

The logo of the Taiwan Stroke Society is a circular emblem. It features a stylized human head profile in the center, with a red and orange swirl inside representing a brain or a stroke. The text "台灣腦中風學會" is written in Chinese characters around the top inner edge of the circle, and "Taiwan Stroke Society" is written in English around the bottom inner edge. The year "1995" is positioned at the bottom center of the circle.

靜脈血栓溶解劑治療急性
缺血性腦中風指引 2013

台灣腦中風學會

2013年9月12日

為凝聚治療共識，並傳承臨床經驗，台灣腦中風學會於 2002 年開始推動制定「腦中風治療與處理共識」。希望能夠綜合現代現有的證據醫學，集眾專家之力，分工合作搜尋及閱讀所有相關文獻報告，參考先進國家及學術團體已出版的臨床指引，並集結本土之臨床經驗，將其做系統性的整理，從而歸納出符合台灣地區實際可行的臨床建議及治療方式，以提升台灣腦中風治療品質。

缺血性腦中風是目前台灣地區最常見的腦中風型態，使用靜脈內注射血栓溶解劑改變了治療急性中風的方式，然而，由於 rt-PA 藥物若使用不當，可能會增加出血的風險，因此台灣腦中風學會於 2008 年訂定此藥物之使用指引。近年來有許多新的研究發表，有鑑於此，成立小組來討論與撰寫更新版本之指引，希望提供各界更新的指引作為臨床使用參考。首先於 2012 年 9 月 29 日召開小組會議，由陳俊榮醫師主持討論修改方向及內容，確定各項議題與負責醫師，由陳志弘醫師整理撰寫。於同年 10 月 14 日及 11 月 11 日召集小組會議，針對共識文本內容進行討論，爾後，台灣腦中風學會於各地舉辦研討會，收集各界意見。今修正之文稿經由電子郵件送小組會議成員審閱，趕於年會之際，將定稿放上學會網站，提供臨床醫師作為治療參考。本指引從組成發展團隊到編纂完成，過程與先前學會制定其他指引一樣，以實證醫學為基礎，並遵循標準化流程，其方法學、指引範圍、相關聲明亦與已制定之指引一致，請參閱「台灣腦中風防治指引 2008」導言及方法學。本指引此次修訂主要探討中風發病 3 至 4.5 小時內以及年齡大於 80 歲之患者是否適合接受治療的議題，其餘項目將陸續更新。

在此感謝參與研擬「靜脈血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風指引」更新的所有專家群，在繁忙的臨床與研究工作之餘，為此治療共識奉獻心力。

胡漢華

「腦中風治療與處理共識」召集人

台灣腦中風學會

靜脈血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風指引 2013

rt-PA 使用指引撰寫小組

總召集人：胡漢華（台北榮民總醫院）

小組主席：陳俊榮（彰化基督教醫院雲林分院）

主筆：陳志弘（成大醫院）

組員：李宗海、宋碧姍、林瑞泰、林慧娟、胡漢華、陳志弘、陳俊榮、陳偉熹、陳龍、連立明、張谷州、傅維仁、趙雅琴、葉守正、劉崇祥、劉嘉為、鄧木火、鄭建興、謝函潔、謝鎮陽（依姓名筆劃排序）

前言：

缺血性腦中風是目前台灣最常見的腦中風型態，此源於腦部血管阻塞，最常見之原因包括於心臟中產生的栓子、或頭頸部或腦部的血管硬化造成阻塞。腦組織在急性缺血情形之下，很快即受破壞而死亡，由於缺乏有效治療方法，早期只能著重於預防腦中風再發生；直至血栓溶解藥品(例如 recombinant tissue-type plasminogen activator; rt-PA)被成功開發，且經過美國國家神經及中風疾病研究院（NINDS）臨床試驗發現[1] (A, Level 1+)，在急性缺血性腦中風發生3小時內，在沒有禁忌情況之下予以靜脈注射血栓溶解劑rt-PA，可有效提升腦中風神經功能之恢復率。雖然接受rt-PA治療之病患發生腦出血的比例稍多，但死亡率並無明顯增加。此研究結果大幅度改變這些年來急性缺血性腦中風的治療方式，然而由於此治療伴隨著腦出血增加的風險，許多國家也根據相關的研究訂定指引(包含符合條件和排除條件)。此藥物於1996年和2002年被美國食品暨藥物管理局和歐盟正式核准上市，使用於發生於3小時內的缺血性腦中風患者，我國亦於2002年核准使用，台灣腦中風學會也於2008年訂定此藥物之使用規範。然而近年來有許多關於rt-PA之研究發表，包含探討腦中風發生3至4.5小時內以及年齡大於80歲之病患是否適合接受治療，歐盟之治療指引已經隨之修正。基於醫療人權和社會倫理，台灣腦中風學會召集專家群，一同研討與撰寫更新版本之指引，作為臨床應用上的參考。

