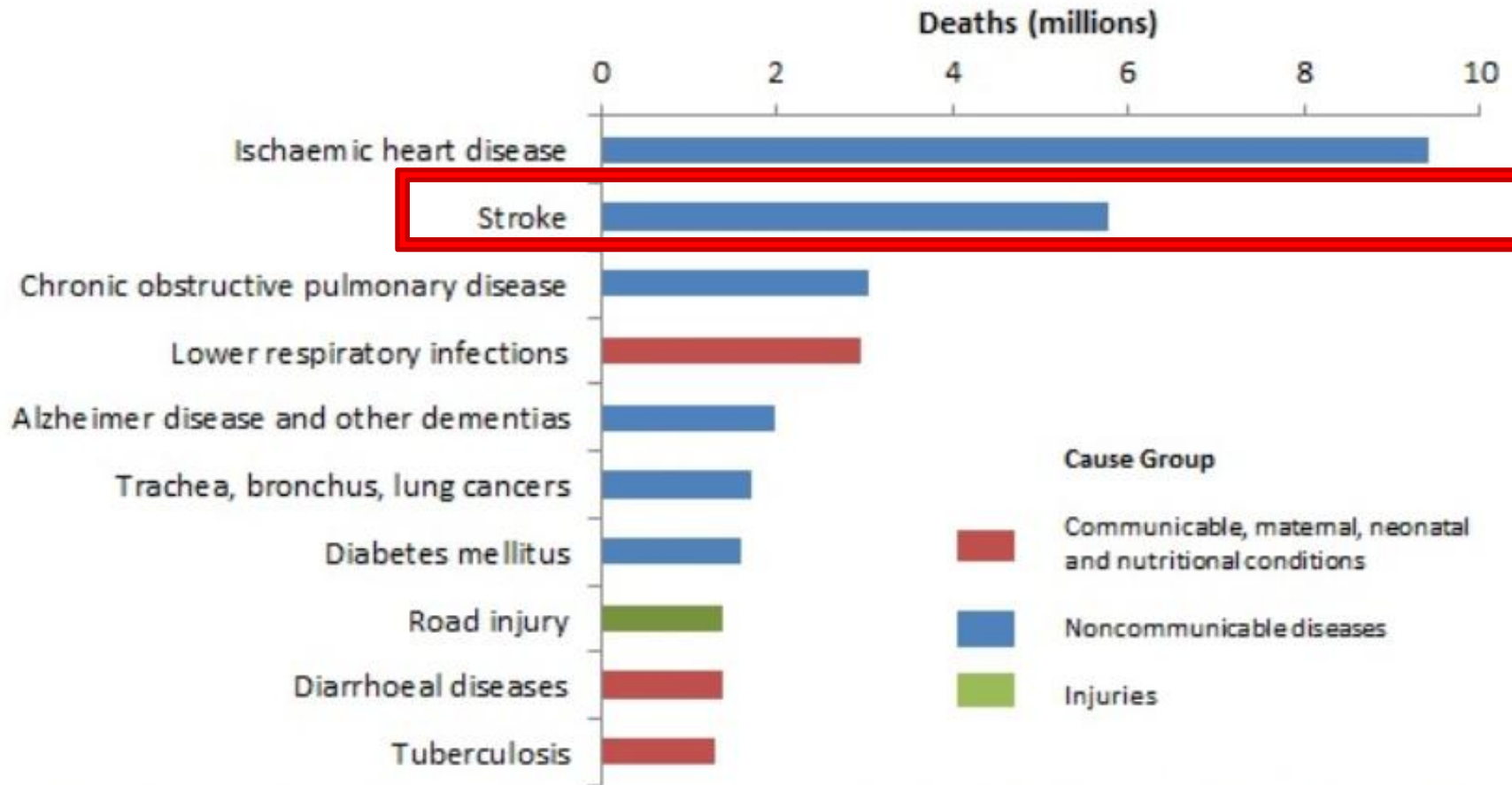


SPOLUPRÁCE KARDIOLOGA A NEUROLOGA U STROKE PACIENTŮ

Miroslav Škorňa

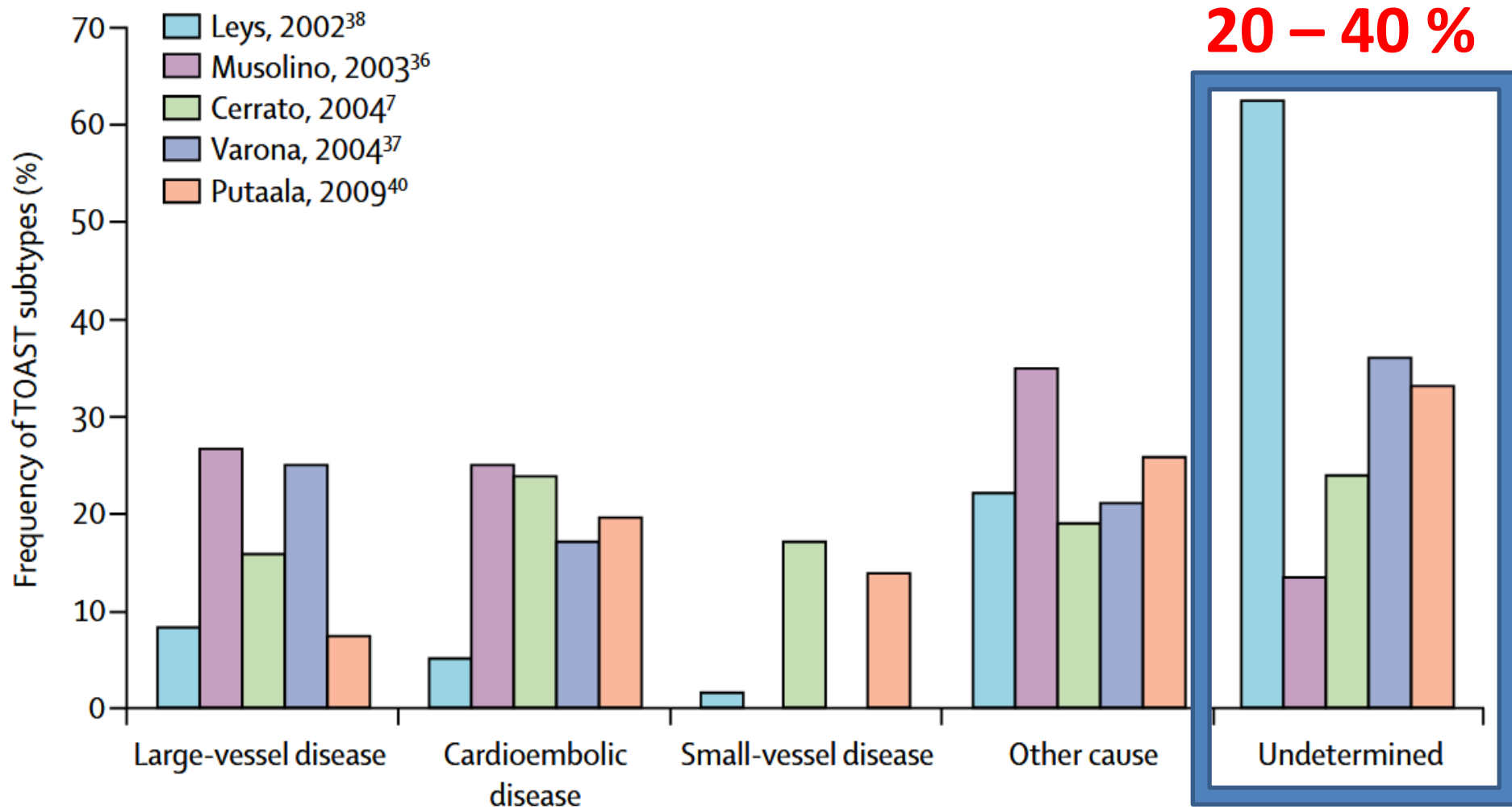
Neurologická klinika FN Brno

Top 10 global causes of deaths, 2016



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.

Etiologie iktů – TOAST klasifikace

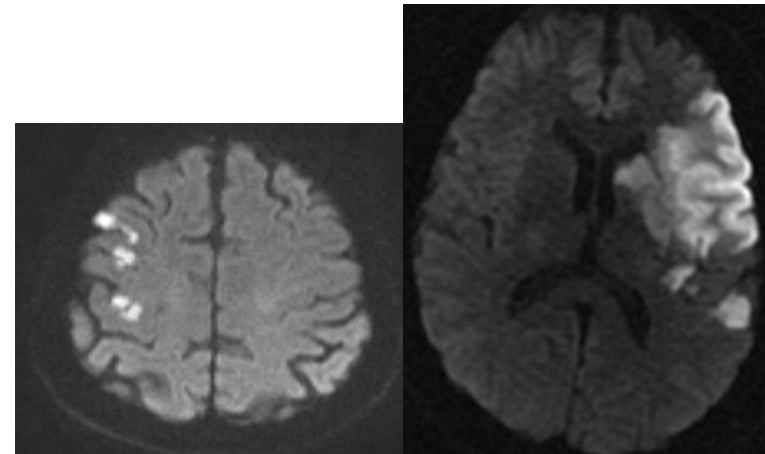


TOAST– Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

Kryptogenní iktus X ESUS

- kryptogenní iktus = neurčená etiologie (kryptos = skrytý)
 - rozsah a kvalita došetření?
 - TOAST klasifikace
 - nekompletní vyšetření
 - více než jedna možná příčina
 - „pravý“ kryptogenní iktus
 - riziko nadhodnocení
- ESUS = Embolic Stroke of Undetermined Source

TOAST– Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment; ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source



Embolic stroke of undetermined source (ESUS)

