanja, kjer je uporabljena na dokazih utemeljena praksa obravnave takšnih bolnikov, so namenjena izboljšanju sekundarne preventive kot tudi izboljšanju rezultatov zdravljenja. Pri določanju strategije obravnave razpočene znotrajlobanjske anevrizme v smislu časovne obravnave izključitve anevrizme iz obtoka s kirurškim nameščanjem sponke ali endovaskularno izključitvijo anevrizme iz obtoka ostaja nekoliko sporen in se razlikuje glede na posamezne ustanove. Ponovna krvavitev zaradi ponovnega razpoka je namreč pomemben vzrok dodatne oviranosti in smrtnosti pri bolnikih, ki preživijo sicer začetne učinke razpoka anevrizme. Pojavi se lahko kadarkoli po začetni krvavitvi, tudi pri bolnikih z dobro ali začetno slabo klinično sliko. Pojavnost ponovnega razpoka je najvišja v prvih 24 urah po primarni krvavitvi in se poveča z resnostjo klinične slike. Vendar prava oseba na pravem mestu in ob pravem času ni vedno na razpolago. Zato telemedicina lahko ponudi možnost tako avdio kot vizualnega dostopa, ki omogoči ustreznemu kliniku ustrezno obravnavo bolnika. Napredek na področju informacijske in komunikacijske tehnologije in na področju video-video komunikacije je v zadnjih letih povzročil porast telemedicinske uporabnosti. Telemedicina je zelo primerna za razširitev dosega specialističnih storitev in preprečevanje zamud pri zdravljenju v akutnih oz. nujnih primerih, kar lahko vpliva na klinični izid zdravljenja. Eksponentna rast raziskav in razvoja telemedicine je namreč privedla do izboljšanja kliničnih rezultatov pri nujni medicinski oskrbi. V Sloveniji se je nedavno uvedla uporaba telemedicine, poimenovana TeleKap, ki dokazuje svojo znanstveno in ekonomsko prednost, kljub temu da se bori proti težavam s povračilom stroškov, licenciranju zdravnikov ali njihovimi pooblastili, vendar z dobro tehnološko razpoložljivostjo za center in partnerske bolnišnice.

Ključne besede: oddaljena konzultacija, razpok anevrizme, sponatna subarahnoidna krvavitev, TeleKap, telemedicina.

SUMMARY

Cerebrovascular diseases, including subarachnoid haemorrhages, remain a major public health problem throughout the world. There has been a concerted effort to apply evidence-based practices to care in such patients, in order to improve secondary prevention as well as outcomes. When determining the management strategy for a ruptured intracranial aneurysm, the timing



of the aneurysm obliteration by surgical clip placement, or endovascular coiling, remains somewhat controversial and varies according to individual institutions. Aneurysmal rebleeding is a significant cause of morbidity and death in patients who survive the initial effects of the aneurysmal rupture. It can occur any time after the initial haemorrhage, in patients with good and poor clinical grades, in which the incidence is highest within 24 hours of the primary haemorrhage and increases with the severity of the clinical grade. However, the right person in the right place and at the right time is not always possible. Therefore, telemedicine could offer the potential to give audio and visual access to the appropriate clinician for patients. Advances in information and communication technology in the area of video-to-video communications have led to a growth in telemedicine applications in recent years. Telemedicine is well suited to extending the reach of specialist services and preventing delays in acute emergencies treatment that may affect the clinical outcome. The exponential growth in research and development in telemedicine has led to improvements in clinical outcomes in emergency medical care. In Slovenia, the implementation of telemedicine, called TeleKap, was introduced recently and has proved its scientific and economic advantages, despite struggling against reimbursement problems, physician licensure or credentialing. It has proven to provide good technological support for the centre and the partner hospitals.

Key words: aneurysm rupture, remote consultation, spontaneous subarachnoid haemorrhage, telemedicine, TeleKap.

UVOD

Akutna možganska kap je po vsem svetu najpogostnejša akutna nevrološka bolezen in pomeni nenaden nastanek nevroloških simptomov in znakov zaradi ishemije ali krvavitve v osrednje živčevje. Delež spontane subarahnoidne krvavitve (SAK) znaša od 5 do 15 % vseh oblik možganske kapi. Nastopi zaradi razpoka anevrizme ali druge žilne spremembe (npr. arteriovenske malformacije), pri nekaterih pa izvora ne moremo ugotoviti (v nizkem odstotku je vzrok razpok vene). Včasih je na mestu razpoka anevrizme lahko tudi razsežna krvavitev, ki razriva možganovino in spominja na znotrajmožgansko krvavitev ali pa je krvavitev tudi v ventrikularnem sistemu (hematocefalus), ki lahko hitro povzroči obstruktivni hidrocefalus.

Najpogostejša je v starosti 50 do 60 let, pojavnost je večja pri bolnicah. Umrljivost je visoka, med preživelimi pa jih ima posledično kar 50 % motorične ali kognitivne ali obojne izpade. To pa pomeni, da je to življenjsko ogrožajoče stanje, ki zahteva takojšnje ukrepe, še posebno pri bolnikih, kjer je SAK posledica razpoka anevrizme in je tveganje za njen ponovni razpok veliko (3–4 % v prvih 24 urah in 1–2 % vsak dan v prvem mesecu) (1). Ponoven razpok anevrizme je povezan s smrtnostjo, ki je ocenjena na 70 %, zato je

izključitev anevrizme iz obtoka edino učinkovito zdravljenje (t. i. sekundarna preventiva), ki lahko to prepreči (2–4).

Pri določanju strategije obravnave SAK in oskrbe razpočene znotrajlobanjske anevrizme je pomemben časovni dejavnik in izbira načina izključitve anevrizme iz obtoka (mikrokirurško ali endovaskularno). Ker je to v akutnem obdobju najpomembnejše, bomo v prispevku obravnavali način in najprimernejši časovni okvir oskrbe anevrizme, ki je povzročila SAK. V prispevku bomo prikazali tudi pomembno vlogo telemedicine (TeleKap) v obravnavi teh bolnikov v Sloveniji in kot reprezentativen primer prikazali obravnavo bolnikov s SAK v letu 2018 in 2019 v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani (UKCLJ).

INVAZIVNI DIAGNOSTIČNI POSTOPKI IN NAČINI ZDRAVLJENJA RAZPOČENE ANEVRIZME

Razpočeno anevrizmo zdravimo z mikrokirurško namestitvijo posebne sponke ali z znotrajžilnim interventnim nevroradiološkim zdravljenjem z namestitvijo spiral ali preusmerjevalcem pretoka mimo anevrizme. Način izbire zdravljenja v svetu je odvisen od izkušenosti posameznih ekip, obravnava pa je timska. Timsko obravnava bolnike z akutno spontano SAK tudi pri nas poseben ad hoc sklican konzilij, ki odloči najoptimalnejši način izključitve anevrizme iz obtoka. Ob tem je čas obravnave, izkušnost in razpoložljivost kirurške ali interventne nevroradiološke skupine strokovnjakov tudi pomemben dejavnik, saj je ponovna krvavitev zaradi ponovnega razpoka anevrizme pomemben vzrok za posledično večjo oviranost in smrtnost pri preživelih po prvih učinkih zaradi SAK. Prav zaradi slednjega se je splošno razmišljanje o optimalnem času izključitve anevrizme iz obtoka premaknilo iz določenega odloženega časa po nastopu SAK (> 7 dni) na zgodnejše obdobje (< 3 dni), kar temelji na rezultatih več študij (5, 6). Tako večina institucij, prav tako v Sloveniji (dva centra, UKCLJ in Univerzitetni klinični center v Mariboru), želi zdraviti bolnike s SAK in razpočeno anevrizmo v prvih 24–72 urah. V UKCLJ sta tako nevrokirurška kot interventna nevroradiološka skupina strokovnjakov na razpolago 24 ur dnevno. V zahodnem svetu, ki sicer razpolaga z razpoložlivejšimi finančnimi sredstvi in manj pomanjkanja ustrezno izobraženih in izkušenih strokovnjakov, pa priporočajo izvedbo takega zdravljenja v standardnih operativnih urah, ko so pogoji za delo t. i. nevrovaskularnih skupin optimizirani (tj. v času, ko so člani skupine na voljo in niso utrujeni) (7).

Ker je pogostost ponovnega razpoka anevrizme največja v prvih 24 urah po SAK, so pred kratkim uvedli t. i. zelo zgodnje zdravljenje razpočene anevrizme (v prvih 24 urah), kar je sprejeti način zdravljenja v mnogih velikih centrih v svetu ter tudi v UKCLJ, in sicer ne glede na klinično sliko po krvavitvi, ocenjeno z lestvico Svetovnega združenja nevroloških kirurgov (SZNK) (angl. WFNS – World Federation of Neurological Surgeon Scale) (8).

Rezultati nekaterih mednarodnih študij časovnega obdobja mikrokirurške oskrbe razpočene anevrizme so pokazali, da je ponoven razpok anevrizme nastopil pri 5,7 % bolnikov s SAK v skupini, ki je bila kirurško zdravljena zgodaj (< 3 dni po SAK) (6, 9, 10), pojavnost v prvih 24 urah po SAK pa je bila 4,1 %. Ta pojavnost je primerljiva s podatki kasnejše študije, ki je objavljena leta 2015 (6,4 % oz. 4,0 % v prvih 24 urah po SAK), večina bolnikov v tej študiji pa je imela ugodno oceno kliničnega stanja ob nastopu SAK, ocenjeno po lestvici SZNK (84 %) (11). To pa pomeni, da je sprememba iz zgodnjega v nujno zdravljenje doseglo približno 5 % absolutno zmanjšanje tveganja ponovnega razpoka anevrizme v znotrajbolnišničnem obdobju po nastopu SAK, od tega v prvih 24 urah za 2 % (11). Čeprav se pojavnost ponovnega razpoka poveča z resnostjo klinične slike SAK (slabša ocena po lestvici SZNK) (12–14), pa je pri bolnikih z dobro oceno po lestvici SZNK ponovna krvavitev vseeno bolj problematična in potek lahko težavnejši (11).

Naslednje vprašanje, ki so si ga zastavili raziskovalci, pa je tudi, kdaj narediti invazivno nevroradiološko preiskavo, kot je možganska digitalna subtraksijska večžilna angiografija (DSA). V študiji Kusumi in sod. (15), na sicer majhnem vzorcu, so raziskovalci poročali o 23,9 % pogostosti ponovnega razpoka anevrizme med angiografijo, če so jo opravili v prvih 3 urah po SAK, podobno je omenjeno tudi v drugi študiji (11). Izkušena ekipa, ki opravi DSA previdno, z izogibanjem agresivnega vbrizgavanja kontrastnega sredstva ob tudi skrbi za uravnotežen in nizek krvni tlak, ima takih zapletov bistveno manj (11, 15). Kljub uporabi strategije nujnega zdravljenja pa tveganje za ponoven razpok anevrizme vseeno ni tako znižano, kot bi pričakovali, zato načrtovalci strategije svetujejo napredno zdravljenje v smislu t. i. hibridnih operacijskih dvoran, ki imajo integrirano možnost angiografske preiskave, s čimer bi se skrajšal čas dokončne obravnave razpočene anevrizme.

Raziskovalci so v študijah tudi raziskovali uporabo antifibrinolitičnih zdravil (npr. eta amino kaproično kislino (EAKA)), ki bi morda zmanjšala tveganje za ponavljajoče se krvavitve oz. razpok anevrizme. Ugotovili so, da kratkotrajno zdravljenje (< 3 dni) z EAKA zmanjša tveganje za ponovno krvavitev pri bolnikih, ki so bili sicer v skupini, ki so mikrokirurško imeli zgodaj anevrizmo izključeno iz obtoka, ob tem pa ni bilo povečane pojavnosti simptomatskega vazospazma in hidrocefalusa v primerjavi z bolniki, ki so tako terapijo prejemali dalj časa (16, 17). Vendar pa natančna vloga take terapije v zelo zgodnjem obdobju (znotraj prvih nekaj ur po SAK) ostaja nejasna. Tudi po uporabi EAKA pri taki skupini bolnikov s SAK so poročali o primerih ponovnega razpoka anevrizme v celo istem dnevu, kot je nastopila primarna krvavitev, če anevrizma ni bila izključena iz obtoka tega dne (17). Previdnost je potrebna tudi med indukcijo splošne anestezije, saj lahko, sicer v redkih primerih, nastopi ponoven razpok anevrizme.

Zgodnje zdravljenje razpočene anevrizme je tako povezano z zmanjšanimi možnostmi ponovnega razpoka in s tem zmanjšanim oviranosti ali umrljivosti, hkrati pa omogoča bolj agresivno obvladovanje možnih zapletov, kot je

npr. edem možganov, vazospazem možganskih žil in posledično zapoznelo možgansko ishemijo in infarkt. Številne nedavne študije so ovrednotile izkušnje z zdravljenjem anevrizme na nacionalni ravni in opisale dejavnike, ki so povzročili zamude pri postopkih in posledične zaplete (18–20). Čeprav so nekatere študije pokazale, da je kirurško zdravljenje povezano z zakasnitvijo obravnave razpočene anevrizme v primerjavi z interventnim posegom z znotrajžilno izključitvijo anevrizme, pa posledični opisani zapleti, povezani s temi zamudami, vseeno niso bili ugotovljeni (21–24). Dejavniki, ki so povezani s tem, so lahko posledica zakasnitve predstavitve bolnika, zakasnen dostop do zdravljenja ustrezne nevrovaskularne ekipe in tudi bolnikovo stanje ali primernost za poseg (zakasnitev v kirurški skupini predvsem pri starejši populaciji bolnikov in ne-terciarni status bolnišnice). Pokazalo pa se je, da so zamude pri bolnikih, starejših od 65 let, pogosto povezane s hujšo obliko SAK, ocenjeno po SZNK, ki pa jo spremljajo tudi sočasna druga bolezenska stanja, ki zahtevajo dodatne ukrepe zdravljenja (25). Ob tem se je endovaskularni način zdravljenja izkazal za varen postopek tudi pri takih bolnikih, ker je poseg vseeno manj invaziven (23–28). Poleg tega pa je v zadnjem času v svetu število in razpoložljivost ustrezno izobraženih interventnih nevroradioloških ekip vse večja, izboljšuje pa se tudi tehnologija in naprave in je zato tudi manj mikrokirurških operacij pri bolnikih s spontano SAK zaradi razpoka anevrizme (29–31). Izkazalo se je tudi, da je endovaskularni način zdravljenja pri bolnikih z razpokom anevrizme, ki pozno pridejo (npr. po 4. dnevu po razpoku) primernejši in ni potrebno odložiti posega, kot bi ga sicer, če bi bila na razpolago samo mikrokirurška metoda. Čeprav je večja pojavnost vazospazma v tem obdobju, pa ni bilo dokazano, da je izhod zdravljenja pomembno slabši (npr. ni bilo večje smrtnosti ali večje oviranosti). Eden od razlogov je tudi ta, da če je bil vazospazem dokazan med samim posegom, je bilo možno tudi pri tem invazivno ukrepati v času postopka vibanja anevrizme. Slabši izhod zdravljenja je bil v bistvu zgolj posledica nastopne klinične slike, slabša ocena po lestvici SZNK in visoka starost bolnika (32). Nadaljnje razmišljanje o načinu izbire izključitve razpočene anevrizme iz obtoka presega okvir tega prispevka, vendar pa je pomembno nadaljevanje razmišljanja o času oskrbe in vlogi predstavitve bolnika v terciarno ustanovo, pri tem pa tudi vloga telemedicine.

VLOGA TELEMEDICINE PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV S SUBARAHNOIDNO KRVAVITVIJO

V sedanjem času pomanjkanja ustrezno strokovno usposobljenih ekip zaradi pomanjkanja kadra pomeni, da prava oseba na pravem mestu in ob pravem času ni vedno mogoča. Telemedicina in njen napredek, še posebno v zadnjem času, pri tem ponuja potencial za avdio in vizualni dostop ustrezne ekipe do posameznega, npr. akutno obolelega ali poškodovanega bolnika. Da so ti napredki pravilno vključeni v zagotavljanje zdravstvenega varstva, je potreben regulativni okvir, ustrezna klinična pot, kar je v Sloveniji tudi zelo dobro razvito (33). To je še posebej pomemben projekt, ki zagotavlja enakost oskrbe ne glede na geografsko območje bivanja bolnika, ki utrpi nevrološko bolezen.

Tik pred prelomom stoletja sta Levine in Gorman (34) predlagala uvedbo telemedicinskih dosežkov za oceno in obvladovanje akutne možganske kapi, ki sta jo poimenovali „telestroke“. Od takrat tudi drugi znanstveni dokazi podpirajo njeno širše vključevanje v proces zdravljenja bolnikov z možganskožilnimi boleznimi. Izkazalo se je namreč, da se je povečalo pravilno odločanje o implementaciji trombolitičnega zdravljenja v primerjavi s svetovanjem samo po telefonu (35–37), proces pa se je izkazal tudi kot stroškovno učinkovit (38–40), še zlasti pa kot zelo primerna klinična medicinska veda za razširitev dosega specialistične storitve, tako v predbolnišnični oskrbi akutnih nujnih stanj, pri katerih lahko pride do zamud pri zdravljenju, kot tudi vplivu na klinični izid zdravljenja (41, 42). Večina študij je bila sicer usmerjena na zdravljenje možganske kapi, so pa nakazovale na splošno uporabnost telemedicine na nujno medicinsko oskrbo katerikoli stanj, tudi z izboljšanjem predbolnišnične diagnoze in s tem na vpliv na klinični izid zdravljenja (43). Stanje telemedicinske oskrbe je dozorelo za široko uporabo v tudi neakutnih stanjih. Prav tako pa ob pomanjkanju npr. visoko izobraženega zdravniškega kadra na področju nevrointenzivne subspecialne oskrbe kritično bolnih bolnikov, ustrezno usposobljene medicinske sestre ob pomoči telemedicine in robotov izvajajo določene klinične ocene (npr. ocena zenic, motnje zavesti, osnovni klinični nevrološki pregled, itd.) in s tem nato lahko visoko subspecialno izobražen zdravnik poda pravočasno in strokovno ustrezno navodilo (44–47), čeprav pa so potrebne tudi še nadaljnje izboljšave (48, 49).

Uporaba telemedicine je tudi vključena v že marsikatero smernico obravnave bolnikov z možganskožilno patologijo, v katerih so natančno navedeni dokazi za njeno uporabo (50, 51) pri bolnikih z ishemično možgansko kapjo. Študije so tudi pokazale, kako lahko učinkovito vključimo telemedicinsko obravnavo v rutinsko prakso tudi na predbolnišnični ravni (52–56). Tako je ta tehnologija postala temelj akutne obravnave možganske kapi (tromboliza, urgentna trombektomija, intenzivno zdravljenje) in kot ugotavljajo tudi nekateri avtorji iz Slovenije, tudi na področju npr. nevrokirurgije, čeprav iz prispevka pogrešamo opis implementacije telemedicinske oskrbe v Sloveniji, ki jo je prinesla TeleKap, in je bila tudi osnova za njihov prispevek in razglabljanje o nadaljnji uporabi mreže za njihovo strokovno delo z bolniki (57). Poleg kliničnih prednosti pri zdravljenju akutnih stanj in razširitvi področja nevrointervencijske terapije pa telemedicina nudi tudi možnost raziskav na področju obravnave, in sicer prav zaradi povečanja dostopnosti bolnikov do zdravljenja in možnosti potencialnih izboljšav, ki jih nudi sodelovanje v raziskovalnih študijah (58, 59).

Kljub nekaterim podatkom (60), ki trdijo, da je diagnostična natančnost in rutinska uporaba protokolov telemedicine v primerih, ko ne gre za patologijo s področja ishemične možganske kapi, zato take izkušnje ni mogoče rutinsko prenesti na uporabo telemedicine pri drugih nevroloških stanjih, pa so študije pokazale tudi njeno korist. Tudi na področju obravnave ishemične možganske kapi je potrjeno, da je kljub zamudi pri npr. premeščanju v terciarno ustanovo v primerjavi z obravnavo bolnikov, ki v to ustanovo pridejo neposredno, rezultat

zdravljenja, kljub zamudi, povsem primerljiv, predvsem na račun točnosti diagnoze (61).

TELEKAP IN OBRAVNAVA BOLNIKOV S SUBRAHNOIDNO KRVAVITVIJO V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU V LJUBLJANI

Številne študije, večinoma iz Severne Amerike in Evrope, so tako pokazale izvedljivost uporabe posvetovanja na telemedicinski način in zagotovile uporabnost metode pri obravnavi bolnikov z možganskožilno patologijo, predvsem bolnikov z ishemično možgansko kapjo, kot najbolj preučevanem modelu (51–59, 61). Tako se je dostopnost za ustrezno in hitro zdravljenje povečala. V nadaljevanju bomo na kratko prikazali uporabo mreže TeleKap v Sloveniji pri bolnikih, ki so utrpeli SAK. Uporabili smo nekatere demografske podatke, ki jih nudi mreža in se uporabljajo za poročanje naročniku, Ministrstvu za zdravje. Poznano je tudi, da je statistično trend obravnave naraščajoč, je pa precej suhoparen, ker ne zajema podatkov o uspešnosti opravljenega dela, zato je letna konferenca, ki ji je namenjen ta prispevek in je del stalnega postdiplomskega izobraževanja zdravnikov in zdravstvenih delavcev, izjemna prilika za prikaz uspešnosti obravnave. Za primerjavo smo uporabili podatke iz bolnišničnega informacijskega sistema UKCLJ Hipokrat, koliko bolnikov s spontano SAK je bilo s strani predbolnišničnih ustanov napoteno direktno na obravnavo v UKCLJ. Natančnejša analiza, ki bi jasneje opredelila kakovost obravnave, pa brez mnenja Republiške komisije za medicinsko etiko po trenutno predlaganih merilih za retrospektivno neoperativno analizo poročanja ni možna (visoka cena za avtorja in pomanjkanje sredstev ustanove v te namene). Register s kazalnikom kakovosti na področju obravnave ishemične možganske kapi (t. i. SITS-register, ki je v uporabi od leta 2003), in ki v zadnjem času nudi tudi možnost vnosa podatkov o bolnikih s spontano SAK, obstaja na nivoju države in mednarodno, vendar pa podatki o obravnavi bolnikov s SAK vanj niso vneseni. Na koncu prispevka predstavljamo tudi nekaj primerov bolnikov, ki so bili obravnavani v UKCLJ v tem obdobju, da lahko bralec razume, kako pomembna je hitra obravnavna in si predstavlja, za kakšno možganskožilno patologijo oboli bolnik in kakšno možnost obravnave lahko nudimo.

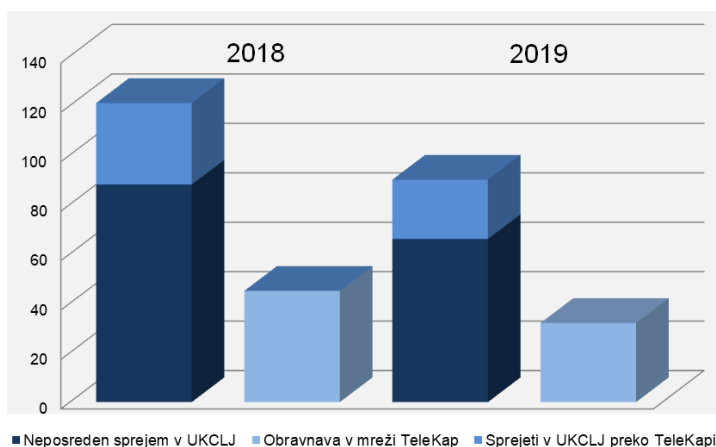
Primerjali smo obravnavo bolnikov s spontano SAK od 1. 1. 2018 do 20. 10. 2019, ki so bili sprejeti v UKCLJ in tiste, ki so bili obravnavani v mreži TeleKap. Uporabili smo iskalnik diagnoz po mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10-AM, verzija 6) (63), in sicer za področje cerebrovaskularnih bolezni pod šifro I60.0 do I60.9 oz. v mreži TeleKap po prvi diagnozi po obravnavi – subarahnoidna krvavitev. Leta 2018 je bilo v mreži TeleKap tako obravnavanih 45 bolnikov, starih povprečno $58,4 \pm 11,7$ let (36–87 let), od katerih jih je nato sprejetih v UKCLJ 33 (27,3 %), pri 12 pa je bila ali klinična slika peritrunkalne, neanevrizmatске, blage spontane SAK, kjer dodatna diagnostika ali zdravljenje v terciarni ustanovi ni bilo indicirano ali pa je bila klinična slika razsežne spontane SAK z znaki že praktično apnoične neodzivne kome in premestitev ravno tako ni bila indicirana. Ti bolniki so ostali v dokončni obravnavi v t. i.

partnerski bolnišnici v sistemu TeleKap, ki je za konzultacijo zaprosila. V letu 2019 je tako s strani partnerske bolnišnice za konzultacijo zaprošeno pri 32 bolnikih, starih povprečno $59,5 \pm 16,3$ let (27–88 let) in 24 jih je nato sprejetih v UKCLJ (26,7 %), 9 pa jih je ostalo iz že opisanih razlogov v partnerskih bolnišnicah. Rezultati števila obravnav v sistemu TeleKap in UKCLJ so prikazani v tabeli 1 in grafično na sliki 1.

Tabela 1. Število obravnav bolnikov s spontano SAK v sistemu TeleKap in Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani.

	UKCLJ (N)	Povprečna starost (leta $\pm$ SD)	Spol (%, ženske)	TeleKap (N)	Povprečna starost (leta $\pm$ SD)	Spol (%, ženske)
2018	121	$58,7 \pm 14,0$	49,6	45	$58,4 \pm 11,7$	62,2
2019	90	$57,8 \pm 15,7$	55,6	32	$59,5 \pm 16,3$	56,3

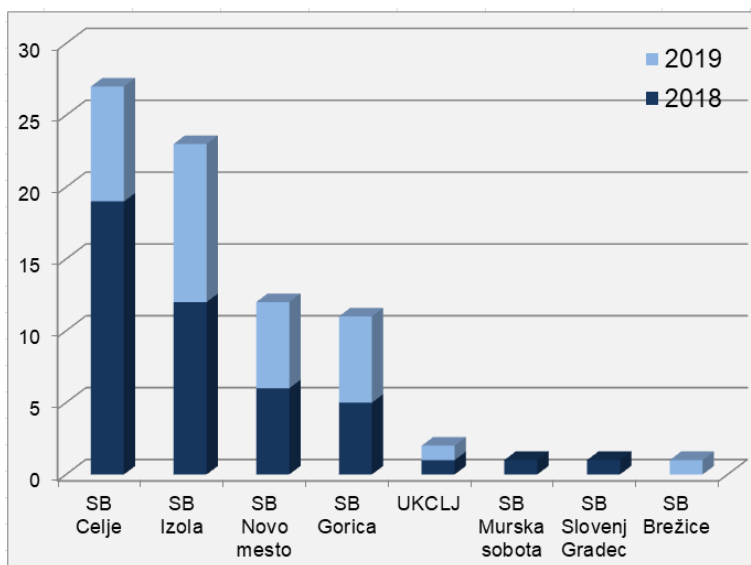
UKCLJ – Univerzitetni klinični center Ljubljana; N – število; SD – standardna deviacija



Slika 1. Obravnava bolnikov s subarahnoidno krvavitvijo v letih 2018 in 2019.

UKCLJ – Univerzitetni klinični center Ljubljana

Največ konzultacij za bolnike s spontano SAK je v mreži TeleKap opravljenih iz splošnih bolnišnic Celje ter Izola, manj iz drugih bolnišnic (slika 2).

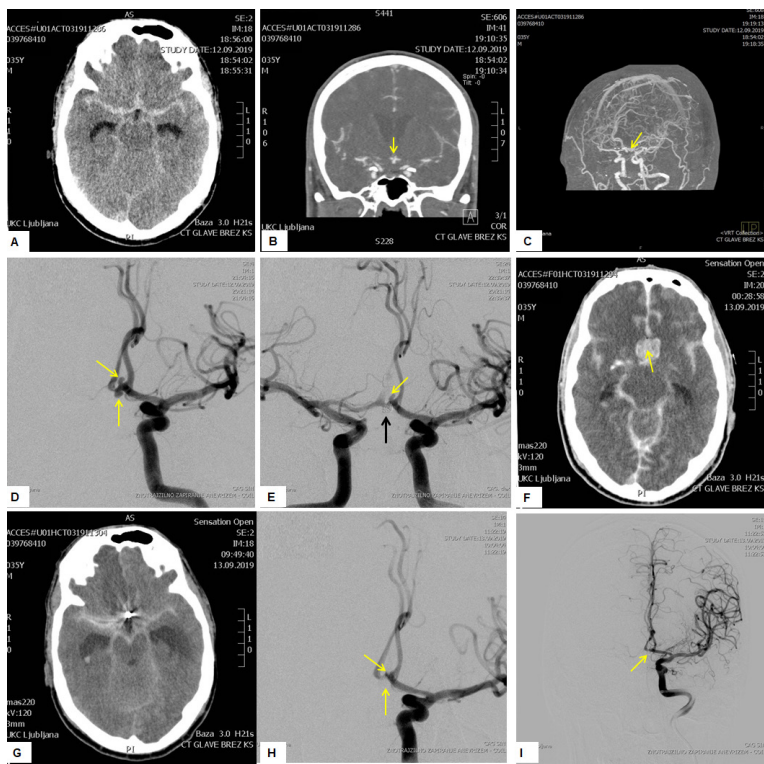


Slika 2. Obravnava bolnikov s subarahnoidno krvavitvijo v mreži TeleKap glede na partnersko bolnišnico.

UKCLJ – Univerzitetni klinični center Ljubljana; SB – splošna bolnišnica

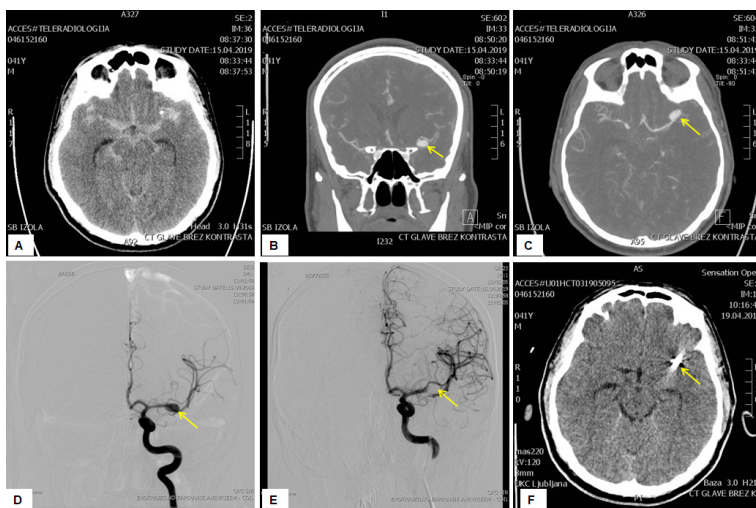
PRIKAZ NEKATERIH PRIMEROV OBRAVNAVE BOLNIKOV S SUBARAHNOIDNO KRVAVITVIJO V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU V LJUBLJANI, KI SO BILI SPREJETI NEPOSREDNO V USTANOVO ALI PREKO MREŽE TELEKAP

Primer št. 1: 36-letni kadilec, do dogodka zdrav, je utrpel nenaden hud glavobol zaradi razpoka anevrizme na sprednji komunikantni arteriji (slika 3) približno eno uro pred neposrednim sprejemom v UKCLJ. Prva ocena po lestvici SZNK je bila 1. Ad hoc konzilij odloči, da je anevrizma primerna za endovaskularno zdravljenje, z vibanjem. Med posegom pa je prišlo do zapleta, razpoke preostalega dela anevrizme, ki je bila nato naslednji dan z dodatnim endovaskularnim posegom dokončno izključena iz obtoka. Bil je v tem času in po ponovnem posegu obravnavan v Enoti za intenzivno medicino (EIM) Nevrološke klinike v Ljubljani. Trenutno je še hospitaliziran, odpuščen bo v zdravilišče, nato pa bo opravil še kompleksno nevrorehabilitacijo (trenutno je zaostala še manjša oviranost in manjši kognitivni primanjkljaj).



Slika 3. Računalniška tomografska slika obsežne subarahnoidne krvavitve v bazalnih cisternah obojestransko, v silvičnih fisurah obojestransko ter v posameznih sulkusih višje na konveksiteti (A). Na računalniški tomografski angiografiji prikazemo bilobarno vrečasto anevrizmo v področju sprednje komunikantne arterije (puščica), ki se širi kavdalno in drugi del, ki se širi nekoliko kranialno in v levo, meri cca 7×3 mm v premeru (B, C). Digitalna subtraksijska angiografija možganskih žil (D) pred posegom: prikazemo cca $3,4 \times 3$ mm v premeru velik anevrizmatski del, ki se širi kavdalno in drugi del bilobarne anevrizme, ki se širi kranialno in nekoliko v levo (puščica) in nato med prvim posegom (vibanje anevrizme (E)): s spiralami iz platine v celoti izpolnjen spodnji lobus anevrizme na sprednji komunikantni arteriji (črna puščica), pri postavljanju zadnje spirale pride do razpoka anevrizme (rumena puščica), kontrast obarva okolne likvorske prostore, po kontrolni arteriografiji, ki pokaže nekoliko slabšo polnitev A2-segmenta sprednje možganske arterije, zato se operator ne odloči za nadaljevanje posega in izpolnitev drugega anevrizmatskega lobusa (rumena puščica (E)). Kontrolna računalniška tomografska preiskava po zapletu (F): pokaže razsežno subarahnoidno krvavitev s kontrastom v interhemisferični fisuri (puščica) in ob sprednjem komunikantnem kompleksu, kontrast v bazalnih cisternah, v desnem stranskem ventriklu. Ventrikli so malo razširjeni, blag hidrocefalus. Sulkusi po konveksiteti obeh hemisfer so dodatno iztisnjeni. Skoraj 10 ur po posegu kontrolna računalniška tomografska preiskava pokaže oteklino možganov in večji hidrocefalus (G), nato opravljeno dodatno vibanje anevrizme, kjer se izključi iz obtoka tudi kranialni lobus anevrizme na sprednji komunikantni arteriji (puščice, (H, I).

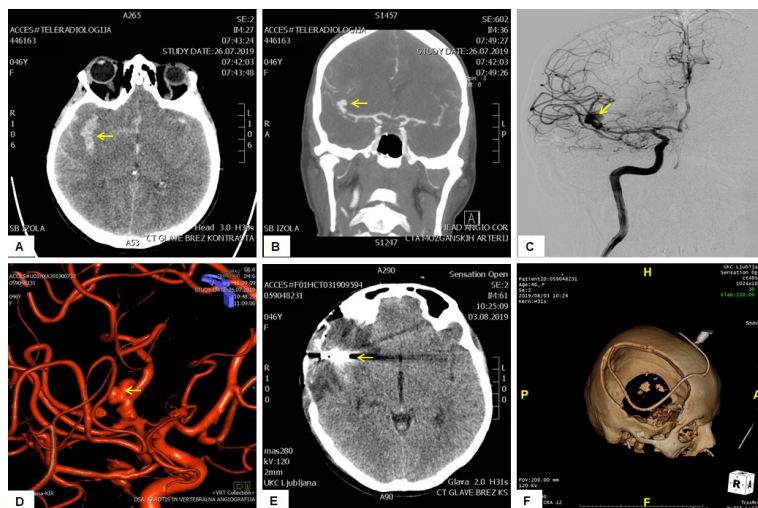
Primer št. 2: 41-letni bolnik, kadilec, do dogodka, nenadnega hudega glavobola, ki je nastopil 20 minut pred prihodom v SB Izola, ki mu je sledilo bruhanje in kmalu tudi zoženje zavesti, je preko TeleKapi premeščen v UKCLJ, ustrezno oskrbljen za transport in nadaljnjo obravnavo. Že v napotni ustanovi je narejena nevroradiološka polimodalna preiskava (računalniška tomografija in računalniška tomografska preiskava možganskih žil), ki prikaže razsežno SAK zaradi razpoka anevrizme na srednji levi možganski arteriji (slika 4). Anevrizma je z vibanjem izključena iz obtoka v manj kot 8 urah po nastopu SAK in po sprejemu v EIM Nevrološke klinike v Ljubljani je bil tudi potek zdravljenja uspešen, kar dokazuje tudi kontrolno slikanje možganov štiri dni po nastopu SAK. Tudi nadaljnji potek je bil ugoden in bolnik je odpuščen v napotno ustanovo po nekaj dneh brez večje nevrološke oviranosti.



Slika 4. Na računalniški tomografski preiskavi glave je vidna obsežna subarahnoidna krvavitve (A), na računalniški tomografski angiografski preiskavi možganskih žil pa v koronarni in transversalni ravnini (B, C – puščice) pa cca 6 × 9 mm v premeru velika vrečasta anevrizma v področju bifurkacije leve srednje možganske arterije. Digitalna angiografska preiskava možganskih žil pred posegom (vibanjem anevrizme) (D) potrdi cca 6 × 9 mm v premeru veliko vrečasto anevrizmo na levi srednji možganski arteriji, ki se širi lateralno in nekoliko navzpred. S spiralami iz platine (puščica) je nato anevrizma uspešno in popolno izključena iz obtoka (E) le nekaj ur po nastopu krvavitve. Kontrolno slikanje možganov prikaže dobro resorpcijo krvi že nekaj dni (F) po krvavitvi. Viden je signal vstavljenih spiral (puščica).

Primer št. 3: 46-letna bolnica, nekadilka, zdrava, prejemale je le substitucijsko terapijo zaradi hipotiroze, je utrpela nenaden hud glavobol, ob tem pa tudi izgubo zavesti. Ob prihodu urgentne ekipe je stanje ocenjeno po Glasgowski točkovni lestvici za nezavest s 3 točkami, leva zenica je bila razširjena in razokrožena. Tri dni pred tem dogodkom je imela tudi že nenaden, prehodni glavobol, slabo počutje. Opravljena je konzultacija v mrežo TeleKap in dogovorjena premestitev v UKCLJ. V partnerski bolnišnici je opravila dve uri

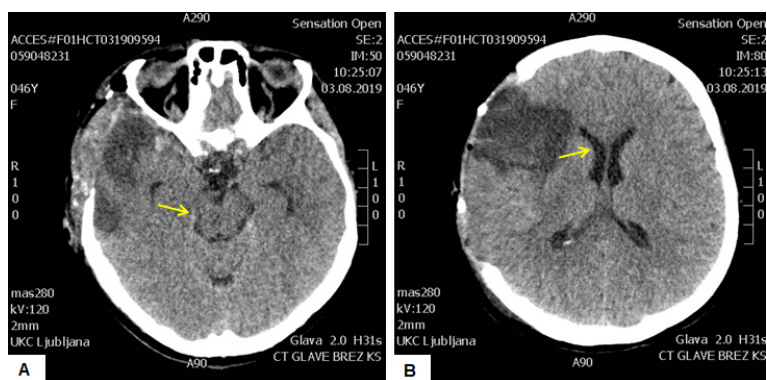
po dogodku računalniško tomografsko preiskavo možganov in računalniško tomografsko angiografijo možganskih žil, ki prikaže obsežno SAK, na mestu razpoka anevrizme na desni srednji možganski arteriji pa tudi manjšo znotrajmožgansko krvavitev (slika 5). Prejela je tudi antiedematozno terapijo ter je bila ustrezno pripravljena, nato premeščena v UKCLJ. V UKCLJ je ad hoc sklican nevrovaskularni konzilij določil, da je treba anevrizmo iz obtoka izključiti mikrokirurško, saj je bila anevrizma širokobazna in bilobarna, prisotna pa je bila na mestu razpoka tudi znotrajmožganska krvavitev. Opravljena je tudi dodatna slikovna diagnostika. Po mikrokirurškem posegu, kjer je anevrizma iz obtoka izključena z več titanijevimi sponkami, je po posegu nato sprejeta v EIM Nevrološke klinike, kjer pa sprva potek ni bil ugoden in ob naraščanju znotrajlobanjskega tlaka je nato opravljena 7. dne po spontani SAK tudi dekompresivna razsežna kraniektomija na desni strani. Dan po posegu je bilo stanje povsem stabilno (slika 6), vidna je bila ishemija v delnem povirju oskrbe srednje možganske arterije desno, ki je bila vidna že prej, vendar pa ni bilo pomika možganovine.



Slika 5. Računalniško tomografska slika (A) dve uri po razpoku anevrizme na desni srednji možganski arteriji, vidni na koronarnem rezu računalniške tomografske preiskave možganskih žil (B). Z digitalno subtraksijsko angiografijo in rekonstrukcijo slik je lokacija in oblika multilobarne, verjetno delno trombozirane anevrizme na srednji desni možganski arteriji tudi potrjena pred operativnim posegom, ki je sledil preiskavi. Po sedmih dneh je opravljena dekompresivna kraniektomija (puščica kaže signal, kjer so nameščene titanijeve sponke) (E, F).

Stanje se je postopoma izboljševalo, tako da je nato po večmesečni hospitalizaciji bil možen transfer v invalidski voziček in za nadaljnjo rehabilitacijo je nato premeščena v domicilno ustanovo. Potrebna je še reimplantacija kostnega režnja, odstranjenega med dekompresivno kraniektomijo. Izvaja se kompleksna nevror rehabilitacija. Po modificirani Rankinovi lestvici je ob odpustu ocenjena s 4 točkami, kar pomeni za zdaj precejšnjo oviranost. Glede

na heteroanamnestičen podatek o glavobolu tri dni pred sprejemom, ki je bil prehodni, je verjetno že takrat nastopila opozorilna krvavitev.



Slika 6. Računalniško tomografsko slikanje možganov en dan po dekompresivni kraniektomiji, ki ne prikaže večje dinamike velikosti ishemične spremembe, ki je bila pred posegom (dekompresivna kraniektomija), ni pa bilo več prisotnega pomika pod falks na levo, vendar pa je bil pomik skozi dekompresivno kraniektomijo (cca 14 mm), kar je pričakovano in zaželeno po taki operaciji. Sulkusi po konveksiteti levo so bili manj iztisnjeni, na nekaterih mestih že primerne širine. Unkalna herniacija desno (puščica), ki je bila vidna prej, je bila le minimalna (A). Tudi desni stranski ventrikel ni bil več utesnjen (puščica, B).

