

Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok nem traumás agyállományi vérzésben

HORNYÁK CSILLA, BERCZKI DÁNIEL

RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIALS IN NON-TRAUMATIC INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

Egy kezelési eljárás hatásosságát és biztonságosságát megfelelően tervezett, randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokkal lehet megbízhatóan igazolni. A stroke (magyarul: szélütés, gutaütés, agyi érkatasztrófa) kezelési eljárásait elemző vizsgálatok túlnyomó többsége az ischaemiás típusra irányult, míg a súlyosabb kimenetelű agyállományi vérzésekkel aránytalanul kevés randomizált vizsgálat foglalkozott. Ezekben a vizsgálatokban a klinikai végpontokat tekintve 2023-ig nem sikerült statisztikailag szignifikáns hatást igazolni. Az áttörés 2023-ban történt: egy sebészi és egy konzervatív kezelési stratégiát elemző vizsgálatban is jobb kimenetelt találtak, mint a kontrollcsoportban. Az agyállományi vérzések kezelésére irányuló jelenlegi randomizált vizsgálatok területei: a műtéti kezelés (a vér eltávolítása, dekompresszív craniotomia, különböző műtéti technikák elemzése); a vérzés mérséklése (vérnyomás-csökkentés, aktivált VII. alvadási faktor, tranexamsav); a perifokális oedema csökkentése (ozmoterápia, gyulladásgátlók); a vérzés körüli szövet védelme (neuroprotekción); valamint a szövődmények megelőzése. Külön csoportot képez a véralvadást gátló kezelés mellett kialakuló agyállományi vérzés utáni prevenciós teendők vizsgálata. Az agyállományi vérzésekre irányuló korábbi vizsgálatokat a MEDLINE és a Cochrane-adatbázisok, a jelenleg beteget bevonó randomizált vizsgálatokat az amerikai ClinicalTrials.gov és az európai clinicaltrialsregister.eu adatbázisok elemzésével tekintjük át.

Efficacy and safety of any therapeutic intervention can be most reliably evaluated by randomized controlled clinical trials. The overwhelming majority of therapeutic stroke trials included patients with ischemic stroke, whereas only few trials focused on non-traumatic intracerebral hemorrhage. Up to 2023 none of the randomized trials in intracerebral hemorrhage could prove a statistically significant treatment effect on clinical endpoints. The breakthrough was in 2023 when both a surgical trial and a trial on a medical approach found statistically significantly better outcomes compared to the control groups. Currently the following interventions are evaluated in randomized clinical trials: surgical interventions (removal of blood, decompressive craniotomy, analyzing specific surgical techniques), minimizing bleeding (blood pressure reduction, activated coagulation factor VII, tranexamic acid), decreasing perifocal edema (osmotic agents, anti-inflammatory medications), protection of the brain tissue around the bleeding (neuroprotection), and preventing complications. A separate group of trials evaluates the preventive strategy following intracerebral hemorrhage in patients on anticoagulant therapy. We give an overview of the former trials on intracerebral hemorrhage in the MEDLINE and the Cochrane databases, and of the currently ongoing randomized clinical trials in the ClinicalTrials.gov database of the National Institutes of Health, National Library of Medicine, and the European clinicaltrialsregister.eu databases.

**agyállományi vérzés,
randomizált vizsgálatok,
Cochrane Database of Systematic
Reviews,
Cochrane Central Register of Controlled
Trials,
klinikai vizsgálati adatbázisok**

**intracerebral hemorrhage,
randomized clinical trials,
Cochrane Database of Systematic
Reviews,
Cochrane Central Register of Controlled
Trials,
clinical trial databases**

dr. HORNYÁK Csilla, dr. BERCZKI Dániel (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika/Semmelweis University, Department of Neurology; H-1083 Budapest, Balassa u. 6.
HUN-REN SE Neuroepidemiológiai Kutatócsoport, Pályázati támogatás: TKP2021-EGA/TKP2021-NVA/TKP2021-NKTA; E-mail: bereczki.daniel@semmelweis.hu

Érkezett: 2024. március 12.

Elfogadva: 2024. április 26.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0346>

A stroke (magyarul: szélütés, gutaütés, agyi érkatasztrófa) az elmúlt évtizedekben tapasztalt csökkenő incidencia- és mortalitási adatok ellenére (1) még mindig fontos népegészségügyi probléma és jelentős teher a beteg, valamint a hozzátartozó szempontjából is. A Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (OECD) országaiiban 2019-ben a halálesetek 7%-át cerebrovasculáris betegség okozta (2). A stroke-ot túlélők több mint harmada valamilyen korlátozottsággal él (3). A nemzetközi adatok alapján a stroke mortalitása a 21. század első két évtizedében a fejlett országokban átlagosan a felére mérséklődött; Magyarországon 2019-re a halálozás 100/100 000 fő/év alá, két évtized alatt a 2000-es érték 45%-ára csökkent (2).