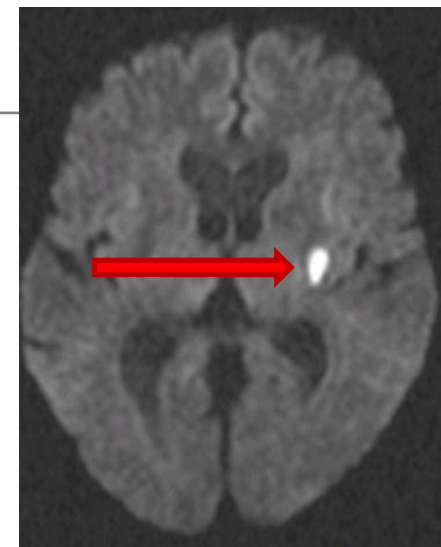
Diagnostická kritéria

- „nelakunární“ ischemie
- absence extrakraniální nebo intrakraniální aterosklerózy působící stenózu $\geq 50\%$ (symptomatická tepna)
- absence hlavního kardioembolického zdroje
- vyloučení jiné specifické příčiny (vaskulitida, disekce, migréna/vazospasmus, abúzus drog)

Diagnostický algoritmus

- zobrazení mozku (CT, MR)
- zobrazení mozkových tepen (CTA, MRA, UZ, DSA)
- transtorakální echo srdce
- EKG monitorace ≥ 24 hodin

fibrilace/flutter síní, intrakardiální trombus, mechanická chlopní náhrada, myxom nebo jiný tumor, mitrální stenóza, IM v posledních 4 týdnech, EF LK $< 30\%$, vegetace na chlopních, infekční endokarditida



CTA – CT angiografie; MRA – MR angiografie; UZ – ultrazvuk; DSA – digitální subtrakční angiografie; ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source; EF LK – ejekční frakce levé komory

Příčiny „ESUS“ iktu

mitrální chlopeň

myxomatózní poškození chlopně s prolapsem

mitrální anulární kalcifikace

aortální chlopeň

stenóza aortální chlopně

kalcifikace aortální chlopně

síňová asystolie a sick-sinus syndrom

síňové „high-rate“ epizody

supraventikulární arytmie mimo FS a stáza krve v síni

stáza v oušku levé síně se sníženou výdejovou rychlostí nebo spontánním echokonstrastem

strukturální změny srdce

aneuryzma septa síní

Chiariho síťka

levá komora

středně významná systolická nebo diastolická dysfunkce (globální nebo regionální)

endomyokardiální fibróza

35 %

Kardioembolizační zdroje s malým rizikem

Skrytá (latentní) paroxysmální FS

dosud nedetekovaná

Spojené s rakovinou

skrytá (latentní) nebakteriální endokarditida

embolizace z okultního tumoru

Tepenná embolizace

AS pláty z aortálního oblouku

nestenotizující AS pláty s ulcerací v mozkových tepnách

Paradoxní embolizace

patentní foramen ovale

defekt síňového septa

plicní A-V zkrat (fistula)

AS – aterosklerotický; A-V – arterio-venózní; FS – fibrilace síní

Účinná sekundární prevence u iktů charakteru ESUS?

- doporučená antitrombotická terapie je v současnosti **ASA**
- vysoké riziko recidivy
- neexistují data podporující použití warfarinu/NOAC
- proběhly/probíhají studie zkoumající NOAC v sekundární prevenci u pacientů po „ESUS“ iktu
 - ~~NAVIGATE ESUS – předčasně ukončeno~~
 - ~~RE-SPECT ESUS~~
 - ATTICUS
 - ARCADIA

ASA – acetylsalicylic acid; NOAC – non Vitamin-K dependent oral anticoagulants; ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source

Apixaban SmPC. Available at: <http://www.ema.europa.eu>. Dabigatran SmPC. Available at: <http://www.ema.europa.eu>.

Rivaroxaban SmPC. Available at: <http://www.ema.europa.eu>. Edoxaban SmPC. Available at: <http://www.ema.europa.eu>.

Geisler T et al. Int J Stroke. 2017 Dec;12(9):985-990. Diener HC et al. Int J Stroke. 2015 Dec;10(8):1309-12. Hart RG. N Engl J Med. 2018 Jun 7;378(23):2191-2201.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03192215>

Proč je detekce fibrilace síní tak důležitá?

- 5 x zvyšuje riziko iCMP
- často devastující ikty: 70 – 80 % zemře nebo zůstanou těžce postižení
- pacienti s fibrilací síní mají 1,7 – 3,3 x větší riziko kognitivního deficitu a 2,3 x větší riziko demence než pacienti bez fibrilace síní
- změna neúčinné antiagregační terapie na účinnou antikoagulační terapii

iCMP – ischemická cévní mozková příhoda; ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source

Go AS et al. JAMA 2001;285(18):2370-2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370. Wolf PA et al. Arch Intern Med 1987; 147: 1561–1564. Gladstone DJ et al. Stroke 2009;40:235-40. Saposnik G et al. Stroke 2013;44:99-104. Hart RG et al. Intern Med 2007;146:857-67. Silva RMFLD et al. Front Neurosci. 2019 Jan 31;13:18.

Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischaemic stroke

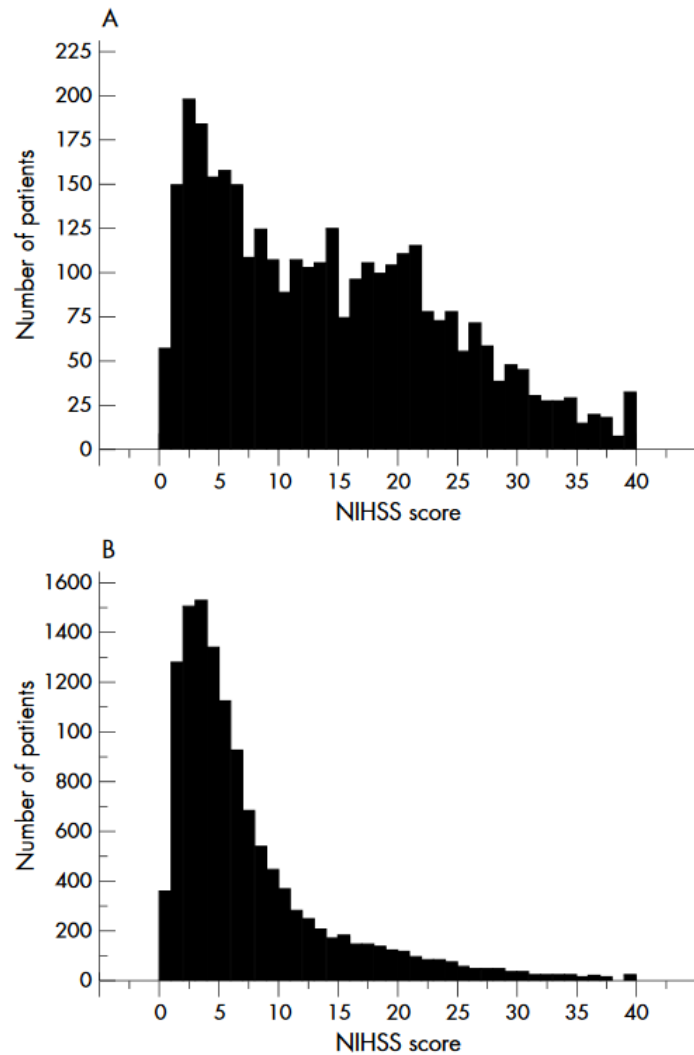


Figure 1 Distribution of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores for (A) patients with atrial fibrillation (AF) and (B) patients without AF.