台灣腦中風學會對發生 3.0-4.5 小時急性缺血性腦中風靜脈注射 rt-PA 治療之證據說明與建議

自從二個對於 rt-PA 使用於中風發生 3.0-4.5 小時的臨床試驗於 2008 年發表後 (ECASS-III[2], SITS-ISTR[3])，歐洲(ESO)及美國(AHA/ASA)腦中風學會於 2009 年即針對此點修訂急性腦中風的治療準則[4,5]，2012 年日本腦中風學會亦修訂日本 rt-PA 靜脈注射治療指引[6]，同年，歐盟及英國的藥物管理局通過 rt-PA 仿單中有關治療中風時間可延長至 4.5 小時；而美國食品藥物管理局則尚未通過可延長治療時間。

ECASS-III 是目前唯一研究急性缺血性腦中風發生 3-4.5 小時內使用 rt-PA 效益的隨機雙盲臨床試驗[2]。此臨床試驗有歐盟 19 個國家及英國，合計 130 個醫學中心參與。rt-PA 的劑量及用法與 3 小時內使用者相同，須注意的地方為此試驗的排除項目包括 1.年齡大於 80 歲；2.NIHSS 大於 25 分或影像學上有證據顯示其中風影響範圍大於中大腦動脈 1/3 範圍者；3.有服用口服抗凝血劑者(不論其 INR 值)；4.併有糖尿病及陳舊性中風者。主要有效性評估指標 (primary efficacy end point) 為治療 90 天後其 modified Rankin Scale score (mRS) 恢復至 0-1 分者，結果顯示 rt-PA 治療組比安慰劑組病患更容易恢復至 mRS 0-1 分(52.4% vs. 45.2%；OR= 1.42；95% CI= 1.02-1.76)，表示 rt-PA 治療有助於提升神經傷害之恢復。次要有效評估指標 (secondary efficacy end point) 為一個多層面之整體預後(global outcome)評估，定義為治療 90 天後的四種指標之綜合變化，包括 mRS score= 0-1 分，Barthel index (BI) score ≥ 95 ，NIHSS 0 or 1 分，和 GOS score= 1。其結果顯示 rt-PA 治療組之整體預後較安慰劑治療組為優(OR= 1.28；95% CI= 1.00-1.65，p=0.05)，主要是接受 rt-PA 治療者之 mRS score =0-1 分和 NIHSS= 0 or 1 分二項，明顯高於安慰劑治療者，表示 rt-PA 治療可以改善神經功能和生活獨立能力。至於所有顱內出血率及症狀性顱內出血率則 rt-PA 組明顯較高(依據 NINDS 定義：7.9% vs.3.5%；OR= 2.38；95% CI= 1.25-4.52，p=0.006)，而死亡率兩組則無明顯差別(7.7% vs.8.4%)[2]。

另一大型的觀察型研究 SITS-ISTR 乃是以歐盟國家為主的登錄研究，目的是探討缺血性腦中風病患在接受 rt-PA 治療後的安全性研究[3]，SITS-ISTR 分別於 2008 年及 2010 年先後發表了兩篇比較缺血性腦中風發生後在 3.0-4.5 小時間與 0-3 小時間接受治療之兩組病患間，於 3 個月後其安全性及有效性的差異[7,8]。根據 2008 年的研究結果顯示，於 3.0-4.5 小時接受治療組和 0-3 小時接受治療組，在安全性(症狀性腦出血及死亡率)及有效性(mRS 0-2 分)結果之差異性並不顯著[7]。之後 SITS-ISTR 於 2010 年發表了一個樣本數更大的研究結果：證實 3.0-4.5 小時靜脈注射 rt-PA 之安全性及有效性雖略低於 0-3 小時接受治療組，然而此登錄中 3.0-4.5 小時內施打的結果，若與之前先前其他 3 小時內施打之隨機雙盲的

研究結果相比，為相似或更好[8]；其結論為治療時間窗延長至 4.5 小時是可接受的，但施打時間仍是決定預後的重要因素，即愈早施打愈好，不可因時間窗放寬而有所延誤！另外以成本效益分析(cost-effective analysis)來看，在 4.5 小時內接受靜脈注射 rt-PA 治療可明顯降低成本支出 [9,10].