SKLEPNE MISLI

Spontana SAK zaradi razpoka anevrizme, kot najpogostejši vzrok za nenaden hud glavobol, je nujno stanje, kjer je potrebna takojšnja in pravilna oskrba bolnika, zato je pomembno, da ob nastopu nenadnega in najhujšega glavobola v življenju na to patologijo takoj pomislimo. Temu sledi obziren transport bodisi v univerzitetno ustanovo ali pa najbližjo bolnišnico glede na mesto dogodka. Obravnavo bolnika, ki je sprejet v splošno bolnišnico (partnersko bolnišnico v sistemu TeleKap), lahko pospešimo s konzultacijo preko sistema TeleKap. Ekipa, ki bo nato bolnika obravnavala v UKCLJ (v nekaterih primerih tudi v UKC Maribor), bo že pripravljena. Nadaljnji diagnostični postopki so del timske obravnave, tako tudi odločitve, kako bo razpočena anevrizma iz obtoka najoptimalneje izključena. Pravočasno in ustrezno zdravljenje razpočene anevrizme namreč prepreči tudi njen ponoven razpok, ki je lahko za bolnika tudi usoden ali pa povzroči hujšo kot pričakovano oviranost po zaključku zdravljenja. Ne glede na to pa je zdravljenje bolezni, to je SAK, kompleksno in zapleteno, končen izid pa lahko dober, kar smo prikazali tudi na primerih obravnave v UKCLJ. Praktičnost uporabe telemedicinskih storitev se je najboljše pokazala pri uporabi v primeru obravnave ishemične možganske kapi, ker in kjer je tudi najboljše proučevana. Vsekakor pa, kot smo že omenili, pa je uporabna tudi na drugih področjih vaskularne nevrologije in širše, kar potrjujejo tudi zdravstveno-ekonomske analize, ki kažejo na stroškovno učinkovitost in govore

o dolgoročnih prihrankih stroškov z vidika bolnišnic in družbe, predvsem pa tudi v smislu enakosti dostopnosti obravnave za vse bolnike.

LITERATURA

1. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2009; 40: 994–1025.
2. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43: 1711–37.
3. Roos YB, Beenen LF, Groen RJ, et al. Timing of surgery in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: rebleeding is still the major cause of poor outcome in neurosurgical units that aim at early surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63: 490–3.
4. Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage: new strategies for prevention and management. *Curr Opin Crit Care*. 2006; 12: 78–84.
5. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg*. 1990; 73: 37–47.
6. De Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, et al. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*. 2002; 50: 336–42.
7. Gooderham PA, Steinberg GK. Reflections on the benefits and pitfalls of ultra-early aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2012; 77: 261–2.
8. Drake CG. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage scale. *J Neurosurg*. 1988; 68: 985–6.
9. Cha KC, Kim JH, Kang HI, et al. Aneurysmal rebleeding: factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. *J Korean Neurosurg Soc*. 2010; 47: 119–23.
10. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery*. 1983; 13: 479–81.
11. Park J, Woo H, Kang D-H, et al. Formal protocol for emergency treatment of ruptured intracranial aneurysms to reduce in-hospital rebleeding and improve clinical outcomes. *J Neurosurg*. 2015; 122: 383–91.
12. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1996; 84: 35–42.
13. Laidlaw JD, Siu KH. Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *J Neurosurg*. 2002; 97: 250–8.
14. Laidlaw JD, Siu KH. Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcome after treatment with urgent surgery. *Neurosurgery*. 2003; 53: 1275–82.
15. Kusumi M, Yamada M, Kitahara T, et al. Rerupture of cerebral aneurysms during angiography- a retrospective study of 13 patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005; 147: 831–7.
16. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008; 39: 2617–21.
17. Harrigan MR, Rajneesh KF, Ardeli AA, et al. Short-term antifibrinolytic therapy before early aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage: effects on rehemorrhage, cerebral ischemia, and hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2010; 67: 935–40.

18. Attenello FJ, Wang K, Wen T, et al. Health disparities in time to aneurysm clipping/coiling among aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: a national study. *World Neurosurg.* 2014; 82: 1071–6.
19. Bekelis K, Missios S, Labropoulos N. Regional and socioeconomic disparities in the treatment of unruptured cerebral aneurysms in the USA: 2000–2010. *J Neurointerv Surg.* 2014; 6: 556–60.
20. Sarmiento JM, Mukherjee D, Nosova K, et al. Predictors of treatment delay in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2015; 76: 46–55.
21. Siddiq F, Chaudhry SA, Tummala RP, et al. Factors and outcomes associated with early and delayed aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage patients in the United States. *Neurosurgery.* 2012; 71: 670–7.
22. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 360: 1267–74.
23. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2002; 11: 304–14.
24. Bakker NA, Metzemaekers JD, Groen RJ, et al. International subarachnoid aneurysm trial 2009: endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms has no significant advantage over neurosurgical clipping. *Neurosurgery.* 2010; 66: 961–2.
25. Yoshimoto Y, Kwak S. Age-related multifactorial causes of neurological deterioration after early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1995; 83: 984–8.
26. Weir RU, Marcellus ML, Do HM, et al. Steinberg GK, Marks MP. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients with Hunt and Hess grade 4 or 5: treatment using the Guglielmi detachable coil system. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24: 585–90.
27. Shirao S, Yoneda H, Kunitsugu I, et al. Age limit for surgical treatment of poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a project of the Chugoku-Shikoku division of the Japan Neurosurgical Society. *Surg Neurol Int.* 2012; 3: 143. doi: 10.4103/2152-7806.103886.
28. Cai Y, Spelle L, Wang H, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms in the elderly: single-center experience in 63 consecutive patients. *Neurosurgery.* 2005; 57: 1096–102.
29. Lai PMR, Lin N, Du R. Effect of teaching hospital status on outcome of aneurysm treatment. *World Neurosurg.* 2014; 82: 380–5.
30. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg.* 2012; 116: 135–44.
31. Qureshi AI, Vazquez G, Tariq N, et al. Impact of International Subarachnoid Aneurysm Trial results on treatment of ruptured intracranial aneurysms in the United States. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011; 114: 834–41.
32. Lawson MF, Chi Y-Y, Velat JV, et al. Timing of aneurysm surgery: the International Cooperative Study revisited in the era of endovascular coiling. *J NeuroIntervent Surg.* 2010; 2: 131–4.
33. Zupan M, Švigelj V, Žvan B. Telekap – Klinična pot. https://www.sb-ms.si/upload/files/klinicne_poti/klinicna_pot-telekap_2015.pdf. Dostop 31.10.2019.
34. Levine SR, Gorman M. “Telestroke”: the application of telemedicine for stroke. *Stroke.* 1999; 30: 464–9.
35. Meyer BC, Raman R, Hemmen T, et al. Efficacy of site-independent telemedicine in the STRoke DOC trial: a randomised, blinded, prospective study. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 787–95.

36. Demaerschalk BM, Bobrow BJ, Raman R, et al. Stroke team remote evaluation using a digital observation camera in Arizona: the initial mayo clinic experience trial. *Stroke*. 2010; 41: 1251–8.
37. Demaerschalk BM, Raman R, Ernstrom K, et al. Efficacy of telemedicine for stroke: pooled analysis of the stroke team remote evaluation using a digital observation camera (STRoKE DOC) and STRoKE DOC Arizona telestroke trials. *Telemed J E Health*. 2012; 18: 230–7.
38. Nelson RE, Saltzman GM, Skalabrin EJ, et al. The cost-effectiveness of telestroke in the treatment of acute ischemic stroke. *Neurology*. 2011; 77: 1590–8.
39. Switzer JA, Demaerschalk BM, Xie J, et al. Cost-effectiveness of hub-and-spoke telestroke networks for the management of acute ischemic stroke from the hospitals' perspectives. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 18–26.
40. Demaerschalk BM, Switzer JA, Xie J, et al. Cost utility of hub-and-spoke telestroke network from societal perspective. *Am J Manag Care*. 2013; 19: 976–85.
41. George BP, Scoglio NJ, Remnick JL, et al. Telemedicine in Leading US neurology departments. *Neurohospitalist*. 2012; 2: 123–8.
42. Silva GS, Farrell S, Shandra E, et al. The status of telestroke in the United States: a survey of currently active stroke telemedicine programs. *Stroke*. 2012; 43: 2078–85.
43. Rubin MN, Wellik KE, Channer DD, et al. Role of telemedicine in providing tertiary neurological care. *Curr Treat Options Neurol*. 2013; 15: 567–82.
44. Vespa P. Robotic telepresence in the intensive care unit. *Critical care*. 2005; 9: 319–20.
45. Vespa PM. Multimodality monitoring and telemonitoring in neurocritical care: from microdialysis to robotic telepresence. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11: 133–8.
46. Breslow MJ. Remote ICU care programs: current status. *J Crit Care*. 2007; 22: 66–76.
47. Kahn JM, Hill NS, Lilly CM, et al. The research agenda in ICU telemedicine: a statement from the Critical Care Societies Collaborative. *Chest*. 2011; 140: 230–8.
48. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, et al. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? *JAMA*. 2000; 284: 2762–70.
49. Dall TM, Storm MV, Chakrabarti R, et al. Supply and demand analysis of the current and future US neurology workforce. *Neurology*. 2013; 81: 470–8.
50. Schwamm LH, Audebert HJ, Amarenco P, et al. Recommendations for the implementation of telemedicine within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009; 40: 2635–60.
51. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. 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*. 2013; 44: 870–947.
52. LaMonte MP, Cullen J, Gagliano DM, et al. TeleBAT: mobile telemedicine for the Brain Attack Team. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2000; 9: 128–35.
53. LaMonte MP, Xiao Y, Hu PF, et al. Shortening time to stroke treatment using ambulance telemedicine: TeleBAT. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004; 13: 148–54.
54. Ebinger M, Rozanski M, Waldschmidt C, et al. PHANTOM-S: the prehospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke patients - study. *Int J Stroke*. 2012; 7: 348–53.
55. Liman TG, Winter B, Waldschmidt C, et al. Telestroke ambulances in prehospital stroke management: concept and pilot feasibility study. *Stroke*. 2012; 43: 2086–90.
56. Weber JE, Ebinger M, Rozanski M, et al. Prehospital thrombolysis in acute stroke: results of the PHANTOM-S pilot study. *Neurology*. 2013; 80: 163–8.
57. Velnar T, Zele T, Bosnjak R. Importance of the telemedicine network for neurosurgery in Slovenia. *World J Methodol*. 2019; 9: 20–5.
58. El Khoury R, Jung R, Nanda A, et al. Overview of key factors in improving access to acute stroke care. *Neurology*. 2012; 79 (13 Suppl 1): S26–34.

59. Tatlisumak T, Soinila S, Kaste M. Telestroke networking offers multiple benefits beyond thrombolysis. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27 Suppl 4: 21–7.
60. Handschu R, Wacker A, Scibor M, et al. Use of a telestroke service for evaluation of non-stroke neurological cases. *J Neurol.* 2015; 262: 1266–70.
61. Dharmasaroja PA, Muengtaweepongs S, Kommarkg U. Implementation of Telemedicine and Stroke Network in Thrombolytic Administration: Comparison Between Walk-in and Referred Patients. *Neurocrit Care.* 2010; 13: 62–6.
62. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene – Avstralska modifikacija, verzija 6. https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/podatki/klasifikacije_sifranti/mkb/mkb10-am-v6_v03_splet.pdf; dostop 31.10. 2019.



VIZIJA RAZVOJA UKC MARIBOR KOT DRUGEGA NEUROVASKULARNEGA CENTRA ZA TELEKAP V SLOVENIJI

VISION FOR THE DEVELOPMENT OF UMC MARIBOR AS THE SECOND NEUROVASCULAR CENTRE FOR TELEKAP IN SLOVENIA

Jožef Magdič, Tanja Hojs Fabjan

POVZETEK

Nacionalna mreža TeleKap je bolnikom širom Slovenije nedvomno izboljšala dostopnost do zdravljenja akutne ishemične možganske kapi (AIMK). Sodobni načini zdravljenja, predvsem metode mehanske rekanalizacije in drugi interventni nevroradiološki posegi, bodo zahtevali nadaljnji organizacijski razvoj mreže, med drugim tudi vključevanje drugega nevrovaskularnega centra za vzhodno Slovenijo. Na Oddelku za nevrološke bolezni skupaj z drugimi oddelki Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor izvajamo celovito obravnavo bolnikov z možgansko kapjo, zagotavljanje sodobnega in strokovnega zdravljenja prebivalstvu iz širše regije pa bo zahtevalo investicije v opremo in kadre ter nadgradnjo trenutnega delovanja. Pri tem bo poleg podpore nevrološke stroke potrebna tudi ustrezna zdravstveno-politična podpora, saj gre za zagotavljanje enake dostopnosti do zdravstvenih storitev prebivalstvu. Ne nazadnje so epidemiološki podatki za možgansko-žilne bolezni v severovzhodni Sloveniji neugodni, dostopni čas za transport v trenutno edini terciarni nevrovaskularni center v Ljubljani pa je predolg. Dosedanje izkušnje in znanje ter zdravo strokovno jedro v UKC Maribor omogočajo vzpostavitev drugega nevrovaskularnega centra v Sloveniji.

Ključne besede: akutna ishemična možganska kap, interventna nevroradiologija, tromboliza.

SUMMARY

The Slovene national telestroke network "TeleKap" has effectively increased the availability of intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke patients throughout the country. New treatment options, including mechanical thrombectomy and other endovascular neuro-interventions, will require a further network upgrade by establishing a second comprehensive neurovascular centre for eastern Slovenia. At the neurology department and other supporting departments of the University Medical Centre (UMC) Maribor, comprehensive stroke care is already being performed. To serve as a referral centre for other hospitals in eastern Slovenia, additional investments in equipment and staff with an organisational upgrade, will have to be made. Support will be needed not only professionals but also from healthcare policy makers to provide an equal healthcare standard for the north-eastern region, where the epidemiology of strokes is the most worrisome and the transfer

time to the current, and only, comprehensive stroke centre in Ljubljana takes too long. The experienced and established structures at the UMC Maribor are a good foundation for it becoming a second comprehensive neurovascular centre in Slovenia.

Key words: acute ischemic stroke, neuro-interventional procedures, thrombolysis.

UVOD

S celovitim pristopom k zdravljenju možganske kapi se učinkovito obvladuje breme, ki ga trajna nevrološka prizadetost prinaša posamezniku in družbi. Sodobnim trendom in napredku je treba slediti ne zgolj na teoretični in deklarativni ravni, temveč tudi v praksi. Pri implementaciji znotrajvenske trombolize (ZVT) in drugih sodobnih načinov zdravljenja akutne ishemične možganske kapi (AIMK) se še vedno spopadamo s kadrovskimi, materialnimi in organizacijskimi ovirami, ki bistveno vplivajo na dostopnost in učinkovitost zdravljenja.

Po vzpostavitvi enot za možgansko kap (EMK) v treh bolnišnicah (UKC Ljubljana, UKC Maribor in SB Celje) in republiške mreže TeleKap so se možnosti zdravljenja možganske kapi v Sloveniji izboljšale. Sodobni načini zdravljenja, predvsem metode mehanske rekanalizacije (MeR) in napredek interventne nevroradiologije, zahtevajo nadaljnje organizacijske spremembe. Nove metode, materiali, posegi zahtevajo še več ekipnega pristopa, izredno usklajenost, saj lahko odstopanja v katerikoli fazi odločilno vplivajo na uspešnost zdravljenja.

Prehod iz začetnega entuziastičnega uvajanja novih metod zdravljenja na nadaljnji, sistematični in strukturiran ter širše dostopen postopek zdravljenja je zahteven. S tem se spopadamo tudi na Oddelku za nevrološke bolezni UKC Maribor. Trenutne kadrovske in materialne razmere ne omogočajo zagotavljanja celovitih in sodobnih načinov zdravljenja za področje vzhodne Slovenije. Pogoji bi se zato morali izboljšati, saj nas v to silijo potrebe prebivalstva. Dolžnost neposredno vpletenih zdravnikov pri tem je, da upoštevajo strokovna in etična načela, med katerimi je tudi zagotavljanje enakih možnosti zdravljenja vsem prebivalcem. Na drugi strani pa morajo odgovorni za načrtovanje zdravstvenih potreb omogočiti tovrstno oskrbo.

V nadaljevanju so zato navedena dejstva, ki iz različnih vidikov podpirajo čimprejšnjo vzpostavitev drugega nevrovaskularnega centra v Sloveniji v okviru UKC Maribor.

PRIPOROČILA

Priporočila mednarodnih strokovnih združenj že vrsto let podpirajo sisteme teleradiologije in telekapi za zdravljenje bolnikov z AIMK-jem. Bolniki naj bi bili zdravljeni v najbližji bolnišnici, ki izvaja ZVT in ima možnost telekapi (1–4). Sistem telekapi izboljša dostopnost do zdravljenja področjem, ki nimajo zagotovljene stalne nevrovaskularne službe.

Od vzpostavitve Republiške mreže TeleKap v Sloveniji v septembru 2014 se je delež bolnikov z AIMK-jem, zdravljenih z ZVT-jem, v Sloveniji in predvsem v splošnih bolnišnicah povečal. Sistem omogoča telekonzultacijo za druga akutna nevrološka stanja, posnemovalce možganske kapi in identificira bolnike z drugimi možgansko-žilnimi boleznimi, ki potrebujejo obravnavo v terciarnih bolnišnicah, UKC Ljubljana in UKC Maribor. Poleg kandidatov za MeR so to še bolniki s subarahnoidno in spontano možgansko krvavitvijo, ki potrebujejo zdravljenje v enoti intenzivne medicine ali nevrokirurško zdravljenje (5). To je v skladu z akcijskim načrtom za možgansko kap v Evropi za obdobje 2018–2030, da med drugim s sistemi telekapi povečamo delež zdravljenih z ZVT-jem in odkrivamo kandidate za MeR.

Temelječ na dokazih je MeR v zadnjih letih postal metoda izbora za zdravljenje AIMK-ja z zaporo večjih arterij (1, 6). Zdravljenje te skupine bolnikov je zato postalo bolj kompleksno in vključuje tudi druge medicinske stroke, interventne radiologe, anesteziologe in specialiste intenzivne medicine. Znotraj nevrologije pa se še bolj kaže potreba po subspecialističnem profilu vaskularnega nevrologa na terciarni ravni.

Sodobne in invazivne metode zdravljenja omogočajo zdravljenje najtežjih oblik AIMK-ja, v širšem časovnem oknu, zaradi tveganja zapletov pa zahtevajo tudi višjo raven oskrbe v usmerjeni nevrološki intenzivni enoti. Te naj bi bile vzpostavljene v ustanovah, kjer se izvajajo interventno nevroradiološko in nevrokirurško zdravljenje možgansko-žilnih bolezni (7). Pri 26–43 % bolnikov z AIMK-jem v prvih 72 urah pride do poslabšanja nevrološke prizadetosti, zato sta zanje potrebna nadzor in zgodnje ukrepanje (8). Prepoznavanje ogroženih bolnikov in zapletov pomembno prispeva k boljšemu izhodu zdravljenja. Del bolnikov zaradi nadzora, odpovedi funkcije določenih organov ali po posegih potrebuje tudi zdravljenje v enoti nevrološke intenzivne medicine. EMK in enota intenzivne medicine se v delovanju med seboj dopolnjujeta. V Sloveniji je enota usmerjene nevrološke intenzivne terapije vzpostavljena le v UKC Ljubljana (9).

Mednarodna interdisciplinarna priporočila za organizacijo oskrbe bolnikov z AIMK-jem opredeljujejo centre stopnje 1 (terciarne), ki izvajajo vse interventne nevroendovaskularne posege, centre stopnje 2, kjer se izvaja le MeR, ter stopnje 3, kjer je vzpostavljena enota za možgansko kap in se izvaja ZVT. Interventni nevroendovaskularni posegi so poleg MeR-ja še embolizacija intrakranialnih anevrizem, arteriovenskih malformacij, tumorjev ter angioplastika z ali brez

žilne opornice. Minimalni pogoji za takšne centre so povzeti v tabeli 1. Dostop do centra stopnje 1 naj bi bil omogočen vsem bolnikom znotraj 2 ur, bodisi neposredno ali s premestitvijo iz centrov z nižjo stopnjo oskrbe. Vzpostavljen mora biti nujni medbolnišnični transport bolnikov iz centra stopnje 3 v center stopnje 1 ali 2 in iz centra stopnje 2 v center stopnje 1 (10).

Tabela 1. Pogoji za delovanje centrov za možgansko-žilne bolezni. Povzeto po (10).

	Center stopnje 1	Center stopnje 2	Center stopnje 3
Izvajanje vseh interventnih nevroendovaskularnih posegov	DA	NE	NE
Izvajanje MeR-ja pri AIMK-ju	DA	DA	NE
Izvajanje ZVT-ja pri AIMK-ju	DA	DA	DA
Minimalno število bolnikov z AIMK-jem na leto	250	100	50
Minimalno število MeR-ja na leto	50	50	–
Usmerjena nevrološka intenzivna enota	DA	Izbirno	NE
Enota za možgansko kap	DA	DA	DA
Izvajanje nevrokirurgije	DA	Izbirno	NE

EPIDEMIOLOGIJA

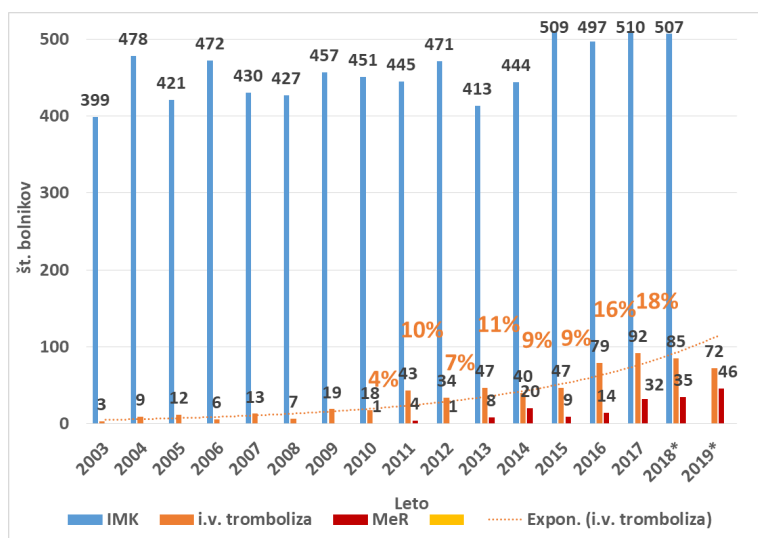
Evropsko združenje za možgansko kap (ESO) je v letu 2018 sprejelo načrt ukrepov za obdobje 2018–2030. S preventivnimi in organizacijskimi ukrepi so glavni cilji zmanjšati absolutno število možganskih kapi za 10 %, doseči, da bi se več kot 90 % bolnikov z možgansko kapjo zdravilo v EMK-ju in da bi se vzpostavili nacionalni načrti za celovito obravnavo, od primarne preventive do življenja po možganski kapi (11).

Podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje sicer kažejo, da se je stopnja umrljivosti zaradi bolezni srca in ožilja v zadnjih desetletjih zmanjšala, še vedno pa so med temi možgansko-žilne bolezni drugi najpogostejši, med ženskami pa celo vodilni vzrok smrti. Tudi zgodnja umrljivost v 30 dneh zaradi možganske kapi je 2–3-krat višja kot zaradi akutnega miokardnega infarkta (12). Standardizirana stopnja umrljivosti še zmeraj kaže nadpovprečno umrljivost v pomurski, podravski, posavski in savinjski statistični regiji (13). Še bolj nazorni so podatki o presežni umrljivosti zaradi možganske kapi, kjer so med slovenskimi regijami pomembne razlike. Podatki za obdobje 2007–2011 kažejo, da je v povprečju zaradi možganske kapi umrlo 154 ljudi na leto več, kot bi jih v primeru, da bi bila umrljivost takšna kot v osrednjeslovenski regiji. Seveda ti odražajo učinek vseh preventivnih ukrepov in zdravljenja, vseeno pa ne moremo spregledati dejstva, da bi že z boljšo in enako dostopno zdravstveno oskrbo po državi zmanjšali umrljivost zaradi možganske kapi (14).

Glede na dostopnost z reševalnim vozilom in helikopterjem znotraj ene ure je UKC Maribor lahko bodisi primarna ali sekundarna bolnišnica za najmanj 600.000 prebivalcev Slovenije (15).

DOSEDANJI REZULTATI UKC MARIBOR

Na Oddelku za nevrološke bolezni obravnavamo letno okoli 500 bolnikov z AIMK-jem. Število bolnikov je v zadnjih 10 letih dokaj nespremenjeno. ZVT smo začeli izvajati leta 2003, enoto za možgansko kap smo vzpostavili leta 2011, v tistem obdobju so tudi bili opravljeni prvi MeR-ji. Število ZVT-ja in MeR-ja je v vsakoletnem porastu, torej se delež zdravljenih bolnikov z IMK-jem povečuje in je leta 2017 znašal 18 %. V zadnjih treh letih delež ZVT-ja sicer ne narašča, kar deloma pripisujemo boljšemu dostopu do tega zdravljenja v bližnjih bolnišnicah, kjer je na voljo TeleKap, se pa povečuje število MeR-ja, ki jih je v 10 mesecih leta 2019 bilo opravljenih 46 (npr. 35 v letu 2018). Število, delež ZVT-ja in trendi so razvidni tudi iz grafa 1. Trenutno je na oddelku zaposlenih 10 nevrologov in 10 specializantov nevrologije, ki z enim dežurnim delovnim mestom zagotavljajo stalno prisotnost tudi za bolnike z AIMK-jem. Za te je na razpolago 6 postelj v EMK-ju in 11 postelj v enoti nevrološke intenzivne nege.



Graf 1. Število bolnikov z ishemično možgansko kapjo (IMK), znotrajvensko trombolizo in mehansko rekanalizacijo (MeR) v UKC Maribor.

UKC Maribor ima dolgoletno tradicijo pri interventnih nevroradioloških posegih, kjer je zadnja leta opravljenih okoli 120 karotidnih angioplastik in 100 embolizacij intrakranialnih anevrizem letno. Trenutno posege izvajajo 3 interventni nevroradiologi, za MeR se usposablja in sodeluje tudi drugi interventni radiologi. Na Oddelku za žilno kirurgijo se izvaja kirurško zdravljenje karotidne bolezni. Na Oddelku za nevrokirurgijo opravljajo tudi

zahtevnejše operacije bolnikov z intrakranialnimi anevrizmami, arteriovenskimi malformacijami, spontanimi možganskimi krvavitvami, dekompresijsko kraniotomijo ob malignem možganskem edemu idr. Nevrološki bolniki, ki potrebujejo intenzivno terapijo, so zdravljeni bodisi v Enoti intenzivne medicine operativnih strok ali na Oddelku za intenzivno interno medicino. Vzpostavljena sta tudi konzilija za karotidno bolezen in endovaskularne nevroradiološke posege.

Doslej se iz UKC Maribor v TeleKap nismo vključevali neposredno, saj poteka obravnava bolnikov znotraj ustanove in po določenih, ustaljenih poteh. Dodatna konzultacija v TeleKapu bi zato verjetno zgolj podaljšala čas znotrajbolnišnične obravnave. Spopadamo se s povečanimi potrebami po zdravstvenih storitvah v regiji, saj se v mreži TeleKap identificira več bolnikov, ki bi potrebovali nadaljnjo obravnavo v UKC Maribor. Pri tem gre bodisi za AIMK in kandidate za MeR, bolnike z znotrajmožgansko krvavitvijo ter potrebo po dodatni nevrološki ali nevrokirurški oskrbi, bolnike s subarahnoidno krvavitvijo. Tiste, ki potrebujejo predvsem nevrokirurško zdravljenje in/ali zdravljenje v enoti intenzivne medicine, dejansko že premeščamo iz bolnišnic v vzhodni Sloveniji, zaenkrat pa še ne moremo sistematično prevzemati tudi vseh kandidatov za MeR, ker za to nimamo ustreznih pogojev.

VIZIJA

V Sloveniji sta glede na geografske in demografske razmere za zagotavljanje enakih možnosti zdravljenja možganske kapi potrebna dva centra stopnje 1 (terciarna). Dosedanji strokovni razvoj dejavnosti v UKC Maribor je usmerjen v prevzemanje dodatnih potreb pri obravnavi bolnikov z možgansko-žilnimi boleznimi, ki se pojavljajo zaradi napredka v možnostih zdravljenja. Kljub materialnim (pomanjkljiva ali zastarela oprema) in kadrovskim težavam uspešno uvajamo nove metode zdravljenja, za zagotavljanje celotnega spektra zdravljenja in stalno razpoložljivost pa bodo potrebne še določene organizacijske spremembe. Z razpoložljivim kadrom večjega obsega dela varno in kakovostno ni možno zagotoviti. V prvi vrsti bo potrebno izboljšanje materialnih pogojev, predvsem opreme za interventne nevroendovaskularne posege in vzpostavitev usmerjene enote nevrološke intenzivne medicine. Dodatno bo treba zaposliti nevrologe, specialiste za delo v enoti intenzivne medicine in negovalni kader. S tem bi lahko omogočili tudi oskrbo bolnikov iz vzhodne Slovenije, ki je trenutno še ne moremo zagotavljati.

Izkušnje kažejo, da urgentni transport bolnikov za MeR iz UKC Maribor v UKC Ljubljana, bodisi talni ali s helikopterjem, traja predolgo in razen v izjemnih okoliščinah ni upravičen in smiseln. V geografskih razmerah moramo stremeti k dostopnosti do centra z možnostjo MeR-ja v eni uri, saj je zgodnje zdravljenje najpomembnejši napovednik dobrega izhoda zdravljenja. Ne nazadnje se je v praksi tudi že pokazalo, da je potreben nadomestni terciarni center v primeru izpada delovanja enega centra.

Vzpostavitev drugega nevrovaskularnega centra v UKC Maribor bo poleg neposredne koristi za bolnike nedvomno tudi pridobitev za mrežo TeleKap ter stroko. Z izmenjavo znanja, izkušenj in nadaljnjim dobrim sodelovanjem in raziskavami med centri bomo tudi v prihodnje lahko sledili napredku v obravnavi možgansko-žilnih bolezni.

LITERATURA

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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: 46–110.
2. Casaubon LK, Boulanger J, Glasser E, Blacquiere D, Boucher S, Brown K, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Acute Inpatient Stroke Care Guidelines, Update 2015. *Int J of Stroke*. 2016; 11(2): 239–52.
3. Ringleb PA, Bousser M, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, et al. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008 The European Stroke Organization (ESO) Committee. *Stroke*. 2008; 25(5): 6855–9.
4. Hubert GJ, Santo G, Vanhooren G, Zvan B, Campos ST, Alasheev A, et al. Recommendations on telestroke in Europe. *Eur Stroke J*. 2019; 42(2): 101–9.
5. 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 Health* 2019; [Epub ahead of print].
6. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Schellinger PD, et al. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019; [Epub ahead of print].
7. Siegel J, Pizzi MA, Peel JB, Alejos D, Mbabuike N, Brown BL, et al. Update on Neurocritical Care of Stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2017; 19(67): 1–11.
8. Castillo J. Deteriorating Stroke: diagnostic criteria, predictors, mechanisms and treatment. *Cerebrovasc Dis*. 1999; 9(suppl 3): 1–8.
9. Magdič J, Fabjan A. Akutna ishemična možganska kap – kakšno stopnjo nadzora potrebuje bolnik? V: Šteblaj S, Milivojevič N, ur. Dobre prakse v nevrološki intenzivni medicini. Ljubljana: Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center; 2019. Str. 28–37.
10. Pierot L, Jayaraman M V, Szikora I, Hirsch JA, Baxter B, Miyachi S, et al. Standards of Practice in Acute Ischemic Stroke Intervention: International Recommendations. *AJNR*. 2018; 39: 112–7.
11. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *Eur Stroke J*. 2018; 42(2): 101–9.
12. NIJZ. Zdravstveni statistični letopis. Letno poročilo 2013. 2016; Dostopno na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2013/2.4.1_szb_koncna_2013_10.6.2016.pdf.
13. Podatkovni portal NIJZ; Dostopno na <https://podatki.nijz.si/>.
14. Šelb Šemerl J, Šelb J. Presežne smrti zaradi možganske kapi v Sloveniji v obdobju 2007–2011. V: Zvan B, Zaletel M, ur. Akutna možganska kap VIII. Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni. Ljubljana; 2013. Str. 23–34.
15. Statistični urad Republike Slovenije; Dostopno na: <https://www.stat.si/StatWeb>.

USPOSABLJANJE KLJUČNEGA OSEBJA V MREŽI TELEKAP

TRAINING OF THE KEY PERSONNEL IN THE TELEKAP NETWORK

Bojana Žvan

POVZETEK

V dvajsetih letih, odkar uporabljamo zdravilo tkivni aktivator plazminogena za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi, je svetovanje s pomočjo telemedicine prispevalo k večji pogostnosti zdravljenja z intravensko trombolizo (IVT). Hkrati so se povečale potrebe po vaskularnih nevrologih. Zaradi omejenega dostopa do strokovnega znanja o vaskularni nevrologiji v bolnišnicah s premajhnim številom strokovnjakov Ameriško združenje za srce/ Ameriško združenje za možgansko kap (AHA/ASA) danes formalno priporoča posvetovanje preko sistema TeleKapi. Slovenska mreža TeleKap je nov, revolucionarni pristop k zdravljenju bolnikov z možgansko kapjo za pomoč oddaljenim bolnišnicam, kjer ni na voljo specialistov žilne nevrologije. Izidi zdravljenih bolnikov v mreži kažejo, da je TeleKap za slovenski prostor postal »conditio sine qua non«. Na žalost slovenska mreža TeleKap še vedno nima vzpostavljene organizacije glede na mednarodna priporočila. Predlogi za priporočila organizacije so bili že predstavljeni na strokovnih srečanjih Akutna možganska kap XI (2017) in Akutna možganska kap XII (2018). Z razočaranjem lahko ugotavljamo le, da celo v času pričujočega strokovnega srečanja AMK XIII (2019) ničesar od predlaganega še ni bilo uresničenega.

Ključne besede: licenciranje, možganska kap, mrežne bolnišnice, TeleKap, usposabljanje.

SUMMARY

In the 20 years since the use of a tissue plasminogen activator for the treatment of acute strokes, telemedicine counselling has contributed to the increased frequency of intravenous thrombolysis (IVT). At the same time, the need for vascular neurologists has been increasing. Due to the limited access to expertise in vascular neurology in hospitals, and because of too few specialists, the American Heart Association and the American Stroke Association (AHA / ASA) today formally recommends consultations through a telestroke system.

The Slovenian TeleKap network is a new, revolutionary approach to the treatment of patients with acute strokes, to assist remote hospitals, where vascular neurology specialists are not available. The outcomes of treated patients within the network show that TeleKap has become a »conditio sine qua non« for Slovenia. Unfortunately, the Slovenian TeleKap network still has no established organisation according to international recommendations.



Proposals for the organisation's recommendations have already been presented at the Acute Stroke XI (2017) and the Acute Stroke XII (2018) professional meetings. It is disappointing to note that even during today's AMK XIII (2019) Expert Meeting, none of the above has been realised.

Key words: licensing, network hospitals, stroke, TeleKap, training.

UVOD

V dvajsetih letih, odkar uporabljamo zdravilo tkivni aktivator plazminogena za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi, je svetovanje s pomočjo telemedicine prispevalo k večji pogostosti zdravljenja z intravensko trombolizo (IVT). Hkrati so se povečale potrebe po specialistih za obravnavo možgansko-žilnih bolezni – vaskularnih nevrologov (1). Kljub temu je v svetu in pri nas vedno večje povpraševanje po obravnavi bolnikov z možgansko kapjo, saj je ozaveščenost o možganski kapi med laično in strokovno javnostjo vedno večja.

Zdravljenje akutne ishemične možganske kapi s posvetovanjem preko telemedicine se je v svetu izkazalo za varno in zanesljivo (2–4).

Telemedicinski programi poročajo o primerljivih funkcionalnih izidih zdravljenja z IVT-jem in stopnji smrtnosti z bolnišnicami, kjer bolnike obravnavajo v enotah za možgansko kap (5). V bavarski mreži TEMPiS v Nemčiji so ugotovili, da so imele bolnišnice, ki so bile vključene v telemedicinsko omrežje, manjše možnosti za slabe rezultate funkcionalnih izidov zdravljenja, vključno s smrtnostjo (6).

Zaradi omejenega dostopa do strokovnega znanja o vaskularni nevrologiji v bolnišnicah s premajhnim številom strokovnjakov Ameriško združenje za srce/ Ameriško združenje za možgansko kap (AHA/ASA) danes formalno priporoča posvetovanje preko sistema TeleKapi (7).

KAZALNIKI KAKOVOSTI

Cilj omrežij TeleKapi je razširiti oskrbo bolnikov z možgansko kapjo iz terciarnih centrov za možgansko kap do sekundarnih bolnišnic, ki sodelujejo v mreži, in bolnikom zagotavljati enako kakovost obravnave v vseh mrežnih bolnišnicah, zato je treba definirati kazalnike kakovosti. Ključni cilji omrežij TeleKapi je zagotavljanje visokokakovostnih telekomunikacij, hiter in varen način izvajanja ustreznega zdravljenja, zmanjševanje tveganja za vnovično kap in zagotavljanje dobrih izidov zdravljenja.

Za oceno trenutnega stanja in spremljanje novosti v zdravljenju oz. procesov obravnave bolnikov z možgansko kapjo je nujno treba spremljati navedene kazalnike kakovosti:

- 1) Visoka kakovost telekonzultacij, kjer se definirajo število telekonzultacij, število posnemovalk možganske kapi in kakovost videopovezav.
- 2) Odločitev za akutno zdravljenje, kjer je treba spremljati delež IVT in delež bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo (IMK), zdravljenih z mehansko revaskularizacijo (MeR) (cilj IVT > 21 %; MeR > 10 %).
- 3) Odločitev za akutno zdravljenje v smislu varnosti, kot je število sekundarnih krvavitev.
- 4) Odločitev za akutno zdravljenje v smislu hitre obravnave, kamor uvrščamo prihod v bolnišnico do IVT (vrata – igla), prihod v bolnišnico do videokonzultacije (vrata – videokonferenca), trajanje videokonference, odločitev za IVT preko videokonference, odločitev za MeR preko videokonference, če se odločimo za MeR – čas od prihoda do odhoda iz bolnišnice v terciarno ustanovo ($8 < 45$ min).
- 5) Zmanjšanje tveganja za vnovično kap, kamor sodi obravnava v enoti za možgansko kap (EMK), začetek sekundarne preventive v času obravnave v EMK, kot so antitrombotična terapija, antikogulantna terapija pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, uvedba statinov, antihipertenzivno zdravljenje.
- 6) Zagotovitev dobrih izidov zdravljenja, kot je mobilizacija bolnika znotraj 24 ur, preizkus disfagije, stopnja pljučnic in začetek rehabilitacije znotraj 24 ur (8).

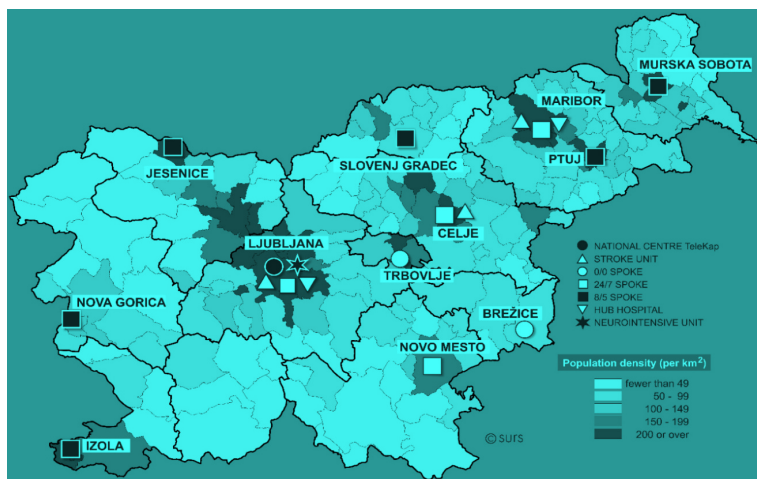
S spremljanjem navedenih kazalnikov kakovosti mora biti za učinkovito in dosledno akutno oskrbo bolnikov z možgansko kapjo zagotovljena formalno usposabljanje s področja telemedicine in vaskularne nevrologije, ki se lahko izvajata na različne načine, kot so obiski konzultantov v mrežnih bolnišnicah, ki usposabljajo udeležence v mreži na licu mesta in obratno, obiski uporabnikov storitev telemedicine v svetovalnem centru, izpopolnjevanje preko videokonferenc v skupinah ali posamezno in na nevrovaskularnih strokovnih srečanjih ter drugo.

V Združenih državah Amerike je usposabljanje s področja TeleKapi vključeno v učni načrt specializacije iz vaskularne nevrologije, zato predlagajo vključitev formalnega usposabljanja iz telemedicine v času specializacije (5).

SLOVENSKA MREŽA TELEKAP

Omrežje TeleKap deluje po principu 24/7/365, torej neprekinjeno vsak dan. Center je lociran v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana, njegovo delovanje v rednem delovnem času pa je odvisno od zdravnika, vaskularnega nevrologa, ki opravlja delo še na drugem delovišču, na srečo ne na urgentnem. V času neprekinjenega zdravstvenega varstva vsak dan v mreži svetuje vaskularni nevrolog, ki delo začne po zaključenem rednem delovniku. Mreža obsega telefonski stik med vaskularnim nevrologom v svetovalnem centru

TeleKap in zdravnikom v mrežni bolnišnici, prenos digitalnih radioloških slik (sistem omogoča, da jih pregleda tudi intervencijski nevroradiolog/nevrokirurg, če obstaja indikacija za napredno zdravljenje) ter klinično preiskavo bolnikov s pomočjo videokonference v realnem času. Zdravnik v mrežni bolnišnici ima pravico (vendar ni obvezno), da po svoji presoji zaprosi za telekonzultacijo. Žal za delo v mreži TeleKap ne prejme dodatnega plačila, da bi tako spodbudili pogostejšo uporabo telemedicinskega sistema (npr. dodatno financiranje za vse bolnike, ki so bili obravnavani s pomočjo TeleKapi), temveč je plačan v okviru neprekinjenega zdravstvenega varstva v matični bolnišnici. Delo vaskularnih nevrologov je v rednem in neprekinjenem zdravstvenem varstvu trenutno plačano s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS). S pomočjo svetovanja iz Centra TeleKap lahko vsaka mrežna bolnišnica zagotovi hiperakutno oskrbo bolnikov z akutnim IMK (npr. omogoči telemedicinski stik, opravi računalniško tomografijo (CT), CT angiografijo (CTA) in CT perfuzijo (CTP) in izvede IVT) ter tako bolnikom omogoči nadaljnjo zdravstveno oskrbo. Za spremljanje bolnika, obravnavanega v mreži TeleKap, lahko mrežna bolnišnica zaprosi kadarkoli v času njegove bolnišnične obravnave (9). V mrežo je vključenih 12 bolnišnic, ki uporabljajo storitve TeleKapi, vključno z urgentno nevrološko ambulantno UKC Ljubljana in UKC Maribor (slika 1).



Slika 1. Slika prikazuje mrežo TeleKapi v Sloveniji, ki pokriva 2 milijona prebivalcev na površini 20.273 km², z gostoto med 5/km² v alpskih regijah in 1000/km² v ljubljanski regiji, ki pokriva 12 slovenskih bolnišnic.