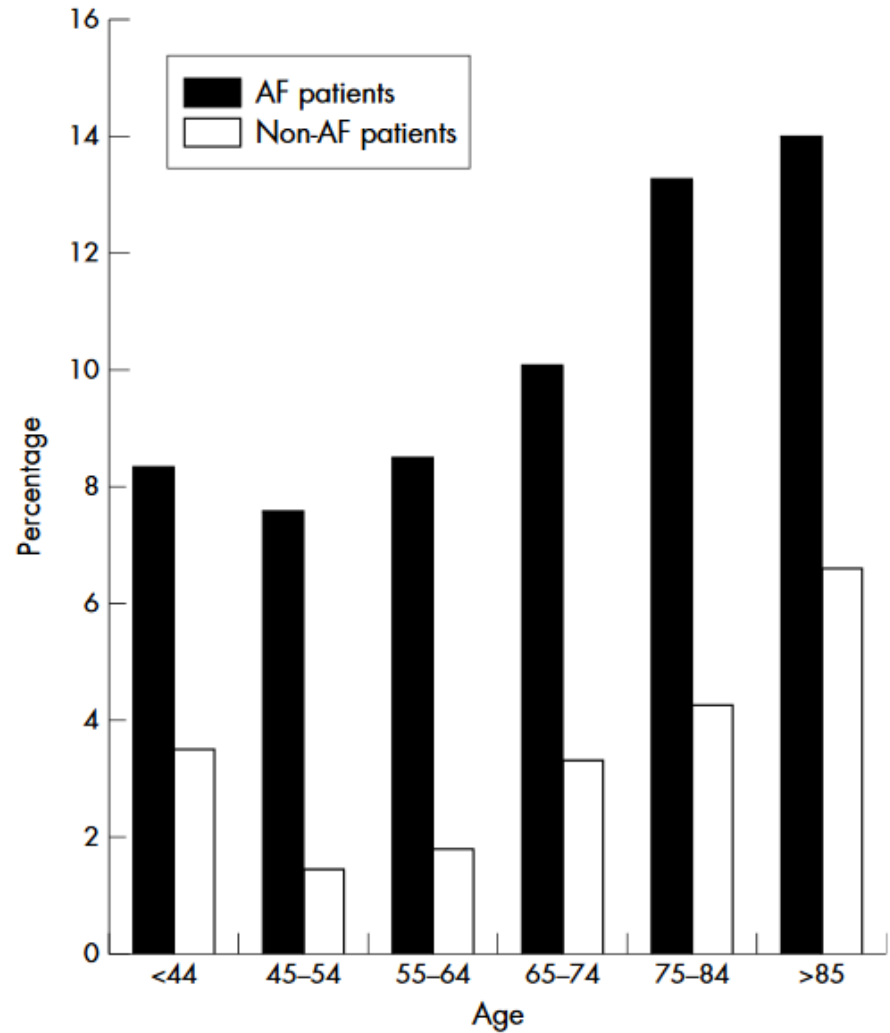
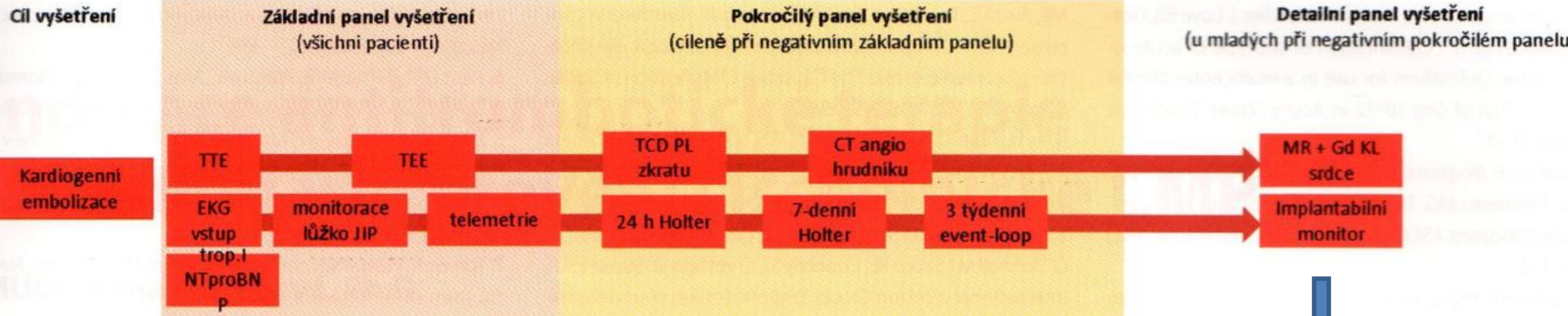
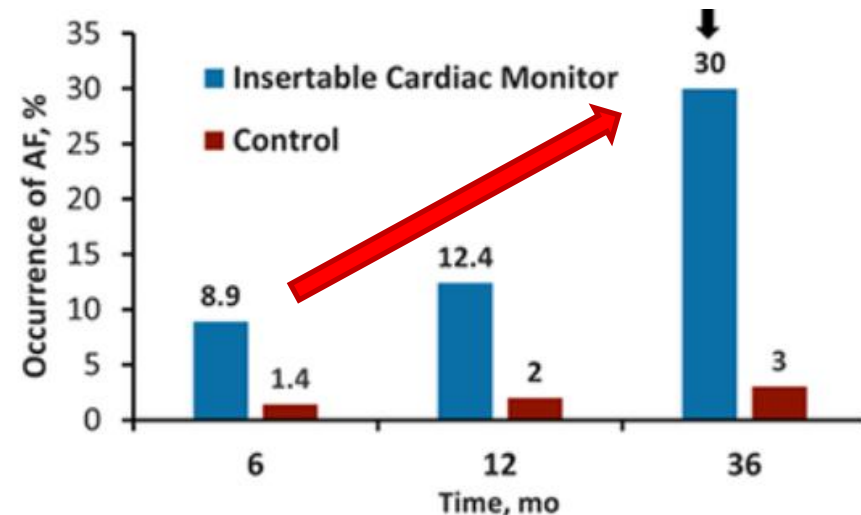


Figure 2 Death within 28 days of admission and age for patients with atrial fibrillation (AF) and non-AF patients.

Algoritmus vyšetření kardiogenní embolizace



CRYSTAL AF



Shrnutí

- kryptogenní/ESUS ikty – velmi časté (cca 1/3, pod 50 let je četnost nad 50 %)
 - sekundární prevence = ASA
- antikoagulovat ESUS pacienty?
 - výsledek studie **ATTICUS; ARCADIA; ~~NAVIGATE ESUS; RESPECT ESUS~~**
- **fibrilace síní** u ESUS iktů až ve 35 %
- význam **dlouhodobé EKG monitorace** – antikoagulační terapie
- čím **déle monitoruji**, tím je pravděpodobnost **záchytu fibrilace síní vyšší**

Děkuji za pozornost!