目前歐盟腦中風學會[4]及日本腦卒中學會[6]已經將靜脈注射 rt-PA 之治療時間放寬至急性缺血性腦中風發生 4.5 小時內施打；美國心臟學會與美國腦中風學會也建議符合條件的病患可延長於 3.0-4.5 小時使用 rt-PA 治療[5]。

建議：

急性缺血性腦中風的患者若符合靜脈注射 rtPA 治療規範，可於發生 3.0-4.5 小時內接受 rt-PA 治療(A, Level 1-)；其符合與排除條件大致和原先急性缺血性腦中風發生 3 小時內之治療規範相同，需特別注意的是，若急性缺血性腦中風發生 3.0-4.5 小時內且具有以下任一情況者，則不適宜施打 rt-PA：年齡大於 80 歲，使用口服抗凝血劑，起始 NIHSS 分數大於 25 分，影像學檢查顯示中風範圍超過中大腦動脈灌流區域 1/3 以上，或先前已同時有中風及糖尿病病史者。

在衛生主管機關尚未修正相關治療規定前，急性缺血性腦中風發生 3.0-4.5 小時內的病患若符合條件，須告知風險和效益，考慮家屬或病患之意願，可選擇性給予 rt-PA 治療。若決定接受治療，則須遵照 ECASS-III 的排除條件並取得家屬或病患之同意書後方可施打。

台灣腦中風學會對年齡超過 80 歲之急性缺血性腦中風患者靜脈注射 rt-PA 治療之證據說明與建議

對於高齡中風患者是否接受靜脈注射rt-PA治療，目前仍有爭議，原因之一在於過去研究發現，接受rt-PA治療的高齡(大於80歲)中風患者，其死亡率及預後比非高齡之中風患者差[9] (B, Level 2++)，且先前的rt-PA研究年齡超過80歲之患者個案數不多，因此各國家對於高齡患者的建議也不相同。

高齡中風患者，即使沒有接受rt-PA治療，其預後本來就比非高齡患者差，因此年齡超過80歲是否接受rt-PA治療，其證據必須是比較未接受rt-PA治療之同樣高齡患者。在NINDS隨機雙盲的研究中，共有44位中風患者年齡超過80歲，接受與沒有接受rt-PA治療者之預後沒有明顯的差異[10] (C, Level 1-)。成大醫院之觀察性研究發現，80歲以上的中風患者接受rt-PA治療(30人)與沒有rt-PA治療組(41人)，兩組在預後及症狀性腦出血都沒有明顯差異[11] (C, Level 2+)。

在IST-3隨機試驗之收案，rt-PA治療可使用到中風發生後6小時內，80歲以上之次族群分析發現，接受rt-PA治療比沒有rt-PA治療組的預後並未達到統計顯著差異[12] (B, Level 1+)。而在包含IST-3試驗在內共12個研究的統合分析，80歲以上患者接受rt-PA治療比安慰劑組雖然症狀性腦出血會明顯增加，但在3小時內接受rt-PA之治療組的預後較佳(effect per 1000 patients treated 96, OR= 1.68, 95% CI= 1.20-2.34)。另外，該統合分析也顯示，在3小時內給予rt-PA治療，高齡患者與非高齡患者的治療效果相當[13] (A, Level 1+)。

中風超過3小時之80歲以上患者的統合分析，3-6小時接受rt-PA之治療組的預後與安慰劑組相當[13] (A, Level 1+)。值得注意的是隨機雙盲試驗ECASS-III顯示3.0-4.5小時之rt-PA治療對於預後較佳，但此一研究收案並未包含80歲以上之患者[4] (A, Level 1+)。

在中風發生之後，高齡患者不論是否接受 rt-PA 治療，其預後皆比非高齡患者差，接受 rt-PA 治療所得到的好處也不如非高齡患者。但高齡中風患者的健康狀態差異很大，80 歲國人的平均餘命仍有 9.27 年[14]，在評估是否給予 rt-PA 治療時也必須考慮個人的健康狀態。

目前歐盟靜脈注射rt-PA之年齡上限仍建議為80歲[4]，但美國並無年齡上限之限制[5]。日本於2012年公布之rt-PA靜脈注射治療指引認為超過80歲之患者是否給予rt-PA治療需慎重考慮[6]。