Ker zdravniki v mrežnih bolnišnicah uporabljajo storitve neobvezno, se uporaba svetovanja preko telemedicinskega sistema močno razlikuje od bolnišnice do bolnišnice. Na primer, mrežna bolnišnica Trbovlje pokliče v center le redko, še redkeje pa UKC Maribor, ki večino obravnav za svoje bolnike izvaja znotraj lastne nevrološke urgentne službe, preostale mrežne bolnišnice pa kličejo za svetovanje dokaj pogosto. SB Trbovlje meni, da ne morejo obravnavati bolnikov z MK po akutni obravnavi v mreži TeleKap, saj nimajo zaposlenega nobenega nevrologa. Glede na evropske smernice (10) bi morali bolnika z akutnim IMK

takoj po opravljenem IVT premestiti v najbližji EMK, to sta SB Celje ali UKC Ljubljana, odvisno od razpoložljivega prostora. SB Trbovlje in SB Brežice naj bi bili organizirani znotraj mreže kot teletrombolitični enoti, kjer se lahko preko TeleKapi izvede IVT, nadaljnja obravnava pa v bolnišnici, ki ima na razpolago EMK ali vsaj v rednem delovnem času zaposlenega nevrologa. Več klicev prihaja iz tistih bolnišnic, kjer nimajo na voljo nevrologa v neprekinjenem zdravstvenem varstvu izven rednega delovnega časa.

USPOSABLJANJE V MREŽI TELEKAP

V našem centru smo začeli svetovanje preko mreže TeleKap septembra leta 2014. Od takrat program telemedicine narašča in neprekinjeno zagotavlja pomoč vaskularnega nevrologa pri obravnavi bolnikov z akutno možgansko kapjo vsem 12 bolnišnicam v mreži. Z zadovoljstvom opažamo vse večje število bolnikov z akutnim IMK-jem, zdravljenih z IVT, še z večjim veseljem pa opažamo strmo naraščanje bolnikov z akutnim IMK, zdravljenih z MeR, zlasti v zadnjih dveh letih.

V mreži se neprestano menjavajo zdravniki na urgentnih oddelkih mrežnih bolnišnic, prav tako konzultanti v centru TeleKap. Kljub temu v mreži TeleKap nimamo licenciranja konzultantov, niti ni znano, kako se odgovornost za obravnavo bolnikov prenaša iz mrežne bolnišnice na svetovalni center. Zagotavljanje usposobljenosti izvajalcev telemedicinskih storitev je bistvenega pomena za zagotavljanje kakovosti pri oskrbi bolnikov, obravnavanih v omrežju TeleKap (11).

Pomen usposabljanja izvajalcev telemedicinskih storitev je znan že vsaj dve desetletji (11). Aprila 2014 so v Ameriki predstavili model za ustrezno uporabo telemedicinskih tehnologij v medicinski praksi (12). Namen je bil zagotoviti ustrezno regulativo in smernice na področju telemedicine državnim zdravniškim odborom. Določili so, da je za licenciranje zdravnikom s področja telemedicine v pristojnosti zdravstvenih odborov posameznih držav, kjer je bolnik. To pomeni, da se mora zdravnik, ki izvaja storitve s pomočjo telemedicine, podrediti pravilom tiste države, kjer je bolnik.

LICENCIRANJE KONZULTANTOV V TELEMEDICINSKEM OMREŽJU

Subspecializacija; Posebna znanja; Dodatna znanja; Bolnišnična pooblastila

V Sloveniji izdaja licence za opravljanje zdravstvene dejavnosti za vse medicinske specialnosti Zdravniška zbornica Slovenije. Zdravnik v Sloveniji sme samostojno opravljati zdravniško službo, če poleg pogojev, določenih z delovnopravnimi in drugimi predpisi, izpolnjuje tudi posebne pogoje, ki jih določa Zakon o zdravniški službi. Ob tem mora imeti ustrezno izobrazbo

in usposobljenost (kvalifikacija), biti mora vpisan v register zdravnikov, imeti mora dovoljenje za samostojno opravljanje zdravniške službe na določenem strokovnem področju. Licenca je javna listina, ki se podeli za določen čas – dobo sedmih let, s katero zdravnik dokazuje svojo strokovno usposobljenost za samostojno opravljanje zdravniške službe na določenem strokovnem področju. Podrobnejša določila o načinu, organih, evidenci in postopku pri odločanju o podelitvi, podaljšanju ter odvzemu licence sprejme Zdravniška zbornica Slovenije (ZZS) v soglasju z ministrom za zdravje. ZZS po uradni dolžnosti podeli licenco zdravniku specialistu, ki je pridobil kvalifikacijo za samostojno opravljanje dela, pod pogoji, ki jih določa program specializacije. Zdravnik mora nato licenco tudi redno obnavljati vsakih 7 let v skladu z 10. členom Pravilnika o zdravniških licencah. Poleg zadostnega števila kreditnih točk mora zdravnik izpolnjevati tudi pogoj, da je v iztekajočem licenčnem obdobju opravljal zdravniško službo na strokovnem področju, za katerega mu je bila podeljena licenca (13).

V specializaciji ni zajeto licenciranje posebnih znanj, saj sedanja zakonodaja pozna samo enovito specializacijo, ne diferencira pa med temeljnimi specializacijami in **subspecializacijami**, čeprav nekatere nove specializacije zahtevajo od specializanta, da je predhodno že dosegel status specialista (temeljne) specializacije, kot bi morale veljati za konzultante v centru TeleKap. Slovensko zdravniško društvo (SZD) ima izdelane vsebine »Dodatnih« in »Posebnih« znanj. Po sestanku na Ministrstvu za zdravje (skupaj z vodstvom Zdravniške zbornice) so letos prišli do možnega sklepa, da zakonodajalec uzakoni Posebna in Dodatna znanja in da jih licencira ZZS, na novo pa se ustanovijo subspecializacije, ki bi izhajale iz temeljnih specialističnih področij. Na 24. redni seji Glavnega strokovnega sveta SZD in 4. seje Strokovnega parlamenta, ki je bila v torek, 11. junija 2019, ob 15.30 v Domus Medica, Dunajska 162, Ljubljana (zapisnik je dosegljiv v tajništvu SZD), je bil soglasno sprejet SKLEP 2: Specializacije, kot jih opredeljuje sedanji Zakon o zdravniški službi, ostanejo nespremenjene. Zaradi novih spoznanj in novih organizacijskih oblik specialističnega zdravljenja doma in v svetu se porajajo potrebe po institucionalizaciji novih vsebin – Dodatna znanja Slovenskega zdravniškega društva zajemajo izobraževalne vsebine z vsaj 200 urami izobraževanja, Posebna znanja Slovenskega zdravniškega društva zajemajo izobraževalne vsebine z vsaj 400 urami izobraževanja. Nova interdisciplinarna področja, ki zahtevajo predhodno specialistično znanje kandidata, naj določi zakonodajalec kot subspecializacijo, pri čemer kandidat novo znanje pridobiva kot specialist osnovne oziroma temeljne specialnosti, vključno s plačnim razredom specialista, ki pridobiva subspecialistično znanje.

Menim, da bi bilo treba pripraviti program subspecializacije iz vaskularne nevrologije in ga formalizirati, v vmesnem času pa bi bilo smiselno pripraviti program za Posebna znanja iz telemedicine pod veljavnimi pogoji SZD, ki zajemajo usposabljanje in edukacijo vsebine z vsaj 400 urami izobraževanja. Na ta način pridobljeno Posebno znanje bi veljalo za celotno državo.

Bolnišnična pooblastila bi morali imeti vsi žilni nevrologi, ki svetujejo v mreži TeleKap, te pa jim podeli bolnišnica, kjer je lociran centru TeleKap. Na primer, če bi v nacionalni mreži TeleKap, ki je locirana v UKC Ljubljana, izvajal konzultacije vaskularni nevrolog iz UKC Maribor ali iz Splošne bolnišnice (SB) Celje, bi moral, preden začne izvajati svetovalno delo v mreži TeleKap, pridobiti pooblastilo (dovoljenje) s strani vodje Nacionalnega centra TeleKap v UKC Ljubljana ali pa bi moral imeti certifikat za posebno znanje, ki mu ga je podelil SZD na osnovi programa usposabljanja in zaključnega izpita. Žal certificiranje za posebna znanja s področja telemedicine za zdaj v Sloveniji še nimamo, zato se moramo zanašati na podeljevanja pooblastil vodje Centra za TeleKap v UKC Ljubljana. V mrežnih bolnišnicah, ki so del sistema TeleKap, bi se morali zdravniki prav tako usposabljati in pridobiti pooblastilo nacionalnega koordinatorskega centra TeleKap. Uporabniki konzultacij bi se morali iz mrežnih bolnišnic preko TeleKapi naslanjati na certificirano »Posebno znanje« ali vsaj na pooblastilo, ki ga je vaskularnim nevrologom – konzultantom s področja TeleKapi, na podlagi zaključenega usposabljanja podelil vodja Centra za TeleKap.

KLJUČNA KADROVSKA ZASEDBA V MREŽI TELEKAP

Vodja – nacionalni koordinator centra TeleKap

Usposabljanje vodje – nacionalnega koordinatorskega centra TeleKap, mora imeti zadovoljivo znanje o možgansko-žilnih boleznih, najnovejših načinih zdravljenja in telemedicini ter druga znanja, ki zagotavljajo ne samo strokovno, temveč tudi poslovno vodenje (14). Zdravnik, ki vodi center za TeleKap, mora biti vaskularni nevrolog, ki si je skozi prakso pridobil znanje vaskularne nevrologije, ali v prihodnosti subspecialist za možgansko-žilne bolezni. Pri razvoju kurikuluma za usposabljanje vodje bi morala sodelovati strokovna združenja, kot so Sekcija za možgansko-žilne bolezni pri SZD, Združenje za radiologijo pri SZD, Sekcija za nevrokirurgijo in Združenje za telemedicino pri SZD, ki bi ga veljalo ustanoviti v najkrajšem možnem času.

Poleg upravljanja Centra TeleKap se mora koordinator povezovati z zdravstvenim osebjem na vseh ravneh, informatiki, ki zagotavljajo informacijsko tehnologijo, in pravniki, ki so odgovorni za pravno ureditev, tako v Centru kot v mrežnih bolnišnicah. Koordinator mora zagotavljati in skrbeti za veljavne pogodbe, Posebna znanja, klinična pooblastila, vsebino in urnik usposabljanj in izobraževanj osebja v vseh bolnišnicah znotraj mreže, vključno s Centrom. Vzpostaviti mora kazalnike kakovosti in merila (8), standardne organizacijske postopke (SOP) na vseh ravneh mreže TeleKapi in nadzirati njihovo dosledno izvajanje. Odgovoren je za razvoj in uspešno delovanje programa. Skratka, zagotavljati mora celostni nadzor in izvajanje nad programom TeleKapi. Koordinator je tudi ključna oseba, ki dviguje entuziazem in vzdušje ter goji dobre odnose med osebjem, ki izvajajo ali prejemajo storitev v mreži TeleKap, tako v centru kot v mrežnih bolnišnicah.

Konzultanti v centru za TeleKap

Usposabljanje konzultantov – vaskularnih nevrologov v centru za TeleKap, mora biti usmerjeno v optimizacijo klinične obravnave bolnikov z možgansko kapjo. Poleg kliničnega znanja morajo biti konzultanti seznanjeni z uporabo izbranih tehnoloških platform in usposobljeni, da s pomočjo IT-podpore odpravijo morebitne tehnične težave. Imeti morajo tudi rezervni načrt za zagotavljanje klinične obravnave v primeru, ko so tehnične težave nepremostljive. Kadarkoli se uvede ali nadgradi nova strojna ali programska oprema, je treba zagotoviti usposabljanje za vse uporabnike. Konzultanti morajo poznati kadrovsko zasedbo posameznih mrežnih bolnišnic (14).

V evropskih priporočilih za TeleKap smo avtorji natančno opredelili in poimenovali enote za možgansko kap, kjer se preko telemedicine obravnavajo bolniki z možgansko kapjo, kot so asistirani EMK s pomočjo telemedicine, na drugi strani pa smo mrežne bolnišnice brez nevrologa ali specialista za možgansko kap poimenovali teletrombolitične enote, kjer se lahko preko TeleKapi izvede IVT (10).

Vodja – lokalni koordinator v mrežni bolnišnici sistema TeleKap

Tudi v mrežni bolnišnici je treba imenovati vodjo oziroma lokalnega koordinatorja v mreži TeleKap. Ta mora biti usposobljen in seznanjen s kliničnimi protokoli, ki jih načrtuje center, z njegovo pomočjo pa se lahko ti izboljšujejo. Poznati mora tudi uporabo izbrane tehnološke platforme in je sposoben odpravljati tehnične težave. Ta oseba mora po akutnem zdravljenju prepoznati klinično stanje bolnikov in ugotoviti, ali jih lahko zdravijo v lokalni mrežni bolnišnici ali jih je treba premestiti v večjo bolnišnico ali center s celovito obravnavo. Vodja v mrežni bolnišnici se mora usposablјati s področja možgansko-žilnih bolezni, oskrbe bolnikov z akutno možgansko kapjo in telemedicine (14).

Osebe v mrežnih bolnišnicah

V mrežnih bolnišnicah, ki prejemajo telekonzultacije, se v proces usposabljanja vključujejo vsi, ki so vpleteni v obravnavo bolnikov z možgansko kapjo, to so urgentni zdravniki, radiologi, radiološki inženirji, urgentne medicinske sestre, višje medicinske sestre, specializanti, intenzivisti in drugo osebje. Urgentne medicinske sestre v mrežnih bolnišnicah so pretežno prvo medicinsko osebje, ki pride v stik z bolnikom z akutno možgansko kapjo, zato imajo ključno vlogo pri hitrem prepoznavanju bolnikovega stanja, triaži, oceni in zdravljenju. Tudi sestre se morajo usposobiti za prepoznavanje simptomov možganske kapi, za hitro oceno bolnikovega stanja in vpliva akutnega zdravljenja možganske kapi na izide bolezni. Zdravniki, ki uporabljajo telekonzultacije, morajo prav tako dokazovati ustrezno osnovno znanje za obravnavo akutne možganske kapi in telemedicine, usposabljanje pa se tudi zanje lahko izvaja v obliki izobraževalnih

obiskov konzultantov v mrežnih bolnišnicah, ki usposablajo udeležence v mreži na licu mesta in obratno, obiski uporabnikov storitev telemedicine v svetovalnem centru, izpopolnjevanje preko videokonferenc v skupinah ali posamezno in na nevrovaskularnih strokovnih srečanjih in drugje. Pridobljeno znanje morajo ohranяти z obiski strokovnih srečanj, ki zagotavljajo licenčne točke, na primer pričujoče srečanje (14). Nadzor kakovosti vključuje pregled akutnih kliničnih primerov z možgansko kapjo. Predlog za usposabljanje vseh deležnikov v nacionalni mreži TeleKap je naveden v Tabeli 1.

Tabela 1. Predlogi za usposabljanje udeležencev v mrežah TeleKapi (licenciranje, klinična pooblastila in usposabljanje) (11, 14).

1)	Manjše ali slabše opremljene bolnišnice v mreži TeleKap bi se lahko naslonile na procese podeljevanja licenc specialistom v konzultacijskih centrih za TeleKap, ki bi jih lahko poimenovali licence po pooblaščenih. V Sloveniji so namreč v večini mrežnih bolnišnic uporabniki storitev TeleKapi specialisti interne ali urgentne medicine, ki imajo licenco za svoje strokovno področje, ne pa za nevrologijo.
2)	Konzultacijski centri za TeleKap morajo ustvariti standarde usposabljanja, ki so primerni za vse ravni mrežnih bolnišnic (10).
3)	Za center telemedicinskih storitev so ključnega pomena vodja centra, tj. nacionalni koordinator, in zdravniki konzultanti, to so vaskularni nevrologi (občasno tudi nevrologi in nevrokirurgi). Nujno za Center je tudi podporno osebje, kot je strokovni sodelavec za organizacijske, administrativne in statistične procese. V vsaki mrežni bolnišnici mora biti v mrežo vključen TeleKap zdravnik – vodja, ki ima funkcijo regionalnega koordinatorja, in vodilna usmerjena medicinska sestra.
4)	Tako v konzultacijskem centru kot v mrežnih bolnišnicah je treba beležiti vsa kontinuirana izobraževanja, specifična za MK in telemedicino, ki veljajo za licenčne točke ter vse učne delavnice o procesih in protokolih telemedicinskega sistema za usposabljanje ter izobraževanje osebja v omrežju.
5)	Zdravniki konzultanti v mreži TeleKap morajo v rednih časovnih intervalih prejemati povratne informacije. Obnavljanje kliničnih pooblastil mora vključevati pregled stalnega izobraževanja, specifičnega za MK in telemedicino, preglede vseh neželenih dogodkov in izidov zdravljenja ter preverjanje medsebojnih komunikacij v sistemu TeleKapi.
6)	Sprotno tehnično in klinično usposabljanje, ki je specifično za zdravstveno ter drugo ključno osebje, je bistvenega pomena za delovanje omrežja TeleKap.

SKLEPNE MISLI

Slovenska mreža TeleKap je nov, revolucionarni pristop k zdravljenju bolnikov z MK-jem za pomoč oddaljenim bolnišnicam, kjer ni na voljo specialistov žilne nevrologije. Izidi zdravljenih bolnikov v mreži kažejo, da je TeleKap za slovenski prostor postala »conditio sine qua non«. Žal od junija leta 2015 slovenska mreža TeleKap nima vzpostavljene organizacije, ki jo narekujejo ameriška in evropska priporočila (10, 11). Predlogi organizacije in usposabljanja so bili predstavljeni na strokovnih srečanjih Akutna možganska kap XI leta 2017 (15) in Akutna možganska kap XII leta 2018 (14). Z razočaranjem lahko ugotavljamo le, da tudi v času pričujočega strokovnega srečanja AMK XIII (2019) ničesar od predlaganega še ni bilo uresničenega. Naj ponovim poziv na vse ključne odgovorne osebe: »Nujno moramo vzpostaviti organizacijo mreže TeleKap (10, 11), s ključnim osebjem v centru in mrežnih bolnišnicah; vzpostaviti in izvajati program usposabljanja (16) glede na mednarodna priporočila (11); vzpostaviti

in kontinuirano spremljati kazalnike kakovosti v mreži ter izvajati nadzor nad njihovim izvajanjem in rezultati (8, 17), v sodelovanju z mrežnimi bolnišnicami izdelati ustrezne protokole (standardne organizacijske postopke – SOP-je) (18) in jih dosledno izvajati ter vzpostaviti in izvajati register bolnikov, obravnavanih v mreži TeleKap, za spremljanje izidov zdravljenja ter preverjanje učinkovitosti in koristi mreže.«

LITERATURA

1. Zupan M, Zaletel M, Žvan B. Enhancement of Intravenous Thrombolysis by Nationwide Telestroke Care in Slovenia: A Model of Care for Middle-Income Countries. *Telem J E Health*. 2019 May 29. doi: 10.1089/tmj.2019.0046. [Epub ahead of print].
2. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kühn J, Vatankhah B, Schenkel J, et al. Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005; 36: 287–91.
3. Meyer BC, Raman R, Hemmen T, Obler R, Zivin JA, Rao R. Efficacy of site-independent telemedicine in the STROKE DOC trial: a randomised, blinded, prospective study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 787–95.
4. Sairanen T, Soinila S, Nikkanen M, Rantanen K, Mustanoja S, Färkkilä M, et al. Two years of Finnish telestroke: thrombolysis at spokes equal to that at the hub. *Neurology* 2011; 76: 1145–52.
5. Jagolino AL, Jia J, Gildersleeve K, Ankrom C, Cai C, Rahbar M, et al. A call for formal telemedicine training during stroke fellowship. *Neurology*. 2016; 86: 1827–33.
6. Müller-Barna P, Hubert GJ, Boy S, Bogdahn U, Wiedmann S, Heuschmann PU, Audebert HJ. TeleStroke units serving as a model of care in rural areas: 10-year experience of the TeleMedical project for integrative stroke care. *Stroke*. 2014; 45(9): 2739–44.
7. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. 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*. 2013; 44: 870–947.
8. Hohenbichler K, Hubert GJ, Hubert N, Müller-Barna P. Which quality measures do we need to monitor in a telestroke network? / Katere dejavnike kakovosti naj spremljamo v mreži TeleKap? In: Žvan B, Zupan M, Zaletel M, eds. Akutna možganska kap XII [Elektronski vir]: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2018; p. 61–2.
9. Žvan B, Zupan M, Zaletel M. Predstavitev nacionalne mreže TeleKap, uporabnost in vizija / Introduction of the TeleKap national network, usefulness and vision. In: Žvan B, Zupan M, Zaletel M, eds. Akutna možganska kap XII [Elektronski vir]: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2018; p. 39–51.
10. Hubert GJ, Santo G, Vanhooren G, Zvan B, Tur Campos S, Alasheev A, Abilleira S, Corea F. Recommendations on telestroke in Europe. *Eur Stroke J*. 2019; 4(2): 101–9.
11. Wechsler LR, Demaerschalk BM, Schwamm LH, et al. Telemedicine quality and outcomes in stroke. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016; 47: e1–e23.
12. Federation of State Medical Boards. Model policy for the appropriate use of telemedicine technologies in the practice of medicine. 2014 [cited 2018 Nov 11]. Available from: www.fsmb.org/Media/Default/PDF/FSMB/Advocacy/FSMB_Telemedicine_Policy.pdf. Accessed July 30, 2015.

13. Zdravniška zbornica Slovenije. Licence [cited 2018 Nov 11]. Available from: <https://www.zdravniskazbornica.si/karierni-razvoj/licence>.
14. Žvan B. Usposabljanje v nacionalni mreži TeleKap. In: Žvan B, Zupan M, Zaletel M, eds. Akutna možganska kap XII [Elektronski vir]: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2018; p. 63–71.
15. Žvan B. Organizacija nacionalnega centra in mreže TeleKap – Ali lahko vizija postane realnost? In: Žvan B, Zupan M, Zaletel M, eds. Akutna možganska kap XI [Elektronski vir]: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017; p. 57–74.
16. Müller-Barna P, Audebert HJ. High-standard TeleStroke: need for experienced stroke experts trained in imaging interpretation. *Neurology*. 2013; 80(4): 326–7.
17. Kitzrow M, Bartig D, Krogias C, Müller-Barna P, Postert T, Sorgenfrei HU, et al. Quality parameters in the treatment of acute stroke: comparison of various regional treatment concepts *Nervenarzt*. 2013; 84(12): 1486–96.
18. TEMPiS. Standard Operating Procedures (SOP) für die Schlaganfallbehandlung im TEMPiS-Netzwerk. 2019 [cited 2019 Nov 9]. Attainable at: <http://www.tempis.de/index.php/sop-onlineversion.html>.

IZOBRAŽEVANJE V MREŽI TELEKAP

EDUCATION IN THE TELEKAP NETWORK

Janja Pretnar Oblak

POVZETEK

V zadnjih dveh desetletjih je možganska kap (MK) postala urgentno stanje. Ustrezna diagnostika in prepoznavanje tipa MK ter vzroka zanj sta pomembna za uspešno in ciljano zdravljenje akutnega dogodka ter za sekundarno preventivo bolezni. Zaradi ozko odmerjenega časa za zdravljenje in pomanjkanja nevrologov smo v Sloveniji pri zdravljenju MK-ja začeli uporabljati telemedicino in uvedli sistem TeleKap, ki vključuje 12 partnerskih bolnišnic. Zdravljenje akutnega MK-ja je zelo kompleksno in organizacijsko zahtevno področje. Pri tem je ključno izobraževanje medicinskega kadra, vključenega v verigo oskrbe bolnika z akutnim MK-jem. Izobraževanje je potrebno na vseh ravneh – od splošne populacije, dispečerske službe, reševalcev, do osebja v urgentnem centru. Pri tem je ključna vloga TeleKapa, ki preverja individualne razmere v posameznih bolnišnicah in organizira sprotne izobraževanja o novostih zdravljenja pri bolniku z MK-jem ter obnavlja in preverja potek klinične poti. Ne nazadnje pa obiski konzultantov in ostalega osebja TeleKapa v partnerskih bolnišnicah krepijo tudi medsebojno zaupanje.

Ključne besede: intravenska tromboliza, izobraževanje, mehanska revaskularizacija, možganska kap, telemedicina.

SUMMARY

In the last two decades, strokes have become an emergency. Proper diagnosis and recognition of the type of stroke and its cause are important for the successful and targeted treatment of an acute event and for secondary prevention of the disease. Due to the narrowly allocated time for treatment and the lack of neurologists, we have started using telemedicine in the treatment of strokes in Slovenia, and have introduced the TeleKap system, which includes 12 partner hospitals. Treatment of acute strokes is a very complex and organisationally challenging area. The key to this is the education of all medical personnel involved in the patient care chain for acute strokes. Training is required at all levels, from the general population, the dispatching services to the staff in the ambulance and at the emergency centre. The key role of TeleKap is to check the individual conditions in individual hospitals and to provide ongoing training on the novelties of treatment in patients with strokes and to update and check the course of the clinical path. Last but not least, the visits of consultants, and other TeleKap staff, at partner hospitals also reinforce mutual trust.



Key words: education, intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy, stroke, telemedicine.

UVOD

Možganska kap (MK) je v svetovnem merilu drugi, v razvitih državah pa tretji najpogostejši vzrok smrtnosti prebivalstva (1). V razvitem svetu v zadnjih letih obolenost zaradi MK-ja ni bistveno upadla, zlasti zaradi staranja populacije. Tudi v svetovnem merilu je MK vodilni vzrok za invalidnost in izgubo delovne zmožnosti. Iz naštetih razlogov predstavlja pomembno socialno in zdravstveno-ekonomsko težavo. V Sloveniji se po podatkih Inštituta za varovanje zdravja zaradi MK-ja letno zdravi 4400 ljudi. Ekonomsko breme za družbo v letu 2008 je ocenjeno na 112,1 milijona evrov, od tega je bilo 87,4 milijona neposrednih, 24,7 milijona pa posrednih stroškov (2).

V zadnjih 25 letih se je obravnava bolnika z MK-jem korenito spremenila. Pri zdravljenju vseh tipov MK-ja je bistveno hitro in pravilno ukrepanje. MK je postal urgentno stanje. Ustrezna diagnostika in prepoznavanje tipa MK-ja in vzroka zanj sta pomembna za uspešno in ciljano zdravljenje akutnega dogodka ter za sekundarno preventivo bolezni.

Od prvih študij, na podlagi katerih je bilo v ZDA leta 1996 pri bolnikih z akutnim ishemičnim MK-jem odobreno zdravljenje z rekombinantnim tkivnim aktivatorjem plazminogena (rt-PA) v ZDA, do izvedbe prve intravenske trombolize (IVT) v Sloveniji marca 1997 je minilo le nekaj mesecev. Prva leta po registraciji rt-PA v Sloveniji je bil delež bolnikov z akutnim ishemičnim MK-jem, ki so tovrstno zdravljenje dobili, zelo majhen. Bolniki so prihajali v bolnišnico prepozno. Tudi v bolnišnici niso bili deležni pravilne in dovolj hitre diagnostike, da bi bili kandidati za IVT. Za raven oskrbe, ki so je deležni bolniki z akutnim ishemičnim MK danes, je moralo miniti vrsto let. Izobraževanje strokovne javnosti, preoblikovanje zdravstvenega sistema, ki lahko v kratkem času omogoči hiter transport bolnika in diagnostičen postopek ter varno aplikacijo IVT, je bilo dolgotrajno. Pri odločitvah glede zdravljenja MK zdravnikom pomagajo najsodobnejše metode računalniške tomografije (Computer Tomography – CT): nativni CT glave, CT angiografija in CT perfuzija. V naslednjih letih je razvoj žilne medicine omogočil tudi druge načine zdravljenja MK. Bolnikom z akutnim ishemičnim MK je danes v primeru zapore velikih možganskih arterij na voljo tudi mehansko odstranjevanje krvnih strdkov, in to 24 ur dnevno, vse dni v letu, kar lahko ponudijo le redki centri na svetu.

Hitro ukrepanje je seveda bistveno tudi v primeru hemoragičnega MK, ki je sicer manj pogost, vendar nič manj zahteven z diagnostičnega in terapijskega stališča.

UPORABA TELEMEDICINE PRI ZDRAVLJENJU MOŽGANSKE KAPI V SLOVENIJI

V Sloveniji so bili bolniki z MK naprednih načinov zdravljenja najprej deležni na Nevrološki kliniki v UKC Ljubljana. Zaradi ozko odmerjenega časa za zdravljenje je kmalu postalo jasno, da nimajo vsi bolniki v Sloveniji enakih možnosti za zdravljenje in s tem dobrega izhoda bolezni. V perifernih bolnišnicah namreč ni bilo na voljo dovolj nevrologov, da bi lahko omogočili 24-urno prisotnost nevrologa v vsakem urgentnem centru.

Nevrološka klinika je dobila nalogo, da omogoči dostopnost do naprednih načinov zdravljenja akutnega MK vsem slovenskim bolnikom, ne glede na mesto, kjer jih MK doleti. Leta 2014 je znotraj Nevrološke klinike začela delovati služba »TeleKap«, ki s pomočjo sodobne telekomunikacijske tehnologije omogoča stalno dostopnost konzultacije vaskularnega nevrologa vsem zdravnikom v 12 partnerskih bolnišnicah, ki so vključene v mrežo. Pri konzultacijah sodelujejo vaskularni nevrologi, ki se vsakodnevno srečujejo z diagnostiko in zdravljenjem akutnega MK tako na bolniškem oddelku kot v urgentni službi. Ta služba je nepogrešljiva predvsem v času, ko v vseh slovenskih bolnišnicah, vključenih v mrežo, ni na voljo nevrologa, še posebej ne vaskularnega nevrologa.

Med obravnavo lahko vaskularni nevrolog preko video telemetrije klinično pregleda bolnika, slikovno diagnostiko in jo skupaj z izvidom lokalnega radiologa upošteva pri svoji odločitvi glede izvedbe IVT ali mehanskega odstranjevanja krvnega strdka. V sistemu TeleKap se hitro večja število mesečnih obravnav, obravnavanih akutnih ishemičnih MK-jev in število mehanskih odstranitvev strdkov.

IZOBRAŽEVANJE V MREŽI TELEKAP

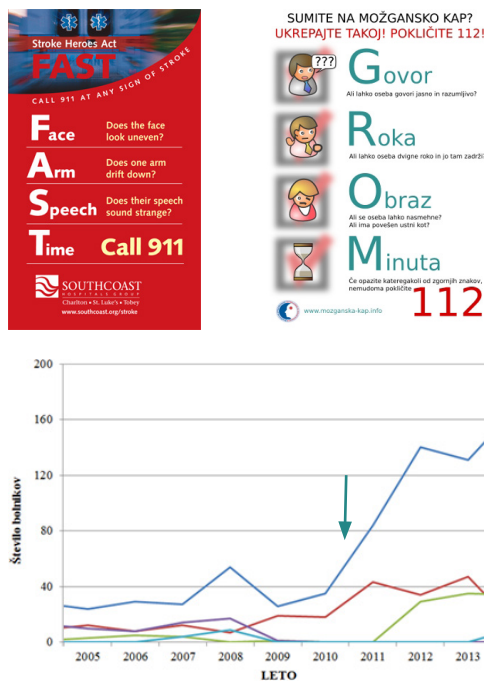
Zdravljenje akutnega MK v UKC Ljubljana in v partnerskih bolnišnicah, vključenih v sistem TeleKap, je zelo kompleksno in organizacijsko zahtevno področje. Pri tem je ključno izobraževanje medicinskega kadra, vključenega v verigo oskrbe bolnika z akutnim MK. Veliko je bilo in bo treba storiti na področju izobraževanja prebivalstva ter izobraževanja zdravnikov in ostalega medicinskega osebja, ki deluje v sistemu TeleKap.

Prva leta po registraciji rt-PA v Sloveniji je bil delež bolnikov z akutnim ishemičnim MK, ki so bili deležni zdravljenja z IVT, zelo majhen. Da danes dobi IVT do 28 % bolnikov z akutnim ishemičnim MK, je moralo miniti vrsto let (3). Izobraževanje strokovne javnosti, preoblikovanje zdravstvenega sistema, ki bi v kratkem času omogočil hiter transport bolnika in diagnostičen postopek ter varno aplikacijo IVT, je bilo dolgotrajno.

Izobraževanje splošne populacije in skrajševanje predbolnišničnega odzivnega časa

Prvi pogoj k boljši dostopnosti IVT za splošno populacijo je poleg izobraževanja strokovne javnosti izobraževanje splošne populacije. Po pojavu simptomov MK je ključno, da bolniki ali njihovi svojci kar najhitreje pokličejo reševalno službo in tako omogočijo hitro diagnostiko in zdravljenje. Brez ozaveščene in izobražene splošne populacije zdravljenje večine bolnikov z MK ni mogoče. Temu seveda sledi veriga optimalno organiziranega odziva klicnega centra, reševalne službe in bolnišnične obravnave.

Velik del slovenske populacije danes pozna kratico »GROM« (govor, roka, obraz, minuta), ki opisuje pglavitne simptome ob nastopu MK in kar najkrajši čas, ki je potreben pri njegovi obravnavi (slika 1). Ob vsakoletnih akcijah ob dnevu MK in drugih načinih ozaveščanja splošne populacije število zdravljenih bolnikov še dandanes narašča.

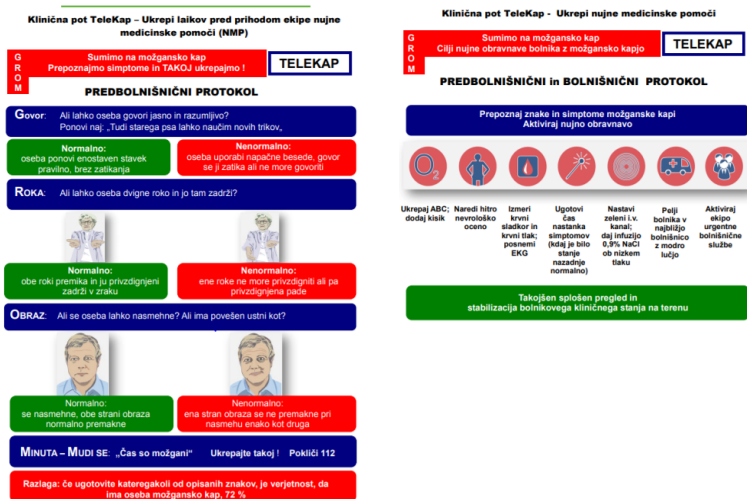


Slika 1. Izobraževanje splošne javnosti o zdravljenju možganske kapi v Sloveniji (4).

Ameriški kratici FAST (levo) je sledila slovenska kratica GROM (sredina). Leta 2009 se je v Sloveniji po veliki medijski akciji o možnosti zdravljenja z IVT in prvih objavah kratice GROM pokazala velik porast v številu izvedenih IVT (graf desno).

Seveda je izobraževanje splošne populacije lokalno in v veliki meri odvisno od lokalne mreže zdravstvenega sistema. Pri tem je ključna vloga TeleKapi, ki pri tem sodeluje in spodbuja uvajanje novosti. Izobraževanje laikov in

medicinskega osebja sta ključna elementa »Klinične poti sistema TeleKap« (slika 2) (5).



Slika 2. Izobraževanje v mreži TeleKap – izobraževanje laikov in ukrepi nujne ekipe (5).

Skrajševanje časa bolnišnične obravnave

Vse od uvedbe IVT je bila v svetu speljana vrsta pobud za skrajševanje bolnišnične obravnave bolnikov. Leta 2010 je v ZDA na pobudo AHA/ASA potekal projekt Target Stroke, ki je imel v prvi fazi cilj skrajšati bolnišnično obravnavo bolnikov z aMK, zdravljenih z IVT, na ≤ 60 minut pri vsaj 50 % bolnikov, od leta 2014 pa na ≤ 60 minut pri vsaj 75 % bolnikov in na ≤ 45 minut pri vsaj 50 % bolnikov (6). Strategije, ki so jih uporabili v omenjeni pobudi Target Stroke in tudi v Evropski pobudi SITS – Watch (7), so znane in jih poskušamo implementirati tudi v mrežo TeleKapi. Vsaka partnerska bolnišnica ima pri tem svoj specifični način delovanja, od razpoložljivosti nevrologov, razporeditve prostorov, oddaljenosti od radiološke diagnostike in oddaljenosti od terciarnega centra. Glede na vse naštetu je potrebna individualna prilagoditev, pri čemer upoštevamo splošna priporočila omenjenih študij.

V večini bolnišnic je bistveno, da reševalci urgentni center predhodno obvestijo o prihodu bolnika s potencialnim MK-jem in se osebje zato nanj lahko pripravi. Velikokrat gre poleg obvestila osebju tudi za praznjenje urgentne ambulante, razpoložljivost radiološke slikovne diagnostike. V veliko primerih je zelo koristen neposreden prevoz bolnikov do slikovne diagnostike, če ta ni del urgentnega centra. Ukrepi za skrajševanje obravnave so še predpriprava rt-PA in potencialni začetek IVT že med izvajanjem slikovne diagnostike. Zelo bistvena je tudi takojšnja povratna informacija o izvidu nevroradioloških preiskav, še zlasti v centrih, kjer se tovrstne preiskave ne izvajajo pogosto.

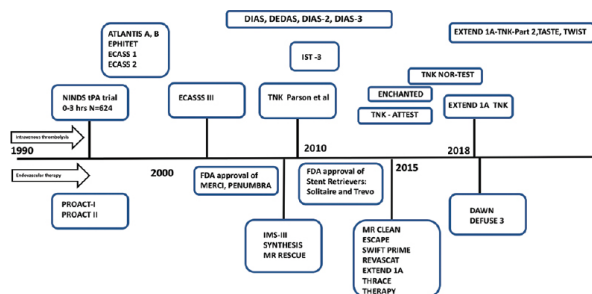
Izobraževanje osebja v partnerski bolnišnici je bistveno za skrajšanje časa bolnišnične obravnave. Redni obiski zdravnika konzultanta v partnerski bolnišnici potekajo delno kot sprotna izobraževanja o novostih zdravljenja pri bolniku z MK. Če je treba, se ob tem obnavljajo in preverjajo tudi tehnične možnosti, ki jih ponuja telemedicina oziroma ogled individualnih razmer. Sprejemni zdravnik v partnerski bolnišnici namreč največkrat ni nevrolog, mora pa biti večš prepoznave bolnika s potencialnim MK-jem in uporabe telemedicine. Izobraževanje je namenjeno tudi negovalnemu osebju, ki mora biti večšo hitrih meritev vitalnih funkcij, hitrega odvzema krvi, namestitve kanala, priprave na radiološke preiskave, priprave rt-PA. Gre za verigo dogodkov. Le dobro uigran ekipa, kjer vsak posameznik ve za protokol in skrbno odigra svojo vlogo v verigi, je lahko uspešna.

V celotni verigi je bistveno tudi sodelovanje radiološke ekipe oziroma radiologa in radiološkega inženirja. Radiološki inženir z uporabo pravilnih protokolov preiskave lahko bistveno pripomore k hitri in kakovostni izvedbi preiskave. Za hitro in varno zdravljenje pa je seveda bistveno mnenje radiologa. Terapevtske možnosti zdravljenja akutne možganske kapi se namreč spreminjajo. Sprotno izobraževanje, obenem pa spremljanje rezultatov, je bistveno za dobro delo sistema TeleKap.

Spreminjanje terapevtskih možnosti in diagnostične poti skozi čas

Žilna nevrologija spada med eno izmed najhitreje razvijajočih se vej medicine. Terapevtske možnosti se od uvedbe mreže TeleKapi do danes nenehno spreminjajo.

Poleg uporabe IVT se je pri okluziji velikih možganskih arterij uveljavilo endovaskularno zdravljenje z mehansko revaskularizacijo (MeR). Leta 2015 je vrsta študij (MR CLEAN, ESCAPE; Swift PRIME ...) potrdila, da je pri izbranih bolnikih z akutnim ishemičnim MK-jem tovrstno zdravljenje bistveno bolj učinkovito in varno kot IVT (slika 3). Pri bolnikih s sumom na akutni ishemični MK se je v zvezi s tem spremenila diagnostična pot in poleg CT glave je postala obvezna tudi izvedba CTA.



Slika 3. Časovni potek študij, ki so pomembno vplivale na obravnavo aIMK, od uvedbe IVT do danes.

Ob spremembi diagnostične poti je bilo potrebno tudi ustrezno izobraževanje. Prvim zahtevam po izvedbi CTA v partnerskih bolnišnicah je namreč sledila zahteva radiologov, da je tako kot pri vseh drugih bolnikih pred izvedbo kontrastne preiskave potrebna določitev koncentracije kreatinina, kar seveda zelo podaljša čas bolnišnične obravnave. Šele po obdobju izobraževanja smo vzpostavili CTA kot urgentno preiskavo, ki jo opravimo po podobnem principu kot CTA ob sumu na pljučno embolijo in torej brez predhodnih laboratorijskih preiskav. Potrebna so bila tudi izobraževanja radioloških inženirjev v partnerskih bolnišnicah, ki CTA vratnih in možganskih arterij ne izvajajo rutinsko. Šolanje radioloških inženirjev poteka po potrebi v obliki enodnevnih šolanj v UKC Ljubljana. Poleg tega smo vaskularni nevrologi iz UKC organizirali vseslovenski nevrolško radiološki kongres z izvedbo predavanj in delavnic na omenjene teme, prispevke pa izdali tudi v obliki učbenika tako za zdravnike kot za radiološke inženirje (10, 11).

Sčasoma se indikacije za endovaskularno zdravljenje bolnikov z aIMK širijo. Pri bolnikih, pri katerih začetek akutnega ishemičnega MK ni znan ali na CT glave še ni vidne demarkirane ishemije, je zdravljenje ob ustrezni diagnostiki mogoče vse dlje. Izobraževanje urgentnih zdravnikov in ostalega kadra, da prepozna takšne bolnike in jih predstavi konzultantom, je bistveno za napredek. Izvedba perfuzijskega CT glave se seli v partnerske bolnišnice in temu sledi tudi izobraževanje.

MK doživi tudi vse več bolnikov zdravljenih z novimi protikoagulacijskimi zdravili (NOAK). Ne glede na tip MK je pri teh bolnikih bistveno določanje specifičnih testov koagulacije, ki jih je seveda treba poznati. Pri bolnikih, zdravljenih z dabigatranom, obstaja tudi možnost zdravljenja z antidotom, v primeru akutnega ishemičnega MK pa celo izvedba IVT. Pri bolnikih na terapiji z ostalimi NOAK v primeru akutnega ishemičnega MK prihaja v poštev zdravljenje z MeR, vendar le v primeru zapore velike možganske arterije.

Poleg ishemičnega MK zdravimo tudi bolnike s hemoragičnim IMK, kjer seveda ni nič manj pomembna hitra klinična obravnava, diagnostika, odločitev o morebitni premestitvi bolnika v terciarni center in seveda ustrezna predstavitev nevrokirurgu oziroma nevroradiologu.