Spolupráce kardiologa a neurologa u stroke pacientů

Jitka Vlašínová

Interní kardiologická klinika

FN Brno

Úloha kardiologa

- **Kardiospecifické enzymy:** NT-pro BNP, Troponin
- **Echo srdce :** TTE, TEE „bubble test“
- **Ekg:** Holter 24 hod,
externí monitor,
implantabilní monitor

Nedetekovaná fysi je nejčastější příčinou

Asymptomatické epizody AF

54 % všech epizod bylo asymptomatických¹

SOPAT trial - suppression of paroxysmal AF

• **72% všech pt mělo pouze asymptomatické AF²**

– Po kardioverzi – PAFAC trial

• **37 – 40% pt mělo pouze asymptomatické AF^{3,4}**

Po intervenci při předchozí vysoké symptomatice

1. M. Patten. JCE 2006; 17; 1216-1220

2. A. Nergardh. Heart 2006; 92: 1244-1247

3. G. Senatore. JACC 2005; 45: 873-876

4. G. Hindricks. Circulation 2005; 112: 307-313

Monitorace rytmu u pacientů po CMP

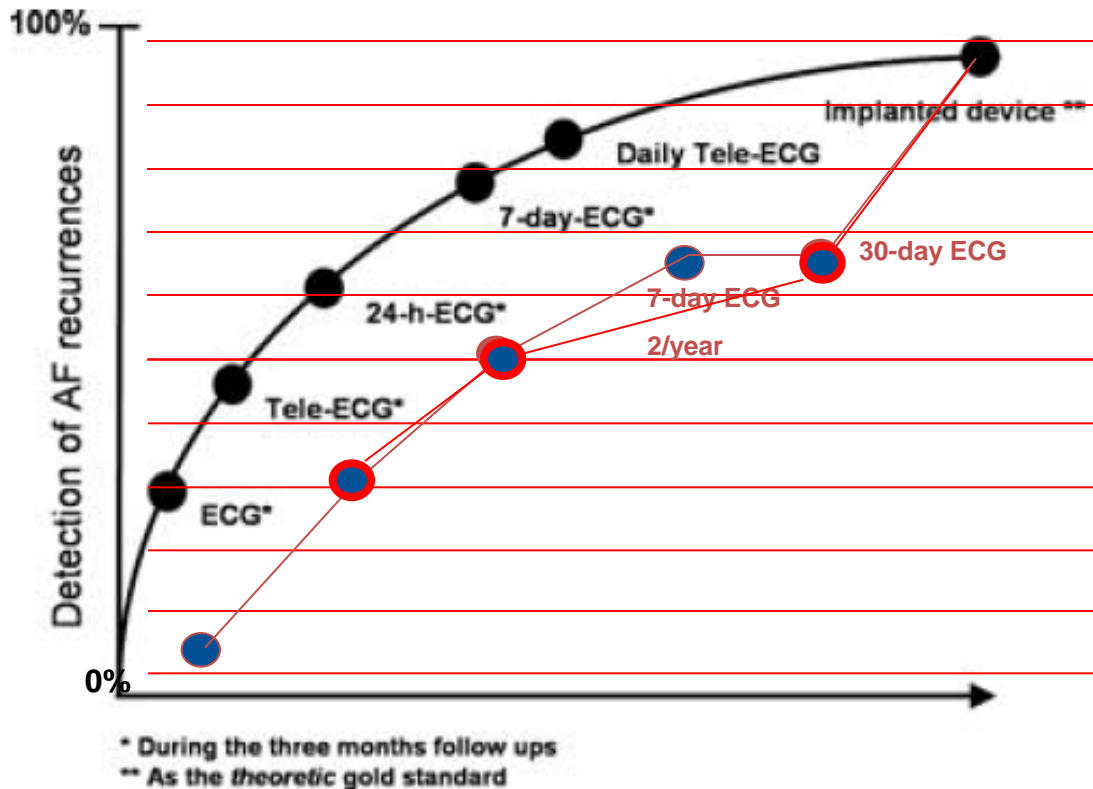
- **Proč** - Pacienti s asymptomatickou Fisi mají méně často onemocnění srdce, ale častěji CMP/TIA
 - Asymptomatictí pacienti jsou léčeni jinak než pacienti symptomatictí.
 - Obdobné riziko paroxysmální x permanentní fisi (2,0% x 2,2% CMP/rok,)

- **Jak dlouho- ?**



Continuous vs. Intermittent Monitoring

Patients with PAF



- Arya (PACE 2007)
- Botto (JCE 2009)
- Ziegler (HR 2006)

NPV is the probability that a negative test result i.e. “no AF detected” is actually correct

The negative predictive value (NPV) of 24-hour Holter (2/year), 1-week Holter, and 1-month Holter was very low: 53% – 64.6%.

ADDITION.