建議

在衛生主管機關尚未修正相關治療規定前，年齡(>80歲)不須成為不予rt-PA治療的單一排除因素，還需整體考量其他的指標。考量指標包含到院治療時間(最好於3小時內給予治療)、患者的健康狀態、家屬或患者之意願強度、以及其他排除條件(如嚴重失智..等)。因此，年齡不應單獨成為排除rt-PA治療的指標，而應綜合其他指標做整體評估。

参考文献:

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et.al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-29.
3. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, *et.al.* Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9.
4. Should the time window for intravenous thrombolysis be extended?
http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Guideline_Update_Jan_2009.pdf
5. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009;40:2945-8.
6. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法指針改訂部会：rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法適正治療指針第二版（2012年10月）。<http://www.jsts.gr.jp/img/rt-PA02.pdf>
7. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, *et.al.* Thrombolysis with alteplase for acute 3-4.5h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372(9646):1303-9.
8. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, *et.al.* Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 2010;9:866-74.
9. Boudreau DM, Guzauskas G, Villa KF, *et al.* A model of cost-effectiveness of tissue plasminogen activator in patient subgroups 3 to 4.5 hours after onset of acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med.* 2013;61:46-55.
10. Tan Tanny SP, Busija L, *et al.* Cost-effectiveness of thrombolysis within 4.5 hours of acute ischemic stroke: experience from Australian stroke center. *Stroke.* 2013; 44:2269-74.
11. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, *et. al.* Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:712-7.
12. Longstreth WT Jr, Katz R, Tirschwell DL, *et. al.* Intravenous tissue plasminogen activator and stroke in the elderly. *Am J Emerg Med* 2010;28:359-63.

13. Sung PS, Chen CH, Hsieh HC, *et al.* Outcome of Acute Ischemic Stroke in Very Elderly Patients: Is Intravenous Thrombolysis Beneficial? *Eur Neurol* 2011;66:110-6.
14. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-63.
15. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, *et al.* Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364-72.
16. 100年我國簡易生命表. <http://www.moi.gov.tw/stat/life.aspx>

Appendix II: 簡寫註解

簡寫	正式名稱
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
BI	Barthel index
CI	confidence interval
ECASS-III	European Cooperative Acute Stroke Study III
ESO	European Stroke Organization
GOS	Glasgow outcome scale
IST	International Stroke Trial
mRS	modified Rankin scale
NIHSS	National Institutes of Health stroke scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OR	Odds ratio
rt-PA	Recombinant tissue plasminogen activator
sICH	symptomatic intracerebral hemorrhage
SITS-ISTR	Safe Implementation of Treatments in Stroke ; International Stroke Thrombolysis Registry

Appendix III: 證據等級認定與建議強度

證據等級

1++ 高品質的統合分析，系統性文獻回顧之隨機控制試驗，或該隨機控制試驗之設計誤差極低。

1+ 執行良好之統合分析，系統性文獻回顧之隨機對照試驗，或該隨機對照試驗之設計誤差極低。

1- 統合分析、系統性文獻回顧之隨機對照試驗，或該隨機對照試驗之設計誤差偏高。

2++

1. 病例對照研究或世代研究之高品質系統性文獻回顧。

2. 高品質的病例對照研究或世代研究可降低干擾與誤差，並具高度因果相關。

2+ 病例對照研究或世代研究之設計良好的系統性文獻回顧。

2- 研究設計誤差較高之病例對照研究或世代研究。

3 非分析性之研究，如個案報告。

4 專家意見。

建議強度

A 1. 至少有一項統合分析、系統性文獻回顧或隨機對照試驗之實證等級為1++，且該研究可直接應用於目標群體；或

2. 系統性文獻回顧之隨機對照試驗或大部分的證據主體由實證等級為1+之研究構成，可直接應用於目標群體，或所有的證據都有一致性的結果。

B 1. 證據主體由實證等級為2++之研究構成，可直接應用於目標群體，或所有的證據都有一致性的結果；或

2. 從研究結果所推算的證據等級為1++或1+。

C 1. 證據主體由實證等級為2+之研究構成，可直接應用於目標群體，或所有的證據都有一致性的結果；或

2. 從研究結果所推算的證據等級為2++。

D 1. 證據等級為3 或4；或

2. 從研究結果所推算的證據等級為2+。

參考文獻

1. Scottish Intercollegiate Guideline Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN, 2001.

2. Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegiate Guideline Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323:334-6.