

出國報告（出國類別：考察）

2022 年世界腦中風大會

服務機關：神經醫學中心/神經內科/一般神經科

姓名職稱：陳柏霖 科主任

派赴國家/地區：新加坡

出國期間：111 年 10 月 25 日至 29 日

報告日期：111 年 11 月 28 日

目 次

摘要	
目的	
過程	
心得	
建議	
附錄	

摘要（含關鍵字）

2022 年世界中風大會於 10 月 26 日在新加坡開幕。共有來自 104 個國家/地區的 4200 多名代表參加。本院由黃金安主任、陳柏霖主任及吳俞萱醫師代表參加，口頭發表論文報告。會中展示了最新的研究結果，late breaking trials 包括 1. TREASURE 試驗、2. EAST-AFNET 4、3. 兩項 XIa 抗凝血因子抑制劑試驗（AXIOMATIC-SSP 和 PACIFIC-STROKE）。新血栓溶解藥物 Tenecteplase 試驗，包括(1) AcT 試驗及(2) EXTEND-IA TNK 及澳洲登錄研究的統合分析；另有 DUMAS trial 探討雙重溶栓治療的安全性。動脈取栓則是此次會議的重點，進展則有 MR CLEAN-LATE trial 研究了動脈取栓（EVT）在症狀發作後 6-24 小時的療效和安全性，另也有動脈取栓橋接靜脈溶栓的統合分析報告，Embotrap 登錄研究，針對血栓成分進行分析，預測臨床預後。ENCHANTED 是控制高血壓和動脈取栓手術的腦中風 RCT 研究，大會內容相當豐富。

關鍵字：XIa 抗凝血因子、Tenecteplase、溶栓治療、動脈取栓

一、目的

世界腦中風大會(WSC)是世界性腦血管疾病研究進展論壇，內容包含有豐富且高質量研究計畫及結果，包括重大臨床試驗、最新研討會內容、腦中風繼續教育課程、最新研究的學術交流以及腦中風議題辯論賽。第十四屆 WSC 於 2022 年 10 月 26 日至 29 日於新加坡舉行，會中將展示最新的試驗結果、新技術，及新理念。此次除了三位醫師進行口頭論文報告外，也參與各項學術活動，並於回國後撰寫心得，將學習心得應用至院內腦中風「照護流程改善」及「研究項目」

二、過程

10 月 25 日搭早上 9:00 班機前往新加坡，並於當天下午提早辦理報到，準備隔日 8:00 準時上課。2022 年世界中風大會於 10 月 26 日在新加坡開幕。共有來自 104 個國家/地區的 4200 多名代表參加，其中大約一半親自參加，另一半參加虛擬會議。世界衛生組織總幹事譚德塞(Tedros Adhanom Ghebreyesus)在開幕會中致詞。除了白天的課程，每日下午 5:15 於 406 大會堂進行 plenary session，會中除了頒發重要貢獻獎項，也會進行 Late breaking trials，展示了最新的研究結果，分述如下：

(一) 重要貢獻獎項

1. WSO Presidential Award

得獎者為中國的王雍軍教授，他的 plenary speech 題目為“CHANCE to reduce residual recurrent risk of ischemic cerebrovascular events”，他評論了使用 aspirin 和 clopidogrel 雙重抗血小板治療的 CHANCE 試驗使 aspirin 單抗藥物治療的殘餘復發腦中風風險由 11.7%降至 8.2%。而 CHANCE-2 試驗著眼於以 CYP2C19 polymorphism loss of function alleles 基因型的雙抗血小板治療，將腦中風風險降低至 6.0%。而即將到來的是 CHANCE-3，研究對象為急性缺血性中風/TIA 且合併 hs-CRP 上昇的高風險病人，以秋水仙鹼(colchicine)治療，是否可以降低 90 天內的中風風險。