A stroke típusai

A stroke-ok két fő csoportra oszthatók: az akut ischaemiás károsodásokra, és a vérzéses stroke-okra. A vérzéses stroke-ok két alcsoportja az agyállományi vérzés, illetve a pókhalóhártya alatti vérzés (subarachnoideális vérzés) (1. ábra).

A stroke-ok többsége ischaemiás, míg a spontán, nem traumás agyállományi vérzés az európai lakosságban a stroke-esetek 10-15%-át teszi ki. Ázsiai populációban az állományvérzés incidenciája, és az összes stroke-on belüli aránya is jelentősen magasabb (4, 5); az Akita Stroke Regiszter 81 ezer stroke-esetéből 23 ezernek (28%) volt állományvérzése (6).

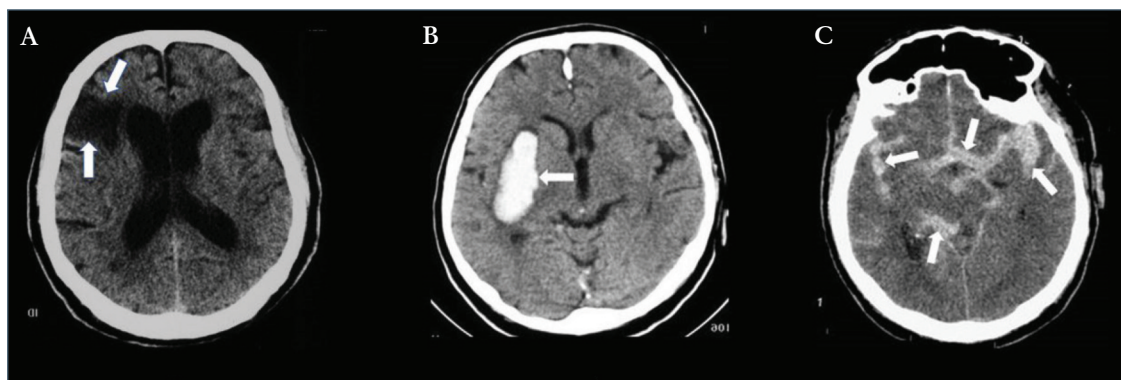
A rövid és hosszú távú prognózis agyállományi vérzésben rosszabb, mint ischaemiás stroke esetén. Az állományvérzettek harmada még a kórházban meghal, és egy évvel a stroke után az esetek közel fele már nem él (7). A magyarországi adatok hasonlóak, agyállományi vérzésben

az 1 hónapos halálozási arány 40% körüli (8), az 1 éves túlélési arány körülbelül 50% (9). Az agyállományi vérzések kimenetelét az általános prognosztikai tényezők (életkor, társuló egyéb betegségek) mellett elsősorban a vérzés lokalizációja, mérete, és az határozza meg, hogy a vér betör-e a liquortérbe (10, 11).

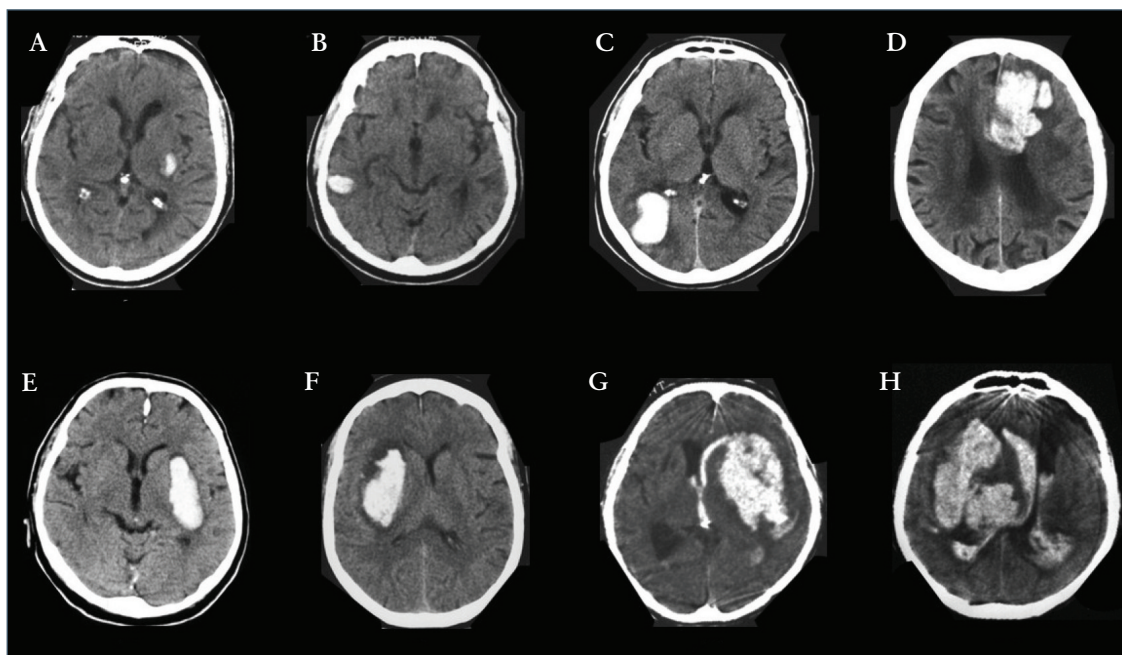
Az agyállományi vérzés megjelenése klinikai vizsgálatokban

