

國內國際會議報告（類別：國際會議）

第9屆歐洲腦中風會議 (ESOC 2023)

服務機關：臺中榮民總醫院/神經醫學中心/神經內科

姓名職稱：陳柏霖 科主任

國家/地區：德國/慕尼黑

出國期間：2023年05月21日至28日

報告日期：2023年06月22日

摘 要

2023 年歐洲腦中風年會於 05 月 24 日在德國慕尼黑開幕。共有來自 52 個國家參加。本院由黃金安主任、陳柏霖主任及王其聖醫師代表參加並發表壁報論文。會中展示了最新的研究結果，late breaking trials 包括 RESIST、TIMELESS、PRECIOUS、ELAN trial、ARCADIA、SECRET、LACI-2 及 SANO。動脈取栓則仍是此次會議的重點，另也有新觀念進展，包括頸動脈病變(Carotid arteriopathy)、Neurointervention - Imaging and Reperfusion、Controversies of Basilar Artery Occlusion、急性腦出血降低血壓試驗 (INTERACT3)、急性高風險患者的強化 statin 藥物和抗血小板治療 (INSPIRES)，以及各國壁報論文，大會內容相當豐富。此次參與歐洲中風年會，獲得腦中風的專業知識及最新進展，也體會了各國學者對知識及真理的追求。

關鍵字：腦中風、動脈取栓

目 次

一、 目的	1
二、 過程	1
三、 心得	5
四、 建議事項	5
五、 附錄	6

一、目的

歐洲腦中風大會(ESOC)是世界性腦血管疾病研究進展論壇，內容包含有豐富且高質量研究計畫及結果，包括重大臨床試驗、最新研討會內容、腦中風繼續教育課程、最新研究的學術交流以及腦中風議題。第九屆 ESOC 於 2023 年 05 月 24 日至 26 日於德國慕尼黑舉行，會中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壁報論文報告外，也參與各項學術活動，並於回國後撰寫心得，將學習心得應用至院內腦中風「照護流程改善」及「研究項目」

二、過程

5 月 21 日搭晚上 11:00 班機前往慕尼黑，於 5 月 22 日清晨抵達慕尼黑機場，趁著開會前的空檔到瑪麗安廣場的市政大樓參觀，並參訪教堂以及慕尼黑美術館。慕尼黑美術館展示的各個年代的美術畫作，令人驚豔的是也包含了梵谷的畫作，能親眼目睹梵谷的真跡，令人感覺到震撼。5 月 23 日下午提早找慕尼黑國際會議中心辦理報到，準備隔日 8:00 準時上課。2023 年 ESOC 關了共有來自 52 個國家/地區的 1511 多名報告者參加，這一次都是現場會議參與，沒有虛擬會議。除了一大早 8 點的課程，每日早上 10 點於 Room 14 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

ESOC 在大會中頒發了 2 個獎項：2023 年 ESO 主席獎及 ESO 科學卓越獎

1. ESO 主席獎：Philip Bath 教授（英國諾丁漢大學）

Philip Bath 教授是諾丁漢大學中風學術及中風試驗中心主任，他曾經獲得了多個獎項，包括 2021 年世界腦中風學會主席獎。他發表了 500 多篇論文，其中有多篇發表在柳葉刀雜誌(LANCET)，包括 TAIST(2001 年)、ENOS(2015 年)、TARDIS(2018 年)和 RIGHT-2(2019 年)，並在近期領導正在進行的 PhEAST - 中風吞嚥困難試驗。

2. ESO 科學卓越獎：Jonathan Coutinho 教授

Jonathan Coutinho 博士（荷蘭阿姆斯特丹 UMC）——2023 年歐洲南方天文台科學卓越獎

Jonathan Coutinho 教授是荷蘭阿姆斯特丹大學醫學中心的中風神經學家。主要的成就是結合臨床工作與學術研究，主要研究方向為急性缺血性腦中風及腦靜脈血栓形成。他領導了多個國際腦靜脈血栓形成研究，並撰寫 200 多篇醫學期刊論文。他目前的研究項目包括：Mind-the-Heart 研究、DOAC-CVT 試驗、ELECTRA-STROKE 和 AI-STROKE 試驗。他還擔任 MR CLEAN NO-IV 試驗以及 MR CLEAN MED 和 MR CLEAN LATE 指導成員。

(二) Late breaking trials

會議第一天 5 月 24 日 Plenary session 報告多個大型臨床試驗的結果，包括：RESIST (Remote Ischemic Conditioning in Patients with Acute Stroke)，TIMELESS (Efficacy and safety of tenecteplase in patients with late-window acute ischaemic stroke and evidence of salvageable tissue)，PRECIOUS (Prevention of