Osebnosti z osebjem v partnerski bolnišnici

Obiski v partnerskih bolnišnicah krepijo medsebojno zaupanje. Zdravnik, ki je v stresni situaciji soočen z zdravljenjem nevrolškega bolnika, konzultantu po osebnem stiku bistveno bolj zaupa. Enako velja za vse drugo osebje. Redna srečanja, skupna izobraževanja in izmenjava mnenj so ključni za boljše zdravljenje naših skupnih bolnikov.

SKLEPNE MISLI

Izobraževanje medicinskega kadra, vključenega v verigo oskrbe bolnika, posredno pa tudi laične populacije, je ključno za uspešno zdravljenje bolnika z akutnim MK in je zato temelj delovanja sistema TeleKap. Izobraževanje je potrebno na vseh ravneh – od splošne populacije, dispečerske službe, reševalcev, do osebja v urgentnem centru. Pri tem osebje TeleKapi skrbi za redno preverjanje individualnih razmer v posameznih bolnišnicah, organizira sprotna izobraževanja o novostih zdravljenja pri bolniku z MK ter obnavlja in preverja potek klinične poti. Obiski konzultantov in ostalega osebja TeleKapi v partnerskih bolnišnicah so ključni tudi zaradi medsebojnega zaupanja.

LITERATURA

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, et al. *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group*. *Lancet*. 2014; 383(9913): 245.
2. Šelb Šemerl J, Nadrag P. *Epidemiologija možganske kapi v Sloveniji*. 5. Simpozij o možganski kapi. Ljubljana, 2012.
3. Milošević Z, Rigler I, Ivanušič K, Magdič J. *Mehanska tromboektomija ob akutni ishemični možganski kapi (Slovenske izkušnje)*. V: Pretnar Oblak J, Šteblaj S, ur. *Žilna nevrologija III, Slikovna diagnostika pri bolniku z možgansko kapjo: učbenik*, 2018.
4. Švigelj V, Pretnar Oblak J. *Uporabnost, splošni pomen in trenutno stanje registra možganske kapi v Sloveniji*. V: Pretnar Oblak J, Šteblaj S, ur. *Žilna nevrologija I, Antitrombotično zdravljenje: učbenik za zdravnike*, 2016.
5. Zupan M, Švigelj V, Žvan B. »TeleKap«. *Klinična pot*. https://www.sb-ms.si/upload/files/klinicne_poti/klinicna_pot-telekap_2015.pdf
6. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. *Improving door- to-needle times in acute ischemic stroke*. *Stroke* 2011; 42: 2983–9.
7. American Heart Association/American Stroke Association. *Target: Stroke Phase II*. 2019 [cited 2019 Nov 11]. Available from: http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/Professionals/TargetStroke/Target-Stroke-Phase-II_UCM_469859_Article.jsp#.WV59aTPMxn4.
8. SITS International. *SITS WATCH*. [cited 2019 Nov 11]. Available from: <https://sitsinternational.azurewebsites.net/research/studies/sits-watch/>.
9. Stanković M, Božnar U, Potočnik M. *Dinamične CT preiskave*. *Slikovna diagnostika pri bolniku z možgansko kapjo*. V: Pretnar Oblak J, Šteblaj S, ur. *Žilna nevrologija III: učbenik*. Ljubljana, 2018.
10. Bradarič RM. *Obravnava ambulantnega bolnika na kontrastni preiskavi*. V: Pretnar Oblak J, Šteblaj S, ur. *Žilna nevrologija III, učbenik*. Ljubljana, 2018.

USPOSABLJANJE V MREŽNI BOLNIŠNICI TELEKAP SB CELJE TRAINING IN THE TELEKAP NETWORK HOSPITAL GH CELJE

Žiga Krušič, Marija Šoštarč Podlesnik

POVZETEK

SB Celje je že od vzpostavitve sistema TeleKap leta 2014 eden od sodelujočih partnerjev, ki aktivno in neprekinjeno sodelujejo pri njegovem delovanju. Glede na zasnovo delovanja nevrološkega oddelka, ki je opremljen in usposobljen za obravnavo večine bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo, vključno z vzpostavljeno Enoto za možgansko kap, se v sistem TeleKap pogosto vključuje pri obravnavi najtežjih bolnikov s proksimalno zaporo vratnih ali možganskih arterij, ki potrebujejo nadaljnjo obravnavo v terciarnem centru. Po naših izkušnjah je v sklopu obravnave akutno prizadetega bolnika, kandidata za interventno zdravljenje s sistemsko intravensko trombolizo ali mehansko rekanalizacijo arterije pomembna ozaveščenost in usposobljenost osebja na vseh stopnjah, od prehospitalne enote z urgentnim zdravnikom, osebja urgentnega centra in radiološkega oddelka do medbolnišnične transportne ekipe. Ključna je tudi ozaveščenost splošne populacije o znakih možganske kapi, saj lahko le z njihovim prepoznavanjem simptomov zagotovimo hitro obravnavo in terapijo. Pripravili smo pregled posameznih delov obravnave in ocenili tiste, kjer menimo, da prihaja do zamud ali so možne izboljšave v hitrosti obravnave. Poudarjamo hitrost odziva posameznih členov v verigi zdravljenja bolnika in pomen predhodne obveščenosti zdravstvenega osebja za zagotovitev takojšnje obravnave.

Ključne besede: intravenska tromboliza, ishemična možganska kap, mehanska rekanalizacija, TeleKap.

SUMMARY

Celje general hospital has been one of the partners from inception of the TeleKap (telestroke) system, actively and constantly cooperating in its process. Keeping in mind the design of the Celje neurology department that is equipped and qualified to treat most patients with acute ischemic stroke and includes a dedicated stroke unit, it consults TeleKap system predominantly in cases of the most severely affected patients with an occlusion of a proximal precerebral or brain artery that require further treatment in a tertiary medical centre. Based on our experience the awareness and qualifications of the staff are important when treating an acutely affected patient who is a candidate for interventional treatment with systemic intravenous thrombolysis or mechanical thrombectomy. This includes every level of treatment of patients from the emergency unit with a dedicated physician, emergency centre and radiology department staff as well as the interhospital transportation team. The key in enabling an effective treatment is the awareness of the general population



to recognize early signs of stroke. We present an overview of all individual parts of the treatment of patient in the emergency setting and point out those, where we feel that delays occur or where improvements in the effectiveness of treatment are possible. We point out the individual parts in the chain of patient' management and their response rate including the importance of prenotification of the arrival of the patient to the emergency department to ensure immediate treatment.

Key words: intravenous thrombolysis, ischemic stroke, mechanical thrombectomy, TeleKap.

UVOD

SB Celje je že od vzpostavitve sistema TeleKap leta 2014 stalno in aktivno vključena v njegovo delovanje. V pomoč je pri obravnavi bolnika z akutno ishemično možgansko kapjo – v prvi vrsti za bolnika, ki potrebuje mehansko rekanalizacijo v terciarnem centru.

Glede na to, da gre za najbolj ogrožene bolnike, pri katerih je potrebno takojšnje ukrepanje, je dobro in usklajeno delovanje nujno.

PREDSTAVITEV DELOVANJA TELEKAPI V SEKUNDARNEM CENTRU

Predstavljamo delovanje odziva ekipe nujne medicinske pomoči, dela v sekundarnem centru, sodelovanja v mreži TeleKap in premestitve v terciarni center. Poudarjamo, kako je pomembna izurjena ekipa na vseh korakih obravnave bolnika z akutno ishemično možgansko kapjo, kje vse lahko na tej poti pride do zamud, ki so z dobro izurjenostjo ekipe rešljive, in kaj vse se lahko zgodi, na kar nimamo vpliva.

Opažamo, da v zadnjih letih z vedno večjo ozaveščenostjo ljudi ti hitro pokličejo reševalce ob prvih znakih možganske kapi. Ozaveščenost urgentne in primarne ravni reševalcev in zdravnikov je zelo dobra, zato so reakcijski časi v primeru nastanka akutne ishemične možganske kapi kratki. Žal je razgibanost terena v odročnejših delih države taka, da je že primarni transport v bolnišnico lahko zelo zamuden. Ob tem je treba poudariti, da je za takojšnjo obravnavo bolnika v urgentnem centru ključen klic prehospitalne enote v sekundarni center, ki ga še vedno pre pogosto ni. Ta omogoča, da je urgentna nevrološka ekipa pripravljena na sprejem bolnika in lahko zato obravnava steče takoj.

V sekundarnem urgentnem centru je ključna izkušnost sestrskega kadra, ki nemudoma pripravi bolnika na pregled. Na podlagi ozaveščenosti in stalnega izobraževanja pričakujejo naslednje korake, ki so ustaljeni. Obravnava pred slikovno diagnostiko je praviloma zelo hitra in obsega pridobivanje vseh podatkov, ki so potrebni za začetek terapije z intravensko trombolizo.

Opažamo, da je podobno, kot je opisano v literaturi (1), tudi v Celju pogost zaplet razpoložljivost CT-naprave oziroma hitrost odziva radiološkega osebja. Na tem področju so potrebne izboljšave in ozaveščanje o pomembnosti takojšnjega ukrepanja. Po opravljenem CT glave je praviloma ustni izvid radiologa takojšen in sovпада s časom, ko bolnika pripeljemo v urgentno ambulantno. Glede na razpoložljive podatke in ob izključitvi absolutnih kontraindikacij nemudoma začnemo z intravensko trombolizo.

V primeru, ko glede na slikovno diagnostiko in klinični status pričakujemo slab ali nezadosten učinek reperfuzijske terapije z intravensko trombolizo, predvsem pri zapori proksimalnih vratnih oziroma možganskih arterij, je potreben takojšen stik konzultanta vaskularnega nevrologa preko sistema TeleKap, saj so taki bolniki pogosto kandidati za mehansko rekanalizacijo prizadete arterije. V urgentnem centru načeloma hkrati s klicem konzultanta prenesemo tudi slikovno gradivo v teleradiološki portal, tako da je dostopno takojšnjemu pregledu. Motnje v prenosu slik lahko bistveno otežijo in zamaknejo nadaljnjo obravnavo. V kratki, nekajminutni obravnavi se večinoma dogovorimo o naslednjih korakih obravnave bolnika, ki ga nato glede na mnenje konzultanta sprejmemo v Enoto za možgansko kap SB Celje ali pa ga napotimo v terciarni center z reševalnim vozilom in urgentno ekipo.

Transport do Nevrološke klinike v Ljubljani še vedno pogosto predstavlja precejšnjo oviro zaradi relativno počasnega odziva transportne ekipe in pogostih zastojev na cestah. Ozaveščenost vseh sodelujočih pri transportu je zato nujna in ji bomo v prihodnosti morali nameniti še dodatno pozornost.

SKLEPNE MISLI

Ugotavljamo, da je sodelovanje s sistemom TeleKap ključno za hitro in nemoteno obravnavo najhuje prizadetih bolnikov, ki pridejo v urgentni center z znaki akutne ishemične možganske kapi. Praktično na vseh korakih obravnave so možne izboljšave, vendar je za to potreben strukturiran pristop in konstantno izobraževanje oziroma ozaveščanje vseh sodelujočih, ki se sestavljajo v verigo obravnave bolnika.

LITERATURA

1. *Kalnins A, Mickelsen LJ, Marsh D, et al. Decreasing Stroke Code to CT Time in Patients Presenting with Stroke Symptoms. RadioGraphics 2017 Sep–Oct; 37(5): 1559–1568.*

POVZETEK

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec je regionalna bolnišnica, ki pokriva območje Koroške in dela Savinjsko-Šaleške regije. Gre za geografsko specifično področje s slabimi prometnimi povezavami in veliko oddaljenostjo od terciarnih centrov. Ker v regiji ni 24-urne prisotnosti nevrologa, smo leta 2015 z veseljem pozdravili prihod sistema TeleKap, ki pomembnemu delu nevroloških bolnikov s smrtno nevarno, a potencialno popolnoma ozdravljivo boleznijo omogoča hitro in kakovostno obravnavo. Pred tem je bila obravnavna bolnikov z možgansko kapjo izven rednega delovnega časa suboptimalna, prepuščena iznajdljivosti dežurnega internista in ekip na terenu, ki so pogosto iskale obvoje s časovno potratnim transportom bolnikov v bolj oddaljene bolnišnice s stalno prisotnostjo nevrologa. Ob zagonu projekta smo se razumljivo spopadali s tehničnimi in organizacijskimi težavami, manjkalo ni niti nezaupanja in nihilizma, ki pa sta ju s pridobivanjem izkušenj in vse boljšimi rezultati zamenjala zaupanje in optimizem. Število konzultacij v sistemu TeleKap z leti narašča, delež bolnikov z možgansko kapjo pa ostaja visok, več kot $\frac{3}{4}$, kar kaže na dobro prepoznavanje bolezni med internisti. Narašča tudi število konzultacij ob hemoragični možganski kapi, katerih obravnavo je predhodno med internisti sprožala še posebej veliko slabe volje in strahu, saj je bila ustaljena pot telefonske konzultacije z nevrokirurgom brez možnosti prenosa slik dodaten negativni dejavnik že tako prognozično manj ugodne oblike možganske kapi. Približno 40 % bolnikov z ishemično možgansko kapjo, ki so predstavljeni v sistemu TeleKap, je zdravljenih z eno od oblik rekanalizacijskega zdravljenja. Povprečni čas od sprejema v Urgentni center do aplikacije trombolize (t. i. DNT) ob konzultaciji TeleKap se z leti skrajšuje, še vedno pa ostaja nad 60 minut (2018: 68 minut, 2019: 65 minut), znotraj 60 minut pa je s trombolizo zdravljenih 50 oz. 40 % bolnikov. Naše izkušnje potrjujejo varnost in koristnost telemedicinske obravnave bolnikov z akutno možgansko kapjo, pri čemer pa vidimo možnost za izboljšave tako na ravni bolnišnice kot sistemske. Kljub neugodnim prostorskim razmeram se bomo s spremembo hišnega protokola potrudili izboljšati predvsem obravnavo ishemične možganske kapi v dežurstvu, kjer je cilj skrajšati povprečni DNT pod 60 minut. Želeli bi si večje prisotnosti predstavnikov TeleKap v obliki občasnih srečanj, ki so po letu 2017 popolnoma zamrli. Predlagamo možnost ocenjevanja kakovosti telekonferenčnih posvetov in redno preverjanje tehnične ustreznosti opreme. Glede na eksponentni razvoj stroke vaskularne nevrologije v zadnjih letih in številnih novosti v diagnostiki in zdravljenju bi bila nujna 1–2-krat letna multidisciplinarna izobraževanja ključnega oseba, ne

nazadnje tudi v smislu krepitev ekipnega duha in spodbude vsem članom v verigi preživetja za kakovostno delo v prihodnje.

Ključne besede: internist, izobraževanja, rekanalizacijsko zdravljenje, TeleKap.

SUMMARY

General hospital Slovenj Gradec is a regional hospital that medically provides the Koroška and Savinjsko-Šaleška regions. Geographically it is a challenging region with poor road connections and large distances to the tertiary centres. Due to the fact that neurologic expertise is limited to regular working hours we welcomed the arrival of TeleStroke program with much anticipation in the year 2015. Since then the number of consultations via TeleStroke has been increasing, with over $\frac{3}{4}$ of consultations representing stroke patients, indicating excellent recognition of stroke semiology by internal medicine specialists. The number of consultations for haemorrhagic stroke has also been increasing. Over 40% of patients with acute ischemic stroke who are treated in TeleStroke receive one form of recanalization therapy. The average door-to-needle time for TeleStroke consultations has been shortening progressively over the years, but it is still over 60 minutes (2018: 68 minutes, 2019 65 minutes), with 50 or 40% of patients being treated in 60 minutes. In our experience TeleStroke is a safe and efficient tool which improves the quality of treatment of patients with acute stroke. In the future we will aim to achieve the goal of shortening door-to-needle time under 60 minutes by rewriting our house stroke protocol. Since 2017 there have been no formal meetings with TeleStroke representatives in our hospital. Since vascular neurology is the fastest growing field of neurology regular intensive multidisciplinary training sessions one to two times a year are a necessity as is the possibility of feedback on the quality of teleconsultations and regular check-ups on technical system.

Key words: internal medicine specialist, recanalization therapy, TeleStroke, training.



POSNEMOVALKE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI V MREŽI TELEKAP – DVA PRIMERA

STROKE MIMICS IN THE TELEKAP NETWORK – TWO CASES

Borna Vudrag, Matija Zupan

POVZETEK

Ishemična možganska kap (IMK) je pogosta bolezen ter pomemben vzrok smrtnosti in onesposobljenosti. Z uveljavitvijo reperfuzijskega zdravljenja je postala pomembna hitra in natančna diagnostika. Klinična slika IMK je lahko pestra, v vsakdanji klinični praksi se srečujemo tudi s posnemovalkami možganske kapi. Študije so pokazale, da ima lahko do tretjina bolnikov, ki so ob akutno nastalem nevrološkem deficitu obravnavani zaradi suma na IMK, v resnici eno od posnemovalk. Neredko so taki bolniki tudi zdravljeni z intravensko trombolizo. S posnemovalkami IMK se redno srečujemo tudi v mreži TeleKap, prav tako kot ob običajnem kliničnem delu. TeleKap je uporabna pomoč za manj izkušene zdravnike ali za ustanove, ki nimajo 24-urne nevrološke službe, vendar je prepoznava posnemovalk zahtevnejša, saj nimamo neposrednega stika z bolnikom. Uporabimo videokonferenčni pregled bolnika in multimodalno CT-slikanje (predvsem CT-perfuzijsko slikanje) ali MR-difuzijsko slikanje. V prispevku predstavljava dva klinična primera posnemovalk IMK.

Ključne besede: epileptični napad, posnemovalke ishemične možganske kapi, TeleKap, telemedicina.

SUMMARY

A stroke is a common condition and it represents a significant cause of mortality and disability. With the advent of reperfusion treatment, fast and accurate diagnosis is essential. The clinical presentation of a stroke can be varied, and stroke mimics are routinely seen in clinical practice. Studies have shown that up to a third of patients with acute onset neurologic deficit that are evaluated for a possible stroke, have had a stroke mimic, and it is not uncommon for such patients to be treated with intravenous thrombolysis. Stroke mimics are seen in the TeleKap network, just as in routine clinical work. The TeleKap system can be a useful tool for less experienced physicians, or for hospitals without a 24-hour neurology service, however the recognition of stroke mimics is more challenging, as there is no direct contact with the patient. The patient can be examined via videoconference and multimodal CT imaging (especially CT perfusion imaging) or MR diffusion imaging can be performed. We present here two clinical cases of stroke mimics.

Key words: epileptic seizure, stroke mimics, TeleKap, telemedicine.

UVOD

Ishemična možganska kap (IMK) je pogosta bolezen ter pomemben vzrok smrtnosti in onesposobljenosti. Z uveljavitvijo reperfuzijskega zdravljenja je postala pomembna, hitra in natančna diagnostika. Klinična slika IMK je lahko pestra. V vsakdanji klinični praksi se srečujemo tudi s posnemovalkami IMK. Študije so pokazale, da ima lahko do tretjina bolnikov, ki so ob akutno nastalem nevrološkem deficitu obravnavani zaradi suma na IMK, v resnici eno od posnemovalk (1). Neredko take bolnike zdravimo z intravensko trombolizo, ki pa je povezana z manj zapleti kot pri dejanskem IMK (2, 3). V prispevku predstavljava dva klinična primera posnemovalk IMK in dileme, s katerimi se srečujemo v vsakdanji klinični praksi.

KLINIČNI PRIMER 1

Pri 87-letni gospe z znano atrijsko fibrilacijo, srčnim popuščanjem, arterijsko hipertenzijo in po preboleli ishemični možganski kapi pred več kot 10 leti so okrog 9. ure svojci začeli opaziti, da je bolj zaspana, okrog 12. ure pa je niso mogli več zbuditi. Še nekaj ur pred tem je bila neprizadeta, pokretna in pogovorljiva. Reševalna ekipa jo je odpeljala v regionalno bolnišnico, kjer so ugotavljali kvantitativno motnjo zavesti in tetraparezo. Konzultirali so TeleKap. Konzultant jo je pregledal s pomočjo videokamere. Bila je somnolentna, brez smiselnega stika. Govor je bil nerazumljiv, parez okulomotorike ni bilo, vsi štirje udi so bili paretični, trudila se je jih zadržati v zraku, a jih je spuščala na podlago. Plantarni odziv je bil obojestransko v fleksiji. Konzultant je indiciral CT-glave, ki je razkril staro ishemično lezijo, levo parietalno, ter aortocervikalni CTA, ki ni razkril okluzij prikazanega žilja, tudi bazilarne arterije je bila prehodna. Po opravljeni slikovni diagnostiki se je klinično stanje začelo izboljševati, stanje zavesti se je izboljšalo. Klinična slika ni bila tipična za hemisferno možgansko kap, trombozo bazilarne arterije so izključili, tako da tromboliza ni bila aplicirana. Motnje zavesti niso dokončno opredelili, lahko bi šlo za TIA v vertebrobazilarnem povirju.

KLINIČNI PRIMER 2

Pri 74-letnem gospodu so v popoldanskih urah svojci opazili, da se obnaša nenavadno, nato pa je postal odsoten, prenehal je govoriti, prenehal je gibati z desnima udoma. Reševalna ekipa ga je pripeljala v urgentno ambulantno na Nevrološki kliniki, predhodno so ga najavili zaradi suma na možgansko kap. Ob pregledu je bil buden, vendar brez smiselnega stika, afazičen, navodil ni izpolnjeval. Imel je paretično desno stran obraza ter desni zgornji ud. Opravili smo multimodalno slikanje po protokolu za trombolizo. Nativno CT-slikanje glave je razkrilo manjšo staro ishemično lezijo v povirju leve srednje možganske arterije, aortocervikalna CT-angiografija ni razkrila okluzij precerebralnih ali možganskih arterij, CT-perfuzijsko slikanje pa je razkrilo popoln izpad perfuzije

v področju starega možganskega infarkta ter hiperperfundirano področje v nekoliko večjem delu povirja leve srednje možganske arterije okoli stare ishemične lezije. Po opravljeni slikovni diagnostiki je še med obravnavo utrpel epileptični napad z generaliziranimi tonično-kloničnimi krči. Multimodalno CT-slikanje in epileptični napad sta pomagala razjasniti klinično sliko. Gospod je imel simptomatsko epilepsijo kot posledico starega IMK.

SKLEPNE MISLI – SPOROČILO ZA DOMOV

IMK je bolezen z raznoliko klinično sliko. Prepoznavo otežujejo stanja, ki se lahko kažejo kot IMK, t. i. posnemovalke IMK. Med najpogostejše posnemovalke spadajo epileptični napadi, ki se lahko kažejo z negativnimi žariščnimi nevrološkimi znaki, lahko jim sledi Toddova pareza, lahko je prisotna tudi postiktična disfazija. Sinkopa lahko posnema ishemijo v vertebrobazilarnem povirju, ki pa je, za razliko od sinkope, redko prehodna, natančen klinični pregled pa običajno razkrije subtilne lokalizacijske znake. Med posnemovalke IMK spadajo še migrena z avro, hipoglikemija ali znotrajlobanjski tumorji. Pri tumorjih se klinična slika običajno razvija počasi, akutno pa lahko nastane ob krvavitvi v tumor, ob učinku mase zaradi edema ali ob epileptičnem napadu. Pri posnemovalkah IMK ne smemo pozabiti niti na funkcionalne motnje. Prepoznavanje posnemovalk IMK je lahko zahtevno že ob bolniku, toliko bolj pa v sistemu TeleKap, saj zaradi narave dela v telemedicini nimamo neposrednega stika z bolnikom. Raziskave kažejo, da ima lahko do 15 % bolnikov, ki so zdravljeni z intravensko trombolizo, v resnici eno izmed posnemovalk IMK (3). Med urgentno obravnavo posnemovalk IMK ni vedno mogoče izključiti. Retrospektivno se je izkazalo, da je intravenska tromboliza pri takšnih bolnikih varna, zapletov je bilo manj kot pri IMK, tudi funkcionalni izidi so boljši. Ob upoštevanju absolutnih kontraindikacij za intravensko trombolizo je bolje zdraviti bolnika z ne popolnoma jasno klinično sliko IMK ob normalnem izvidu CT glave kot pa zamuditi potencialno korist reperfuzijskega zdravljenja.

LITERATURA

1. Merino JG, Luby M, Benson RT, et al. Predictors of acute stroke mimics in 8187 patients referred to a stroke service. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22: 397–403.
2. Kostulas N, Larsson M, Kall TB, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: an observational cohort study from an urban teaching hospital in Sweden. *BMJ. Open* 2017; 7: e016311.
3. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics. *Stroke.* 2015; 46: 1281–3.

MIGRENA KOT DEJAVNIK TVEGANJA ZA MOŽGANSKO KAP

MIGRAINE AS A RISK FACTOR FOR STROKE

Marjan Zaletel, Matjaž Popit

POVZETEK

Migrena in možganska kap sta nevrološki stanji, ki nista opredeljeni kot vzročno povezani stanji. Raziskave kljub temu kažejo na povezavo med njima, predvsem pri starejših bolnikih in podskupinah bolnic, ki imajo migreno z avro, jemljejo antikontraceptive in imajo dejavnike tveganja za žilna obolenja. V teh raziskavah je migrena prepoznana kot dejavnik tveganja za možgansko kap. Naša analiza je pokazala povezavo med migreno in možgansko kapjo pri bolnicah v starostnem obdobju nad 50 let in pri bolnikih v obdobju med 50 in 60 let. V tem obdobju sta lahko stanji povezani preko srčnožilnih bolezni. Koncept alostatskega bremena predvideva, da je migrena stanje povečanega stresa in nepravilnega odziva nanj, ki privede do povečanega alostatskega bremena s prizadetostjo srčnožilnega sistema. Okvare slednjega se pokažejo z nenadnimi dogodki, kot sta možganska kap in srčni infarkt.

Ključne besede: alostatsko breme, dejavnik tveganja, migrena, možganska kap.

SUMMARY

Migraines and strokes are two neurological conditions that have not been identified as causally related conditions. However, studies have shown an association between them especially in elderly patients, and in subgroups of patients who have migraine with aura, take contraceptives and have risk factors for vascular diseases. In these studies, migraine has been recognised as a risk factor for strokes. Our analysis showed a link between migraine and strokes in patients over 50 years of age, and in patients between 50 and 60 years of age ($p < 0,05$). During this age period, the conditions can be linked via cardiovascular diseases. The allostatic load concept assumes that migraine is a state of increased stress and there is an irregular response to it, which leads to an increased allostatic load with consequently a cardiovascular system involvement. Damage to the latter is manifested by sudden events such as strokes and heart attacks.

Key words: allostatic load, migraine, stroke, risk factor.

UVOD

Iz dosedanjih študij še vedno ni jasno, ali je migrena dejavnik tveganja za srčnožilna in možganskožilna obolenja. Izgleda, da je tveganje omejeno na določene podtipе migrene, kot je migrena z avro, in podskupine bolnikov.



Dosedanje raziskave so pokazale, da imajo bolniki z migreno brez avre povečano tveganje za ishemično možgansko kap (IMK), srčni infarkt ali smrt zaradi srčnožilnih bolezni (1). Posamezniki, še posebno ženske, ki imajo migreno z avro, imajo dvakrat povečano tveganje za IMK.

Migreno lahko opredelimo kot motnjo v delovanju interoceptivnega sistema, ki je povezana s stresom in motnjami homeostaze. Znano je, da je kronična migrena povezana z debelostjo, depresijo, prekomerno uporabo akutnih zdravil. Torej gre za dejavnike, ki so tudi dejavniki tveganja za možgansko kap. Veliko raziskav je ugotovilo pozitivno povezavo med arterijsko hipertenzijo in migreno (2). Ugotovili so, da imajo bolniki z migreno več zaznanega stresa oz. distresa. Več distresa je med ženskami kot moškimi z migreno. Okoli 80 % bolnikov z migreno je poročalo o distresu kot sprožilnem dejavniku za migreno. V bolnišnični raziskavi je bil stres pogost sprožilec za epizodno migreno, sledile so motnje spanja in utrujenost. Predlagali so, da je distres dejavnik za nagnjenost k novo nastali migreni. Stres lahko igra vlogo pri kronifikaciji migrene (3).

Možganska kap je možganskožilno obolenje, ki je posledica tako genetskih kot okoljskih dejavnikov. Povezana je z dejavniki tveganja, kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, kajenje, debelost. Dosedanje raziskave kažejo, da je psihosocialni distres neodvisno povezan z povečanim tveganjem za možgansko kap (4). Torej je distres povezan tako z migreno kot z možgansko kapjo. Posledice neobvladanega stresa se lahko kažejo kot arterijska hipertenzija, debelost in sladkorna bolezen, ki predstavljajo dejavnike tveganja za možgansko kap. Delovanje le-teh je dolgoročno skozi daljše obdobje. Zato smo v raziskavi domnevali, da je migrena dejavnik tveganja za možgansko kap pri starejših bolnikih.

METODE IN PREISKOVANCI

Za analizo povezanosti med migreno in možgansko kapjo smo uporabili podatkovno bazo na temelju Evropske ankete o zdravju in zdravstvenem varstvu (EHIS). Namen raziskave je bilo ugotoviti, kakšno je zdravstveno stanje prebivalcev, kako pogosto smo uporabljali različne zdravstvene storitve in kakšen je bil naš življenjski slog, povezan z zdravjem. Anketo o zdravju in zdravstvenem varstvu 2014 je izvedel Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) na reprezentativnem vzorcu 11000 prebivalcev Slovenije, starih 15 let in več, ki živijo v zasebnih gospodinjstvih. Podatki so bili zbrani med avgustom in decembrom 2014 s spletnim anketiranjem in z osebnim anketiranjem na naslovih izbranih oseb z računalniško podprtim anketiranjem (CAPI). V anketi je sodelovalo 6262 oseb, stopnja odgovora je bila 62 %. Vsi podatki, zbrani s to anketo, sodijo med zaupne (to pomeni, da so podatki najskrbneje varovani) in se uporabljajo izključno v statistične namene.

Za analizo smo uporabili sklop CD bolezni in bolezenska stanja z binarnimi spremenljivkami DA – NE, in sicer CDF – možganska kap (možganska krvavitev, možganska tromboza) ali kronične posledice možganske kapi, CDS – močan glavobol, migrena, CDO – depresija, CDJ – sladkorna bolezen, CDE – arterijska hipertenzija. Poleg tega smo s statističnim paketom SPSS določili binarno spremenljivko za kajenje SK1 iz prvotne trihotomne spremenljivke. Uporabili smo podatek o spolu in starosti preiskovancev. Analizo smo opravili s statističnim programom SPSS ver. 21. Izdelali smo multivariantni model na predhodno univariantni analizi spremenljivk iz sklopa CD, ki smo ga testirali za celotno populacijo in za podskupine glede na starost in spol. Za statistično značilno smo šteli spremenljivke, ki so bile povezane s p pod 0,05.

REZULTATI

Naša raziskava je pokazala, da je enoletna prevalenca migrene v slovenski populaciji 15,3 %. Enoletna prevalenca možganske kapi na osnovi EHIS študije je 1,5 %. Analizirali smo prevalenco za dejavnike tveganja, ki znašajo za arterijsko hipertenzijo 24,8 %, sladkorno bolezen 6,9 %, depresijo 8,8 %, kajenje 23,9 % in prekomerno uživanje alkohola 7,4 %.

V nadaljevanju analize smo postavili model multivariatne logistične regresije, kjer smo vključili možgansko kap kot odvisno spremenljivko, migreno pa kot neodvisno spremenljivko. Kot neodvisne so-spremenljivke smo uporabili glavne dejavnike tveganja za možgansko kap, in sicer arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen, depresijo, kajenje in prekomerno uživanje alkohola.

Tabela 1. Klasični tveganja za možgansko kap in vpliv migrene na možgansko kap v celotni slovenski populaciji.

	B	p	RO	95-% I. Z.	
				spodnji	zgornji
PUA	,064	,841	1,066	,569	1,998
migrena	,801	,004	2,228	1,292	3,839
kajenje	-,020	,953	,980	,505	1,903
sladkorna bolezen	1,418	,000	4,129	2,607	6,537
depresija	,918	,001	2,505	1,465	4,283
spol	1,078	,000	2,940	1,841	4,693
arterijska hipertenzija	,060	,795	1,062	,675	1,671
starost	,075	,000	1,077	1,060	1,095

PUA – prekomerno uživanje alkohola; B – naklonski količnik; p – verjetnost; RO – razmerje obetov; I. Z. – interval zaupanja.

Analizirali smo vplive vseh spremenljivk v celotni slovenski populaciji. Model je bil statistično značilen ($p < 0,001$). V modelu je bila migrena statistično značilno ($p = 0,004$) povezana z možgansko kapjo. Za statistično značilne v modelu so se

pokazale še naslednje spremenljivke: sladkorna bolezen ($p < 0,001$), depresija ($p = 0,001$), starost ($p < 0,001$) in spol ($p < 0,001$). Arterijska hipertenzija, kajenje in prekomerno uživanje alkoholnih pijač se niso statistično značilno povezane z možgansko kapjo ($p > 0,05$). Rezultat prikazujemo v tabeli 1 z naklonskim koeficientom (B), razmerjem obetov (RO) in intervali zaupanja (I. Z.).

Analizo smo nadaljevali s testiranjem modela v dveh starostnih obdobjih, in sicer pod in nad 50 let. V modelu pod 50 let se nobena izmed spremenljivk ni pokazala kot statistično značilna ($p > 0,05$). V modelu nad 50 let (povprečna starost $64,9 \pm 10,6$ let) je bila migrena statistično pomembno povezana z možgansko kapjo ($p = 0,007$). Poleg migrene so bile v modelu z možgansko kapjo pomembno povezane sladkorna bolezen ($p < 0,001$), depresija ($p = 0,001$) in spol ($p < 0,001$). Arterijska hipertenzija, kajenje in prekomerno uživanje alkohola niso bile pomembno povezane z možgansko kapjo ($p > 0,05$). Rezultate prikazujemo v tabeli 2.

Tabela 2. Dejavniki tveganja za možgansko kap in migrena v dveh starostnih obdobjih nad in pod 50 let v slovenski populaciji.

	Pod 50 let				Nad 50 let			
	p	OR	95-% I. Z.		p	OR	95-% I. Z.	
			spodnji	zgornji			spodnji	zgornji
PUA	,135	6,411	,559	73,484	,823	1,076	,565	2,049
migrena	,967	1,061	,067	16,709	,007	2,119	1,225	3,664
kajenje	,625	,533	,043	6,620	,154	,622	,324	1,194
sladkorna bolezen	,062	11,206	,882	142,380	,000	4,501	2,838	7,139
depresija	,867	1,284	,069	23,856	,001	2,539	1,482	4,350
arterijska hipertenzija	,866	1,272	,077	21,029	,398	1,216	,773	1,913
spol	,700	1,516	,183	12,542	,000	2,276	1,433	3,613

PUA – prekomerno uživanje alkohola; B – naklonski količnik; p – verjetnost; RO – razmerje obetov; I. Z. – interval zaupanja.

Model smo analizirali tudi v celotni slovenski populaciji moških in žensk. Ugotovili smo, da je migrena povezana z možgansko kapjo pri ženskah ($p = 0,021$), pri moških pa ne ($p > 0,05$). Sladkorna bolezen in starost sta bili pomembno povezani pri obeh spolih ($p < 0,01$), depresija pa le pri moškem spolu ($p = 0,01$) (tabela 3).

V nadaljevanju analize smo analizirali še podskupine moških in žensk nad in pod 50 let (tabela 4). V skupinah nad 50 let je bila migrena pomembno povezana z možgansko kapjo pri ženskah ($p = 0,049$), ne pa pri moških ($p = 0,081$). V obeh skupinah smo ugotovili še pomembno povezanost sladkorne bolezni z možgansko kapjo ($p < 0,01$) in depresijo pri moških ($p = 0,001$). V skupinah obeh spolov pod 50 let migrena ni bila pomembno povezana z možgansko kapjo ($p > 0,05$). Pri moških je bila v tem starostnem obdobju sladkorna bolezen pomembno povezana z možgansko kapjo ($p = 0,011$).

Tabela 3. Dejavniki tveganja za možgansko kap in migrena pri moških in ženskah slovenske populacije.

	moški				ženske			
	p	OR	95-% I. Z.		p	OR	95-% I. Z.	
			spodnji	zgornji			spodnji	zgornji
PUA	0,553	1,227	0,624	2,411	0,521	0,531	0,077	3,660
migrena	0,112	1,894	0,862	4,162	0,021	2,472	1,145	5,333
kajenje	0,413	0,704	0,303	1,633	0,179	2,128	0,707	6,406
sladkorna bolezen	0,000	4,741	2,660	8,453	0,003	3,168	1,472	6,815
depresija	0,001	3,223	1,576	6,589	0,146	1,838	0,810	4,171
arterijska hipertenzija	0,929	1,026	0,584	1,801	0,766	1,124	0,521	2,427
starost	0,000	1,073	1,051	1,095	0,000	1,089	1,057	1,122

PUA – prekomerno uživanje alkohola; B – naklonski količnik; p – verjetnost; RO – razmerje obetov; I. Z. – interval zaupanja.

Tabela 4. Dejavniki tveganja za možgansko kap in migrena v podskupinah moških in ženskah nad in pod 50 let.

starost		moški				ženske			
nad 50 let		p	OR	95-% I. Z.		p	OR	95-% I. Z.	
				spodnji	zgornji			spodnji	zgornji
				PUA	,708			1,142	,570
	migrena	,081	2,006	,919	4,379	,397	,049	2,183	1,002
	kajenje	,160	,557	,245	1,262	,549	,664	,788	,268
	sladkorna bolezen	,000	5,057	2,834	9,021	,397	,001	3,568	1,639
	depresija	,001	3,303	1,620	6,738	,425	,156	1,828	,795
	arterijska hipertenzija	,821	1,068	,604	1,888	,387	,244	1,569	,735
pod 50 let		moški				ženske			
		p	OR	95-% I. Z.		p	OR	95-% I. Z.	
				spodnji	zgornji			spodnji	zgornji
	PUA	,109	8,353	,622	112,100	,999	,000	,000	.
	migrena	,996	,000	,000	.	,733	1,811	,060	54,878
	kajenje	,992	,000	,000	.	,518	3,011	,106	85,409
	sladkorna bolezen	,011	29,603	2,176	402,681	,998	,000	,000	.
	depresija	,996	,000	,000	.	,313	5,932	,186	189,093
	arterijska hipertenzija	,995	,000	,000	.	,195	9,328	,319	272,560

PUA – prekomerno uživanje alkohola; B – naklonski količnik; p – verjetnost; RO – razmerje obetov; I. Z. – interval zaupanja.

Zaradi mejne pomembne povezanosti migrene z možgansko kapjo pri moških nad 50 let smo dodatno analizirali starostni obdobji od 50 do 60 let in nad 60 let (tabela 5). Pri moških v starostni skupini 50–60 let je bila migrena pomembno povezana z možgansko kapjo ($p = 0,002$). V tej skupini sta bila z možgansko kapjo pomembno povezana še čezmerno uživanje alkohola ($p = 0,20$) in sladkorna bolezen ($p = 0,003$). V starostnem obdobju nad 60 let migrena pri moških ni bila pomembno povezana z možgansko kapjo ($p > 0,05$).

Ugotovili pa smo povezanost sladkorne bolezni ($p < 0,001$) in depresije ($p = 0,004$). Zaradi pojasnjevanja dobljenih podatkov smo analizirali tudi povezavo migrene z dejavniki tveganja za možganskožilne bolezni. Ugotovili smo pomembno povezanost migrene s spolom ($p < 0,001$), starostjo ($p < 0,001$), arterijsko hipertenzijo ($p < 0,001$), depresijo ($p < 0,001$) in sladkorno boleznijo ($p = 0,035$).

Tabela 5. Dejavniki tveganja za možgansko kap in migrena pri moških v starostnem obdobju 50–60 let in nad 60 let.

	Moški 50–60 let				Moški > 60 let			
	p	OR	95-% I. Z.		p	OR	95-% I. Z.	
			spodnji	zgornji			spodnji	zgornji
PUA	,020	4,278	1,253	14,602	,304	,620	,249	1,544
migrena	,002	7,492	2,100	26,731	,900	1,074	,355	3,250
kajenje	,611	1,349	,426	4,273	,078	,243	,050	1,170
sladkorna bolezen	,003	7,213	1,979	26,282	,000	4,487	2,358	8,537
depresija	,074	3,589	,884	14,575	,004	3,547	1,512	8,320
arterijska hipertenzija	,923	1,060	,326	3,448	,653	,861	,449	1,650

PUA – prekomerno uživanje alkohola; B – naklonski količnik; p – verjetnost; RO – razmerje obeh; I. Z. – interval zaupanja.

Tabela 6. Dejavniki tveganja za možgansko kap in povezanost z migreno

	B	p	RO	95-% I. Z.	
				spodnji	zgornji
spol	-,753	,000	,471	,405	,549
starost	-,017	,000	,983	,978	,987
arterijska hipertenzija	,457	,000	1,580	1,306	1,910
depresija	1,166	,000	3,208	2,620	3,928
sladkorna bolezen	-,360	,035	,698	,499	,976
PUA	-,162	,340	,850	,610	1,186
kajenje	,096	,259	1,101	,932	1,301

PUA – prekomerno uživanje alkohola; B – naklonski količnik; p – verjetnost; RO – razmerje obeh; I. Z. – interval zaupanja.

Dodatno smo analizirali vpliv dejavnikov tveganja za možgansko kap na migreno v celotni slovenski populaciji (tabela 6). Ugotovili smo, da so v multivariatnem modelu spol (ženski), starost (mlajši), arterijska hipertenzija, depresija in sladkorna bolezen pomembno povezani z migreno ($p < 0,05$).

Zanimal nas je tudi vpliv migrene in dejavnikov tveganja na srčni infarkt. Zato smo enak multivariantni model kot za možgansko kap uporabili za proučevanje povezanosti na srčni infarkt (tabela 7). V tem modelu migrena ni bila pomembno povezana s srčnim infarktom ($p > 0,05$). Mejno pomembno sta bila povezana spol in kajenje ($p < 0,10$ in $> 0,05$), statistično značilno pa je bila povezna sladkorna bolezen ($p < 0,05$).

Tabela 7. Vpliv dejavnikov tveganja za možgansko kap in migrene na srčni infarkt.

	B	p	RO	95-% I. Z.	
				zgornji	spodnji
migrena	,460	,136	1,585	,865	2,901
spol	,431	,065	1,539	,974	2,431
arterijska hipertenzija	,255	,284	1,291	,809	2,058
sladkorna bolezen	,985	,000	2,677	1,603	4,469
kajenje	-,709	,068	,492	,229	1,055

B – naklonski količnik; p – verjetnost; RO – razmerje obetov; I. Z. – interval zaupanja.

Analizirali smo tudi vpliv dejavnikov tveganja za možgansko kap in migrene pri ženskah nad 50 let na srčni infarkt (tabela 8). V modelu je bila migrena pomembno povezana s srčnim infarktom ($p = 0,047$), drugi dejavniki pa ne ($p > 0,05$).