Az agyállományi vérzések lokalizációja és mérete betegenként jelentősen különbözik. A 2. ábrán látható, hogy a kis méretű subcorticalis vagy corticalis vérzésektől kezdve a teljes agyféltekét roncsoló masszív állományvérzésig terjed a spektrum (2. ábra).

Az állományvérzések tünete és kimenetele nagymértékben függ a vérzés jellegzetességeitől; éppen ezért egy terápiás hatást elemző klinikai vizsgálatban pontosan meg kell határozni azt, hogy milyen lokalizációjú és milyen méretű agyvérzéseket vonnak be a vizsgálatba, milyen klinikai tünet-súlyosság mellett. A klinikai vizsgálatok minősége is fontos kérdés: a CONSORT kritériumok (12) figyelembevételével Jauch és munkatársai áttekintették az agyállományi vérzésekben történt randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok minőségét, és megállapították, hogy a szakirodalomban közzétett randomizált, kontrollált vizsgálatok jelentős részében nem volt megfelelő a vizsgálat tervezése vagy a vizsgálati eredmények jelentése, gyakran hiányoztak lényeges módszertani információk, mint például az, hogy mi alapján történt a vizsgálatba bevonandó esetek számának meghatározása, és gyakran nem jelent meg a klinikai végpontok egyértelmű definíciója sem (13).



1. ábra. Stroke-típusok megjelenése komputertomográfiás (CT) vizsgálattal. A: ischaemiás károsodás (agynifarktus; hypodens laesio az agyállományban); B: agyállományi vérzés (hyperdens laesio az agyállományban); C: subarachnoideális vérzés (a liquortérben megjelenő vér a CT-felvételen hyperdens). A nyilak a jellegzetes eltérésekre mutatnak



2. ábra. Példák supratentorialis agyállományi vérzésre. Az állományvérzések hyperdens („fehér”) elváltozásokként jelennek meg. A G és H esetekben a vér betört a kamrarendszerbe. Az A–C esetek enyhe, a G–H esetek igen súlyos tünetekkel jártak

Bár az agyállományi vérzés az ischaemiás stroke-oknál súlyosabb rövid és hosszú távú kimenetellel jár, a randomizált klinikai vizsgálatok döntő többsége mégis az ischaemiás stroke-ok kezelésére irányul, az állományvérzésekkel foglalkozó vizsgálatok száma aránytalanul kevés. Az agyállományi vérzésekre irányuló pesszimizmust tükrözheti, hogy a kezelésére irányuló vizsgálatok jelentős része nem a gyógyszeripar által szponzorált vizsgálat, hanem saját kezdeményezésű („akadémiai”) kutatás volt. Magyarországi centrumok is részt vettek a supratentorialis állományvérzés, illetve a lebenyvérzések műtéti kezelésének hatásosságára irányuló STICH és STICH-2 vizsgálatokban (14, 15); a vérömleny szöveti plazminogén aktivátor (rtPA) alkalmazásával történő eltávolítására irányuló CLEAR III, MISTIE és MISTIE III vizsgálatban (16–18), és a fibrinolysis gátló tranexámsav hatását tanulmányozó TICH-2 vizsgálatban (19).