- Complications to Improve Outcome in Elderly Patients with Acute Stroke), ELAN trial (Early Versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-ischaemic Stroke Patients with Atrial fibrillation), ARCADIA (Atrial cardiopathy and antithrombotic drugs in prevention after cryptogenic stroke), SECRET (Study of Rivaroxaban in Cerebral Venous Thrombosis)、LACI-2 (LACunar Intervention Trial-2)及 SANO (Structured Ambulatory Post-stroke Care Program)
1. 首先是 RESIST 試驗, 評估丹麥 1500 名腦中風患者隨機進行了院前(救護車)和院內遠端缺血治療對預後的影響。試驗結果是中性的, 遠端缺血條件與修改後的功能量表(mRS)無關。雖然安全性預後沒有統計差異, 但次族群分析沒有顯示出明顯的好處。
 2. 接下來是 TIMELESS 試驗, 測試靜脈注射 tecteplase (0.25mg/kg) 對缺血腦中風病人預後的影響, 收案病人必須有 penumbra (可挽救的腦組織) 和大血管阻塞。Gregory Albers 教授表示, 在 458 名隨機患者中, tecteplase 與 mRS 量表的功能結果(mRS 0-2)無關。這可能是因為大多數患者都接受了機械血栓切除術(EVT), 且 recanalization rate(再通率)優異, 並且在給藥 tecteplase 和 EVT 之間的時間差異很短, 因此看不出 tecteplase 的效果。
 3. Jeroen de Jonge 教授報告預防高齡中風患者併發症的 PRECIOUS 試驗。PRECIOUS 試驗評估了在中度嚴重至重度急性中風的老年患者中, 預防性使用止吐藥、抗生素是否可以預防吸入性肺炎、感染或發燒, 並降低死亡風險和改善功能, 或是等到這些併發症出現後才開始治療。但由於缺乏資金, 在對 1493 名患者進行隨機分派後, 這項大型試驗提前停止了。結果顯示預防性治療也沒有效果。因此本院應該仍落實呼吸及吞嚥照護。
 4. Urs Fischer 教授則報告大家引頸期盼的 ELAN 試驗, 它評估在患有心房顫動的急性缺血性中風患者更早開始口服抗凝的安全性和有效性。可惜結果顯示於中大型嚴重度腦中風身上提早使用抗凝血劑, 無法減少腦中風復發, 事實上, 雖然沒有統計差異, 早期治療組發生的反覆事件數量較少, 早期治療沒有安全問題。鑑於此結果, 如果使用腦影像的梗塞大小來選擇是否提早使用抗凝血劑並排除相關的出血性併發症, 可能會更好, 並且不太可能造成出血性併發症。目前我們正分析本院提早使用抗抗凝血劑對於腦中風的影響。
 5. 美國紐約 Hooman Kamel 教授報告 ARCADIA 試驗結果, 本試驗探討 apixaban 在預防不明原因缺血性中風(ESUS)和心房病變(atrial myopathy)患者於預防反覆中風是否優於阿斯匹靈。心房心臟病變主要是根據心電圖和血液 NTproBNP 來定義。在對 1000 名患者進行隨機試驗後, 安全委員會建議停止試驗, 因為試驗中期分析顯示 apixaban 沒有療效。因此, atrial myopathy 的概念定義需要修正, 不明原因缺血性中風(ESUS)需要其他治療策略。
 6. 加拿大 Thalia Field 教授介紹了 SECRET 試驗的結果。SECRET 試驗是一項 phase II open-label、隨機研究, 評估 rivaroxaban 對腦靜脈血栓形成相較於 warfarin 或 low molecular heparin 治療的安全性和效果。SECRET 試驗顯示 rivaroxaban 的安全性。然而, 美中不足的是, warfarin 或 low molecular heparin 治療的療效較好。因此, 需要進行一項大型 III 期研究, 以評估 DOAC 與 warfarin 或 low molecular heparin 治療對腦靜脈血栓形治療成效。
 7. 英國 Joanna Wardlaw 教授報告 LACI-2 試驗的結果。這項 phase II 試驗是一項隨機試驗, 在 400 名 lacunar infarction 患者中測試了 cilostazol、Isosorbide dinitrate, 或 placebo。這項試驗還納入了認知測試。該試驗證明了 cilostazol 以及 isosorbide dinitrat 減少了心血管事件和減緩認知功能的退化。該團隊將會進行 LACI-3 來證實這兩個藥物是否可以治療 lacunar infarction。
 8. 德國 Christopher Schwarzbach 教授報告 SANO 試驗的結果——這是一項 cluster

randomized 試驗，目的在加強中風患者的臨床護理。與 INSPIRE-TMS 試驗非常相似，包括血壓、血脂、營養和運動的複雜干預措施是否可以減少心血管風險因子，並且減少心血管疾病的再發生率，可惜減少心血管風險因子並沒有轉化為減少心血管疾病的再發生率，這可能需要更長期的研究。