Tabela 8. Vpliv dejavnikov tveganja in migrene na srčni infarkt pri ženskah nad 50 let.

	B	p	RO	95-% I. Z.	
				spodnji	zgornji
migrena	,765	,047	2,149	1,012	4,563
arterijska hipertenzija	,348	,334	1,416	,699	2,866
sladkorna bolezen	,680	,116	1,974	,845	4,612
kajenje	-,773	,234	,462	,129	1,647

B – naklonski količnik; p – verjetnost; RO – razmerje obetov; I. Z. – interval zaupanja.

RAZPRAVA

Uporaba multivariatnega statističnega modela je pokazala, da je migrena neodvisno povezana z možgansko kapjo v proučevani slovenski populaciji. V modelu se je razkrila povezava med sladkorno boleznijo, spolom, starostjo, depresijo in možgansko kapjo. V nadaljevanju smo v starostnih podskupinah ugotovili povezanost migrene v populaciji nad 50 let in ne pod 50 let. V podskupinah glede na spol je bila migrena povezana pri ženskem in ne pri

moškem spolu. V podskupinah nad in pod 50 let žensk in moških smo ugotovili povezanost med migreno in možgansko kapjo le pri ženskah nad 50 let. V drugih podskupinah ni bilo statistično pomembne povezanosti. Dodatna analiza pri moški nad 50 let in pod 60 let je pokazala povezanost migrene z možgansko kapjo v tej skupini. Torej naše analize kažejo na neodvisno povezavo migrene in možganske kapi pri starejših ženskah in pri moških v srednjem starostnem obdobju od 50 do 60 let.

V strokovni javnosti še ni docela pojasnjeno vprašanje ali migrena poveča tveganje za možganskožilne bolezni. Zadeva je sicer pomembna, vendar polna nasprotij. Povezavo med migreno in žilno boleznijo podpirajo nedavne epidemiološke raziskave, ki temeljijo na raziskavi celotne in bolnišnične populacije bolnikov. Pokazale so, da imajo bolniki z migreno blago povečano tveganje za ishemično možgansko kapjo (5). Meta analiza je zajela 14 raziskav. Starost preiskovancev je bila od 15–84 let. Incidenca možganske kapi med bolniki z migreno se je spreminjala od 3,56 do 350 primerov na 100.000 oseb na leto. Celotno tveganje za možgansko kap v zajeti populaciji je bila 2,16 (95-% I. Z.: 1,89–2,48). Razmerje obetov za migreno je bilo 2,16, za migreno z avro 2,27 in migreno brez avre 1,83. Za ženske, ki so imele migreno in so jemale kontraceptive, je bilo razmerje obetov 8,72 (6).

Podobno razmerje obetov za celotno slovensko populacijo smo dobili tudi v naši raziskavi. Zanimivo je, da so v omenjeni meta analizi dodatno ugotovili, da je razmerje obetov za mlade ženske pod 45 let 2,76. Kot sospremenljivke so v meta analizi navedli starost, kontracepcijo, kajenje, uživanje alkohola, arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen, spol. Tudi v naši raziskavi se je potrdil status sospremenljivk za nekatera pridružena stanja, predvsem sladkorno bolezen, depresijo, starost in spol. Zanimivo je, da se arterijska hipertenzija ni pokazala kot dejavnik tveganja za možgansko kap, pač pa je bila povezana s samo migreno. Torej so rezultati metaanalize potrjevali domnevo, da je migrena neodvisni dejavnik tveganja za možgansko kap. Slednje potrjujejo tudi naši rezultati.

Raziskave nadzorovane s primeri so pokazale povečano tveganje za možgansko kap med mladimi ženskami. Tveganje pri mladih ženskah je povišano pri migreni z avro z razmerjem obetov 6,2, skupaj s kajenjem se poveča na 10,2 in z oralnimi kontraceptivi na 13,9 (6). Kombinacija kajenja in jemanja oralnih kontraceptivov je povečala razmerje obetov na 34,4. Kljub temu je absolutno tveganje za možgansko kap pri mladih ženskah majhno, ker je incidenca možganske kapi v tej populaciji nizka. V naši raziskavi smo ugotovili povezanost moškega spola z možgansko kapjo v slovenski populaciji. Poleg tega smo ugotovili, da je ženski spol povezan z migreno. Nismo pa ugotovili povezanosti migrene v populaciji slovenskih žensk in moških pod 50 let. Rezultat naše raziskave je posledica vrste študije in nizke incidence možganske kapi nasploh v populaciji pod 50 let, ki ne omogoča analize subpopulacije mladih žensk pod 50 let.

Dve populacijski raziskavi sta ugotovili povezavo med migreno z avro in IMK. To sta Atherosclerosis risk in communities study (7) in Women's health study (8). V prvi raziskavi so ugotovili, da je migrena z avro povezana z IMK. Razmerje obetov je bilo za preverjeno IMK 2,81. V študijski populaciji so bili zajeti bolniki od 45 do 65 let. V drugi raziskavi, ki je bila izvedena v populaciji nad 45 let, so ugotovili povezavo med migreno z avro z vsemi možganskimi kapmi (RO 1,53) in tudi z IMK (OR 1,71). V naši raziskavi nismo imeli podatka o migreni z in brez avre in zato nismo analizirali podvrsti migrene. Zanimivo je, da je migrena povezana z možgansko kapjo pri starejših. Naša analiza je razkrila povezanost migrene in možganske kapi pri ženskah nad 50 let in pri moških od 50 do 60 let, ne pa pri starejših. Diagnoza migrene z avro v tej starostni skupini se lahko prekriva z drugimi paroksizmalnimi motnjami, ki so prav tako prisotne pri starejših, kot je prehodna ishemična motnja (TIA). Možna je tudi koincidenca TIA in migrene, ki ju v nekaterih kliničnih primerih težko ločimo. Zato je pri migreni z avro pri starejših smiselno opraviti preiskave žilja in srca za izključitev dejavnikov za IMK, kot je stenoza notranje karotidne arterije ali atrijske fibrilacije. Znano je, da je z ishemijo povzročena simptomatska migrena lahko pogostejša kot z migreno povzročena IMK (9). Med 15 bolniki, kjer so menili, da gre za migrenski infarkt, so štirje imeli aterotrombotični ali kardioembolični možganski infarkt, trije so imeli epizode migrene z avro in karotidno bolezen, pri petih pa povezava med ishemijo in migreno ni bila jasna.

Mehanizem, kako migrena poveča tveganje za možganskožilna obolenja, je verjetno multifaktorialen. Prevalenca srčnožilnih dejavnikov je višja pri bolnikih z migreno kot pri ostalih brez migrene (10). Znano je, da je prevalenca odprtega ovalnega okna večja pri tistih, ki imajo avro, kot brez nje (11). To je lahko vzrok paradoksnemu embolizmu in tako možganskožilnemu ter srčnožilnemu dogodku. Bolniki z migreno pogosto uporabljajo nesteroidna protivnetna zdravila, ki so povezana z večjim tveganjem za srčni infarkt, venskim tromboembolizmom in atrijsko fibrilacijo pri bolnikih brez srčnožilnih obolenj (12). Domnevajo tudi, da so v mehanizem nastanka možganske kapi vpleteni genetski dejavniki, vnetje, žilni in endotelijski dejavniki ter koagulabilna stanja (13). Smiselno je, da se pri bolnikih, ki imajo dolgotrajno migreno celo življenje, in ki perzistira tudi v starosti, opravijo dodatne preiskave za izključitev srčnožilnih vzrokov možganske kapi, predvsem IMK. Znano je namreč, da TIA še posebno v zadnjem povirju povzroča glavobol z dodatnimi nevrološki simptomi (14). Številne žilne nepravilnosti so povezane z možgansko kapjo in migreno. Klasičen primer so arteriovenske (AV) malformacije. Druga klinična stanja, kot so AV-šanti pri leptomeningealni angiomatozi (Sturge-Weber sindrom) in hereditarni hemoragični teleangioektaziji, so povezana z migreno z avro (15).

IMK in migrena z avro sta lahko posledica treh sindromov, ki so povezani s spremembami sten malih žil, kot so mitohondrijska miopatija, encefalopatija, laktacidoza in možganska kap (sindrom MELAS), cerebralna avtosomno dominantna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (CADASIL) in avtosomno dominantna žilna retinopatija, migrena in Raynoudov

fenomen (5). Migrena z avro pa se lahko pojavi tudi pri drugih boleznih, kot je esencialna trombocitemija, trombocitopenija, levkemija in sistemski lupus eritematosus. Govori se tudi o 'čistem' migrenskem infarktu, ki je posledica migrene.

Migreno lahko razumemo tudi kot bolezen možganov. Povezana je s spremembo volumna sive možganovine (16) in motnjo možganskih hemodinamskih mehanizmov ter motnjo v habituaciji živčevja (17). Možgani so osrednji organ stresa, ki perceptira, kaj je resnični stres in kaj potencialni stres, kjer se prične odziv v obliki vedenjskega ali fiziološkega odgovora, ki je lahko adaptiven ali maladaptiven. Za odziv so pomembni avtonomni živčni sistem in nevroendokrini mehanizmi. Alostaza je zmožnost zaščite organizma pred škodljivim učinkom stresorja s povečano aktivnostjo mediatorjev, ki povzročijo končno prilagoditev. Alostatsko breme pomeni obrabo in poškodbo sistema v organizmu, ki sodeluje pri adaptaciji in je posledica ponavljajočega se stresa. Posledica alostatskega bremena, ki se dogaja skozi leta, je tudi okvara žil in srca, ki je vzrok možganske kapi. Pri migreni gre za ponavljajoče se odzive na stres zaradi številnih stresorjev, ki delujejo na telo v obliki prehrane, zunanjih dejavnikov in psihosocialnih dejavnikov. Poleg tega je migrena stanje neučinkovite habituacije, upadu odziva na ponavljajoče se iste stresorje. Pri migreni je tudi neučinkovito izzvenevanje odziva na stres, ki je podaljšan in spremenjen. Drugačen odziv na stres povzroči nadomeščanje, uravnovešanje tega odziva z drugimi mediatorji. Drugače povedano, mehanizmi, ki omogočajo preživetje, hkrati prispevajo k patofiziološkemu dogajanju v organizmu. Migrena je že sama po sebi stresni dogodek. Poleg tega je pomemben sprožilni dejavnik psihosocialni in telesni stres, zaznan kot distress. Pomembna posledica so motnje razpoloženja, kot je depresija (18). Depresija je povezana z odzivom avtonomnega živčevja in tipičnim vedenjem ter zato predstavlja alostatsko breme. Zanimivo je, da je depresija povezana s srčnožilnimi boleznimi dvosmerno (19). Poleg tega so ugotovili, da sta psiho-socialni distress in depresija samostojna dejavnika tveganja za možgansko kap (20). V naši raziskavi je bila depresija poleg migrene neodvisni dejavnik za možgansko kap v slovenski populaciji. Poleg tega se je depresija izkazala kot neodvisni dejavnik povezan z migreno. Zanimivo je, da se je v naši raziskavi migrena pokazala kot pomembno povezana s srčnim infarktom. Ugotovili smo tudi povezanost migrene z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo, s stanjema, ki predstavljata alostatsko obremenitev. Torej lahko migreno prištevamo med bolezni, ki povzročajo alostatsko breme kot skupen, združen učinek bolezni in zdravljenja migrene na telo preko živčnih in nevroendokrinih mehanizmov. Zato je pomembna čimprejšnja prekinitev neugodnih zank, ki vključujejo telo in možgane za zmanjšanje alostatskega bremena. Zato je pomembno preventivno zdravljenje migrene, ki vključuje tudi nova biološka zdravila, ki zavirajo specifično CGRP-pot. Pomemben je tudi biopsihosocialen pristop pri obravnavi migrene in spremljanje telesnih parametrov pri zdravljenju.

SKLEPNE MISLI

Migrena in možganska kap sta dva pogosta klinična stanja, za katera se zdi, da imata malo skupnega. Migrena je benigna bolezen, ki traja skozi celo življenje, pojavi se pred 40 letom starosti in prizadene približno 12 % populacije, predvsem ženske. Možganska kap je nenaden dogodek, z incidenco 0,2 %, povprečno se pojavi v starosti 70 let in pri katerem prevladujejo moški. Mehanizem migrene ni povsem jasen, pri možganski kap so vpleteni srčnožilni dejavniki. Kljub temu paradoksu lahko migreno štejemo za bolezen s alostatskim bremenom, ki se v starosti pokaže kot možgansko-srčnožilna bolezen. Zato je potrebno zmanjševanje alostatskega bremena skozi celo življenje z ustreznim zdravljenjem in obvladovanjem migrene.

LITERATURA

1. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet*. 1996; 347 (9014): 1503–06.
2. Finocchi C, Sassos D. Headache and arterial hypertension. *Neurol Sci*. 2017; 38 (Suppl 1): 67–72.
3. Moon HJ, Seo JG, Park SP. Perceived stress in patients with migraine: a case-control study. *J Headache Pain*. 2017; 18 (1): 73.
4. Booth J, Connelly L, Lawrence M, Chalmers C, Joice S, Becker C, et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC Neurol*. 2015; 15: 233.
5. Bousser MG, Welch KM. Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol* 2005; 4 (9): 533–42.
6. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ*. 1995; 310 (6983): 830–33.
7. Stang PE, Carson AP, Rose KM, Mo J, Ephross SA, Shahar E, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2005; 64 (9): 1573–7.
8. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology*. 2005; 64 (6): 1020–26.
9. Hering-Hanit R, Friedman Z, Schlesinger I, Ellis M. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura. *Cephalalgia*. 2001; 21(2): 137–9.
10. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanelli N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009; 72 (21): 1864–71.
11. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005; 65: 1415–8.
12. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sørensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ*. 2011; 343: d3450.
13. Harriott AM, Barrett KM. Dissecting the association between migraine and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015; 15 (3): 5.
14. Vestergaard K, Andersen G, Nielsen MI, Jensen TS. Headache in stroke. *Stroke* 1993; 24 (11): 1621–24.

15. Steele JG, Nath PU, Burn J, Porteous ME. An association between migrainous aura and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Headache*. 1993; 33 (3): 145–8.
16. May A. New insights into headache: an update on functional and structural imaging findings. *Nat Rev Neurol* 2009; 5 (4): 199–209.
17. Borsook D, Maleki N, Becerra L, McEwen B. Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load. *Neuron*. 2012; 73 (2): 219–34.
18. Ria NK, Bistra R, Snih R, Pakhre AP, Parauha DS. Faktor associated with delayed diagnosis of migraine: A hospital-based cross-sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8 (6): 1925–30.
19. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014; 35 (21): 1365–72.
20. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 10; 376 (9735): 112–23.

PRIMER ZDRAVLJENJA MOŽGANSKE KAPI PO ZAPORI BAZILARNE ARTERIJE

A CASE OF TREATMENT OF BASILAR ARTERY STROKE

Melanija Lang, Sabina Horvat

POVZETEK

Kap, ki je posledica okluzije bazilarne arterije (OBA), je ena izmed najhujših oblik akutne možganske kapi, ki je za bolnika večinoma smrtna. V klinični sliki pogosto vidimo nihanje zavesti, tetraparezo, anomalije zeničnih reakcij, motnje bulbomotorike, disartrijo in disfagijo. Izid bolezni je odvisen od hitrosti in uspeha rekanalizacije, ki jo lahko dosežemo bodisi s trombolizo bodisi s tehnikami mehanske revaskularizacije (MeR). Predstavljamo primer bolnika, ki je dobro okrevljal. Bolnik je bil pripeljan zaradi hude vrtoglavice, zanašanja pri hoji in disartrije. V nevrološkem statusu so bili prisotni znaki prizadetosti leve poloble malih možganov. Urgentni CT glave je pokazal svežo ishemično spremembo levo cerebelarno. Opravljena sta bila tudi urgentni CTA vratnega ožilja ter CTA intrakranialnega ožilja, kjer so opisali hipoplastično desno vertebralno arterijo (VA), okluzijo leve VA ter subtotalno stenozo proksimalne polovice bazilarne arterije (BA). Konzultirana je bila TeleKap, kjer se zaradi demarkiranega infarkta niso odločili za trombolizo ali mehansko revaskularizacijo (MeR). CTA intrakranialnega ožilja naslednji dan ni pokazal sveže patologije. MR glave naslednji dan je pokazal do 3,5 cm v premeru subakuten ishemični infarkt v povirju posteriorne inferiorne cerebelarne arterije (PICA) levo cerebelarno. Po konservativni terapiji je po nekaj dneh prišlo do izboljšanja govora. Po enem tednu je kontrolni CTA intrakranialnega ožilja pokazal rekanalizirano levo VA s kratko subtotalno stenozo pred BA in rekanalizirano BA. Na Nevrološki kliniki so gospodu vstavili žilno opornico v 80–90-% zožitev leve VA v segmentu V4, tik pod odcepiščem PICA. Ob odpustu je bil nevrološki status brez lateralizacije. Zaradi dobrega sodelovanja z Nevrološko kliniko smo dosegli optimalen nevrološki izid konservativnega zdravljenja, nadgrajenega z endovaskularnim zdravljenjem.

Ključne besede: bazilarna arterija, mehansko endovaskularno zdravljenje, okluzija, tromboliza.

SUMMARY

Strokes caused by basilar artery occlusion (BAO) are one of the most devastating forms of acute ischemic stroke with a high mortality rate. In the clinical picture we often see fluctuations in consciousness, tetraparesis, abnormal pupil reactions, disorders of gaze, dysarthria and dysphagia. The outcome of the disease depends on the speed and success of the recanalization, which can be achieved either by thrombolysis (IVT) or by mechanical revascular techniques (MeR). We present an example of a patient who has made a good

recovery from a basilar artery stroke. The patient was brought in due to severe vertigo, unstable walking and dysarthria. The neurological exam showed signs of a cerebral disability. An emergency CT of the head showed an acute left cerebellar ischemic lesion. An emergency CT angiography of the neck and head showed the hypoplastic right vertebral artery (VA), the occlusion of the left VA, and the subtotal stenosis of the proximal half of the basilar artery (BA). Telekap decided not to use IVT or MeR. The next day a CT angiography of head showed the same. A head MRI the following day showed up a 3.5 cm diameter subacute ischemic infarction in the area of the left posterior inferior cerebellar artery (PICA). The speech was improved after a few days. After one week, the control CT angiography of head showed a recanalized left VA with a short subtotal stenosis before BA and a recanalized BA. At the Neurology Clinic a vascular stent was inserted in 80 to 90% of the stenosis of the left VA in the V4 segment, just below the split PICA. At discharge, there was no lateralization shown in the neurological exam. In our patient with the basilar artery thrombosis, because of good cooperation with the Neurology Clinic in Ljubljana, we achieved the optimal neurological outcome using a conservative treatment, upgraded with the endovascular treatment.

Key words: basilar artery, mechanical endovascular treatment, occlusion, thrombolysis.

LITERATURA

1. Mattle H, Arnold M, Lindsberg P, Schonewille W, Schroth G. Basilar artery occlusion. *The Lancet Neurology*. 2011; 10(11): 1002–14.
2. Ritvonen J, Strbian D, Silvennoinen H, Virtanen P, Salonen O, Lindsberg P, et al. Thrombolysis and adjunct anticoagulation in patients with acute basilar artery occlusion. *European Journal of Neurology*. 2019; 26: 128–35.



ENDOVASKULARNO ZDRAVLJENJE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI PRI BOLNIKU Z DISEKCIJO NOTRANJE KAROTIDNE ARTERIJE IN INTRAKRANIALNO ZAPORO – TANDEMSKA ZAPORA

ENDOVASCULAR TREATMENT IN ACUTE ISCHEMIC STROKE IN A PATIENT WITH INTERNAL CAROTID ARTERY DISSECTION AND INTRACRANIAL OCCLUSION – TANDEM OCCLUSION

Sašo Pjević, Aleš Slanič, Maša Kodela

POVZETEK

Tandemska zapora je definirana kot proksimalna zapora v intrakranialnem predelu sprednje cirkulacije in hemodinamsko pomembna stenoza ali zapora ipsilateralne notranje karotidne arterije (NKA) ter je vzrok za 10–15 % možganske kapi zaradi zapore velike žile. Ateroskleroza in disekcija sta najpogostejša vzroka za stenozo ali zaporo NKA. Disekcija NKA pri mladih odraslih predstavlja 10–20 % možganske kapi in je lahko posledica travme ali pa nastane spontano pri bolnikih z ustrezno predispozicijo (genetika, hipertenzija, infekcija ...). Zdravljenje kapi kot posledica tandemske zapore v akutni fazi je zahtevno in zajema medikamentozno in endovaskularno oskrbo. Mehanska trombektomija intrakranialne zapore predstavlja zlati standard pri zdravljenju tandemske zapore, jasnih smernic glede oskrbe ekstrakranialne zapore pa ni. Možne oblike zdravljenja so medikamentozno zdravljenje, endovaskularno zdravljenje z ali brez postavitve znotrajžilne opornice in kombinacija omenjenih metod. Predstavili bomo primer zdravljenja bolnice z akutno nastalo disekcijo notranje karotidne arterije in posledično zaporo srednje cerebralne arterije.

Ključne besede: disekcija notranje karotidne arterije, endovaskularno zdravljenje, ishemična možganska kap, tandemska zapora.

SUMMARY

Tandem occlusions, defined as a proximal intracranial occlusion in the anterior circulation and hemodynamically significant stenosis or occlusion in the ipsilateral internal carotid artery (ICA), are the cause of 10-15% of acute ischemic strokes due to occlusion of the large vessel. Atherosclerosis and dissection are the most common causes of ICA stenosis or occlusion. ICA dissection in young adults accounts for 10-20% of ischemic strokes and may be the result of trauma, or may occur spontaneously in patients with a certain predisposition (genetics, hypertension, infection ...). Treatment of an acute ischemic stroke, due to tandem occlusion, is challenging. It involves medicaments and endovascular therapy. While the mechanical thrombectomy of an intracranial occlusion has become the standard of care in the treatment of

tandem occlusion, there are no clear guidelines for management of extracranial stenosis or occlusions. Possible therapeutic approaches are medicamentous treatment, endovascular treatment, with or without placement of a stent, and a combination of these methods. We will present a case of a patient with a middle cerebral artery occlusion due to the acute dissection of ipsilateral internal carotid artery.

Key words: carotid artery dissection, endovascular treatment, ischemic stroke, tandem occlusion.

LITERATURA

1. van der Zijden T, Mondelaers A, Yperzeele L, Voormolen M, Parizel PM. Current concepts in imaging and endovascular treatment of acute ischemic stroke: implications for the clinician. *Insights Imaging*. 2019; 10(1): 64.
2. Jadhav AP, Zaidat OO, Liebeskind DS, et al. Emergent management of tandem lesions in acute ischemic stroke: analysis of the STRATIS registry. *Stroke*. 2019; 50: 428–33.



KAROTIDNA ARTERIJA BREZ BIFURKACIJE: DIAGNOSTIČNI IZZIV IN KLINIČNI POMEN

NON-BIFURCATING CAROTID ARTERY: DIAGNOSTIC PITFALLS AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

Polona Klavžar, Jernej Avsenik

POVZETEK

Popolna odsotnost karotidne bifurkacije je redka najdba in je najverjetneje rezultat nepravilnega preoblikovanja primitivnih aortnih lokov v zgodnjem embrionalnem razvoju, zaradi česar se proksimalni del notranje karotidne arterije (ACI) ne razvije (1, 2). Skupna karotidna arterija (ACC) se na nivoju med 3. in 5. vratnim vretencem sicer običajno razdeli na ACI in zunanjo karotidno arterijo (ACE). ACI do prehoda skozi lobanjsko bazo ne oddaja vej, medtem ko se ACE razveji v številne arterije, ki oskrbujejo področje glave in vratu (1). Znanih je več različnih anatomskih variant karotidnih arterij (2). V prispevku predstavljamo primer naključno odkrite asimptomatske karotidne arterije brez bifurkacije in njen klinični pomen.

V urgentno nevrološko ambulanto je bil pripeljan 69-letni moški s prehodno disartrijo, levostranskim mravljinčenjem in šibkostjo leve noge. CT glave in CT perfuzija sta bila v mejah normale. CT-angiografija je pokazala normalno desno ACC, ki se je na nivoju C5 razvejila v desno ACI in ACE, in 50-% stenozo proksimalnega dela desne ACI. Leva ACC se je brez bifurkacije nadaljevala navzgor in v nadaljnjem poteku oddala vse ekstrakranialne veje, ki jih običajno odda ACE. Pod lobanjsko bazo je bila arterija izraziteje zvijugana, intrakranialno pa se je nadaljevala kot običajna ACI.

Tako v našem kot tudi v večini do zdaj opisanih primerov je bila najdba karotidne arterije brez bifurkacije naključna, poleg tega v njenem poteku ni bilo hemodinamsko pomembnih stenoz ali večjih aterosklerotičnih plakov (1). Slednji se sicer največkrat najprej pojavijo na mestu karotidne bifurkacije zaradi lokalnih sprememb toka krvi in posledično sil, ki delujejo na žilno steno (2). V literaturi je opisanih nekaj primerov stenoze karotidne arterije brez bifurkacije, kar kaže na to, da prisotnost bifurkacije ni nujna za nastanek aterosklerotičnega plaka v karotidni arteriji (1, 2). V primeru bodisi kirurškega bodisi znotrajžilnega posega na karotidni arteriji brez bifurkacije je zato potrebna seznanitev operaterja z anatomsko varianto, da se med posegom s primerno distalno zaščito prepreči morebitne tromboembolizme v številne veje karotidne arterije (2).

Prikazan primer karotidne arterije brez bifurkacije je redka anatomska varianta, najverjetneje posledica agenezije proksimalne ACI v zgodnji embriogenezi. Največkrat je asimptomatska in najdena naključno, redkeje je povezana s hemodinamsko pomembno stenozo.

Ključne besede: anatomska varianta, arterija brez bifurkacije, embrionalni razvoj, karotidna arterija, žilna anomalija.

SUMMARY

The common carotid artery (CCA) normally bifurcates into the internal carotid artery (ICA) and external carotid artery (ECA), between the levels of the 3rd and 5th cervical vertebrae. Extracranially, the ICA does not have any branches, while the ECA gives rise to many arterial branches, which supply the head and neck region (1). Different anatomic variations of the carotid arteries have been described so far, however; a complete absence of the carotid bifurcation is a rare finding (2). It is thought to be a result of maldevelopment of the primitive aortic arches during the early embryogenesis, consequently causing agenesis of the proximal segment of the ICA (1, 2). We herein present a case of an asymptomatic non-bifurcating cervical carotid artery (NBCA) and discuss its clinical significance.

A 69-year old male presented with transient dysarthria, left-sided paraesthesia and left lower limb weakness. Head CT and CT perfusion were normal. CT angiography showed a normal right CCA bifurcating into the ICA and the ECA at the C5 level. There was a 50% stenosis of the proximal part of the right ICA. However, on the left side, no bifurcation of the CCA could be identified. The single non-bifurcating left cervical carotid artery continued upwards while giving rise to all of the branches usually arising from the ECA. The artery looked somewhat tortuous before entering the skull base, but then continued intracranially as a normal ICA.

In the presented case, as well as in the majority of the cases described so far, the NBCA was an accidental finding and no haemodynamically significant stenoses or large atherosclerotic plaques were observed in its course (1). Usually, early atherosclerotic changes of the carotid artery are observed at the site of its bifurcation; it is thought that the changes in the local haemodynamic conditions induce atherosclerosis (2). However, we found a few case reports of significant carotid artery stenosis associated with NBCA, which suggest that the presence of the carotid bifurcation is not essential for the atherosclerotic plaque formation in the carotid artery (1, 2). In the case of a surgical or endovascular treatment of carotid stenosis it is therefore crucial for the operator to be aware of the anatomic variant. Thorough preoperative evaluation is recommended and an adequate distal protection is required to prevent possible thromboembolic events (2).

To conclude, NBCA is a rare finding, occurring due to the proximal ICA agenesis in the early embryogenesis. Most often, NBCA is asymptomatic and found accidentally, however, it can also be associated with atherosclerotic plaque formation and a carotid stenosis.

Key words: anatomical variation, carotid artery, embryological development, non-bifurcating artery, vascular anomaly.

LITERATURA

1. Lourenco P, Heran M. *Asymptomatic non-bifurcating carotid artery. A case report and literature review.* *Neuroradiol J.* 2014; 27: 393–6.
2. Sasaki T, Nagashima H, Oya F, Satoh D, Kobayashi S. *Carotid artery stenting for atherosclerotic stenosis associated with non-bifurcating cervical carotid artery.* *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013; 53: 228–32.



PRIKAZ PRIMERA OBRAVNAVE AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI, POVEZANE Z ANEVRIZMO PREDDVORNEGA PRETINA IN MOŽNIM ODPRTIM OVALNIM OKNOM

CASE-MANAGEMENT OF PROBABLE PATENT FORAMEN OVALE AND ATRIAL SEPTUM ANEURYSM-RELATED ISCHEMIC CEREBRAL INFARCT

Eva Koban, Lina Savšek

POVZETEK

Odperto ovalno okno (OOO) je ostanek embrionalne povezave med preddvoroma, ki je ohranjena v odrasli dobi pri 25 % populacije (1). Struktura, ki je lahko pridružena odprtemu ovalnemu oknu, je anevrizma preddvornega pretina. Njena prisotnost je pogosto povezana z večjim desno-levim spojem skozi ovalno okno, močnejše izraženimi simptomi in oteženim perkutanim zapiranjem ovalnega okna (2). Vzročna povezava med OOO in perifernimi trombembolizmi je močno podprta s podatki epidemioloških raziskav ter rezultati številnih kliničnih opazovalnih in kontrolirano randomiziranih raziskav (1). Patofiziološki procesi vključujejo paradokсне embolizme, formiranje strdkov v poteku OOO, disfunkcijo levega atrija in preddvorne aritmije (1).

Diagnostični algoritem suma na kriptogeno ishemično možgansko kap (IMK) vključuje v prvi vrsti izključevanje protrombogenih stanj in preddvorne fibrilacije, sledi izključevanje OOO s slikovno diagnostiko (transkranična doplerna preiskava (TCD), ehokardiografija in transezofagealna ehokardiografija (TEE)). TCD-preiskava ima višjo senzitivnost za prikaz OOO-ja (94–97 %) (1, 3) od TEE (89 %) (1), medtem ko je specifičnost TCD ocenjena na 92 %. Kljub temu TEE v diagnostični fazi ostaja nenadomestljiva metoda za prikaz OOO in oceno tveganja za možgansko kap (1). V primeru dokaza OOO pri kriptogenem IMK-ju, v odsotnosti protrombogenih stanj ali preddvorne fibrilacije, se ta klasificira kot z OOO povezan IMK in ne več kot kriptogeni IMK. Sekundarna preventiva s perkutanim zapiranjem OOO je uspešnejša v primerjavi s terapijo z zdravili pri pazljivo izbranih bolnikih, starih do 65 let, ki imajo ocenjeno visoko verjetnost vzročne povezave OOO z IMK, prehodno pretočno motnjo (angl. transitory ischemic attack, TIA) ali s sistemskim embolizmom (1). Pri ostalih prihaja v poštev antikoagulantna terapija z oralnimi antikoagulantami ali antiagregacijska terapija (1). Antikoagulantna terapija je uspešnejša od antiagregacijske terapije pri zmanjševanju tveganja za ponovni IMK ob hkratnem povečanem tveganju za krvavitve. O zdravljenju z novimi oralnimi antikoagulantami (NOAK) zaenkrat ni dovolj opravljenih raziskav (1).

Namen plakata je prikaz interdisciplinarne obravnave in individualnega odločanja o zdravljenju 52-letne bolnice, ki je utrpela IMK v povirju desne zadnje možganske arterije in je bila zdravljena z intravenozno trombolitično terapijo. S TEE smo našli anevrizmo preddvornega pretina, TCD-preiskava pa je

pokazala visok sum na prisotnost desno-levega spoja, četudi nam OOO s TEE ni uspelo prikazati. Glede na dejstvo, da je šlo pri bolnici za kriptogeni IMK, po videzu embolične etiologije, in da široka diferencialna diagnostika ni pokazala druge patologije, smo se pri bolnici, v dogovoru s kardiologom, odločili za uvedbo antikoagulantne terapije z varfarinom.

Ključne besede: antikoagulantno zdravljenje, kriptogena ishemična možganska kap, odprto ovalno okno, perkutano zapiranje odprtega ovalnega okna, sekundarna preventiva.

SUMMARY

Patent foramen ovale (PFO) is a normal foetal channel linking the right and left atriums that persists into adulthood in approximately 25% of the general population (1). It may be associated with another structural entity - atrial septal aneurism (ASA). Its coexistence is linked to a larger right-to-left shunt (RLSh), and more prominent clinical symptoms and difficulties while performing percutaneous PFO closure (2). The association between PFO and cryptogenic left circulation thromboembolism is strongly supported by epidemiological data, clinical observational studies and randomised clinical trials (RCTs) (1). Pathophysiological processes include paradoxical embolisms, thrombi forming within the PFO, left atrial dysfunctions, and atrial arrhythmias (1).

The diagnostic work-up algorithm of cryptogenic left circulation thromboembolism includes a first-line diagnostic workup for embolism, prothrombotic states and PFO diagnostic workup (contrast-enhanced transcranial Doppler (c-TCD), transthoracic echocardiography and transoesophageal echocardiography (TEE)). c-TCD is estimated to have a higher sensitivity for PFO detection (94-97%) (1,3) than TEE (89 %) (1), whereas the specificity of c-TCD is estimated to be 92 % (1). However, TEE remains necessary to characterise the PFO and stratify the risk in the diagnostic phase. When PFO is likely to be implicated in a cryptogenic embolism, the event should be classified as PFO-related instead of cryptogenic. Percutaneous closure of a PFO, as a secondary prevention measure, is superior to medical therapy alone in carefully selected patients aged up to 65 years with a confirmed cryptogenic stroke, transitory ischemic attack or systemic embolism and an estimated high probability of a causal role of PFO. Oral anticoagulation is more efficient compared to antiplatelet therapy, at the cost of a significantly higher risk of major bleeding. Due to the lack of RCTs comparing direct oral anticoagulants (DOAC) to other medical therapies, for now, no position can be expressed for DOACs.

We present an interdisciplinary and individualised approach to therapy and management decision-making regarding a 52-year-old female who presented with symptoms of an acute ischemic stroke, and was treated with a thrombolytic agent, but nonetheless developed an ischemic infarct of the right posterior

cerebral artery region. TEE revealed the presence of ASA, while showing no signs of PFO or any other cardiac pathology. However, TCD confirmed the presence of a RLSH. Based on the stroke appearance, suggesting embolic aetiology, TEE and TCD findings, and no other pathology found using a comprehensive differential assessment, the decision to introduce oral anticoagulation was made in collaboration with a cardiologist.

Key words: anticoagulation, cryptogenic stroke, patent foramen ovale, percutaneous closure, secondary prevention.

LITERATURA

1. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Mas JL, Meier B, et al. *European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism*, *Eur Heart J*. 2019; 40(38): 3182–95.
2. Škafar M, Prokšelj K, Odprto ovalno okno, *Med Razgl*. 2015; 54(3): 359–68.
3. Wessler BS, Kent DM, Thaler DE, Ruthazer R, Lutz JS, et al. *The RoPE Score and Right-to-Left Shunt Severity by Transcranial Doppler in the CODICIA Study*. *Cerebrovasc Dis* 2015; 40: 52–8.



TROMBOLITIČNO ZDRAVLJENJE KARDIOEMBOLIČNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI, NASTALE PO TRANSEZOFAGEALNI ULTRAZVOČNI PREISKAVI – PRIKAZ PRIMERA

THROMBOLYTIC THERAPY OF CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE, FOLLOWING TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY – CASE REPORT

Dominika Novak Pihler, Urška Bencak Ferko, Ernestina Bedek

POVZETEK

Transezofagealna ultrazvočna preiskava srca je varna preiskava z redkimi zapleti. Še posebej redko so opisani kardiovaskularni zapleti. V prispevku bomo predstavili 69-letno bolnico z naključno ugotovljeno atrijsko fibrilacijo, ki je imela na transtorakalnem ultrazvoku srca vidno tumorozno pecljato spremembo, ki je izvirala iz intraatrijskega septuma levega preddvora in je bila glede na lego in videz ocenjena kot miksom. Uvedeno je bilo antikoagulacijsko zdravljenje s terapevtskim odmerkom nizkomolekularnega heparina. Za natančno opredelitev spremembe je imela opravljen transezofagealni ultrazvok srca, kjer je bil, poleg miksomu podobne spremembe, viden še tromb v avrikuli levega preddvora. Nekaj minut po opravljeni preiskavi je gospa razvila klinično sliko možganske kapi z globalno afazijo in levostransko hemiparezo ter bila uspešno zdravljena s trombolizo. Na kontrolnem transtorakalnem in transezofagealnem ultrazvoku tumorozne spremembe ob intraatrijskem septumu ni bilo več videti, zato sklepamo, da je pri gospe šlo za kardioembolično možgansko kap zaradi embolizacije miksomu podobnega tromba iz levega preddvora, ki se je zgodila kot zaplet transezofagealne ultrazvočne preiskave. Pred odpustom je bila uvedena peroralna antikoagulacijska terapija z varfarinom.

Ključne besede: atrijska fibrilacija, kardioembolična možganska kap, miksomu podoben tromb levega preddvora, transezofagealni ultrazvok.

SUMMARY

Transoesophageal echocardiography is a safe examination methodology with rarely any complications. Particularly rare are cardiovascular complications. In our paper, we will introduce a 69-year old female patient with an accidentally established atrial fibrillation, who had a visible tumorous pedunculate formation on the transthoracic echocardiography, originating from the intra-atrial septum of the left atrium, which was, in view of its position and appearance, identified as myxoma. Anticoagulation therapy with low-molecular-weight heparin, in a therapeutic dose, was initiated. For an exact identification of the formation, a transoesophageal echocardiography was carried out, where a thrombus in the auricle of the left atrium besides the myxoma-like formation was detected. A few minutes after the examination, the patient developed a clinical picture of

a stroke with global aphasia and left sided hemiparesis and was successfully treated with thrombolysis. On the control transthoracic and transoesophageal echocardiography the tumorous formation beside the intra-atrial septum was no longer visible. We therefore concluded that the patient had suffered from a cardioembolic stroke, following the embolization of a left atrial myxoma-like thrombus, occurring as a complication from the transoesophageal echocardiography, before the discharge peroral anticoagulant treatment with warfarin had been started.

Key words: atrial fibrillation, cardioembolic stroke, myxoma-like thrombus from the left atrium, transoesophageal ultrasound.

BOLNICA Z »MLADO KAPJO« ALI ZAPOREDJE NESREČNIH DOGODKOV

YOUNG ADULT WITH STROKE OR A SERIES OF MISFORTUNATE EVENTS

Anka Ošep, Ivana Ribarić, Iwona Ewa Kosi

POVZETEK

29-letno desnično nezaposleno kadilko z znano luskavico in migreno smo obravnavali zaradi akutno nastale motorične afazije, homonimne hemianopsije desno in desnostranske hemiplegije ob ishemični možganski kapi (IMK) zaradi tromboze segmenta M2 leve srednje možganske arterije (SMA). Zdravljena je bila z intravensko trombolizo, opravljena je bila tudi delna mehanska rekanalizacija segmenta M2 leve SMA z vstavljenjo znotrajžilno opornico v segment M1. Dan po posegu je bila uvedena terapija z acetilsalicilno kislino, 100 mg/dan, 3. dan še klopidogetrel, 75 mg/dan. 4. dan je prišlo do zapore stenta v segmentu M1 leve SMA ter razvoja sindroma maligne medije, kar je bilo razrešeno z dekompresivno kraniektomijo levo. Ob intenzivni lokomotorni in delovno-terapevtski fizioterapiji ter logopedski obravnavi se je bolnica dobro rehabilitirala. Uspešno je bila opravljena kranioplastika, po čemer je nadaljevala z nevror rehabilitacijo v naravnem zdravilišču.

V sklopu izključevanja drugih vzrokov kapi smo pri bolnici ugotavljali povišano raven antikardiolipinskih protiteles IgM, ki je vztrajala tudi ob kontroli pred odpustom. Na podlagi laboratorijskih in kliničnih meril smo bolnici ob sumu na antifosfolipidni sindrom v terapijo uvedli varfarin s ciljnimi INR 2–3.

Antifosfolipidni sindrom je redek vzrok ishemične možganske kapi pri mlajših od 55 let (1). Je avtoimunska bolezen trombofilije, ki povzroča prokoagulabilno stanje s ponavljajočimi se venskimi trombembolizmi, arterijskimi trombozami, spontanimi splavi ali mrtвороjenostjo zaradi protiteles, usmerjenih proti endotelijskim proteinom (2). Protitelesa antifosfolipidnega sindroma (aPL), ki jih laboratorijsko določamo, so lupusni antikoagulant, antikardiolipinska protitelesa in anti- $\beta 2$ glikoprotein1 protitelesa. Za postavitev diagnoze je potrebno vsaj eno laboratorijsko merilo (povišana raven vsaj 1 od 3 razredov aPL vsaj 2-krat v razmaku vsaj 12 tednov) in vsaj eno klinično merilo (venski trombembolizmi/arterijske tromboze/mikrovaskularni zapleti ali insuficienca posteljice/splav/prezgodnje rojstvo) (2). Tveganje za IMK je 20-% (2). Preveniriva nadaljnjih trombotičnih dogodkov je odvisna od tveganja za te dogodke in zavzema antiagregacijsko in/ali antikoagulantno terapijo (2).

Ključne besede: antifosfolipidna protitelesa, antifosfolipidni sindrom, avtoimunska trombofilija, ishemična možganska kap pri mlademu, prokoagulabilno stanje, zdravljenje antifosfolipidnega sindroma.



SUMMARY

A 29-year old, right-handed, unemployed woman smoker with known psoriasis and migraine was admitted to the hospital with acute motoric aphasia, and homonymous hemianopsia right and hemiplegia right because of an ischemic stroke, which was caused by occlusion of the M2 segment of the left middle cerebral artery (ACM). She was treated with thrombolysis and a partial thrombectomy with stenting. The next day, after the procedure, we started the treatment with acetylsalicylic acid at 100 mg per day and on the third day we added clopidogrel 75 mg daily. On the fourth day she had developed malignant ACM syndrome and underwent a decompressive left craniectomy. Afterwards she was included in the rehabilitation programme, and cranioplasty was performed. The diagnostic work-up showed elevated anticardiolipin antibodies, isotype IgM, which persisted. With a high suspicion of antiphospholipid syndrome, a warfarin treatment with target INR 2–3 was started.

Antiphospholipid syndrome is a very rare cause of ischemic strokes in adults younger than 55 years old (1). It is an autoantibody-induced thrombophilia that promotes a prothrombotic state marked by arterial thrombosis, venous thromboembolism and obstetric morbidities. Antiphospholipid antibodies (aPL) are lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and anti- β 2-glycoprotein 1 antibodies. A diagnosis requires at least 1 laboratory criterion (persistently positive test result for at least 1 aPL on 2 or more occasions 12 weeks apart) and 1 clinical criterion (arterial thrombosis, venous thromboembolism, small-vessel thrombosis or pregnancy morbidity due to placental insufficiency) (2). The risk of developing an ischemic stroke is 20% (2). The therapy is oriented towards prevention of further thrombotic complications and mainly consists of antithrombotic agents (2).