2. WSO Leadership Award

Michael Brainin 教授獲得該獎項，他演講中強調了“改善中風和心血管疾病預防的迫切需要。如果能夠對相關的心血管危險因素進行管控，就可以預防更多的中風。減少中風的危險因子是很有重要的，可以進一步減少全世界未來的中風負擔。另外結合社區、數位健康方案和使用複方藥是腦中風一級預防的重要方法。這些工具可以影響和預防中風和癱瘓症。

(二)Late breaking trials

1. TREASURE 試驗：急性中風期使用再生細胞治療，結果顯示在 Multistem 治療和安慰劑之間，主要和次要試驗預後並不顯著。在一項事後分析中，以整體腦中風功能恢復結果顯示，1 年後獨立生活比率在治療組中為 27%，而對照組為 15%，證據顯示幹細胞治

療可能是腦中風治療的方法之一。

2. EAST-AFNET 4: 有腦中風病史及心房顫動(AF)的病人於發病 12 個月內進行早期節律控制治療,可降低復發性腦中風風險(3.7 primary outcome events/100 person-years),而常規治療組發生率為 7.4 events/100person-years,HR 為 0.52 (95 % CI 0.29 - 0.93) 在 EAST-AFNET 4 試驗顯示早期介入節律控制治療對病人有幫助。

3. 兩項 XIa 抗凝血因子抑制劑試驗(AXIOMATIC-SSP 和 PACIFIC-STROKE)顯示,XIa 因子抑制劑能為中風病人減少復發性血管事件。其中 AXIOMATIC-SSP 和 PACIFIC-Stroke 是 2b 期 RCT,分別針對 milvexian 和 asundexian 口服小分子抑製劑,進行不同劑量的安全性及療效評估,急性非心因性之輕微缺血性腦中風且接受標準抗血小板治療的病人中,於 48 小時內 add-on XIa 因子抑制劑,並持續 3-6 個月。結果顯示,在 3-6 個月時,FXIa 抑製劑對 composite endpoints(臨床症狀性缺血性腦中風及 MRI 發現的隱匿性腦中風(cryptogenic stroke))的療效沒有顯著的劑量差異,並且較大劑量不會顯著增加出血併發症。然而,事後分析發現,與安慰劑相比,milvexian 劑量在 25- 100 mg bid 及 asundexian 劑量在每天 50 mg,症狀性缺血性腦中風和 TIA 的發生率降低了約三分之一。這些結果顯示,抗凝血因子 XIa 可以在不影響止血功能的情況下減少血栓性臨床缺血事件,但有需要進一步大型臨床試驗驗證該假設。

4. 墨爾本大學的 Bruce Campbell 教授回顧了 Tenecteplase trials 的相關試驗,(1) AcT 試驗的次分析中,在取栓前的病人如接受 Tenecteplase,與 alteplase 相較,具有相同的良好功能預後和腦部再灌注率。(2) EXTEND-IA TNK 及澳洲登錄研究的統合分析,從溶栓到腦血管造影長達 4 小時的時間範圍內,與 alteplase 相比,使用 Tenecteplase 的病人在取栓手術前就成功再灌注的比例顯著增加,且與取栓後才實現再灌注的病人相比,取栓前實現再灌注的病人功能結果有所改善。在時間方面,兩項研究之間從溶栓給藥到血管造影的時間差異被認為可能是導致結果差異的原因,因為 AcT 試驗的病人幾乎都是在 comprehensive stroke center 治療,這些醫院有快速的腦中風流程(stroke flow),而澳洲登錄研究則包括在醫院之間轉送的病人,因此能在取栓手術前就成功再灌注在這些院際轉送的病人顯得格外重要。5. MR CLEAN-LATE trial 研究了動脈取栓(EVT)在症狀發作後 6-24 小時的情況下對前循環的急性缺血性腦中風的療效和安全性,發現對於有側枝循環(collateral flow)的病人,得到良好的功能預後的機會提高 1.7 倍。荷蘭 Wim van Zwam 教授進一步表示:“MR CLEAN-LATE 對超過 6 小時時間窗的 EVT 治療病人僅以側枝循環存在與否來選擇病人,並顯示出顯著的好處,這結果將可應在目前無法進行 CT 灌注(CTP)的中風中心,擴大到以 CTP 為標準 之外的適應症。