Souhrn studií s implantabilním monitorem u pacientu s kryptogenní CMP

Study	Duration of monitoring (months)	Definition of AF	Time to Diagnosis (days)	AF detection rate (%)
Ritter ¹	10	>30 seconds	64	17
Etgen ²	12	>6 minutes	152	27
Cotter ³	8	2 minutes	48	25
SURPRISE ⁴	19	>2 minutes	109	16
Rojo-Martinez ⁵	9	2 minutes	102	33
Ziegler ⁶	24	2 minutes	112	21
Poli ⁷	12	≥ 2 minutes	105	33
Jorfida ⁸	14.5	> 5 minutes	162	46
CRYSTAL AF ⁹ (ICM arm)	12 36	>30 seconds	84 252	12 30
Israel ¹⁰ (ESUS patients)	12	2 minutes	108	24

MULTIPLE STUDIES HAVE ASSESSED THE ABILITY OF ICMS TO DETECT AF IN PATIENTS WITH CRYPTOGENIC STROKE

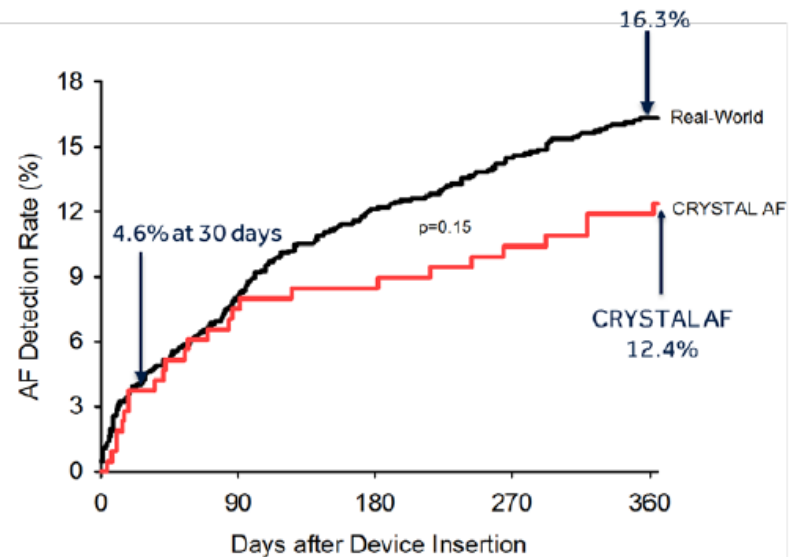
¹Ritter et al, Stroke. 2013, 44:1449-52; ²Etgen et al, Stroke. 44:2007-2009; ³Cotter et al, Neurology. 2013, 80:1546-50; ⁴Christensen et al, Eur J Neurol. 2014, 21:884-89; ⁵Rojo-Martinez Rev Neurol 2013; 57 (6): 251-257; ⁶Ziegler et al. Int J Cardiol, 2017; 244:175-179; ⁷Poli Eur J Neurol. 2016 Feb; 23(2):375-81; ⁸ Jorfida J et al, Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016 Dec;17(12):863-869 ⁹Sanna T et al, NEJM. 2014;370:2478-2486; ¹⁰ Isreal C, et al. Thromb Haemost. 2017 Oct 5;117(10):1962-1969

REAL WORLD VALIDATION OF CRYSTAL AF RESULTS

Rogers, AAN, 2016

- **1247** real-world cryptogenic stroke patients monitored by Reveal LINQ™
- Cryptogenic stroke diagnosis: physician's discretion
- Follow-up: 12 months
- Diagnostic yield at 12 months: **16.3%** (n=147)
- **Median time to detection: 86 days**
 - Analysis supports results of CRYSTAL AF
 - Continuous monitoring for periods longer 30 days may be warranted in CS patients

72% of AF patients would be missed if monitoring stopped at 30 days



32% relative difference in AF detection rates at 12 months

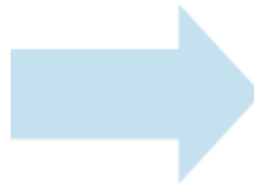
Doporučené postupy



AHA/ASA GUIDELINES 2014¹

Class IIa – Level of Evidence C

For patients who have experienced an acute ischemic stroke or TIA with no other apparent cause, prolonged rhythm monitoring (~30 days) for AF is reasonable within 6 months of the index event



ESC AF GUIDELINES 2016²

Class IIa – Level of Evidence B

In stroke patients, additional ECG monitoring by long-term non-invasive ECG monitors or implanted loop recorders should be considered to document silent atrial fibrillation

¹ Kernan et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2014;45:00-00

² Kirchhof P, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016 Aug 27. pii: ehw210

Registr ILRIS

Implantable Loop Recorder Ischemic Stroke (FN Brno, Nemocnice na Homolce)

- Primárním cílem projektu je zachytit poruchy rytmu (fibrilace síní.) 6 -24 měsíců po atace mozkové příhody pomocí implantovaného invazivního monitoru srdečního rytmu Reveal XT, Reveal LINQ (Medtronic)