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, autoimmune thrombophilia, ischemic stroke in young adults, prothrombotic state, therapy of antiphospholipid syndrome.

LITERATURA

1. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2015; 11: 157–64.
2. Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, Matteson EL, Lerman LO, Lerman A. Antiphospholipid Syndrome. *JACC.* 2017; 69(18): 2317–30.



REVERZIBILNI CEREBRALNI VAZOKONSTRIKCIJSKI SINDROM – POT DO DIAGNOZE

REVERSIBLE CEREBRAL VASOCONSTRICTION SYNDROME – THE PATH TO DIAGNOSIS

Cene Jerele, Maja Cimperšek, Katarina Šurlan Popovič

POVZETEK

Reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom (RCVS) zajema vsa obolenja, ki vodijo do reverzibilnega zoženja več predelov znotrajmožganskih arterij. Prizadene vse starostne skupine, najpogosteje pa se pojavlja med 20. in 50. letom (1).

Sum na RCVS postavimo s pomočjo klinične slike, za katero je najznačilnejši glavobol. Ta je hud, nenadno nastal in utripajoč. Pogosto so mu pridruženi slabost, bruhanje, razdražljivost in občutljivost na svetlobo (1, 2). Zapleti so lahko hemoragični (subarahnoidna krvavitev – SAK) ali ishemični (tranzitorna ishemična ataka – TIA, ishemična možganska kap – IMK). Kažejo se z žariščnimi nevrološkimi izpadi (2). Diagnozo dokončno potrdimo z radiološkimi slikovnimi preiskavami. Prva priporočena radiološka slikovna preiskava je računalniška tomografija (CT). S CT preiskavo bomo potrdili ali izključili znotrajlobanjske krvavitve in IMK. Magnetnoresonančna (MR) preiskava se uporablja za opredelitev zapletov RCVS. Z obteženo sekvenco T2 FLAIR lahko prikažemo konveksitetno SAK in možganski edem, z MR-difuzijskim slikanjem (DWI) pa akutni IMK. Pogosto obojestranska in simetrična ishemija se na perfuzijskem MR-slikanju sčasoma pokaže kot več področij zmanjšane prekrvavitve. S transkraniialno doppler sonografijo (TCD) merimo srednje in maksimalne hitrosti pretoka krvi v arterijah Willisovega kroga. Pri RCVS jo uporabljamo za spremljanje dinamike žilnih zožitev. CT-angiografija (CTA), MR-angiografija (MRA) in digitalna subtraksijska angiografija (DSA) so najbolj povedne preiskave za postavitev diagnoze RCVS (2). Na CTA in MRA kažejo arterije Willisovega kroga in njihove veje poseben izmenični vzorec zožitev in nenormalnih razširitev. DSA ostaja zlati standard v primeru, če nam kljub opravljenima CTA in MRA pri bolniku ni uspelo zaznati zožitev. MRI-preiskava žilne stene (VWI) je ena izmed novejših preiskav, s katero pridobimo informacije o žilni steni. V prihodnosti naj bi VWI pomagala pri ločevanju med RCVS-jem in vaskulitisi osrednjega živčnega sistema (3).

Specifičnega zdravljenja za RCVS ne poznamo. Potreben je natančen nadzor krvnega tlaka in lajšanje močnih glavobolov, pogosto z opioidnimi analgetiki. Za zdravljenje se izkustveno uporabljajo tudi zaviralci kalcijevih kanalčkov. Nimodipin naj bi namreč zmanjšal število in intenziteto glavobolov (2). Med DSA lahko neposredno v eno od prizadetih arterij dovajamo vazodilatatorna zdravila, vendar je zaradi nevarnosti reperfuzijske poškodbe možganov ta ukrep rezerviran samo za bolnike, pri katerih se klinično stanje poslabšuje (1, 3).

Ključne besede: glavobol, slikovno preiskovalne metode, vazokonstrikcija.

SUMMARY

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) represents a group of conditions that show reversible multifocal narrowing of the cerebral arteries. It affects all populations; however, it is most common in individuals between 20 to 50 years of age (1).

The clinical suspicion of RCSV is based on clinical manifestations, which typically include a severe headache. The headache is sudden and excruciating, meeting the definition of a »thunderclap headache«. Headaches are often accompanied with nausea, vomiting, irritability and photosensitivity (1, 2). The complications can be haemorrhagic (subarachnoid haemorrhage – SAH) or ischemic (transient ischemic attack – TIA, ischemic stroke – IS). They usually present with focal neurologic deficits (2). The diagnosis is confirmed with the use of diagnostic imaging. Computerised tomography (CT) is used to confirm or rule out intracranial haemorrhage and IS. Magnetic resonance imaging (MRI) is useful for evaluation of RCSV complications. Convexity SAH and oedema can be determined on a T2 FLAIR imaging sequence, while diffusion-weighted imaging (DWI) reveals acute IS. Infarcts are often bilateral and symmetrical, showing areas of hypoperfusion on a perfusion-weighted MRI. Transcranial Doppler (TCD) ultrasound provides real-time measurement of flow velocity in the basal arteries of the brain. In RCSV, TCD is used to assess relative changes in the degree of vasoconstriction. CT-angiography (CTA), MR-angiography and digital subtraction angiography (DSA) are the preferred imaging modalities to confirm the diagnosis of RCSV (2). Cerebral arteries show a characteristic pattern of tapered narrowing, followed by an abnormal dilated segment. DSA remains the gold standard, but only if the CTA and MRA showed no obvious abnormalities. Vessel wall MRI (VWI) is an emerging technique providing information about vessel walls. In the future it may be used to differentiate between RCVS and central nervous system vasculitis (3).

Currently there is no specific treatment for RCSV. Blood pressure must be closely monitored and regulated. Extreme and frequent pain usually warrants the use of opioid analgesics. Calcium channel blockers are sometimes used as an empiric therapy. Nimodipine might relieve the number and intensity of headaches (2). Intra-arterial infusion of vasodilators during DSA can promptly reverse vasoconstriction. However, intra-arterial interventions carry a risk for reperfusion injury and are therefore only reserved for patients with worsening symptoms (1, 3).

Key words: diagnostic imaging, headache, vasoconstriction.

LITERATURA

1. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 1: epidemiology, pathogenesis, and clinical course. *American Journal of Neuroradiology*. 2015; 36: 1392–9.
2. Singhal A. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *UpToDate*. 2017.
3. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 2: diagnostic work-up, imaging evaluation, and differential diagnosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2015; 36: 1580–8.



KAKOVOST ŽIVLJENJA BOLNIKOV Z OROFARINGEALNO DISFAGIJO PO MOŽGANSKI KAPI; VALIDACIJA SLOVENSKE IN HRVAŠKE LESTVICE SWAL-QOL

THE QUALITY OF LIFE OF STROKE PATIENTS WITH OROPHARYNGEAL DYSPHAGIA; VALIDATION OF THE SLOVENIAN AND CROATIAN SWAL-QOL SCALES

*Vlasta Ivana Zupanc Isoski, Irena Sedej, Katja Rožman, Dinah Vodanovič,
Anita Resman Gašperšič, Zdravka Poljakovič*

POVZETEK

Disfagija je zelo pogosta pri bolnikih z akutno možgansko kapjo in lahko privede do aspiracijske pljučnice in podhranjenost.

Namen raziskave je oceniti kakovost življenja bolnikov z disfagijo po možganski kapi v Sloveniji in na Hrvaškem. Izvedli smo prvo pilotno študijo povezave med funkcionalno zmožnostjo hranjenja skozi usta v 24 urah po možganski kapi in parametri kakovosti življenja v post-akutnem obdobju. Hkrati smo pripravili mednarodno-primerjalno poročilo testne izvedbe ocene kakovosti življenja bolnikov z disfagijo po možganski kapi. V raziskavi je sodelovalo 12 slovenskih in 10 hrvaških bolnikov. Uporabili smo vprašalnik Swallowing quality of life questionnaire (SWALL-QOL), ki smo ga prilagodili v slovensko in hrvaško okolje. Ob dogodku možganske kapi je bila zmožnost hranjenja skozi usta ocenjena z adaptirano lestvico FOIS. Ob pregledu rezultatov je razvidno, da je negativen vpliv disfagije na kakovost življenja izrazitejši pri hrvaških anketirancih. V obeh vključenih državah se je vprašalnik SWALL-QOL izkazal kot primerno orodje za oceno kakovosti življenja disfagičnih bolnikov po možganski kapi. Ob prilagoditvi izvirnega vprašalnika večji popravki niso bili potrebni. Glede na velike razlike v kakovosti življenja anketiranih bolnikov se kaže potreba po sledljivosti po odpuštu.

Ključne besede: disfagija, kakovost življenja, možganska kap.

SUMMARY

Dysphagia is relatively common in patients with acute strokes and can lead to aspiration pneumonia and malnutrition.

The aim of the present study is to assess the quality of life of patients with dysphagia, after strokes, in Slovenia and Croatia. Until today, there have been no studies describing the relationship between the functional eating ability estimated 24 hours after the stroke and the quality of life in the post-acute setting. We prepared an international control test report on the quality of life of post-stroke patients with dysphagia. 12 Slovenian and 10 Croatian patients participated in the study. The quality of life was measured using a SWAL-QOL

questionnaire and cross-cultural translation and adaptation to Slovenia and Croatia was carried out. The functional eating ability was estimated using an adaptation of the FOIS scale. The results indicated that the negative impact of dysphagia on the quality of life was greater in the Croatian participants. In both participating countries the SWAL-QOL questionnaire was proved to be a suitable tool for assessing the quality of life in post-stroke patients with dysphagia. No major modifications were required to the original questionnaire. Based on the large differences in the quality of life of the participants in this survey there is a need for traceability after discharge.

Key words: dysphagia, ischemic stroke, quality of life.

POVZETEK

Kar tretjina ljudi po možganski kapi ima težave pri sporazumevanju. Poslanstvo slovenske sekcije za afazijo je, da člani z druženjem skupaj premagujejo ovire. Cilji sekcije so redno srečevanje oseb z afazijo, pa tudi ozaveščanje javnosti o njej. Poleg tega pa je cilj tudi ustanoviti čim več takšnih skupin, da bi tako omogočili druženje še več osebam z afazijo po Sloveniji. Glavne aktivnosti sekcije poleg druženja so tudi organizacija dogodkov za njihove družinske člane in prijatelje. Redna druženja potekajo enkrat mesečno. Običajno člani skupine spregovorijo o izbrani tematiki, ki ji sledi sproščen pogovor ob kavi. Pri tem pomembno vlogo odigrajo vodje posameznih skupin, vsem pa nudi podporo tudi govorna terapevtka. Aktivnosti sekcije pa niso omejene samo na Slovenijo, ampak delujemo tudi mednarodno, v okviru mednarodnega Združenja bolnikov z afazijo.

Ključne besede: afazija, www.aphasia-international.com, www.cvb.si.

SUMMARY

The Slovenian section for aphasia includes patients with aphasia. The mission of the section is for people with aphasia to work together to overcome the obstacles they face, since as many as a third of people after a stroke have problems communicating. The goals of the section are to have regular meetings of people with aphasia, as well as raising the public awareness of aphasia. Besides this, the aim is to establish as many such groups as possible, to enable more people with aphasia to socialise in Slovenia. The main activities of the section are socialising with people that have aphasia and organising events for their family members and friends. Regular gatherings are held once a month, usually with group members talking about a selected topic, followed by a relaxed conversation over coffee. Heads of individual groups play an important role in this, as well as speech and language therapists. The activities of the section are not limited to Slovenia, the section also operates internationally - it is part of the Association International Aphasia.

Key words: aphasia, www.aphasia-international.com, www.cvb.si.



MAGNETNORESONANČNA PREISKAVA PRI AKUTNI ISHEMIČNI MOŽGANSKI KAPI

MRI IMAGING OF ACUTE ISCHEMIC STROKES

Črt Langel, Jernej Avsenik

POVZETEK

Uvod

Diagnoza akutne ishemične možganske kapi (AIMK) temelji na anamnezi, kliničnem pregledu, laboratorijskih preiskavah in nevroradiološki diagnostiki (1). Namen nevroradioloških tehnik je izključiti krvavitev in nekatere druge posnemovalce AIMK, ugotoviti mesto in najverjetnejši mehanizem nastanka bolezni, opredeliti mesto arterijske zapore, oceniti obseg infarcirane možganovine, ugotoviti prisotnost penumbre ter tudi morebitno prisotnost kolateral. Vse našteto pripomore k prepoznavi tistih bolnikov, pri katerih pričakujemo, da bodo imeli korist od uporabe rekanalizacijskih postopkov, med katere prištevamo intravensko trombolizo in mehansko trombektomijo.

Razprava

Namen urgentne radiološke obravnave bolnikov s sumom na AIMK je izključiti krvavitev in druge posnemovalce AIMK, potrditi diagnozo, prepoznati z zdravljenjem rešljivo zaporo arterije in ugotoviti prisotnost penumbre.

Izključevanje krvavitve je nujno, saj bi lahko tromboliza ali mehanična rekanalizacija stanje še bistveno poslabšali. T2* ali susceptibilno poudarjeno slikanje (SWI) sta občutljivi metodi za zaznavanje krvavitve; drobne in kronične krvavitve zaznata zanesljiveje od računalniško tomografske (CT) preiskave. Tudi nekateri drugi posnemovalci AIMK se lahko prepoznajo s pomočjo MRI. Do motnje perfuzije brez sprememb na difuzijsko poudarjenem slikanju (DWI) lahko npr. pride pri sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), sindromu reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (RCVS) in prehodni ishemični ataki (TIA). Po drugi strani lahko področja z znižano difuzijo in znaki hiperperfuzije vidimo v iktični in postiktični fazi epileptičnega napada in pri migreni.

MR ima v primerjavi s CT pomembno višjo občutljivost in specifičnost pri zaznavanju infarkta v prvih urah po nastopu simptomov AIMK. Zgodnje ishemične spremembe možganovine še posebej dobro zazna difuzijsko poudarjeno slikanje (DWI) z uporabo map navideznega količnika difuzije (ADC). Sprememba signala se pojavi že v nekaj minutah po nastanku ishemije in je verjetno posledica citotoksičnega edema. Po drugi strani T2 poudarjeno slikanje s tehniko izničenja signala vode (FLAIR) pokaže spremembe v signalu šele 3–8 ur po nastanku ishemije, kar je verjetno posledica vazogenega edema.



Zvišani signal DWI in normalen signal na FLAIR (t. i. neujemanje DWI/FLAIR) kažeta na infarkt s prisotnim citotoksičnim in odsotnim vazogenim edenom, kar pomeni, da je od nastanka kapi verjetno minilo manj kot 4,5 ure. Ta podatek je zelo pomemben pri bolnikih z neznanim časom nastanka simptomov (npr. infarkt med spanjem ali infarkt pri dementnem bolniku). Neujemanje DWI/FLAIR bi pri teh bolnikih lahko bilo uporabno pri odločanju za morebitno zdravljenje z intravenskim trombolitikom, ki je pri bolnikih z znanim časom nastanka simptomov boleznj zaradi nevarnosti krvavitve trenutno indicirano le v oknu 4,5 ure po nastanku. Rezultati nedavne študije WAKE-UP sicer nakazujejo, da tromboliza koristi večini bolnikov z neujemanjem DWI/FLAIR ne glede na morebitno preseženo časovno okno 4,5 ure od nastanka simptomov. (2)

Za prepoznavanje mesta zapore možganske arterije se lahko uporabi MR-angiografijo (MRA), pri čemer ima tehnika z uporabo kontrasta višjo občutljivost ter traja krajši čas kot nekontrastna tehnika TOF (angl. time of flight). Z angiografijo prikažemo tudi pretok krvi skozi morebitne kolaterale.

Pri določanju volumna penumbre, tj. ishemičnega možganskega tkiva, ki se z rekanalizacijo lahko ohrani, je v pomoč MR-perfuzijsko slikanje (PWI). Trenutno je glavna težava študij perfuzijskega slikanja pri AIMK velika raznolikost protokolov ter praznih vrednosti perfuzijskih parametrov. Tako trenutno še ni na voljo zanesljivih standardiziranih meril za razločevanje jedra infarkta, penumbre in benigne oligemije okolne možganovine na podlagi perfuzijskih map. Ocena volumna penumbre s pomočjo PWI bi lahko predstavljala pripomoček za odločanje o rekanalizacijski terapiji, saj pri bolnikih brez penumbre ne moremo pričakovati ugodnega izida zdravljenja.

Zaključek

Čeprav je zaradi dostopnosti, nizke cene, enostavnosti in zanesljivosti CT še vedno metoda izbora urgentne obravnave večine bolnikov s sumom na AIMK, pa se z razvojem naprednih tehnik vse bolj uveljavlja tudi MR-slikanje. Glavna prednost MR je predvsem v visoki občutljivosti zaznavanja zgodnjih znakov ishemije s pomočjo difuzijsko poudarjenega slikanja, v kombinaciji s perfuzijskim slikanjem in magnetnoresonančno angiografijo pa MR-preiskava omogoča natančnejšo opredelitev patofiziološkega dogajanja in s tem boljši izbor tistih bolnikov, pri katerih po uvedbi zdravljenja z intravensko trombolizo ali mehansko rekanalizacijo pričakujemo ugoden rezultat.

Ključne besede: akutna ishemična možganska kap, alteplaza, magnetna resonanca, tromboliza.

SUMMARY

Acute ischemic stroke (AIS) diagnoses are based on history, physical examinations, laboratory results and neuroimaging (1). The role of neuroimaging is to exclude intracerebral haemorrhage and AIS mimics, to locate the site and mechanism of the stroke, identify the location of the vessel occlusion, estimate the size of the infarct, and identify penumbra and collateral blood flow. In short, neuroimaging helps identify the patients that are expected to benefit from recanalization therapy.

T2* and susceptibility weighted imaging (SWI) are highly sensitive in haemorrhage identification. MRI is also reliable in stroke mimic recognition, including posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS), transient ischemic attacks (TIA), epileptic seizures, and migraines. In comparison to computed tomography (CT), MRI features a significantly higher sensitivity and specificity regarding early AIS recognition. Diffusion weighted imaging (DWI), using apparent diffusion coefficient (ADC) maps, is especially well suited to identify ischemia as early as a few minutes after stroke onset, presumably owing to cytotoxic oedema. On the other hand, changes in T2 weighted imaging signals, using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) occur after 3-8 h, presumably due to vasogenic oedema. Therefore, higher DWI signal intensity and normal FLAIR signal (i.e. DWI/FLAIR mismatch) indicate a stroke that occurred 4.5, or less, hours before; such information is especially relevant in wake-up and unknown-time-of-onset strokes. The recent WAKE-UP stroke study suggests thrombolysis to be beneficial for most DWI/FLAIR mismatches, irrespective of the possible 4.5-hour time window overrun (2).

MR angiography (MRA), using either contrast or non-contrast time of flight (TOF) technique, is suitable for identifying the location of vessel occlusion and evaluating the collateral blood flow.

Perfusion weighted imaging (PWI) MRI is used to determine the volume of penumbra. Currently, the main problem of PWI, in AIS management, is a relatively high variability of protocols and cut-off values of the perfusion parameters. Therefore, there are presently no standardised perfusion map criteria for infarct core, penumbra and benign oligemia differentiation. As patients with no penumbra are not expected to get any better after therapy, estimating the penumbra volume using PWI could be used to decide on recanalization therapy (either thrombolysis or mechanical thrombectomy).

Key words: acute ischemic stroke, alteplase, magnetic resonance imaging, thrombolysis

LITERATURA

1. Popovic KS, Lamot U. Radiološke slikovnopreiskovalne metode pri akutni možganski kapi. *Zdrav Vestn.* 2015; 84: 70–6.
2. Thomalla G, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018; 379(7): 611–622.

VLOGA MAGNETNORESONANČNEGA SLIKANJA PRI DISEKCIJI NOTRANJE KAROTIDNE ARTERIJE

THE ROLE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DISSECTION OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY

Gregor Golja, Irena Snoj

UVOD

Arterijska disekcija je raztrganina v žilni steni, na kateri lahko nastane žilni stenski hematoma in katere posledica je lahko embolija, zapora svetilne žile in pritisk na okolico. Disekcija vratnih arterij (DVA) je najpogostejši vzrok za ishemično možgansko kap pri mlajših odraslih osebah. Vzrok za možgansko kap, ki je posledica disekcije vratne arterije, lahko prikažemo z računalniško tomografsko angiografijo (CTA) in magnetnoresonančnim slikanjem.

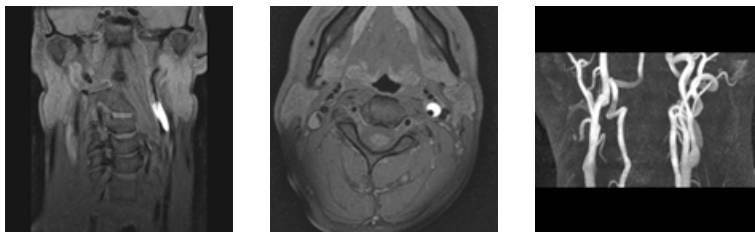
NAMEN

Namen je predstaviti vlogo MR-slikanja za dokazovanje stenskega hematoma, povzročenega pri disekciji notranje karotidne arterije.

Zlati standard za diagnozo disekcije vratne arterije je bila dolgo digitalna subtrakcijska angiografija (DSA), vendar jo v zadnjem času vedno bolj izpodriva neinvazivna CTA vratnih arterij. CTA vratnih arterij kot slikovna metoda je prva metoda izbora pri triaži možganske kapi, saj nam pokaže dolžino in natančno lokacijo disekcije karotidne arterije, ne moremo pa ocenjevati velikosti hematoma v žilni steni.

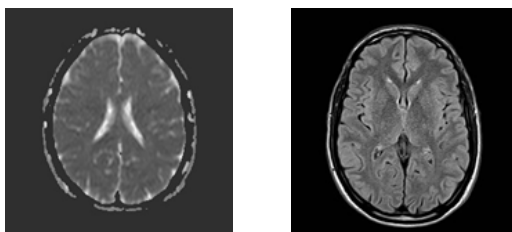


Kot metodo izbora uporabimo magnetnoresonančno slikanje (MR in MRA) brez uporabe kontrastnega sredstva, ki se izvaja šele od prvi do četrty dan od nastopa disekcije, ki nam zelo natančno prikaže žilno svetlino, poleg tega pa lahko opazujemo še patološke spremembe v žilni steni za prikaz stenskega hematoma.



Za prikaz se uporablja T1 s supresijo maščobe (SPAIR) v koronarni in nato v transverzalni ravnini, ki se prikaže kot znak polmeseca v steni žile.

Ker se lahko ob pojavu disekcije vratnih arterij pojavijo tudi znaki možganske kapi, je smiselno opraviti DWI in sekvenco FLAIR v področju možganov za oceno ishemične možganske kapi.



KLINIČNI PRIMER

41-letni gospod je ob pregledu v urgentni nevrološki ambulanti povedal, da je pred 14 dnevi med smučanjem padel naprej in ob tem močno flektiral glavo nazaj. Od takrat ima močne bolečine v vratu. Na dan sprejema na vaskularno nevrološko kliniko pa je opazil, da ne more več govoriti, čeprav se vsega dogajanja spomni. Nevroradiolog je po opravljenem slikovnem algoritmu CT in CTA vratnih arterij ocenil, da gre za disekcijo notranje karotidne arterije, ki je potekala 3 cm nad karotidnim razcepiščem.

ZAKLJUČEK

Klinični primer je zanimiv, saj je disekcija notranje karotidne arterije, ki je lahko posledica poškodbe pri smučanju, povzročila ne le lokalno bolečino, ampak tudi možganski infarkt. Za ugoden razplet bolezni sta bili pomembni zgodnja radiološka obravnava bolnika in zdravljenje disekcije karotidne arterije. Vloga MR-slikanja je potrditev žilnega hematoma v področju disekcije in s tem potrditev diagnoze.

Ključne besede: karotidna disekcija, možganska kap, nevroradiološka slikovna diagnostika.

INTRODUCTION

Arterial dissection is a rupture in the vascular wall that may result in a vascular wall hematoma and may result in an embolism, obstruction of the vessel, and pressure on the surrounding area. Cervical artery dissection (DVA) is the most common cause of ischemic strokes in young adults. The cause of a stroke resulting from neck artery dissection can be demonstrated by computed tomographic angiography (CTA) and magnetic resonance imaging.

PURPOSE

The purpose of this short article is to present the role of MR imaging to demonstrate the wall hematoma of the internal carotid artery dissection.

The gold standard for the diagnosis of cervical artery dissection has long been digital subtraction angiography (DSA), but has recently been increasingly displaced by non-invasive CTA of the cervical arteries. CTA of the cervical arteries, as an imaging method, is the first method of choice in stroke triage because it shows us the length and exact location of the carotid artery dissection, but we cannot estimate the size of the hematoma in the vascular wall.

Magnetic resonance imaging (MR and MRA) is used as the selection method, without the use of a contrast medium, which is only performed from the first to the fourth day from the onset of dissection. It can precisely show the vascular lumen, and in addition we can observe pathological changes in the vascular wall to show the wall hematoma.

For the demonstration, T1 with fat suppression (SPAIR) is used in the coronary, and then in the transverse plane, which appears as a half-moon sign in the vessel wall.

Since symptoms of stroke may also occur in the case of neck artery dissection, it makes sense to perform a DWI and FLAIR sequence in the brain area to evaluate for an ischemic stroke.

CLINICAL CASE

The 41-year-old gentleman told the emergency neurology outpatient clinic that he had fallen forward and flexed his head back strongly, 14 days ago while skiing. Since then, he had had severe neck pain. However, on the day of

admission to the vascular neurology clinic, he noticed that he could not speak, although he remembered the event. The neuroradiologist, after performing the imaging algorithm of the CT in the CTA of the cervical arteries, estimated the dissection of the internal carotid artery, which was located 3 cm above the carotid bifurcation.

CONCLUSION

This clinical case is interesting because the dissection of the internal carotid artery, which may have been due to the ski injury, had caused not only local pain but also cerebral infarction. To ensure a favourable outcome to the condition, early radiological diagnosis and treatment of the carotid artery dissection were important. The role of MR imaging is to confirm a vascular hematoma in the area of dissection and thus to confirm the right diagnosis.

Key words: carotid dissection, neuroradiological imaging, stroke.

LITERATURA

1. Bucik Kajin I, Goljar N. Zapleti in izidi rehabilitacijske obravnave bolnikov po možganski kapi zaradi disekcije vratne arterije. *Rehabilitacija*. 2015; 14(1): 39–44.
2. Fabjan J, Bunc A. Arterijska disekcija kot vzrok ishemični možganski kapi. In: Pretnar Oblak J, Štebljaj S, eds. *Žilna nevrologija II*. Ljubljana: Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Združenje nevrologov Slovenije – Slovensko zdravniško društvo; Katedra za nevrologijo: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2017; p. 160–5.
3. Rigler I, Zaletel M. Disekcija karotidne arterije in neglekt leve roke – prikaz primera *Zdrav Vestn*. 2010; 79(11): 800–5.

VLOGA UMETNE INTELIGENCE PRI NEVRORADIOLOŠKI OBRAVNAVI AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN ACUTE ISCHEMIC STROKE NEUROIMAGING

Črt Langel, Jernej Avsenik, Gregor Traven

POVZETEK

Uvod

Umetna inteligenca (UI) je področje računalniške znanosti, ki omogoča analizo podatkov na podlagi prepoznavne vzorcev. Računalniški program se preko učnih ciklov na podlagi velikih zbirk podatkov nauči samostojno prepoznati lastnosti učnega vzorca, s tem pa postopno postane kos nalogam, ki so se v preteklosti zdele zunaj dometa strojev. Področje nevroradiologije je s stališča UI zanimivo, ker ponuja velike količine slikovnih podatkov za uporabo pri učnih ciklih. UI se že uporablja za podporo pri diagnosticiranju, klasifikaciji ali napovedovanju izida zdravljenja možganske kapi, možganskih tumorjev, demence, epilepsije, nevrodegenerativnih bolezni, demielinizacijskih bolezni, depresije in shizofrenije.

Razprava

Umetna inteligenca na področju radiološke obravnave akutne ishemične možganske kapi (AIMK) vstopa kot asistenčno orodje nevroradiologu za hitrejšo in bolj natančno postavitve diagnoze. Obsega pomoč pri podstopnjah obravnave AIMK, kot so: iskanje znakov zapor velikih žil, segmentacija slikovnega prikaza prizadete ishemične možganovine na jedro infarkta in penumbro, določanje volumna in drugih parametrov jedra infarkta in penumbre, ocena pretoka krvi po kolateralnih žilah, ocena časa nastanka AIMK, razločevanje med svežimi in starimi ishemičnimi lezijami, ocena edema možganovine, napoved zapletov ter napoved kliničnega izida zdravljenja.

Trenutno klinično uporabni so algoritmi proizvajalcev Brainomix (e-Stroke Suite: e-ASPECTS, e-CTA, e-Mismatch), GE Healthcare (CT Perfusion 4D), iSchemiaView (RAPID) in Viz.ai (LVO, CTP). Študija programa e-CTA je pokazala, da prisotnost toka krvi po kolateralnih žilah identificira z občutljivostjo 99-% in specifičnostjo 94-%, poleg tega pa njegova uporaba tudi zvišuje verjetnost postavitve iste končne konsenzualne diagnoze med več izkušenimi nevroradiologi – zmanjšuje torej spremenljivost diagnoz zaradi človeškega faktorja (1). Raziskava programa RAPID je ugotovila, da neujemanje med velikostjo jedra infarkta in penumbre (tj. sočasno prisotnost majhnega jedra in obsežne penumbre) identificira z občutljivostjo 100-% in specifičnostjo 91-% (2). Ta rezultat je pomemben pri odločitvi za trombolitično zdravljenje navkljub preseženemu standardnemu času 4,5 ure po nastanku AIMK, saj je



pri teh bolnikih tveganje za krvavitev majhno, verjetnost, da bo zdravljenje izboljšalo klinični izid, pa visoka. Študija, ki je medsebojno primerjala programa e-ASPECTS in RAPID, je ugotovila, da ocena volumna jedra infarkta na nativnih CT-slikah s programom e-ASPECTS pravilno napove klinični izid 3 mesece po mehanski trombektomiji, ocena istega parametra s programom RAPID pa ne (3).

Ni mogoče govoriti o učinkovitosti UI nasploh, temveč je treba ovrednotiti vsak umetno-inteligenčni algoritem za vsako konkretno vrsto preiskave AIMK posebej. Potencialne vire razlik v učinkovitosti dveh v konstantnih okoliščinah primerljivih algoritmov predstavljajo tudi različne mogoče kombinacije radioloških naprav, kontrastnih sredstev, splošnih protokolov za obravnavo AIMK, populacij bolnikov itn. Ta težava se skuša deloma odpraviti s proizvajalčevo kalibracijo (umerjanjem) med novo programsko in obstoječo strojno opremo pred začetkom kliničnega dela, konkretnih standardov uporabe določenega programskega orodja v kombinaciji z določeno radiološko napravo pa še ni.

Zaključek

Razvoj UI poteka ciklično, z izmeničnimi obdobji zagonov in ohlajanja. Trenutno obdobje s seboj prinaša razmah raziskav, ki iščejo optimalne načine klinične uporabe UI. Področje nevroradiologije je poleg onkologije eno najobetavnejših, ker ponuja razmeroma homogen vir velikih količin dobro klasificiranih (strokovno odčitanih) slikovnih podatkov, ki so lahko podlaga za učenje UI. Na trgu že obstajajo specializirani klinično uporabni programi UI za obdelavo posameznih vidikov AIMK, ni pa še na voljo programskega paketa, ki bi zajemal vse hkrati. UI torej poenostavlja, standardizira in pospešuje posamezne elemente radiološke obravnave AIMK, kar bo z uvedbo UI v redno klinično delo olajšalo delo nevroradiologov. Po drugi strani nove raziskave kažejo na smiselnost uvajanja novih radioloških preiskav, ki vsaj v začetni fazi verjetno še ne bodo podprte z UI, v protokol obravnave AIMK. Upoštevati je treba tudi pravni vidik, saj trenutni trendi razvoja ne kažejo, da bi bili proizvajalci pripravljeni prevzemati odgovornost za z umetno-inteligenco postavljene diagnoze svojih programov. Vprašanje, ali bo UI dejansko zmanjšal obremenitev nevroradiologov ali pa bo zgolj poenostavil določene, že utečene podstopnje in s tem pripomogel k uvedbi novih, zato ostaja odprto.

Ključne besede: akutna ishemična možganska kap, jedro infarkta, nevroradiologija, penumbra, umetna inteligenca.

SUMMARY

Artificial intelligence (AI) aims to enhance data processing using pattern recognition. Adopting a self-teaching approach feeding on large high-quality datasets, it gradually reaches levels of competence previously thought

not attainable by a machine. AI is already used in diagnosing, classification and/or treatment outcome predictions for strokes, brain tumours, dementia, epilepsy, neurodegenerative disorders, demyelinating diseases, depression, and schizophrenia.

AI's current role in acute ischemic strokes (AIS) comprises assisting neuroradiologists in various stages of AIS management, e.g. identifying large vessel occlusions, infarct core/penumbra image segmentation, infarct core/penumbra volume calculation, collateral scoring, determining AIS onset time, acute/chronic lesion differentiation, brain oedema evaluation, complication predictions, and clinical outcome predictions.

The current ambitious AI development period brings about numerous studies investigating optimal AI uses in neuroradiology. There are a few commercially available solutions that address a particular stage of AIS management, however there is, as of yet, no software package to cover the complete process. AI's current role is to simplify, standardise and accelerate certain steps of the regular AIS workflow. The forthcoming, ever more complex, AIS diagnostic protocols and legal issues regarding the responsibility for the AI's decisions, might impede the rate of neuroradiologists' workload reduction for the foreseeable future.

Key words: acute ischemic stroke, artificial intelligence, infarct core, neuroradiology, penumbra.

LITERATURA

1. Grunwald IQ, Kulikovski J, Reith W, Gerry S, Namias R, Politi M, et al. *Collateral Automation for Triage in Stroke: Evaluating Automated Scoring of Collaterals in Acute Stroke on Computed Tomography Scans. Cerebrovasc Dis.* 2019; 47(5–6): 217–22.
2. Straka M, Albers GW, Bammer R. *Real-time Diffusion-Perfusion Mismatch Analysis in Acute Stroke. J Magn Reson Imaging.* 2010; 32(5): 1024–37.
3. Olive-Gadea M, Martins N, Boned S, Carvajal J, Moreno MJ, Muchada M, et al. *Baseline ASPECTS and e-ASPECTS Correlation with Infarct Volume and Functional Outcome in Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy. J Neuroimaging.* 2019; 29(2): 198–202.

PALIATIVNI BOLNIK V MREŽI TELEKAP

PALLIATIVE CARE IN THE TELEKAP NETWORK

Marjan Zaletel, Sergio Mofardin

POVZETEK

Ishemična možganska kap (IMK) in znotrajmožganska krvavitev (ZMK) sta povezani z veliko umrljivostjo v zgodnjem obdobju po dogodku. Poleg tega sta povezani z veliko invalidnostjo. V sistemu TeleKap se odločamo tudi o agresivnih ukrepih v zgodnjem obdobju po možganski kapi. Odločitev je odvisna od napovednih dejavnikov, ki so jih opredelili v prognostični modelih za IMK in ZMK. Modeli vsebujejo sprejemljive standarde, kot sta stopnja klinične okvare izražena v letvicah NIHSS za IMK in GSC za ZMK. Slednje kaže tudi analiza iz telemedicinske mreže TeleKap. Poleg tega je pomembna starost, za IMK pa tudi spol bolnika in funkcijsko stanje pred boleznijo. Za ZMK so pomembne radiološke značilnosti hematoma, kot sta področje in velikost krvavitve. Kognitivno stanje je pomembno tako za IMK kot ZMK, vendar tega podatka pogosto nimamo ali je nezanesljiv. Prognostični modeli pomagajo pri napovedi, kljub temu odločitve o nadaljnjih ukrepih ne smejo temeljiti le na njih. Služijo nam lahko kot usmerjevalci in zmanjšujejo napako odločitve. Nudijo pomoč pri konzultatskem delu v sistemu TeleKap.

Ključne besede: paliativna medicina, prognostični modeli, TeleKap.

SUMMARY

Ischemic stroke (IS) and intracerebral haemorrhage (ICH) are associated with high mortality soon after the event. In addition, they are associated with major disabilities. At telestroke network TeleKap, we also decide on aggressive treatments at an early stage after a stroke. The decision depends on the predictive factors identified in the prognostic models for IS and ICH. The models include standard variables such as the clinical deficit expressed by the NIHSS score for IS and GSC for ICH. The latter is in agreement with the results from our TeleKap system. In addition to age in IS, the gender of the patient and the functional state of the disease are important. For the ICH radiological features of the hematoma, such as the area and size of the bleeding, are important. The cognitive status is important for both IS and ICH, but this information is often lacking or unreliable. Prognostic models help in making predictions; however, our decisions should not be based solely on them. They can serve us as decision makers and reduce decision errors. They provide useful assistance for consulting work in the TeleKap system.

Key words: palliative care, prognostic models, Telestroke.

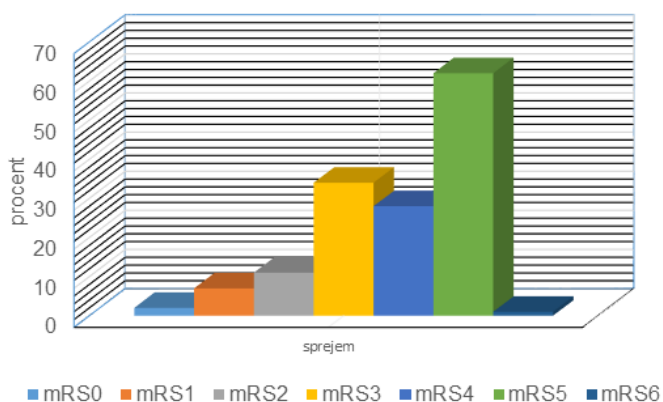


UVOD

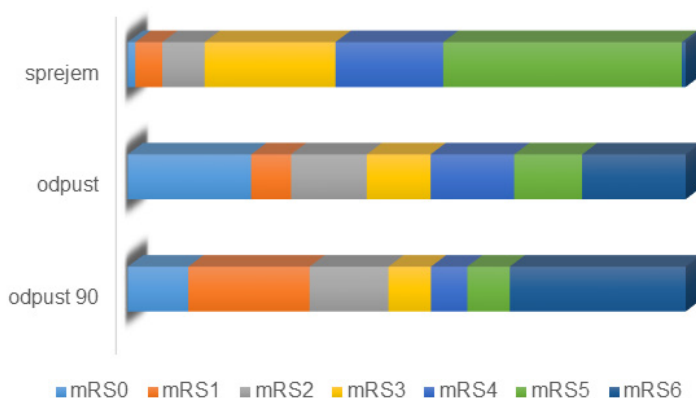
Možganska kap je najpomembnejši vzrok onesposobljenosti pri odraslih in drugi najbolj pomemben vzrok umrljivosti v svetu. Ocenili so, da je 30-dnevna umrljivost zaradi ishemične možganske kapi v visoko razvitih državah 15—21 % (1). Približno 10—15 % možganskih kapi je posledica znotrajmožganske krvavitve. Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju le 20 % bolnikov ponovno vzpostavi funkcionalno samostojnost v treh mesecih po začetku krvavitve. Umrljivost nepoškodbene znotrajmožganske krvavitve (ZMK) je v prvem mesecu približno 40 % (3). Približno 25 % ZMK je povezanih z uporabo oralnih antikoagulantov (OAK), odstotek se s starostjo povečuje (4). Uporaba OAK je povezana z večjim volumnom ZMK, povečanjem hematoma in s pogostejšo znotrajprekatno krvavitvijo. Umrljivost ob uporabi OAK je večja kot pri ZMK brez OAK (5). Zaradi visoke umrljivosti tako pri IMK kot ZMK nadaljnjih medicinskih ukrepov in zaradi točne informacije svojcem je potrebno opraviti prognoziranje možganske kapi oziroma oceniti prognozo. Torej gre za proces odločanja glede izbire med ugodno in neugodno prognozo. Med neugodne prognoze spada smrt zaradi možganske kapi (mRS 6) in slab funkcionalni izhod, ki ga opredelimo z mRS od 4 do 5. Postavitev neugodne prognoze je osnova za druge odločitve, kot je izbira med agresivnimi in neagresivnimi postopki zdravljenja. Med agresivne postopke zdravljenja pri možganski kapi spadajo mehanska rekanalizacija, operativna kraniektomija, vstavev zunanje ventrikularne drenaže in zdravljenje bolnika v enoti intenzivne terapije z mehansko ventilacijo. V sistemu TeleKap agresivni postopek pomeni premestitev bolnika v enoto intenzivne terapije znotraj mrežne bolnišnice ali celo v terciarni klinični center, kjer se izvajajo nevrokirurški posegi. Taka dejanja bolnika dodatno obremenijo in povečujejo tveganje za nadaljnje zaplete, ob tem občasno bistveno ne izboljšajo preživetja, ne izboljšajo kakovosti življenja. To je lahko povezano s prezgodno smrtjo in še bolj pomembno — z dodatnim trpljenjem bolnika. Neprimerne in nepremišljene odločitve lahko vzbudijo nerealna pričakovanja svojcev, ki so lahko kasneje vir nesporazumov med medicinskim osebjem in svojci bolnika. Poleg tega povzroči psihosocialne stiske in nerealne odzive svojcev ali bolnika samega, ki so povezani z izgubo zdravja, funkcionalne sposobnosti in celo življenja. Zato je postavitev prognoze zelo zahteven in tudi odgovoren proces, ki zahteva pridobitev ustreznih podatkov in uporabo prognostičnih modelov za IMK in ZMK. Včasih je potreben posvet z drugim specialistom, nevrokirurgom ali specialistom intenzivne medicine, ki pogosto sodelujeta pri izvajanju agresivnih ukrepov. Vedno je potrebna ustrezna komunikacija z bolnikovim partnerjem in drugimi družinskimi člani glede možne bolnikove prognoze. Komunikacija s svojci bolnikov se mora pričeti zgodaj v procesu zdravljenja bolnika, mora biti jasna, odprta, vključevati mora realne cilje zdravljenja in rehabilitacijske možnosti. Prav tako je pomembna zgodnja izdelava paliativnega načrta v sodelovanju s svojci, tako da imajo tudi osebni zdravnik ali drugi zdravniki, ki sodelujejo pri zdravljenju bolnika, natančna navodila za ukrepanje ob poslabšanju stanja (6).