(三)其他研究

1. 頸動脈病變(Carotid arteriopathy)的最新見解由 Maarten Uytten-Boogaart 和 Petra Ijas 教授主持

- (1) 首先挑戰的概念是如何確定頸動脈是可能有致病性的。Anna Kopczak) 從動脈粥樣硬化斑塊分析複雜性斑塊的主要原因是 ruptured cap、血栓形成和斑塊內出血，其中斑塊內出血是造成複雜性斑塊最常見的原因，約佔總病例的 75%。鹿特丹的大數據研究證實複雜性斑塊可能會使同側半球性中風風險增加兩倍以上。European Society of Vascular Surgery 的新指引進行了修改：在症狀復發和最佳藥物治療失敗的情況下，可以考慮頸動脈支架術或動脈內膜切除術。
- (2) Frank Erik de Leeuw 教授主講關於年輕成人中風的原因和頸動脈病變的識別。頸動脈病變可定義為影響血管壁的任何病症，進一步導致血管狹窄、阻塞或擴張。原因包括典型的血管危險因素，如高血壓、頸部或頭部外傷、放射治療、血管活性(vasoactive)藥物及感染(如腦膜炎)、不明原因的發燒或病毒感染。頸動脈病變可能佔年輕人缺血性中風的 40-50%，大約 35% 為顱外病變，15% 為顱內病變。而其中三分之一的頸動脈病變是非粥樣硬化性的(例如 dissection)。其他例如纖維肌性發育不良和頸動脈網(Carotid web)，或遺傳罕見疾病也需要更全面的評估。

2. Neurointervention - Imaging and Reperfusion

- (1) Amrou Saraj 教授就 SELECT2 影像學分析影像特徵及次分析，根據 CT/MR 灌注影像，證明即使在大梗塞核心(large infarct core)患者中，EVT 也可以改善長期功能。因此 Saraj 教授認為缺血核心可以預測預後，而不能反應治療是否改善，EVT 也與減少梗塞生長(infarct growth)相關。
- (2) 來自巴塞隆那的 Jorge Pagola 博士報告關於顱內血栓組成和相早期再阻塞可能性的研究結果。研究結果顯示，即使在成功的血栓移除後，血栓中富含 B 淋巴細胞是早期再阻塞的獨立預測因子，因此血栓發炎可能是減少早期再阻塞的潛在治療目標。
- (3) Thanh N. Nguyen 教授報告超過 24 小時大血管阻塞性腦中風患者的 EVT 療效。結果顯示良好的 ASPECTS 和側枝循環可以作為存活大腦和減緩梗塞進展的指標，並具有良好的 90 天後功能結果。而且，與灌注-成像不匹配(perfusion-imaging mismatch)相比，臨床-ASPECT 不匹配(clinical-ASPECT mismatch)是一種簡單且更具包容性的方法。

3. ATTENTION to the BEST and BASIC Controversies of Basilar Artery Occlusion

- (1) 本次會議的第一場講座是由 Patrik Michel (瑞士) 主講"ATTENTION"，他介紹了基底動脈阻塞(BAO) 中風和前大血管閉塞(LVO) 之間的主要區別和相似之處。BAO 腦中風的發生率低於前循環 LVO，其嚴重程度呈“雙峰分佈”。大約 50% 的 BAO 中風有預兆。輕微後循環腦中風顯著的神經學障礙是小腦/前庭、動眼腦幹癱瘓、意識不清、及失憶症。
- (2) 第二場講座是 Volker Puetz (德國) 報告統合分析結果。包括多項隨機對照試驗(RCT) (BAOCHE、ATTENTION、BASICS 和 BEST)，其結果支持 EVT 優於最佳藥物治療(BMM)。EVT 的影像學選擇標準是 BAO 和 pc-ASPECTS ≥ 6 ，pons- midbrain index ≤ 2 。如果