Implantabilní monitor



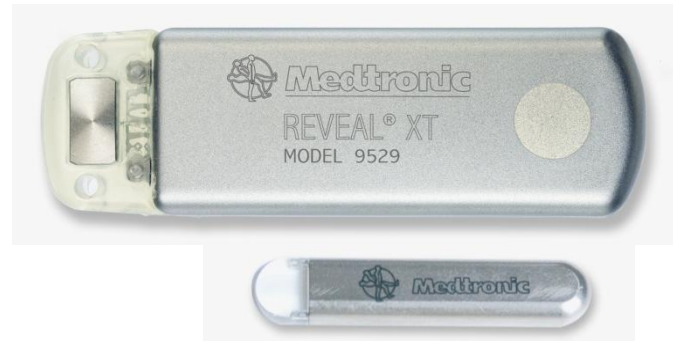
Objemově 1/9

Životnost 3 roky

MRI kompatibilní

Insertable Reveal XT

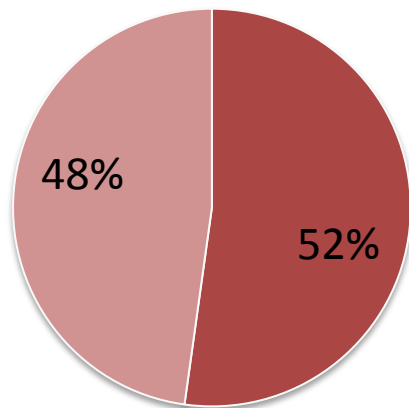
Injectable Reveal



Základní charakteristika souboru

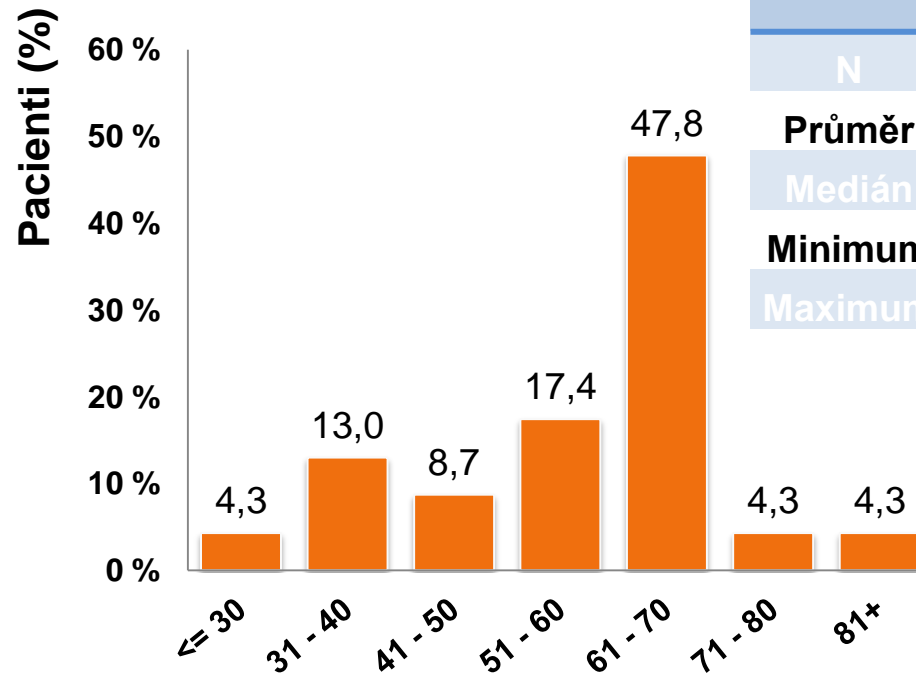
N = 50

Pohlaví



 Muži
 Ženy

Věk



	muži	ženy	celkem
N	26	24	50
Průměr	52	63	57
Medián	57,5	65	62
Minimum	28	42	28
Maximum	69	82	82

Analýza byla provedena na 50 pacientech, v souboru byl poměr mužů (52 %) a žen (48 %) vyrovnaný. Nejčastěji se věk pacientů v době neurologické příhody pohyboval v rozmezí 61 až 70 let. Průměrný věk pacientů byl 57 let, přičemž u mužů byl průměrný věk v době příhody 52 a u žen 63 let.

Výsledky

arytmie	N 18	36%
Fibrilace síní	13	26%
SVES	2	4%
SSS	1	2%
AVB III	2	4%

-antikoagulace

-AA medikace

-Významné SA zástavy – PM

-PM

Follow-up	Fisi (N)	Fisi (%)
3m	3	6%
6m	4	8%
9m	0	
12m	4	8%
15m	0	
18m	2	4%

**Po 3 měsících vzestup
záchytu fisi o 20%**

Závěr

1. Prodloužená EKG monitorace je žádoucí u všech osob
po iCMP a u nichž nebyla jasně stanovena diagnóza Fisi.
2. Konvenční monitorovací metody Fisi vykazují nízkou sensitivitu.
3. Asymptomatická Fisi představuje stejné riziko CMP jako symptomatická.
4. Perorální antikoagulační léčba je efektivním nástrojem
pro snížení rizika CMP u pacientů s Fisi.
5. Implantabilní záznamníky EKG jsou ověřeným nástrojem pro detekci dříve nezjištěné Fisi a měření