Podatki iz TeleKapi o neugodnem izhodu možganske kapi

Naključno smo izbrali 146 preiskovancev, ki so bili obravnavani v sistemu TeleKap. Vsi so prejeli IV trombolizo. V skupini je bilo 69 žensk (47,3 %) in 77 moških (52,7 %). Povprečna starost preiskovancev je bila $74,6 \pm 12,3$ leta. Povprečna NIHSS ob sprejemu je bila $11,7 \pm 7,0$ točk in ob odpustu $4,92 \pm 5,8$ točke. NIHSS nad 12 točk ob sprejemu je imelo 69 preiskovancev (47,3 %), nad 24 točk pa devet bolnikov (6,2 %). Mediana mRS ob sprejemu je bila 4, ob odpustu 3 in po 90 dneh 3. Porazdelitev mRS predstavljamo na sliki 1.



Slika 1. Porazdelitev funkcionalne okvare ob sprejemu bolnikov z IMK v sistemu TeleKap.



Slika 2. Porazdelitev funkcionalnega stanja bolnikov z IMK ob sprejemu, odpustu in po 90 dneh v sistemu TeleKap.

Kot slabo funkcionalno stanje smo šteli vse bolnike, ki so imeli mRS od 4 do 6, dobrega pa od 0 do 3. Ob sprejemu je imelo slab stanje 92 bolnikov (63 %) ob

odpustu pa 70 bolnikov (47,9 %). Razlika je bila statistično značilna ($p < 0,001$). Po 90 dneh je imelo slab izhod 96 bolnikov (65,8 %). Razlika med sprejemom in odpustom po 90 dneh je bila pomembna ($p < 0,001$). Tudi med odpustom in po 90 dneh je bila razlika pomembna. Logistična regresija je pokazala povezavo med slabim izходом in slabim stanjem ob sprejemu ($p < 0,001$). Slabo stanje ob sprejemu tudi vpliva na slab izhod po 90 dneh ($p < 0,001$). Porazdelitev izhodov ob odpustu in po 90 dneh glede na sprejem prikazujemo na sliki 2.

Tabela 1. Umrljivost ob odpustu – univariatni model.

	B	p	RO	95-% I. Z.	
				spodnji	zgornji
Spol	,437	,324	1,548	,650	3,684
Starost	,061	,010	1,063	1,015	1,114
Slabo stanje ob sprejemu	2,994	,004	19,776	2,595	150,727
NIHSS ob sprejemu	,181	,000	1,198	1,109	1,294

B – naklonski koeficient, p – statistična značilnost, RO – razmerje obovetov, I. Z. – interval zaupanja

Tabela 2. Umrljivost ob odpustu – multivariatni model.

	B	p	RO	95-% I. Z.	
				spodnji	zgornji
Spol	1,232	,024	3,427	1,179	9,959
Starost	,039	,183	1,040	,982	1,101
Slabo stanje ob sprejemu	1,141	,345	3,130	,294	33,356
NIHSS ob sprejemu	,159	,003	1,173	1,057	1,301

B – naklonski koeficient, p – statistična značilnost, RO – razmerje obovetov, I. Z. – interval zaupanja

Tabela 3. Umrljivost po 90 dneh – multivariatni model

	B	p	RO	95-% I. Z.	
				spodnji	zgornji
NIHSS ob sprejemu	,146	,000	1,157	1,072	1,249
Spol	1,234	,017	3,434	1,248	9,453
Starost	,061	,031	1,063	1,006	1,124

B – naklonski koeficient, p – statistična značilnost, RO – razmerje obovetov, I. Z. – interval zaupanja

Ob odpustu je umrlo 26 bolnikov (17,8 %), po 90 dneh pa 29 bolnikov (19,9 %). V univariatnem modelu smo ugotovili statistično značilno povezanost med starostjo, slabim stanjem ob sprejemu in NIHSS ob sprejemu z umrljivostjo ob odpustu ($p < 0,005$) (tabela 1). V multivariatnem modelu (tabela 3) je bil z umrljivostjo ob odpustu pomembno povezan NIHSS ob sprejemu in spol bolnika ($p < 0,05$), ne pa slabo stanje ob sprejemu ($p > 0,05$). Na umrljivost po 90 dneh so v multivariatnem modelu pomembno vplivali NIHSS, starost in spol ($p < 0,05$) (tabela 3). Slab izhod po 90 dneh je bil povezan z moškim spolom in NIHSS ob sprejemu (tabela 4). Analizirali smo tudi povezavo med starostjo in

NIHSS ob sprejemu. Ugotovili smo, da starost pomembno pozitivno vpliva na NIHSS ob sprejemu ($p < 0,001$).

Tabela 4. Neugoden izhod po 90 dneh – multivariatni model.

	B	p	RO	95-% I. Z.	
				spodnji	zgornji
Starost	,054	,006	1,056	1,015	1,098
Spol	1,184	,014	3,266	1,274	8,370
NIHSS ob sprejemu	,184	,003	1,202	1,063	1,359
Slabo stanje ob sprejemu	,354	,603	1,424	,376	5,394

B – naklonski koeficient, p – statistična značilnost, RO – razmerje obovetov, I. Z. – interval zaupanja

Točkovalniki za IMK in ZMK ter neugoden izhod možganske kapi

Natančna ocena prognoze in sporočilna prognoza, ki vključuje bolnikovo izbiro, poglede zdravnika in klinično prakso, je osnova za oblikovanje visoko kakovostne odločitve pri bolnikih z možgansko kapjo. Študije so dokumentirale klinične, radiološke in laboratorijske spremenljivke, ki so povezane z umrljivostjo in onesposobljenostjo. Za vsak tip možganske kapi obstajajo različni napovedni modeli. Ocena prognoze je torej lahko zasnovana na teh napovednih modelih. Izkušnje iz dosedanjih podobnih kliničnih primerov lahko pomagajo pri oceni prognoze. Obstajajo določeni sindromi možganske kapi (kot je sindrom bazilarne arterije s komo in apnejo, sindrom maligne medije), ki imajo visoko tveganje za umrljivost in hudo invalidnost. Zato je pomembno, da prepoznamo moč in šibkost različnih metod za oceno prognoze, kar je še posebej pomembno, ko se odločamo za paliativno terapijo in zdravljenje ob koncu življenja. Prognostični modeli in klinične izkušnje za bolnike s hudo možgansko kapjo so lahko uporabljeni pristransko za prekinitev zdravljenja, ki je namenjeno vzdrževanju življenja. Slednje pripelje v subjektivno napovedovanje, kjer je »prava prognoza« težko določljiva pri celotnem zdravljenju, namenjenemu vzdrževanju življenja. To imenujemo prekinitvena napaka. Nevarnost za prekinitveno napako je pri znotrajmožganski krvavitvi večja kot pri drugih oblikah možganske kapi (6). Za večino družin in bolnikov sta pomembnejša dolgoročni funkcionalni izhod ter kakovost življenja kot pa smrtnost. Nekateri preživeli po možganski kapi lahko poročajo o zadovoljivem življenju kljub hudi funkcionalni prizadetosti. Za predvidevanje nadaljnjega razvoja možganske kapi so se razvili enostavni pripomočki, točkovalniki, za napovedovanje zgodnje umrljivosti in funkcionalne prizadetosti pri IMK in ZMK, ki temeljijo na seštevku točk najbolj pomembnih napovednih dejavnikov. Za IMK je tak napovednik seštevek PREMISS (predicting early mortality of ischemic stroke) in P-100, za ZMK pa točkovalnika ICH (intracerebral hemorrhage) in točkovalnik FUNC.

Točkovalnik PREMISS

PREMISS je bil razvit za oceno tveganja zgodnje umrljivosti v enoti za možgansko kap pri IMK. Model PREMISS je dokaj enostaven. Razloži več kot 85 % zgodnje umrljivosti pri IMK. Uporabljajo se spremenljivke, ki so na razpolago takoj po pričetku IMK. Z veliko diagnostično natančnostjo, predvsem pa s praktičnostjo pomaga zdravniku, da opravi prognoziranje umrljivosti IMK takoj ob sprejemu. Pri seštevku od 0 do 3 je tveganje za zgodnjo umrljivost neznatno, pri kategoriji nad 10 točk se poveča nad 35 %. Dosedanji točkovalniki so se razvili na heterogeni populaciji bolnikov z možgansko kapjo, saj ni bilo povsod enot za možgansko kap, bili so različni načini zdravljenja, upoštevali so različne čase do izida. Zato je prednost točkovalnika PREMISS, da upošteva zdravljenje v enoti za možgansko kap, ki ima znane učinke na izid po možganski kapi (7). Točkovalnik PREMISS upošteva naslednje spremenljivke, ki so predstavljene v tabeli 5.

Tabela 5. Točkovalnik PREMISS.

Dejavniki tveganja z zgodnjo umrljivost po IMK	Točke
Starost	
60–69 let	+ 1
≥ 70 let	+ 2
Predhodna onespособljenost	
Modificirana Rankinova lestvica 1–5	+ 1
Okvara zaradi možganske kapi	
NIHSS 5–11	+ 2
NIHSS 12–23	+ 4
NIHSS ≥ 24	+ 5
Vaskularna bolezen	
Sladkorna bolezen	+ 1
Bolezen srca*	+ 1
Klinični sindromi pri možganski kapi	
Sindrom zadnjega možganskega obtoka	+ 1
Vzrok možganske kapi	
Nelakunarni	+ 1
Največje število točk	= 12

* Opredeljena je kot koronarna bolezen, srčno popuščanje, kardiomiopatija, bolezen srčnih zaklopke.

Umrljivost po točkovalniku PREMISS je predstavljena v tabeli 6.

Tabela 6. Umrljivost po točkovniku PREMISS.

Umrljivost (%)	0,01	0,12	0,21	0,52	1,38	4,14	8,38	12,3	23,3	27,7	60,0
Točke	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

V točkovniku so napovedi, ki so se izkazale za neodvisne v multivariatnem modelu, in sicer: starost bolnika, funkcionalno stanje pred možgansko kapjo (mRS), velikost okvare pri možganski kapi (NIHSS), sladkorna bolezen, predhodna bolezen srca, možganska kap v zadnjem povirju, nelakunarna možganska kap. Zanimivo v modelu je, da ni razlike v tveganju glede stopnje mRS, ki je enaka, če je 1 ali 5. Med boleznimi srca spadajo koronarna bolezen, srčno popuščanje, miokardiopatije in valvularne bolezni srca. Možganski infarkt povzroči stresni odziv organizma z dvigom krvnega tlaka, kar predstavlja breme za levi prekat. Pojavijo se lahko tudi aritmije. Atrijska fibrilacija ni neodvisen dejavnik za zgodnjo umrljivost in zato ne spada v obstoječ model. Atrijska fibrilacija je namreč povezana z velikostjo nevrološke okvare (NIHSS). Možganska kap v zadnjem povirju povzroči okvaro infra-tentorialnih struktur, kar vodi v potencialno smrtne zaplete. Tudi NIHSS ni primeren za oceno okvare pri možganski kapi v zadnjem povirju (7).

Točkovnik iSCORE

Točkovnik iSCORE je bil razvit in preverjen za oceno tveganja kratkoročne in dolgoročne umrljivosti po IMK. Bolnike kategorizira v pet skupin od majhnega do velikega tveganja. V točkovniku so zajeti klinični parametri in komorbidna stanja, in sicer: starost, spol, stopnja okvare po možganski kapi, podtip možganske kapi, kajenje, odvisnost pred nastopom možganske kapi, atrijska fibrilacija, srčni infarkt, rakasto obolenje, ledvična insuficienca na dializi in hiperglikemija ob sprejemu v bolnico (tabela 7).

Enake spremenljivke kot za umrljivost se lahko uporabijo za prognožiranje neugodnega funkcionalnega izhoda (8). Kanadsko lestvico za nevrološko okvaro (KLNO) lahko pretvorimo v NIHSS, in sicer KLNO od 1—4 je NIHSS 14—22 (velika stopnja okvare), KLNO od 5—7 je NIHSS 9—13 (zmerna stopnja okvare), KLNO ≥ 8 je NIHSS ≤ 8 (blaga stopnja okvare) in KLNO 0 je NIHSS ≥ 22 (zelo velika okvara). iSCORE je zahtevna in zapletena lestvica za uporabo v urgentni službi. Seštevek od 121 do 270 točk pomeni več kot 50-% umrljivost in funkcionalno odvisnost v 30 dneh, seštevek 81—120 točk več kot 20-% in manj kot 50-% umrljivost ter funkcionalno odvisnost v 30 dneh, seštevek 59—80 točk pod 20-% tveganje za umrljivost in funkcionalno odvisnost v 30 dneh. iSCORE obstaja tudi obliki aplikacije za pametne mobilne telefone, kar poenostavi njeno uporabo (<http://www.sorcan.ca/iscore/>). Kot aplikacija za neugoden 90-dnevni izhod je v okviru MDCalc točkovnik ASTRA, ki predstavlja zelo poenostavljen približek iSCORE (9), ASTRAL točkovnik upošteva starost bolnika, seštevek NIHSS, čas od začetka simptomov možganske kapi do obravnave, ki ga opredeli z več ali manj kot tri ure, koncentracijo glukoze ob

sprejemu z več kot 7,3 mmol/l ali manj kot 3,7 mmol/l, novimi izpadi v vidnem polju in motnjo zavesti (10).

Tabela 7. Točkovalec iSCORE.

Spremenljivka	Točkovanje
Starost (leta)	+ starost v letih
Spol	
Ženski	0
Moški	+ 10
Stopnja okvare (kanadska nevrolška lestvica)	
0*	+ 105
≤ 4	+ 66
5—7	+ 40
≥ 8	0
Podtip možganske kapi	
Lakunarna	0
Nelakunarna	+ 30
Nedoločljiva etiologija	+ 35
Dejavnik tveganj	
Atrijska fibrilacija	+ 10
Zastojno srčno popuščanje	+ 10
Komorbidna stanja	
Karcinomsko obolenje	+ 10
Ledvična bolezen na dializi	+ 35
Onesposobljenost pred sprejemom v bolnišnico	
Samostojen	0
Odvisen	+ 15
Koncentracija glukoze ob sprejemu (mmol/l)	
< 7,5	0
≥ 7,5	+ 15

*Bolniki s komo so opredeljeni z 0.

Točkovalec znotrajmožganske krvavitve – točkovalec ICH (intracerebral hemorrhage)

Primarna znotrajmožganska krvavitev (ZMK) predstavlja 10—15 % vseh možganskih kapi. V klinični praksi je ZMK pomembna, ker je pogosta, in ker jo spremlja visoka umrljivost. Slednja je zelo odvisna od velikosti hematoma, manj pa od lokalizacije. Umrljivost za ZMK se giblje od 25 do 60 %. Zaradi slabe prognoze se številne družine srečujejo z odločitvijo o omejevanju ali celo opuščanju oskrbe bolnikov z ZMK. Razvili so več sistemov za klinično oceno, ki so razlojili bolnike z ZMK in so v pomoč pri predvidevanju in izdelavi prognoze.

Tabela 8. Točkovalec znotrajmožganske krvavitve – ICH-točkovalec.

Spremenljivka	Točke
GSC-lestevica	
3–4	+ 2
5–12	+ 1
13–15	0
Volumen ZMK*	
≥ 30 ml	+ 1
≤ 30 ml	0
Intraventrikularna ZMK	
Da	+ 1
Ne	0
Infratentorialno mesto ZMK	
Da	+ 1
Ne	0
Starost (leta)	
≥ 80 let	+ 1
≤ 80 let	0
Skupaj število točk	0–6

ZMK – znotrajmožganska krvavitev; *Volumen ZMK lahko izračunamo po metodi ABC/2

Točkovalec ICH ima dve klinični in tri radiološke spremenljivke, vsaka pa predstavlja neodvisni napovednik 30-dnevne umrljivosti, in sicer: Glasgowske lestvice kome (GSC), starost, volumen ZMK, lokacija krvavitve, ki je lahko supra- ali infratentorialno ter prisotnost znotrajprekatne krvavitve. GSC je najmočnejši napovedni dejavnik in ima največjo obtežitev (tabela 8).

Kot je razvidno iz ICH-točkovanika, so pomembni prognostični dejavniki pri ZMK tudi radiološki dejavniki, kot je volumen ZMK. Točkovalec ABC/2 za oceno volumna ZMK upošteva obliko krvavitve, ki je lahko okrogla ali elipsoidna, dolžino in širino ZMK, število CT-rezin in debelino CT-rezin (11). Za določitev točkovanika ICH in tudi točkovanika ABC/2 obstaja aplikacija za pametne telefone, ki zelo poenostavi postopke točkovanja in postavljanja prognoze – aplikacija MDCalc (12). Seštevek ICH je povezan s 30-dnevno umrljivostjo. Bolniki s seštevkom 0 nimajo umrljivosti, s seštevkom 5 pa vsi umrejo. 30-dnevna umrljivost za seštevke 1, 2, 3 in 4 so 13 %, 26 %, 72 % in 97 % (13).

Točkovalec FUNC

ZMK je možganska kap, ki najbolj poškoduje in pri kateri je zdravljenje najbolj omejeno, povzroča pa hudo onesposobljenost. Za funkcionalno okvaro po 90 dneh po ZMK so razvili točkovalec FUNC. Upoštevali so spremenljivke, ki so

že upoštevane v ICH-točkovniku, in sicer starost, lestvico GCS, radiološko značilnosti krvavitve, kot je volumen hematoma, in lokacijo. Poleg tega so upoštevali tudi kognitivni upad pred ZMK (tabela 9).

Tabela 9. Točkovnik FUNC.

Spremenljivka	Točke
Volumen ZMK (cm³)	
< 30	+ 4
30—60	+ 2
> 60	0
Starost (leta)	
< 70	+ 2
70—79	+ 1
≥ 80	0
Področje ZMK	
Lobarno	+ 2
Globoko	+ 1
Infratentorialno	0
GSC-seštevek	
≥ 9	+ 2
≤ 8	0
Kognitivna okvara pred ZMK	
Ne	+ 1
Da	0
Skupni seštevek FUNC	0—11

Višji skupni seštevek FUNC pomeni boljši izhod. Seštevek 0—4 pomeni 0-% funkcionalno samostojnost. Pri seštevku 5—7 je funkcionalna samostojnost 20-%, pri 8—21 60-%, pri 9—10 od 66- do 80-% in pri 11 81- do 100-% (13). Za določitev FUNC-seštevka lahko uporabimo aplikacijo za pametne telefone (14).

RAZPRAVA

V naši analizi smo ugotovili, da je bil v sistemu TeleKap NIHSS pomembno in pozitivno povezan s smrtnostjo ob odpustu in smrtnostjo po 90 dneh. Poleg tega je bil NIHSS povezan z neugodnim izходом po 90 dneh. Tudi moški spol in višja starost sta se v multivariatnih modelih pokazala kot pomembno povezana z 90-dnevno umrljivostjo in 90-dnevnim neugodnim izходом za bolnika. Slabo funkcionalno stanje je bilo povezano z umrljivostjo le v univariantni analizi, v multivariatnih pa se povezava ni pokazala za pomembno niti z umrljivostjo po 90 dneh ne z neugodnim izходом po 90 dneh. Rezultati so torej pokazali,

da je umrljivost in neugodni izhod v sistemu TeleKap predvsem povezana s NIHSS, pa tudi z moškim spolom in starostjo. Slednje je v skladu z napovednimi modeli PREMISS in iSCORE za IMK. Zato je smiselno te modele uporabiti tudi v tele-konzultaciji za IMK. Slabo funkcionalno stanje ob sprejemu ni napovedni dejavnik tako v sistemu TeleKap kot tudi ne v napovednih modelih. Model PREMISS sicer upošteva predhodno onesposobljenost, ne pa onesposobljenost zaradi aktualne možganske kapi glede na mRS. Prav tako onesposobljenost pred aktualno možgansko kapjo upošteva iSCORE, vendar le kot binarno spremenljivko samostojen-odvisen. Poleg tega napovedni modeli za IMK upoštevajo tudi druge spremenljivke, ki jih v naši analizi nismo zajeli. Mednje spadajo lokalizacija in tip možganske kapi. V modelu PREMISS so obtežili IMK v zadnjem povirju in nelakunarne možganske kapi. Slednje so izrazili tudi v modelu iSCORE. V obeh modelih iSCORE in PREMISS so zajete tudi žilne in metabolne spremenljivke, kot so atrijska fibrilacija, zastočno srčno popuščanje, sladkorna bolezen I, bolezni srca in nivo glukoze ob sprejemu. Te sprejemljive so med seboj patofiziološko povezane, zato jih uporabljamo izmenično. Tako je atrijska fibrilacija povezana z drugimi boleznimi srca in ožilja, kot je srčno popuščanje, koronarna bolezen. Oba modela upošteva pomemben prispevek metabolne motnje v obliki sladkorne bolezni in nivoja krvne glukoze. Model iSCORE pa upošteva tudi morebitno karcinomsko obolenje in ledvično bolezen. Lahko trdimo, da obstoječi modeli za akutno IMK upoštevajo najpomembnejše napovedne dejavnike za umrljivost in slab izhod v akutnem in subakutnem obdobju možganske kapi. Zato je smiselno vse te dejavnike zasledovati in zbirati pri konzultaciji v okviru sistema TeleKap in jih upoštevati pri kočljivih odločitvah o nadaljnjem zdravljenju bolnika z akutno ishemično možgansko kapjo. Zanimivo je, da noben od naštetih modelov ne zajema radioloških značilnost IMK kot napovedovalca izhoda. Možen razlog je odsotnost znakov ishemije oziroma nepopoln prikaz ishemije na CT glave v zgodnjem obdobju možganske kapi. Prav tako omenjene lestvice ne upoštevajo okluzije velikih arterij, ki jih danes lahko uspešno zdravimo z mehansko trombolizo, na izid pa vpliva tudi stanje kolateralnega možganskega pretoka, ki je med posamezniki zelo različen. V nekaterih centrih mreže TeleKap je možno opraviti tudi CT-perfuzijo (CTP), ki prikaže stanje penumbre. Slednje omogoča uporabo IV trombolize ali mehanske trombolize tudi v časovnih oknih, ki so izven dosedanjih protokolov (15, 16). Tako lahko pomembno vplivamo na izid po akutni IMK. Pri tem je lahko pomembna ocena interventnega radiologa. Poleg tega moramo biti pri napovedovanju z NIHSS previdni pri IMK v zadnjem povirju, saj je NIHSS zanesljiva ocena nevrolške okvare le v sprednjem povirju. Zato je IMK v zadnjem povirju dodatno obtežena v točkovniku PREMISS.

Podobno kot pri IMK lahko prognostične modele v sistemu TeleKap uporabimo tudi pri ZMK. V prispevku sta predstavljena dva prognostična modela za ZMK. Prvi, na široko uporabljen točkovnik ICH, je namenjen prognoziranju neugodnega izhoda. V modelu je pomembna lestvica GSC, ki opredeljuje bolnikovo zavest, tako budnost kot vsebino zavesti, ki sta posledica velikosti in mesta možganske okvare. Poleg tega model zajema starost bolnika in dodatne radiološke spremenljivke, povezane z velikostjo in mestom krvavitve oziroma

strukturne okvare. Model ne upošteva komorbidnih dejavnikov, ki so pogosti pri bolnikih z ZMK, kot je srčno popuščanje, druge bolezni žilja, okvare jeter in ledvic. Kljub vsem pomanjkljivostim, ki se jih moramo zavedati, je model ICH široko sprejet kot točkovalnik za prognoziranje po ZMK, zato ga je smiselno uporabiti tudi v sistemu TeleKap oziroma usmeriti pozornost na spremenljivke, ki jih upošteva sistem, in sicer klinična prezentacija v obliki GSC, ki opredeljuje budnost in vsebino zavesti. Poleg tega so pomembne radiološke spremenljivke, predvsem velikost in lokalizacija okvare. Ker operativni proces lahko bistveno prispeva h končnemu izidu, moramo v končni oceni prognoze upoštevati tudi oceno nevrokirurga glede koristi in tveganja operativnega posega.

Točkovalnik FUNC sicer napoveduje dober izhod, hkrati pa tudi slabega. Točkovalnik poleg spremenljivk, ki jih vsebuje že točkovalnik ICH, radiološke značilnosti krvavitve, starost in stanje zavesti, upošteva še kognitivno okvaro pred ZMK. Slednja je po izkušnjah pomembna tudi za prognozo funkcionalnega izhoda po treh mesecih in enem letu za IMK. V praksi je podatek o kognitivnem stanju pred IMK in ZMK pogosto pomanjkljiv in nezanesljiv. Kljub temu je za odločitve o agresivnem zdravljenju pomemben tudi podatek o preteklem kognitivnem stanju bolnika. Kot smo že uvodu dejali, so pomembne prednostne odločitve oziroma cilji zdravljenja bolnika. Pri odločitvi so pomembne tudi klinične izkušnje nevrologa konzultanta v TeleKapi.

SKLEPNE MISLI

V sistemu TeleKap je koristna uporaba prognostičnih modelov za IMK kot za ZMK. Zato je pomembno, da zdravnik v mrežni bolnici zbere podatke, ki so pomembni napovedovalci izhoda. Pri IMK so to starost, spol, NIHSS, komorbidna stanja srčnožilnega sistema, kot so bolezni srca in metabolične bolezni, kot je sladkorna bolezen. Pomembna so tudi ostala sistemska obolenja, kot je karcinomsko obolenje in ledvična insuficienca ter drugo. Pomembna je tudi onesposobljenost pred IMK. Za ZMK je pomembna starost bolnika, stanje zavesti opredeljeno z GSC, radiološke značilnosti hematoma, kot je mesto in volumen krvavitve. Omenjene spremenljivke so pomembne za zgodnjo umrljivost in funkcionalni izhod, ki odločajo o agresivnih ukrepih in paliativnem zdravljenju v zgodnjih obdobjih po IMK in ZMK.

LITERATURA

1. Ganesh A, Lindsay P, Fang J, et al. Integrated systems of stroke care and reduction in 30-day mortality: a retrospective analysis. *Neurology*. 2016; 86 (10): 898–904.
2. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006; 66 (8): 1182–6.
3. Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010; 9 (2): 167–76.

4. Schols AM, Schreuder FH, van Raak EP, et al. Incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage in the etherlands. *Stroke*. 2014; 45 (1): 268–70.
5. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, et al. CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008; 39 (11): 2993–6.
6. Holloway RG, Arnold RM, Creutzfeld CJ, et al. Palliative and end-of-life care in stroke: A statement fo healt care proffesionals from the American heart association/ American stroke association. *Stroke*. 2014; 45 (6): 1887-916.
7. Gattringer T, Posekany A, Niederkorn K, et.al. Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019; 50 (2): 349–56.
8. Saposnik G, Raptis S, Kapral MK, et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network and the Stroke Outcome Research Canada Working Group. The iScore predicts poor functional outcomes early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011; 42 (12): 3421–8.
9. MDCALC. 2019 [cited 2019 Nov 5]. <https://www.mdcalc.com/astral-score-stroke>.
10. Ntaios G, Faouzi M, Ferrari J, et al. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. *Neurology*. 2012; 78 (24): 1916–22.
11. Panchal HN, Shah MS, Shah DS. Intracerebral Hemorrhage Score and Volume as an Independent Predictor of Mortality in Primary Intracerebral Hemorrhage Patients. *Indian J Surg*. 2015; 77(Suppl 2): 302–4.
12. MDCALC. 2019 [cited 2019 Nov 5]. Attainable at: <https://www.mdcalc.com/abc2-formula-intracerebral-hemorrhage-volume> in <https://www.mdcalc.com/intracerebral-hemorrhage-ich-score>.
13. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001; 32 (4): 891–7.
14. MSCALC. 2019 [cited 2019 Nov 5]. <https://www.mdcalc.com/functional-outcome-patients-primary-intracerebral-hemorrhage-func-score>.
15. Rost NS, Smith EE, Chang Y, et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke*. 2008; 39 (8): 2304–9.
16. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019; 380 (19): 1795–803.
17. Snelling B, Mccarthy DJ, Chen S, et al. Extended Window for Stroke Thrombectomy. *J Neurosci Rural Pract*. 2019; 10 (2): 294–300.



POMEN MREŽE TELEKAP PRI ZDRAVLJENJU HEMORAGIČNIH MOŽGANSKIH KAPI

THE IMPORTANCE OF THE TELESTROKE NETWORK IN THE SWIFT TREATMENT OF HAEMORRHAGIC STROKES

Tomaž Velnar, Tilen Žele, Peter Spazzapan, Roman Bošnjak

POVZETEK

Telemedicinske povezave postajajo v obdobju informacijsko-komunikacijske tehnologije v klinični medicini vse bolj pomembne. Prednosti so predvsem v možnosti oddaljenega posvetovanja različnih strokovnjakov, ki sodelujejo pri zdravljenju, možnost posvetovanja na daljavo pri triaži in ukrepanju pri obolenjih, kjer je čas ključnega pomena. Telemedicinska mreža, ki jo uporabljamo v Sloveniji, se imenuje TeleKap (TeleStroke). Glaven namen vpeljave tega sistema v klinično prakso je bila zahteva po hitri in učinkoviti oskrbi obolelih z možgansko kapjo. Sistem TeleKap omogoča hitro in strokovno vrednotenje podatkov o nevroloških obolenjih, ustrezno načrtovanje zdravljenja in pravilno ukrepanje ob sprejemu. Podobno kot v nevrologiji je hitro ukrepanje potrebno tudi v nevrokirurški praksi. Nevrokirurgi sistem TeleKap pogosto uporabljajo za pridobivanje pomembnih informacij, tudi pri zdravljenju hemoragičnih možganskih kapi, torej intracerebralnih hematov različne etiologije. Med podatki, ki so dostopni s slik na računalniškem sistemu, so pomembni predvsem tisti, ki vključujejo natančno lokacijo in vrsto znotrajlobanjske krvavitve, pridružene okvare možganov in obseg prizadetega možganskega tkiva zaradi ishemije in edema. Te informacije niso pomembne le za nevrokirurge, temveč tudi za druge medicinske stroke, predvsem takrat, ko je potrebno interdisciplinarno delovanje. Zaradi dobrih izkušenj pri uporabi sistema TeleKap bi bilo smiselno ta informacijski sistem razširiti še na druga klinična področja medicine.

Ključne besede: hemoragična kap, možganska krvavitev, nevrokirurgija, telemedicina, TeleKap.

SUMMARY

In medicine, the number of invasive procedures is increasing, as is the employment of new technological advancements. One such advancement is the telemedicine network. Telemedicine is defined as the use of medical data, employing modern electronic communications, with the purpose of improving healthcare, health and educational services in emergency and outpatient settings. In Slovenia, this network is known as TeleKap (TeleStroke network). It has been developed to provide patients, with symptoms and signs consistent with acute neurosurgical pathology, a quick expert clinical evaluation, diagnosis, review of diagnostic findings, decision making, emergency treatment recommendations and postoperative advice. This system is also frequently

used by the neurosurgical community for conveying vital information regarding intracerebral bleeding, especially in the form of haemorrhagic strokes. As swift management is necessary in this type of pathology, TeleKap is of the utmost importance. It offers the neurosurgical team detailed information about the location and extent of the bleeding and simplifies the preoperative planning of the operation. Numerous factors have contributed to the optimal conditions for TeleKap's implementation in Slovenia, including the opportunity to improve access and quality of care within a narrow time frame, improved treatment efficacy, the resources required for ground and helicopter medical transportation and the improvements of information-communication technology. As a result, TeleKap is being used extensively in the national health care system and its use is still rising. Based on our experience, the system should also be expanded to other neuro-centres and to all neurosurgery departments in order to facilitate patient management in the acute care sector.

Key words: haemorrhagic stroke, intracerebral haematoma, neurosurgery, telemedicine, TeleKap (Telestroke).

LITERATURA

1. Van Hooff RJ, Cambron M, Van Dyck R, De Smedt A, Moens M, Espinoza AV, et al. Prehospital unassisted assessment of stroke severity using telemedicine: a feasibility study. *Stroke*. 2013; 44(10): 2907–9.
2. Demaerschalk BM, Switzer JA, Xie J, Fan L, Villa KF, Wu EQ. Cost utility of hub-and-spoke telestroke networks from societal perspective. *Am J Manag Care*. 2013; 9(12): 976Y985.

SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

Boehringer Ingelheim RCV, podružnica Ljubljana

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija

Bayer d.o.o. - Pharmaceuticals SLO

Eli Lilly farmacevtska družba, d. o. o.

Novartis Pharma Services INC. podružnica v Sloveniji

Novo Nordisk d. o. o.

Pfizer Luxembourg SARL, podružnica Ljubljana

PLIVA / TEVA

**SKRAJŠAN SPC
PRADAXA® 150 mg trde kapsule**

Sestava: ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatran eteksilata (v obliki meslata). **Terapevtske indikacije:** 1. Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAF) in enim ali več izmed dejavnikov tveganja, kot so prejšnja možganska kap ali prehodni ishemični napad (TIA), starost ≥ 75 let, srčno pospešanje (stopnja ≥ 110 pri razstvitvi Newyorške zveze za srce (NYHA), sladkorna bolezen, hipertenzija. (SPAF). 2. Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (GVT/PE). **Odmerjanje in način uporabe:** SPAF: 300 mg Pradaxe (1 kapsula po 150 mg, 2x/dan). GVT/PE: 300 mg Pradaxe (1 kapsula po 150 mg, 2x/dan), po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki naj traja najmanj 5 dni. **Priporočeno zmanjšanje odmerka:** bolniki, stari ≥ 80 let, in bolniki, ki sčasno prejemajo verapamil: dnevni odmerki Pradaxe po 220 mg (1 kapsula po 110 mg, 2x/dan). **Razmisli o zmanjšanju odmerka:** bolniki, stari od 75 do 80 let, bolniki z zmerno ledvično okvaro, bolniki z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom in drugi bolniki s povečanim tveganjem krvavitve. dnevni odmerki Pradaxe po 300 mg ali 220 mg. PE in tromboza izvirajo na individualno ocenjeno tveganje in tveganja krvavitve. Če nepretrajano zdravljenje Pradaxe je potreben nemudni posvet z zdravnikom, ki bo zdravlilo zamenjal s sprejemljivim alternativnim zdravljenjem za SPAF ali GVT/PE. **Ocena ledvičnega delovanja:** pri vseh bolnikih in zlasti starejših (> 75 let) je treba na podlagi izračuna CrCl oceniti ledvično delovanje pred začetkom zdravljenja s Pradaxo, da bi lahko izključili bolnike s hudo ledvično okvaro. Ocena je potrebna pri sumu na poslabšanje med zdravljenjem (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in v primeru sočasne uporabe nekaterih zdravil). Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro in starejših od 75 let ga je potrebno oceniti najmanj 1x letno ali po potrebi pogosteje v nekaterih kliničnih razmerah, v katerih bi se lahko zmanjšalo ali poslabšalo. Oceniti ga je treba po Cockcroft-Gaultovi metodi. **Trajanje uporabe:** SPAF: zdravljenje je treba nadaljevati dolgoročno. GVT/PE: trajanje zdravljenja je treba po skrbni presoji med koristjo zdravljenja in tveganjem krvavitve individualno prilagoditi. **Kratkotrajno zdravljenje:** mora temeljiti na prehodnih dejavnikih tveganja (kot so nedavna operacija, poškodba, imobilizacija), dolgotrajnejše pa na trajnih dejavnikih tveganja ali izločajočih GVT ali PE. **Izpuščeni odmerki:** pozabljeni odmerki je treba vzeti do 6 ur pred naslednjim, če pa manjka do naslednjega rednega 6 ur ali manj, ga je treba izpušiti. Pradaxa se ne sme *prenehati jemati* brez posveta z zdravnikom, posebej, če se razvijejo simptomi v prebilih, kot je dispneja. **Zamenjava Pradaxe s parenteralnim antikoagulantom:** priporočilo je počakati 12 ur po zadnjem odmerku. **Zamenjava parenteralnega antikoagulant s Pradaxo:** parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in vnesti Pradaxo 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. NFH). **Prehod s Pradaxe na antagonist vitamina K:** pri CrCl ≥ 50 ml/min je zdravljenje z antagonistom vitamina K treba začeti 3 dni pred ukinitvijo Pradaxe; pri CrCl ≥ 30 $\leq$ 50 ml/min pa 2 dni pred ukinitvijo. Pradaxa lahko vpliva na INR, zato bi bil učinek antagonistov vitamina K za INR meritveno merodajen šele 2 dni po ukinitvi Pradaxe; do tedaj je treba vrednosti INR previdno interpretirati. **Prehod z antagonistov vitamina K na Pradaxo:** antagonist vitamina K je treba ukiniti, Pradaxo pa lahko uvedemo, kakor hitro je INR < 2.0 . Bolniki lahko med kardioverzijo (SPAF) nadaljujejo z jemanjem Pradaxe. **Katetska ablacija zaradi atrijske fibrilacije (SPAF):** je mogoča pri bolnikih, ki jemljejo Pradaxo 150 mg 2x/dan; zdravljenja ni potrebno prekinjati. **Perkutana koronarna intervencija (PKI) z vstavitvijo žilne opornice (SPAF):** bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so imeli PKI z vstavitvijo žilne opornice, se lahko zdravijo s Pradaxo v kombinaciji z antitrombotiki, ki so dosežena hemostaza. **Bolnike s povečanim tveganjem za krvavitve je treba natančno spremljati.** Pri prihodnjem odmerku se lahko zdravljenje na podlagi ocene med možno koristjo in tveganjem. Pri odkrivanju bolnikov s povečanim tveganjem krvavitve zaradi povečane izpostavljenosti dabigatranu je lahko v pomoč koagulacijski test. Če je izpostavljenost povečana, je zanje priporočeni zmanjšani odmerki 220 mg (1 kapsula po 110 mg 2x/dan). Če se pojavi klinično pomembna krvavitev, je treba zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom je treba zaradi povečanega tveganja velike krvavitve v prebavih presoditi o zmanjšanju odmerka. **Ledvična okvara:** pri hudi ledvični okvari je Pradaxa kontraindicirana, pri blagi prilagajanje odmerka ni potrebno, pri zmerni pa je priporočeno 300 mg (1 kapsula po 150 mg 2x/dan). Pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve je treba presoditi o zmanjšanju odmerka Pradaxe na 220 mg (1 kapsula po 110 mg 2x/dan). Za bolnike z ledvično okvaro priporočajo natančen klinični nadzor. **Sočasna uporaba Pradaxe z blagimi do zmernimi zaviralci P-gp:** pri amiodaronu ali kinidinu odmerka ni treba prilagoditi, pri verapamilu je priporočeno zmanjšanje odmerkov (treba je jemati Pradaxo in verapamil hkrati). **Telesna masa in spol:** odmerka ni potrebno prilagajati; toda pri bolnikih s telesno maso < 50 kg je priporočeno natančno klinično spremljanje. **Za pediatrsko populacijo** uporaba zdravila Pradaxa pri starosti do 16 let ni relevantna, ni indikacij za GVT/PE varnost in učinkovitost Pradaxe pri otrocih (od rojstva do 10 let) še nista raziskani. **Način uporabe:** kapsule je možno jemati z ali brez hrane. Potrebno jih je pogoltniti cele s kozarcem vode, da se olajša prehod v želodec. Kapsul bolniki ne smejo odpirati, ker se lahko poveča nevarnost krvavitve. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, bolniki s hudo ledvično okvaro (CrCl < 30 ml/min), aktivna, klinično pomembna krvavitev, poškodba ali bolezensko stanje, ki se smatra kot večji dejavnik tveganja za velike krvavitve (dostojne ali nedavna razjeda v prebavih, maligne novotvorbe, pri katerih je velika verjetnost krvavitve; nedavna poškodba možganov ali hrtenice, nedavna operacija na možganih, hrtenici ali očeh; nedavna intrakranialna krvavitev, znane varice požiralnika ali sum nanje, arteriovenske malformacije, žilne anevризme ali večje intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti); sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom (npr. NFH, nizkolekularnim heparinom (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinux itd.), oralni antikoagulanti (varfarin, rivaroksaban, apixaban itd.), razen v določenih primerih (tj. so zamenjava antikoagulantne terapije, kadar je NFH apliciran v vnetni odmerki, potrebnih za vzdrževanje centralnega venskega ali arterijskega katetra, ali kadar je NFH apliciran med katetsko ablacijo zaradi atrijske fibrilacije); jetna okvara ali jetna bolezen, ki bi predvidoma lahko vplivala na preživetje; sočasno zdravljenje z naslednjimi močnimi zaviralci P-gp: sistemskimi ciklosporini, takrolimom, ciklosporinom, itrakonazolom in dronedaronom; umetne srčne zaklopke, ki zahtevajo antikoagulantno zdravljenje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** previdnost je potrebna pri: stanja s povečanim tveganjem krvavitve (starejši ≥ 75 let), jetna ledvična okvara, močni zaviralci P-gp, sočasno jemanje blagih do zmernih zaviralcev P-gp, majhna telesna masa, sočasno zdravljenje z zaviralci agregacije trombocitov (ASK, klopidogrel), NSAR, SSRI, SNRI ali drugimi zdravili, ki lahko povzročijo motnje hemostaze; prirojene ali pridobljene motnje strjevanja krvi, trombotična okvara ali okvare delovanja trombocitov, nedavna biopsija, večja poškodba, bakterijski endokarditis, ezofagitis, gastritis ali gastroezofagealni refluks, uporaba fibrinolitičnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi, kirurški in drugi medicinski posegi (nujna operacija ali nujni posegi, subkutana operacija ali subkutane intervencije, načrtovana operacija, spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija, pooperativno obdobje), bolniki, pri katerih obstaja med operacijo veliko tveganje smrti in ki imajo intrinzično dejavnike tveganja za tromboembolične dogodke; jetna okvara, interakcije z induktori P-gp, **bolniki z antitrombotičnim sindromom**, miokardni infarkt in bolniki z aktivnim rakom. **Interakcije:** zaviralci P-gp (ketokonazol, itrakonazol, itrakonazol, ciklosporin, takrolimus, verapamil, amiodaron, kinidin, klorpromidin, itikagrelor, poskonazol), induktori P-gp (rifampicin, santonizol, karbamazepin ali fenitoin), zaviralci proteaze (ritonavir), substrat P-gp (diploksin), antikoagulanti in zaviralci agregacije trombocitov (NFH, NMH, derivati heparina (fondaparinuxa, desirudin); trombolitiki in antagonisti vitamina K, rivaroksaban, antagonisti receptorjev Glib/IIa, tiklopidin, prasugrel, itikagrelor, deksran, sulfipirazon, NSAR, klopidogrel, ASA, LMWH, SSRI, SNRI, snovi, ki vplivajo na želodčni pH (pantoprazol, ranitidin). **Neželeni učinki:** SPAF: Pogosti: anemija, epistaksa, krvavitve iz prebavih, trebušna bolečina, driska, dispneja, navzea, kožna krvavitve, urogenitalna krvavitve, tudi hematurija. **Občasni:** znižana raven hemoglobina, trombotična, preobčutljivost za zdravilo, izpuščaj, pruritus, znotrajlobojska krvavitve, hematomi, krvavitve, hemoptiza, krvavitve iz zadnjika, krvavitve iz hemoroidov, razjeda v prebavih, vključno z ezofagealno razjedo; gastroezofagitis, gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, disfagija, nenormalno jetno delovanje/nenormalen izvid preiskave jetnega delovanja, povečanje ALA, povečanje AST. **Redki:** zmanjšanje hematokrita, anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija, povečanje jetrnih encimov, hiperbilrubinemija, hematuroza, krvavitve na mestu vboda, na mestu vstavitve katetra, krvavitve pri poškodbah, na mestu injiciranja. **Neznana pogostnost:** brospneja, gripozna. **GVT/PE:** Pogosti: epistaksa, krvavitve iz prebavih, dispneja, krvavitve iz zadnjika, kožne krvavitve, urogenitalna krvavitve, tudi hematurija. **Občasni:** anemija, preobčutljivost za zdravilo, izpuščaj, pruritus, hematomi, krvavitve, hemoptiza, bruhanje, disfagija, nenormalno jetno delovanje/nenormalen izvid preiskave jetnega delovanja, povečanje ALA, AST, jetrnih encimov, hematuroza, krvavitve pri poškodbah. **Redki:** trombotična, anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija, znotrajlobojska krvavitve, disfagija, krvavitve na mestu vboda, na mestu vstavitve katetra, na mestu injiciranja. **Neznana pogostnost:** znižana raven hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, bronhospazem, hiperbilrubinemija. **Imetnik dovoljenja za promet:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Nemčija. **Način in režim izdaje:** Rp. **Za podrobnejše informacije glejte SPC, z dne 05/2019.**

**Skrajšan SPC
PRAXIBIND 2,5 g/50 ml raztopina za injiciranje/infundiranje**
▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

Sestava: 1 viala po 50 ml vsebuje 2,5 g idarubicina. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Praxibind je specifična protitumorska zdravila za dabigatran in je indicirano pri odraslih bolnikih, zdravljenih s Pradaxo, ki imajo pomembno hitro in/ali dolgotrajno tveganje za krvavitve. **Odmerjanje in način uporabe:** pri odraslih je 5 g (2 $\times$ 2,5 g/50 ml). Za ponovno dajanje 5 g bolnika zdravila Praxibind se lahko odločimo v naslednjih primerih: ponovitev klinično pomembne krvavitve skupaj s podaljšanim čas strjevanja krvi, ali če bi bila potencialna ponovna krvavitve življenjsko ogrožujoča in je opažen podaljšani čas strjevanja krvi, ali če bolnik ponovno potrebuje nujno operacijo/nujni poseg in imajo podaljšani čas strjevanja krvi. **Ponovno uvažanje antitrombotične terapije:** zdravljenje s Pradaxo lahko ponovno uvedemo 24 ur po dajanju Praxibinda, če je bolnik klinično stabilen in je dosegel ustrezno hemostazo. Po dajanju zdravila Praxibind lahko drugo antitrombotično terapijo (npr. nizkolekularni heparini) uvedemo kadarkoli, če je bolnik klinično stabilen in je bila dosežena ustrezna hemostaza. Odstotnost antitrombotične terapije bolnika izpostavi tveganju za trombozo, povezano z osnovno boleznijo ali stanjem. **Bolnikom z ledvično okvaro, s poškodbami jeter ali stari 65 let in več** odmerka ni treba prilagajati. Zdravilo dajemo intravensko v obliki 2 zaporednih infuzij, ki trajata po 5 do 10 minut vsaka, ali kot bolusno injiciranje. **Kontraindikacije:** jhi ni. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** idarubicin: idarubicin ima specifično veže na dabigatran in izniči njegov antikoagulacijski učinek. Ne izniči učinkov drugih antikoagulantov. Za zloabljenje sledivih bioloških zdravil je treba zabeležiti uporabljenno zdravilo. **Tveganje uporabe Praxibinda:** pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za idarubicinom ali katerokoli pomožno snov je treba skrbno pretehtati glede na možne koristi tistovrstnega nujnega zdravljenja. Priporočeni odmerki Praxibinda vsebuje 4 g sorbitola kot pomožno snov. Pri bolnikih z dedno intoleranco na fruktozo je treba vnevanje zdravljenja s Praxibindom pretehtati glede na možne koristi takega nujnega zdravljenja. **Tromboembolični dogodki:** izničenje terapije z dabigatranom bolnika izpostavi trombotičnemu tveganju, povezanemu z osnovno boleznijo. Da bi zmanjšali to tveganje, je treba razmisliti o ponovni antikoagulacijski terapiji takoj, ko je to zdravstveno ustrezno. Zdravilo povzroča prehodno protinurijo zaradi fiziološkega odziva na presežek beljakovin v ledvicah po bolusni/kratkotrajni intravenski uporabi idarubicina po 5 g. Prehodna proteinurija ne nakazuje na okvaro ledvic, kar moramo upoštevati pri preiskavah urina. Zdravilo vsebuje 50 mg natrija na odmerki, kar je enakovredno 2,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO, in znaša 2 g. **Interakcije:** formalnih študij medsebojnega delovanja Praxibinda z drugimi zdravili niso izvedli. Predklinične raziskave z idarubicinom niso pokazale medsebojnega delovanja z ciklosporinom, ciklosporinom, takrolimom, verapamilom, amiodaronom, kinidinom, klorpromidinom, itikagrelorom, poskonazolom, induktori P-gp (rifampicin, santonizol, karbamazepin ali fenitoin), zaviralci proteaze (ritonavir), substrat P-gp (diploksin), antikoagulanti in zaviralci agregacije trombocitov (NFH, NMH, derivati heparina (fondaparinuxa, desirudin); trombolitiki in antagonisti vitamina K, rivaroksaban, antagonisti receptorjev Glib/IIa, tiklopidin, prasugrel, itikagrelor, deksran, sulfipirazon, NSAR, klopidogrel, ASA, LMWH, SSRI, SNRI, snovi, ki vplivajo na želodčni pH (pantoprazol, ranitidin). **Neželeni učinki:** neželenih učinkov niso ugotovili. **Imetnik dovoljenja za promet:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Nemčija. **Način in režim izdaje:** H. **Za podrobnejše informacije glejte SPC, z dne 08/2018.**

V kolikor imate medicinsko vprašanje v povezavi z zdravilom podjetja Boehringer Ingelheim, Podružnica Ljubljana, Vas prosimo, da pokličete na telefonsko številko 01/5864-000 ali pošljete vaše vprašanje na elektronski naslov: medinfo@boehringer-ingelheim.com.