6. ENCHANTED: 在最新的試驗報告中,作為一項多中心前瞻性 RCT 的控制高血壓和動脈取栓手術的腦中風研究顯示,在接受機械取栓術的病人中,相較於對照組(目標 140 -180 毫米汞柱),強化血壓控制(SBP < 120mmHg)會導致不良反應,功能預後不良(common OR 1.37 (97% CI 1.07-1.76))及神經學症狀惡化(common OR 1.53 (95% CI 1.18-1.97)),澳洲 Craig Anderson 教授認為,將收縮壓控制在低於 120 毫米汞柱的目標對動脈取栓病人是有害的,但最佳控制目標則尚未確定。

7. Dual Thrombolytic Therapy with Mutant Pro-Urokinase and Small Bolus Alteplase for Ischemic Stroke (DUMAS) trial: 雙重溶栓治療(DUMAS)試驗發現,雙重溶栓治療的 ICH 發生率相對較低(單獨使用 alteplase 14% vs 13% m-proUK)。

(三)其他研究

1. 整合 6 項比較直接動脈取栓手術與橋接靜脈溶栓的 RCT 的統合分析發現，直接動脈取栓手術並非不劣於橋接靜脈溶栓，動脈取栓手術前橋接靜脈溶栓情況下，有更高的成功再灌注機會，但也有更高的顱內出血機會。
2. Embotrap 是前瞻性多中心登錄研究，其中 46.8% 的病人有良好的臨床預後。該研究對血栓成分進行分析，發現 RBC 百分比和血小板含量可用來預測臨床預後及是否成功血管再灌通的預測因子。
3. 英國的研究團隊報告腦部小血管病變相關研究，在超過 450,000 名 UK Biobank 研究中，其中因為基因變異所導致的小血管病變中，發病年紀較散發型中風更為年輕，NOTCH3、HTRA1 和 COL4A1/2 的致病變異在普通人群中比預期的更常見，且這些變異與中風和癱瘓有關。有趣的是，心血管風險負擔會影響這些變異的外顯率(penetrance)。

(四)口頭論文報告

報告人員	口頭論文主題	
陳柏霖主任	Risk factors and outcomes of patients with acute mild ischemic stroke not prescribed dual antiplatelets	

三、心得

此次參與世界腦中風大會，獲得腦中風的專業知識及最新進展，其中(1)有關 XIa 抗凝血因子抑制劑試驗 (AXIOMATIC-SSP 和 PACIFIC-STROKE) 顯示了新類型藥物對非心房顫動的粥狀動脈性腦中風的安全性及療效，可能是抗血小板藥物之外一個劃時代的新藥，目前腦中風中心正積極爭取參與第三期臨床試驗 OCEANIC-STROKE。(2)另外基因變異所導致的小血管病變中，最常見的是 NOTCH3、HTRA1 和 COL4A1/2 的致病變異，其中 NOTCH3 mutation 就是在台灣較為熟知的 CADASIL，台北榮總李宜中教授曾於 2018 年報告 HTRA1 在台灣腦部小血管病變族群盛行率為 2.1%，而 COL4A1/2 在台灣目前沒有相關研究與報導，我們可以從本院的精準醫療資料庫提出相關研究，探討小血管病變的基因型盛行率以及腦部影像的相關性。

四、建議

1. 積極參與國際臨床試驗及跨國登錄研究：

- (1) 爭取參與 XIa 抗凝血因子抑制劑試驗第三期臨床試驗 OCEANIC-STROKE；
- (2) 持續參與全國動脈取栓登錄研究及跨國腦中風登錄研究。

2. 進行精準醫療相關研究：

- (1) 提案「CYP2C19 多型性喪失功能等位基因與與共病症之交互作用對於症狀性粥狀硬化心血管疾病發生率的影響」；
- (2) 提案「腦部小血管病變的 NOTCH3、HTRA1 和 COL4A1/2 的致病變異基因型盛行率以及腦部影像的相關性探討」

五、 附錄