pc-ASPECTS <6，則 EVT 對 BAO 的療效尚不清楚。關於首選成像方式，他認為 noncontrast CT 或 CTA source images (CTA-SI) 就足以選擇有適應症的患者。良好的側枝循環且 pc-ASPECTS (>8) 時，可以考慮在超過 24 小時的 BAO 病人進行 EVT。至於靜脈溶栓 (IVT) 對 BASILAR 動脈阻塞的作用，統合分析顯示 IVT 在 BASICS 中對中度症狀患者的療效較好。ATTENTION 和 BAOCH 試驗顯示在症狀非常嚴重的 BAO 患者中，EVT 優於抗血栓藥物。但是目前沒有證據顯示 EVT 優於 IVT。進一步分析結果顯示 EVT 對 BAO 和 NIHSS <10 的患者可能有害。EVT 在 BAO、NIHSS ≥10 且未接受 IVT 治療的患者症狀出現後 <24 小時內非常有效。對於 BAO 和 NIHSS ≥10 的患者如已接受 IVT 治療，EVT 可能在症狀出現後 <4.5 小時內有效。目前正在進行的臨床試驗 POST-ETERNAL 將會測試症狀出現後 4.5-24 小時內在 EVT 加上 IVT 的療效。

4. INTensive care bundle 急性腦出血降低血壓試驗 (INTERACT3)

- (1) 共有來自 121 家醫院的 7036 名患者參加。其中，3221 名患者被分配到 “care-bundle” 組，而 3,815 名患者被分配到 “usual care-bundle” 組。Care Bundle protocols - early intensive BP lowering (SBP <140mmHg)，結果 care-bundle 組顯示功能結果不良的可能性顯著降低 (cOR 86)，而且嚴重不良事件少於 usual care-bundle 組 (16% vs 20%; p=0.01)。結論：實施強化血壓控制的 care-bundle 可使患者的生活功能改善。

5. 儘管房顫患者已抗凝，但是仍然發生腦中風：其他中風 competing mechanisms

- (1) Rahul Herlekar 教授針對有心房顫動且發生新腦中風患者進行研究，個案被分為未接受過 OAC 治療的患者和接受過 OAC 治療的患者，其中 33% 的患者在發生中風時有接受抗凝治療。competing mechanisms 包括小血管疾病、大血管動脈粥樣硬化、其他心源性栓塞等機制。600 名患者中，接受 OAC 治療的患者年齡較大，有更多中風史。其中近 20% 患有大血管疾病，9% 患有小血管疾病，與未使用 OAC 的組別相比，中風發病率是兩倍。而小血管疾病則不顯著。針對這些患者需要採取不同的腦中風預防策略。

6. 急性高風險患者的強化 statin 藥物和抗血小板治療 (INSPIRES)

- (1) 輕度腦中風患者是否在 72 小時內立即開始強化雙抗血小板和 statin 藥物治療能有效降低復發性和進行性中風的風險？INSPIRES 是一項隨機、雙盲、安慰劑對照和 2 × 2 試驗，共有 6100 名急性輕度缺血性腦中風或高風險 TIA 患者，在症狀出現後 72 小時內，分別使用雙抗血小板藥物 21 天或使用單一阿司匹靈，以及立即使用 statin 或延遲 3 天再使用 statin。結果 90 天內發生新中風的比例雙抗血小板組為 7.3%，單一阿司匹靈組為 9.2% (p=0.007) 和立即和延遲 statin 藥物組分別為 8.1% 和 8.5% (不顯著)。但是，延遲 statin 藥物組有較多的不良功能預後 (9.8% vs 11.4%, p=0.04)。中度至重度出血在各組間沒有差異。有關雙抗血小板藥物使用於 24-72 小時內的輕度腦中風效果與我們的壁報論文結論相似，我們曾投稿至 European Stroke Journal，可惜因是單一中心而退稿，目前已改投至臺灣醫誌 major revision 中。

7. 壁報論文-愛爾蘭

- (1) 愛爾蘭 Sarah Gorey 等人利用炎症生物標誌物來預測頸動脈粥樣硬化患者發生復發性同側缺血性中風的風險。他們假設 hs-CRP 和 IL-6 血液濃度升高時與有同側頸

內動脈狹窄的腦中風/TIA 患者的復發性同側缺血性中風有關。共有 267 名患者，平均追蹤 4 年，hs-CRP 和 IL-6 血液濃度同時升高可以預測復發性缺血性中風，而單獨 IL-6 升高則沒有預測效果。值得注意的是，具有高炎症生物標誌物血液濃度 (hsCRP ≥ 2 mg/l 和 IL-6 ≥ 7 pg/ml) 的患者腦中風復發率為 11%。其中 50% 患者的頸動脈狹窄 $\geq 70\%$ 。這個發現可以指引未來篩選出高風險的個案，並且為患者量身定制治療決策，包括抗血栓藥物以及抗炎藥物。