V SLOVENIJI EDINO DOSTOPNO
ANTIAGOAGULACIJSKO 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® 08/2018. 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® 05/2019.



Boljše zdravje, svetlejša prihodnost

Da bi prispevali k boljšemu življenju ljudi, lahko naredimo še več. Takeda si za uresničitev tega cilja prizadeva tako, da vse od svoje ustanovitve leta 1781 družbi zagotavlja inovativna zdravila.

Danes obravnavamo različna zdravstvena vprašanja po vsem svetu, od preprečevanja bolezni do vseživljenjske podpore, naša ambicija pa ostaja ista: najti nove rešitve, s katerimi bomo dosegli pozitivne spremembe, in zagotoviti nova zdravila, ki bodo pomagala čim več bolnikom, čim prej.

Družba Takeda bo s svojim širokim strokovnim znanjem in kolektivno modrostjo tudi v prihodnje vedno zavezana izboljšanju zdravljenja.



Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Bleiweisova cesta 30, 1000 Ljubljana

C-APROM/SI///0201
September 2019



Zaščita po meri vašega srčno-žilnega bolnika¹



NOVA INDIKACIJA:

Xarelto® 2,5 mg dvakrat dnevno, plus Aspirin® 100 mg enkrat dnevno za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno boleznijo ali simptomatsko periferno arterijsko boleznijo z velikim tveganjem za ishemične dogodke.¹

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Xarelto 2,5 mg filmsko obložene tablete

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg rivaroksabana. Pomorne snovi: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, hipromeloza, natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat, makrogol 3350, hipromeloza, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172). **TERAPEVTSKA INDIKACIJA:** Zdravilo Xarelto, ki se jemlje sočasno samo z acetylsalicylicno kislino ali z acetylsalicylicno kislino in klopidoogrelom ali tiklopidinom, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS) s povišanimi vrednostmi srčnih biokemičnih označevalcev. Zdravilo Xarelto, ki se jemlje sočasno z acetylsalicylicno kislino, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno boleznijo (KB) ali simptomatsko periferno arterijsko boleznijo (PAB) z velikim tveganjem za ishemične dogodke. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov; klinično pomembna aktivna krvavitev; poškodbe ali stanja z visokim tveganjem za velike krvavitve; sočasno zdravljenje s katerimi koli drugim antikoagulačnim zdravilom, razen v primerih namenjav zdravljenja na ali z rivaroksabano ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za zdravljenje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra; sočasno zdravljenje AKS z antitrombotiki pri bolnikih s predhodno možgansko kapjo ali prehodnim ishemičnim napadom (TIA); sočasno zdravljenje KB/PAB z acetylsalicylicno kislino pri bolnikih, ki so v zadnjem mesecu doživeli hemoragično ali lakunarno možgansko kap ali katero koli drugo možgansko kap; bolezen jeter ter tetrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z jetno cirozo razreda Child-Pugh B in C; nosečnost in dojenje. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Ves čas zdravljenja se priporoča klinično spremljanje v skladu s smernicami vodenja antikoagulačnega zdravljenja. S starostjo se tveganje za krvavitve lahko poveča. Zdravljenje z zdravilom Xarelto je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve. Zdravljenje z rivaroksabonom je treba prekiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja (tj. obsežen, intenziven in/ali mehurjast izpuščaj) ali katerega koli znaka preobčutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah. *Uporaba zdravila Xarelto se ne priporoča:* pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi močne zaviralce CYP3A4 in P-gp, t.j. azolne protimikotike za sistemsko zdravljenje ali zaviralce proteaz HIV, pri bolnikih, kjer je tveganje za krvavitve povečano, treba se je izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze; pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma; Rivaroksaban se ne sme uporabljati za tromboprofilakso pri bolnikih, ki so pred kratkim prestali transkatetsko zamenjavo

aortne zaklopke (TAVR- transcatheter aortic valve replacement). *Zaradi malo podatkov se uporaba zdravila Xarelto ne priporoča:* v kombinaciji z drugimi antitrombotiki kot ASK in klopidoogrel/tiklopidin, pri mlajših od 18 let, pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z dronedaronom. Zdravljenja z zdravilom Xarelto se pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ne priporoča. *Previdna uporaba zdravila Xarelto:* pri stanjih s povečanim tveganjem za krvavitve, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 - 29 ml/min), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 - 49 ml/min) ali pri bolnikih z okvaro ledvic, ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo; pri bolnikih > 75 let ali z nižjo telesno maso, pri bolnikih s KB s hudim simptomatskim popuščanjem srca; med nevaskularno (spinalno/epiduralno) anestezijo ali spinalno/epiduralno punkcijo. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Xarelto in acetylsalicylicno kislino ali zdravilom Xarelto in acetylsalicylicno kislino in klopidoogrelom/tiklopidinom, sočasno prejemajo NSAID samo, če koristi pretehtajo možna tveganja za krvavitve. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisliti tudi o ustreznem profilaktičnem zdravljenju. V vsakdanji klinični praksi med zdravljenjem z rivaroksabonom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indicirano, se lahko vrednosti rivaroksabana določi s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-FXa. Xarelto filmsko obložena tableta vsebuje laktozo. **NEŽELENI UČINKI:** Pogosti: anemija, omotica, glavobol, krvavitve v očesu, hipotenzija, hematomi, epistaksa, hemoptiza, krvavitve v dlesni, krvavitve v prebavilih, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispneja, navzea, zaprtje, driska, bruhanje, povečane vrednosti transaminaz, srbenje, ošip, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju, bolečine v udih, krvavitve v urogenitalnem traktu, okvara ledvic, zvišana telesna temperatura, periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije, krvavitve po posegu, kontuzija, sekrecija iz rane. *Občasni:* trombotična, trombotična, alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem, cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa, tahikardija, suha usta, moteno delovanje jeter, urtikarija, hematroza, slabo počutje, povečane vrednosti: bilirubina, alkalne fosfataze in GGT v krvi, LDH, lipaze. *Redki:* zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina, holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo), krvavitve v mišicah, lokaliziran edem, vaskularna pseudoanevrizma (opazili občasno pri preprečevanju aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po AKS po perkutanem koronarnem posegu). *Zelo redki:* anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS. *Neznana pogostnost:* utišeni sindrom, sekundarna akutna odpoved ledvic po krvavitvi. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Izdaja zdravila je le na recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Germany **ZA NADALJNJE INFORMACIJE O ZDRAVILU XARELTO SE LAHKO OBRNETE NA:** Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana **VERZIJA:** EU/11 (07/2019)



Celovita srčno-žilna zaščita

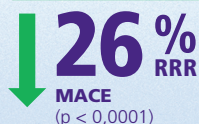
Xarelto® 2,5 mg dvakrat dnevno + Aspirin® 100 mg enkrat dnevno
Superiorna zaščita celotnega srčno-žilnega sistema
v primerjavi samo z zdravilom Aspirin®^{4, 5, 6}



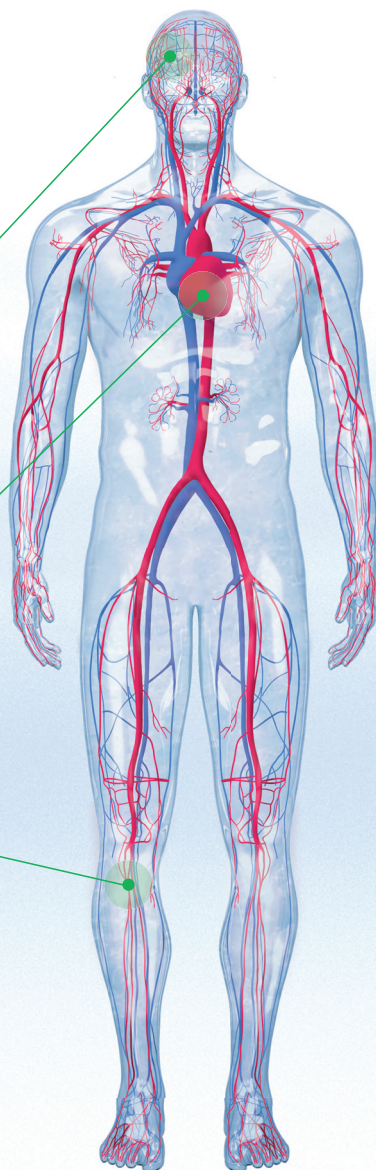
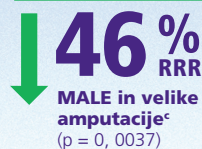
Cerebralna⁴



Kardiovaskularna⁴



Perifernih arterij^{b, 6}



RRR, relativno zmanjšanje tveganja; MALE, resni dogodek v povezavi z udi; MACE, pomembni srčno-žilni zapleti. Populacija s koronarno boleznijo, N = 16.574. Populacija s PAB, N = 4.996.

^aPodatki iz populacije s koronarno boleznijo. ^bPodatki iz populacije s PAB. ^cMALE je kombiniran izid akutne in kronične ishemije udov.

Reference:

1. Xarelto® (rivaroksaban). Povzetek glavnih značilnosti zdravila.
2. Knuuti J et al. 2019 Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2019; doi: 10.1093/eurheartj/ehz42
3. Frank U et al. European Society for Vascular Medicine (ESVM). Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019;48, Supplement 102, doi10.1024/0301-1526/a000834.
4. Connolly S.J. Eikelboom J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):205-218.
5. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30.
6. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):219-229.



RIS, KI JE SAM
PREJADRAL SVET

ŽENSKA, KI IMA MESEC
BREZ MIGRENSKEGA GLAVOBOLA



LE ENO OD TEGA JE MOGOČE Z ZDRAVILOM EMGALITY® ▼

Signifikantno **več mesečnih dni brez migrenskega glavobola**
vs placebo v raziskavah EVOLVE-1, EVOLVE-2 in REGAIN¹⁻⁴

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.

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 protiteleso, izdelano v ovarijskih celicah kitajskega hrčka. **Terapevtske indikacije:** 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. 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. Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih, bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro ali jetrno okvaro, ni potrebno, saj starost ne vpliva na farmakokinetiko galkanezumaba. 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:** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba dajanje galkanezumaba nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli. Na podlagi lastnosti galkanezumaba ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki zdravila v odmerku 120 mg in 240 mg, o katerih so poročali, so bili bolečina na mestu injiciranja (10,1 %/11,6 %), reakcije na mestu injiciranja (9,9 %/14,5 %), vrtoglavica (0,7 %/1,2 %), obstopacija (1,0 %/1,5 %), pruritus (0,7 %/1,2 %) in urtikarija (0,3 %/0,1 %). Večina učinkov je bila blagih do zmernih. Manj kot 2,5 % bolnikov v teh študijah je zdravljenje prenehalo jemati zaradi neželenih učinkov. Zelo pogosti: bolečina na mestu injiciranja, reakcije na mestu injiciranja. Pogosti: vrtoglavica, obstopacija, pruritus. Občasni: urtikarija. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravilo Emgality lahko hranite zunaj hladilnika največ 7 dni pri temperaturah do 30 °C. Če te pogoje presežete, morate napolnjeni injekcijski peresnik zavreči. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Nizozemska **Datum zadnje revizije besedila:** 21.11.2018 **Datum priprave informacije:** 12.2.2019 **Režim izdaje:** 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. Cephalgia. 2018;38(8):1442-1454. 4. Detke HC, et al. Neurology. 2018;91(24):e2211-e2221.

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.

▼ 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.

Lilly

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-O011, 25.10.2019, Samo za strokovno javnost.

Emgality®
galkanezumab injekcija



Dovolj.

Čas je, da
preprečimo
migreno.



Sprostite trden prijem migrene.¹⁻⁵

Indikacija: Zdravilo Aimovig je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec.

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.

AIMOVIG 70 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
AIMOVIG 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Sestava: En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 70 mg oziroma 140 mg erenumaba. Erenumab je popolnoma humano monoklonsko protiteleso IgG2, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka. **Indikacija:** Zdravilo Aimovig je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec. **Odmernik:** Zdravljenje naj uvedejo zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem migrene. Zdravljenje je namenjeno bolnikom, ki imajo v času, ko začnejo zdravljenje z erenumabom, najmanj 4 migrenske dni na mesec. Priporočeni odmerek je 70 mg erenumaba enkrat na vsake 4 tedne. Nekaterim bolnikom lahko koristi odmerek 140 mg enkrat na vsake 4 tedne. En 140-miligramski odmerek je treba dati bodisi z eno subkutano injekcijo po 140 mg ali z dvema subkutanimi injekcijama po 70 mg. V kliničnih študijah se je pokazalo, da je pri večini bolnikov z odzivom na zdravljenje prišlo do kliničnih koristi v 3 mesecih. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, pri katerih po 3 mesecih zdravljenja ne pride do odziva. Po preteku tega obdobja je priporočeno redno ocenjevanje potrebe po nadaljnjem zdravljenju. **Starejši (stari 65 let ali več):** Pri starejših bolnikih zdravila Aimovig niso proučevali. Prilaganje odmerkov ni potrebno, ker starost ne vpliva na farmakokinetiko erenumaba. **Okvara ledvic/okvara jeter:** Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter prilaganje odmerkov ni potrebno. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila Aimovig pri otrocih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **Način uporabe:** Zdravilo Aimovig je namenjeno subkutani uporabi. Predvidoma si zdravilo Aimovig injicirajo bolniki sami po tem, ko so se za to ustrezno usposobili. Injekcije lahko bolniku daje tudi druga oseba, ki se je za to ustrezno usposobila. Injekcijo je mogoče dati v trebuh, stegno ali v zunanji del nadlakti (zbira nadlakti je primerna samo v primeru, da injekcijo daje bolniku druga oseba). Mesta injiciranja je treba menjati, poleg tega pa se injekcije ne sme dajati na predel, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda. Injicirati je treba celotno vsebino napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Aimovig. Vsak napolnjen injekcijski peresnik je samo za enkratno uporabo in je namenjen apiliranju vsebine v celoti, tako da v peresniku ni nobenega ostanka. Podrobna navodila za odmerjanje so navedena v Navodilu za uporabo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolniki z dolgotrajnimi pomembnimi srčno-žilnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije. O teh bolnikih ni na voljo nobenih varnostnih podatkov. Smejni pogovori napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Aimovig vsebuje suh naravni lateks iz kavčuka, ki lahko pri posameznikih, ki so preobčutljivi na lateks, povzroča alergijske reakcije. **Sledljivost:** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in število serije danega zdravila. **Interakcije:** Presnovni procesi v povezavi z monoklonskimi protitelesi predvidoma ne vplivajo na izpostavljenost drugim sočasno uporabljanim zdravilom. V študijah pri zdravih prostovoljnih niso opazili interakcij s peroralnimi kontraceptivi (z etinilestradiolom oziroma norgestatomom) ali s sumatriptanom. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Podatki o uporabi erenumaba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Aimovig bolje izogibati. Ni znano, ali se erenumab izloča v materino mleko. Znano je, da se humani

imunoglobulini G izločajo v materino mleko v prvih nekaj dneh po porodu, kmalu nato pa se njihova koncentracija zniža na nizko raven, vendar iz tega razloga tveganja za dojenega otroka v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti. Kasneje je mogoče razmisliti o uporabi zdravila Aimovig med dojenjem, če je to klinično potrebno. Študije na živalih ne kažejo vpliva na plodnost pri ženskah in moških. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki, o katerih so poročali pri odraslih 70 mg oziroma 140 mg, so bile reakcije na mestu injiciranja (5,6 %/4,5 %), obstipacija (1,3 %/3,2 %), mišični spazmi (0,1 %/2,0 %) in pruritus (0,7 %/1,8 %). Neželeni učinki so bili večinoma blago do zmerno izraženi. Seznam neželenih učinkov v kliničnih študijah - pogosti neželeni učinki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, otekanjem/edemi in urtikarijo, obstipacija, pruritus (vključuje generalizirano srbenje, srbenje in srbeč izpuščaj), mišični spazmi, reakcije na mestu injiciranja. **Reakcije na mestu injiciranja:** Po podatkih, združenih iz 12 tedenskih, s placebom kontroliranih, obdobj zdravljenja v obeh študijah, so bile reakcije na mestu injiciranja blage in večinoma prehodne. Do enega primera prekinitve zdravljenja zaradi izpuščaja na mestu injiciranja je prišlo pri bolniku, ki je prejemal odmerek 70 mg. Najbolj pogoste reakcije na mestu injiciranja so bile lokalizirana bolečina, rdečina in srbenje. Bolečina na mestu injiciranja se je običajno zmanjšala v 1 uri po odmerjanju zdravila. **Kožne reakcije:** Opažali so primere izpuščaja, srbjenja in otekanja, ki niso bili opredeljeni kot resni, bili so večinoma blago izraženi in niso bili vzrok za prekinitev zdravljenja. **Imunogenost:** V kliničnih študijah je v obdobju dvojno slepega zdravljenja do razvoja protiteles proti erenumabu prišlo pri 6,3 % bolnikov (56/884) izmed tistih, ki so prejeli odmerek 70 mg erenumaba (med njimi je pri 3 prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*), ter pri 2,6 % bolnikov (13/504) izmed tistih, ki so prejeli odmerek 140 mg erenumaba (med katerimi pri nobenem ni prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*). Razvoj protiteles proti erenumabu ni vplival na učinkovitost in varnost erenumaba. **Preveliko odmerjanje:** V kliničnih študijah niso poročali o nobenem primeru prevelikega odmerjanja. V kliničnih študijah so bolniki subkutano prejemali odmerke do 280 mg brez znakov toksičnega delovanja, zaradi katerega bi morali zmanjšati odmerjanje. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti ukrepe podpornega zdravljenja.

Način/režim izdajanja: Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Opozorilo:** Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Podrobnejše informacije so na voljo pri:** Novartis Pharma Services Inc., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija. **Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** september 2019

Literatura

1. Aimovig™ [core data sheet v2.0]. Basel, Switzerland: Novartis Pharma AG; 21-Jun-2018. 2. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-2132. 3. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-434. 4. Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, et al. Patient-reported outcomes from the STRIVE Trial: a phase 3, randomized, double-blind study of erenumab in patients with episodic migraine. Poster presented at: American Headache Society, 59th Annual Scientific Meeting; June 8-11, 2017; Boston, MA. 5. Lipton R, Tepper S, Reuter U, et al. Patient-reported outcomes in chronic migraine patients receiving placebo or erenumab (AMG 334) in a phase 2, randomized, double-blind study. Poster presented at: American Headache Society, 59th Annual Scientific Meeting; June 8-11, 2017; Boston, MA.



Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji,
Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Telefon: 01 300 75 50

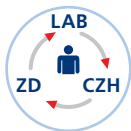
SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST:
Datum priprave: september 2019
SI-2019-AIM-061



Verjetno ste že kdaj prej videli takšne klinične slike ... obenem s podaljšanim 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}



OBVLADAJ 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

**spreminjamo
hemofilijo**

Podrobnejše informacije o zdravlilu so na voljo pri:
Novo Nordisk d.o.o., Šmartinska cesta 140, Ljubljana,
T 01 810 8700, E info@novonordisk.si,
S www.novonordisk.si ali www.novonordisk.com.
SK19CH00021, maj 2019


novo nordisk®

ČE BI IZBIRALI ZASE, ALI BI IZBIRALI OBOJE, UČINKOVITOST IN VARNOST?

Eliquis®
apiksaban



Izberite učinkovitost in varnost z zdravilom ELIQUIS

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

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Eliquis 2,5 mg in 5 mg filmsko obložene tablete

Sestava in oblika zdravila: ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg oziroma 5 mg apiksabana. **Indikacije:** preprečevanje vseh trombotičnih dogodkov (VTE) pri odraslih po načrtni kirurški zamenjavi kolka ali kolena – samo 2,5 mg pr. j. Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NAVF) in enim ali več dejavniki tveganja: prehodna možganska kap ali prehodna možganska ishemija (TIA), starost ≥ 75 let, hipertenzija, sladkorna bolezen, simptomatsko srčno pospešanje (razred 2 ali po NYHA), zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih. **Omejbe in način uporabe:** Zdravljenje VTE: pri odraslih z akutno zamenjavo kolka ali kolena (VTEa): priporočeni odmerek je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan, bolnik mora začeti odmerek vzet od 12 do 24 ur po operaciji; zdravljenje na trajno od 32 do 38 dni (kolki) ali od 10 do 14 dni (kolena). **Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NAVF:** priporočeni odmerek je 5 mg peroralno dvakrat na dan. Zmanjšanje odmerka: 2,5 mg dvakrat na dan pri bolnikih z NAVF in najmanj dvema od naslednjih značilnosti: starost ≥ 80 let, telesna masa ≤ 60 kg ali serumska koncentracija kreatinina ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolov/l). Zdravljenje je treba nadaljevati celotno dobo. **Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih:** priporočeni odmerek za zdravljenje akutne GVT in zdravljenje PE je 10 mg peroralno dvakrat na dan prvih 7 dni, femur sledi 5 mg peroralno dvakrat na dan (avarijsko zdravljenje (najmanj 3 mesece) mora temeljiti na prehodnih dejavnih tveganjih (npr. nedavni kirurški posek, poškodba, imobilizacija). Priporočeni odmerek za preprečevanje ponovne GVT in PE je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan. Če je indicirano preprečevanje ponovne GVT in PE, je treba po koncu 6-mesečnega zdravljenja z apiksabonom 5 mg dvakrat na dan ali drugim antikoagulantom uvesti odmerek 2,5 mg dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja se odloči individualno po skrbni oceni koristi zdravljenja glede na tveganje za krvavitve. **Pozoriti:** bolniki morajo vedeti odmerek takoj, ko se spomni, nato pa nadaljevati z jemanjem zdravila dvakrat na dan, kot pred tem. **Zamenjava zdravila:** prehod z parenteralnega zdravljenja z antikoagulantom na zdravljenje z Eliquisom (in obratno) je mogoče ob naslednjem predvidenem odmerku. Teh zdravil se ne sme jemati sočasno. **Prehod z zdravljenja z antagonizmom vitamina K (AVK) na Eliquis:** z dajanjem varfarina oz. drugega AVK je treba prenehati in začeti z uporabo Eliquisa, ko je vrednost mednarodno ujemljivega razmerja (INR) < 2. **Prehod z Eliquisa na zdravljenje z AVK:** z dajanjem Eliquisa je treba nadaljevati še najmanj 2 dni po začetku zdravljenja z AVK; po 2 dneh sočane uporabe je treba določiti vrednost INR pred naslednjim predvidenim odmerkom Eliquisa; s sočasno uporabo je treba nadaljevati, dokler ni vrednost INR ≥ 2. **Ovira ledvic:** pri blagi ali zmerni okvari ledvic veljajo naslednja priporočila: pri VTE, zdravljenju GVT, zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT in PE (VTE) prilagajamo odmerek ni potrebno; pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NAVF in serumske koncentracije kreatinina ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolov/l) ter s starostjo ≥ 80 let ali telesno maso ≤ 60 kg morajo bolniki prejemati manjši odmerek, tj. 2,5 mg dvakrat na dan. Pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina 15–29 ml/min) veljajo naslednja priporočila: pri VTE, zdravljenju GVT, zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT ter PE (VTE) je treba apiksaban uporabljati previdno; pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NAVF morajo bolniki prejemati manjši odmerek, tj. 2,5 mg dvakrat na dan; pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min ali pri bolnikih na dializi klinični izkušnji ni, zato uporabi ni priporočljiva. **Ovira jeter:** glejte kontraindikacije, spodaj. Pri hudi okvari jeter uporabi ni priporočljiva. Pri blagi ali zmerni okvari jeter je treba zdravilo uporabljati previdno; odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov ALT/AST > 5-kratne zgorje meje normalne ali vrednosti skupnega bilirubina ≥ 1,5-kratne zgorje meje normalne je treba zdravilo uporabljati previdno, pred začetkom uporabe pa preveriti delovanje jeter. **Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija:** zdravljenje lahko uvedemo ali nadaljujemo pri bolnikih z NAVF, ki bi lahko potrebovali kardioverzijo. Pri bolnikih, predhodno nezdravljenih z antikoagulantom, je treba pred kardioverzijo razmisli o izključitvi strdk v levem atriju z uporabo pristopa na podlagi slikovne diagnostike (npr. TEE ali CT), skladno z uveljavljenimi medicinskimi smernicami. Bolnikom, ki se bodo začeli zdraviti z apiksabonom, je treba za zagotovitev ustrezne antikoagulacije pred kardioverzijo dajati 5 mg dvakrat na dan vsaj 2,5 dneva (5 enkratnih odmerkov). Če bolnik izpolnjuje merila za zmanjšanje odmerka, je treba ritem odmerjanja zmanjšati na 2,5 mg dvakrat na dan. Če odjemo dvakrat na dan vsaj 2,5 dneva (5 enkratnih odmerkov), če je kardioverzija potrebna, preden je mogoče dati 5 odmerkov apiksabana, je treba uporabiti 10 mg polnlini odmerki, femur sledi 5 mg dvakrat na dan (5 mg polnlini odmerek, femur sledi 2,5 mg na dan pri bolnikih z izpolnjenimi merili za zmanjšanje odmerka). Polnlini odmerki je treba dati vsaj 2 uri pred kardioverzijo. Pri vseh bolnikih, pri katerih se izvaja kardioverzija, je treba pred kardioverzijo potrditi, da je bolnik jeman apiksaban, kot so mu ga predpisali. **Edinstvena aplikacija, varnost in učinkovitost:** nista bili dokazani, potrdeno ni na voljo. **Način uporabe:** bolnik naj tableto pogoltne skupaj z obrokom, 5 ur pred ali po obroku. Bolnikom, ki niso zmogni pogoltati celotne tablete, lahko tableto zdrobimo – za podrobnosti glejte jemanje glejte PGZZ. **Kontraindikacije:** preobutljivost na apiksaban ali katerikoli pomožni snov, Aktivna, klinično pomembna krvavitev. Bolezen jeter, povezana z motnjami stajanja krvi in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve. Lezija ali bolezensko stanje, če-le-ta predstavlja pomembno dejavnik tveganja za večje krvavitve (npr. razjeda v prebavi, maligne neoplazme itd.). Sočasno zdravljenje s katerikoli drugim antikoagulantom (razen v posebnih primerih, ko gre za menjavo antikoagulantnega zdravila, kadar se nefrakcionirani heparin daje v odmerkih, ki so

potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra, ali kadar se nefrakcionirani heparin daje med katetrično ablacijo za atrijsko fibrilacijo). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Tveganje za krvavitve: bolnika je treba skrbno spremljati glede pojave znakov krvavitve; posebna previdnost je potrebna pri stanjih, ki jih spremlja večje tveganje za krvavitve. V primeru pojave hude krvavitve je treba zdravljenje prekiniti. Na voljo je učinkovina, ki deluje reverzibilno na zaviralno delovanje apiksabana na faktor Xa. **Interakcije z drugimi zdravili:** ki vplivajo na hemostazo; sočasno zdravljenje s katerikoli drugim antikoagulantom je kontraindicirano. Sočasna uporaba skupaj z zaviralci agregacije trombocitov poveča tveganje za krvavitve. Po kratkem poseju sočasna uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov ni priporočljiva. Bolniki s srčnimi srčnimi zaklopkami: varnost in učinkovitost niso raziskovali, uporaba ni priporočljiva. Bolniki z antifosfolipidnim sindromom: uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem, vključno z apiksabonom, pri bolnikih z anamnezno tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih je zdravljenje v primerjavi z zdravljenjem z AVK lahko povezano s povečano pogostostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov. **Kirurški posegi in invazivni postopki:** z uporabo je treba prenehati najmanj 48 ur pred načrtovano operacijo ali invazivnim postopkom, pri katerih je pristno zmerno ali veliko tveganje za krvavitve, odziva 24 ur prej, če je pristno majhno tveganje. Če poseja ni mogoče odložiti, je potrebna ustrezna previdnost, ob upoštevanju povečanega tveganja za krvavitve. Po poseju je treba zdravljenje z Eliquisom čim prej ponovno začeti, pod pogojem, da klinična situacija to dovoljuje in da je bila vzpostavljena zadostna hemostaza. **Začasna prekinitev zdravljenja:** ob prekinitvi uporabe antikoagulantov zaradi aktivne krvavitve, načrtovane operacije ali invazivnih postopkov, so bolniki izpostavljeni povečanemu tveganju za trombozo; prekinitev zdravljenja se je treba izogniti, če pa je antikoagulantno zdravljenje treba začasno prekiniti, je treba z zdravljenjem čim prej ponovno začeti. **Simulirani epiduralni anestetiki ali punkcija obstaja tveganje za pojav epiduralnega ali spinalnega hematoma,** ki lahko povzroči dolgotrajno ali trajno paraliz. **Hemodinamsko nestabilni bolniki s PE** ali bolniki, ki potrebujejo trombolitno ali pljučno embolizacijo; zdravilo ni priporočljivo kot alternativa nefrakcioniranemu heparinu. Bolniki z aktivnim rakom; varnost in učinkovitost apiksabana pri zdravljenju GVT, zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT ter PE pri bolnikih z aktivnim rakom nista bili dokazani. **Starostni bolniki:** večja starost lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri sočasnem jemanju skupaj z acetilsalicilno kislino je potrebna previdnost. **Telesna masa:** majhna telesna masa (< 60 kg) lahko poveča tveganje za krvavitve. **Kirurški posegi na zlom kolke:** uporaba ni priporočljiva. **Laboratorijski parametri:** apiksaban vpliva na vrednosti testov strjevanja krvi. **Pomožne snovi:** vsebuje laktozo; bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laktozo obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Mesečno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** **Zaviralci CYP3A4 in CYP2C8:** pri bolnikih, ki se sočasno sistemsko zdravijo z zdravili, ki so močni zaviralci obeh (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir), uporaba Eliquisa ni priporočljiva. **Induktorski CYP3A4 in CYP2C8:** pri sočasni uporabi močnih induktorjev obeh (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazon, fenobarbital, feniltoin, rifabutin) apiksaban ni treba prilagajati, vendar je treba apiksaban za VTE, preprečevanje možganske kapi ter sistemske embolije pri bolnikih z NAVF in preprečevanje ponovne GVT ter PE uporabljati previdno. Uporaba apiksabana ni priporočljiva za zdravljenje GVT in PE pri bolnikih, ki prejema sočasno sistemsko zdravljenje z močnimi induktori tako CYP3A4 kot CYP2C8, saj je lahko učinkovitost poslabšana. **Antikoagulantni zaviralci agregacije trombocitov, selektivni zaviralci priprave serotonina (SSRI)/zaviralci priprave serotonina in noradrenalina (SSRI) in NSAD:** pri sočasni uporabi z SSRI/SSRI ali NSAD (vključno z acetilsalicilno kislino) je potrebna previdnost, saj ta zdravila povečajo tveganje za krvavitve. Zdravilo, ki so povezana z resnimi krvavitvami (npr. trombotične učinkovine, antagonisti receptorjev GPCR/a, kinopidoliti (npr. klopidogrel), dipiridamol, dekantran in sulfipirazon), ni priporočljivo uporabljati skupaj z Eliquisom. **Aktivno odvajanje:** dajanje aktivnega odjave zmanjšuje izpostavljenost apiksabonu. **Plošnost, nosečnost in dojenje:** uporaba med nosečnostjo ni priporočljiva. Odojci se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem nujnevedno zdraviti z apiksabonom. Pri študijah na živalih vpliva na plodnost niso ugotovili. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Nedavni kirurški posegi:** (v 11.00 do 11.00) navedeni učinki so pri VTE, anemiji, krvavitvi, hematomi, navzei in konstipaciji; pri NAVF anemiji, ocesne krvavitve (vključno s krvavitvami v očesi veznic), krvavitve, hematomi, hipotenzija (vključno s hipotenzijo med posegi), epistaksa, navzea, krvavitve v prebavi, krvavitve v rektumu, krvavitve iz desnih, povečanje vrednosti gama-glutamilttransferaze, hematurnija in konstipacija; pri VTE: pa anemija, trombotocpenija, krvavitve, hematomi, epistaksa, navzea, krvavitve v prebavi, krvavitve v ustih, krvavitve v rektumu, krvavitve iz desnih, povečanje vrednosti gama-glutamilttransferaze in alaninaminotransferaze, kožni izpuščaj, hematurnija, nenormalne vaginalne krvavitve, uregane krvavitve in konstipacije. Uporaba Eliquisa je lahko povezana z večjim tveganjem za pojav prikriti ali manifestne krvavitve iz kateregakoli tkiva ali organa. Posledično se lahko razvije posthemoragična anemija. **Način in režim izdaje:** Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EFG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Datum zadnje revizije:** 03.10.2019.

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura: 1. Granger CB in sod.: Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:981-992.



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHÉ DE LUXEMBOURG, 51, Avenue J.F. Kennedy, L – 1855,
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letalska cesta 29A, 1000 Ljubljana

EU-17-19 "Samo za strokovno javnost"

Edino registrirano zdravilo proti CGRP, ki omogoča četrtno ali mesečno odmerjanje z možnostjo prehajanja med režimoma.

Zdravilo AJOVY®▼

je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo migreno vsaj 4 dni na mesec.

Vir: Ajovy SmPC, 28.3.2019.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA: AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi. **POVZETEK KAKOVOSTNE IN KOLIČINSKE SESTAVE:** Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 225 mg fremanezumaba. Fremanezumab je humanizirano monoklonsko protiteleso, pridobljeno iz ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNA. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo AJOVY je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo migreno vsaj 4 dni na mesec. **POVZETEK ODMERJANJA IN NAČINA UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem migrene. Odrasli: Zdravljenje je namenjeno bolnikom, ki imajo ob začetku zdravljenja s fremanezumabom migrene vsaj 4 dni na mesec. Na voljo sta dve možnosti odmerjanja: 225 mg enkrat na mesec (mesečno odmerjanje) ali 675 mg vsake tri mesece (četrtno odmerjanje). Če zamenjamo režim odmerjanja, je treba prvi odmerjek po novem režimu dati na datum načrtovanega naslednjega odmerka po prejšnjem režimu. Koristi zdravljenja je treba oceniti v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja. Vsaka nadaljnja odločitev o nadaljevanju zdravljenja naj temelji na individualni oceni bolnika. Po tem se priporoča redna ocena potrebe po zdravljenju. **Pediatrska populacija:** Varnost in učinkovitost zdravljenja AJOVY pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **Način uporabe:** Subkutana uporaba. Zdravilo AJOVY je namenjeno le za subkutano injiciranje. Zdravila se ne sme dajati po intravenski ali intramuskularni poti. Zdravilo AJOVY se lahko injicira v predele trebuha, stegen ali nadlakti, ki niso občutljivi, poškodovani, pordeči ali otrdeli. Če damo več injekcij, je mesta injiciranja treba menjavati.

Bolniki si lahko zdravilo injicirajo sami, če jih je zdravstveni delavec poučil o tehniki subkutane samoinjiciranja. **POVZETEK KONTRAINDIKACIJ:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POVZETEK POSEBNIH OPOZORIL IN PREDVIDENOSTNIH UKREPOV:** Sledljivost: Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Preobčutljivost: O preobčutljivostnih reakcijah pri uporabi fremanezumaba so poročali pri manj kot 1 % bolnikov v kliničnih preskušanjih. Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba razmisliti o prekinitvi uporabe fremanezumaba in uvesti ustrezno zdravljenje. Hude srčnožilne bolezni. **MEDEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Uradnih kliničnih študij medsebojnega delovanja z zdravilom AJOVY niso izvedli. Na podlagi značilnosti fremanezumaba se farmakokinetično medsebojno delovanje z zdravili ne pričakuje. Poleg tega sočasna uporaba zdravil za zdravljenje akutne migrene (natančneje analgetikov, alkaloidov ergot in triptanov) in zdravil za preprečevanje migrene v kliničnih študijah ni vplivala na farmakokinetiko fremanezumaba. **POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV:** Neželeni učinki, o katerih so pogosto poročali, so bili lokalne reakcije na mesto injiciranja (bolečina [24%], induracija [17 %], eritem [16 %] in pruritus [2 %]). **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila** po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco Slovenčeva ulica 22 SI-1000 Ljubljana Tel: +386 (0)8 2000 500 Faks: +386 (0)8 2000 510 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si spletna stran: www.jazmp.si **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** TEVA GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Nemčija. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 28.03.2019

▼ 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 v SmPC, kako poročati o neželenih učinkih.

CGRP (calcitonin gene-related peptide) - peptid, povezan z genom za kalcitonin

Datum priprave informacije: oktober 2019.

Samo za strokovno javnost.

Za podrobnejše informacije o zdravilu, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je objavljen na spletni strani: https://www.ea.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_sl.pdf ali se obrnite na zastopnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji, Pliva Ljubljana d.o.o., Pot k semjišču 35, 1231 Ljubljana-Crnuče, tel: 01 58 90 399, e-mail: info@tevasi.si.

SN/AJO/19/0005