(四)壁報論文報告

1. 壁報論文主題: Associations between dual antiplatelet and favorable outcomes in acute minor ischemic stroke patients with an onset to door time within or beyond 24 hours
2. 報告人員: 陳柏霖主任
3. 說明: 目前的臨床指引針對已超過 24 小時以上的輕度腦中風並沒有強烈建議使用雙抗血小板藥物，這次投稿的論文是利用本院的中風資料庫分析，發現即使發病時間超過 24 小時，雙抗血小板藥物對於輕度腦中風的病人仍可改善 90 天的功能預後。目前論文已經投稿臺灣醫誌，正 major revision 中。

三、心得

- (一)缺血性腦中風合併心房顫動的病人常令人苦思何時可以早一點用上抗凝血劑，雖然早已有 1、3、6、12 的建議，但畢竟只是專家意見，因此在此次的歐洲腦中風年會中，最令我期待的就是 ELAN 試驗的結果，雖然結果顯示提早於 48 小時內使用抗凝血劑仍然無法減少腦中風復發，但也解答了令人擔心的安全問題，腦出血的風險僅有 0.2%，因此早一點使用抗凝血劑其實是安全的。我們計劃分析這幾年來本院的腦中風登錄資料庫，比較 early 及 late NOAC use 在療效及安全性上的差別。
- (二)另外一個令人期待的試驗 ARCADIA，結果則教人失望，apixaban 並無法在 ESUS 的病人有效預防腦中風復發。但這也同時暗示了我們 ESUS 的病人背後中風的原因其實千變萬化。未來我們需要聚焦在特殊的 atrial myopathy 族群，例如抗凝血劑使用於同時合併有發炎性 biomarkers 的 atrial myopathy 病人是否會更加有效？
- (三)這一次我也發現 EVT 的應用目前正朝向簡化篩選病人的方向前進，例如利用簡單的電腦斷層、臨床嚴重度的分級以及發病的時間點來選擇適當的病人，試圖減少對貴重儀器的依賴，使 EVT 能夠更普及化。這也是我們未來可以思考的方向：簡化流程，縮短時間，擴大 EVT 的適應症。
- (四)另外這次的許多報告都將焦點聚焦在殘存風險(residual risk)或是 competing risk (mechanisms)，我想這是一體兩面的事情，如何利用 biomarker 結今年會中所提到的發炎物質來探討病人發生中風的機轉以及未來再發生中風的風險，為病人量身制訂預防策略是很重要的。
- (五)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，目前腦中風中心參與第三期臨床試驗 OCEANIC-STROKE。

四、建議事項

- (一)此次參與歐洲中風年會，獲得腦中風的專業知識及最新進展，體會了各國學者對知識及

真理的追求。此次也利用會議前後的時間空檔，參觀慕尼黑的文化古蹟，包括美術館、教堂以及王宮，除了領略德國人的文化之美及和善的教養，也親眼目睹畫家梵谷的畫作及各個時代進程的宗教畫作，這是一場知性與感性的盛宴。

(二)建議事項:

1. 中風後殘餘風險

- (1) 臨床: 腦中風病人常規加測 biomarker, 如 hs-CRP, NT-proBNP, d-Dimer
 - (2) 研究: 針對發炎性 biomarkers, 如 IL-6, IL-1 β 及 ECG 測量 terminal force of the P wave during sinus rhythm in lead V1 (PTFV1), 提出院內外研究計畫。
 - (3) 團隊合作: 加強腦心團隊(Brain-Heart Team)合作, 例如與成人心臟醫學中心加強心房顫動的臨床合作及 ESUS 原因探討, 深化隱源性腦中風(cryptogenic stroke)的診斷流程, 並與小兒心臟科持續 PFO 合作臨床照護及論文。
- ### 2. 登錄研究: 持續本院的腦中風資料庫挖掘研究題材: 雙抗血小板藥物於發病後 24 小時到院病人的療效及安全性、心房顫動合併急性缺血性腦中風病人早期與延遲使用抗凝血劑的療效與安全性探討。
- ### 3. 參與國際臨床試驗: 參與 XIa 抗凝血因子抑制劑試驗第三期臨床試驗 OCEANIC-STROKE, 並擬邀請試驗主持人 Prof. Ashkan Shoamanesh 於本院院慶研討會中演講。
- ### 4. 精準醫療研究: 應用 TPMI 資料庫進行「CYP2C19 多型性喪失功能等位基因與與共病症之交互作用對於症狀性粥狀硬化心血管疾病發生率的影響」研究。

五、 附錄

三位醫師合影留念	主會場場景
	