Agyállományi vérzések adatbázisokban

Az amerikai Nemzeti Orvos Könyvtár MEDLINE adatbázisában (20), a Cochrane-adatbázis kontrollált klinikai vizsgálatok gyűjteményében (21) és a szisztematikus elemzések adatbázisában (22), valamint az amerikai és az európai kontrol-

lált klinikai vizsgálatok regiszterében (23, 24) található adatok is jelzik az agyállományi vérzések alulreprezentáltságát a klinikai kutatásban összességében és ezen belül a terápiás irányú vizsgálatokban is (1. táblázat). A klinikai vizsgálatok amerikai regiszterében 8572, stroke-ra irányuló vizsgálat (ebből 2099 jelenleg is folyó vagy tervezett), ezen belül specifikusan ischaemiás stroke-ra 3142 vizsgálat (ebből 864 jelenleg is folyó vagy tervezett vizsgálat) jelenik meg, míg specifikusan a nem traumás agyállományi vérzéssel kapcsolatosan mindössze 356 vizsgálat (ebből 99 jelenleg is folyó vagy tervezett vizsgálat) szerepel (23). Az agyállományi vérzésekre irányuló klinikai vizsgálatok száma és aránya is elmarad a klinikai jelentősége és a kórkép súlyossága ellenére. Az Európai Unió klinikai vizsgálati regiszterében is hasonló arányokat találunk: az 1175 stroke-vizsgálatból ischaemiás stroke-ra és agyállományi vérzésre specifikusan 578 és 50 vizsgálat irányul (24).

Az agyállományi vérzésekre irányuló randomizált klinikai vizsgálatok

Az agyállományi vérzésekkel végzett randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok műtéti és konzervatív eljárásokat is elemeztek.

1. táblázat. Az agyállományi vérzések megjelenése szakirodalmi és klinikai vizsgálati adatbázisokban

Adatbázis	Stroke általában	Ischaemiás stroke specifikusan	Agyállományi vérzés specifikusan
MEDLINE (PubMed)	454 169	179 310	88 147
Cochrane Central Register of Controlled Trials	72 315	24 126	9 234
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	626	578	102
ClinicalTrials.gov	8 572	3.142	356
Clinicaltrialsregister.eu	1 175	578	50

Keresőszavak: „stroke”; „ischaemic stroke OR cerebral infarction”, „haemorrhagic stroke OR intracerebral hemorrhage”

Műtéti eljárások

A műtéti eljárások hatásosságát és biztonságosságát elemző klinikai vizsgálatok sorába tartozott a STICH vizsgálat (14) és a STICH-2 vizsgálat (15). Az első nagy vizsgálat, melyben magyarországi centrum is részt vett, a STICH vizsgálat volt; a vizsgálat kérdése: supratentorialis agyállományi vérzésekben a korai sebészi beavatkozás, vagy a korai konzervatív kezelés vezet-e jobb eredményre. A betegbevonás során az volt a szabály, hogy ha a kezeléstről döntő idegsebész biztos volt abban, hogy sebészi beavatkozásra, vagy abban volt biztos, hogy konzervatív beavatkozásra van szükség, akkor a beteget annak megfelelően kellett kezelni, tehát ki kellett zárni a vizsgálatból. Bizonytalanság esetén lehetett a betegeket bevonni, és a randomizálás során dőlt el, hogy a beteg a sebészi vagy a konzervatív terápiás karra kerül. Érdekes szemléleti különbség volt a vizsgáló centrumok között; nagy volt az eltérés az egyes országok és még országokon belül is az egyes intézmények rutin gyakorlatában. Míg például a debreceni centrumban az 55 „biztos” indikációból 54 esetben konzervatív, egy esetben műtéti beavatkozás mellett döntött az idegsebész (tehát a vizsgálatba nem kerülő betegek mindössze 2%-ában történt műtét), addig Litvániában a 89 „biztos” indikációból 80%-ban műtét mellett döntött az idegsebész. A STICH vizsgálat eredménye nem döntötte el, hogy a sebészi, vagy a konzervatív kezelés jobb-e az agyállományi vérzést követő akut időszakban: a kedvező kimenetel korai műtét esetén 26%, korai konzervatív kezelés mellett 24% volt. Műtét mellett az abszolút, és a relatív kockázatsökkenés sem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. A vizsgálat eredménye alapján felvetődött, hogy új sebészi és konzervatív kezelési módszereket kell keresni az agyállományi vérzés kezelésére (25). Utólagos elemzéssel úgy látszott, hogy talán azoknál jobb a korai

műtéti eredmény, akiknél a vérömleny az agy felszínétől 1 cm-nél kisebb távolságra kezdődik. Ennek a kérdésnek a megválaszolására indult a STICH-2 vizsgálat (15), ami ebben az alcsoportban sem talált lényeges különbséget a sebészi és a konzervatív terápia eredménye között.

A SWITCH vizsgálat a dekompesszív craniectomia hatását hasonlította a legjobb konzervatív kezeléshez spontán supratentorialis agyállományi vérzésekben. A 35 vizsgálóhely összesen 201 beteget vont be. A lassú betegbeválogatás, valamint a vizsgálat finanszírozásának a kimerülése miatt 2023 májusában a vizsgálatot lezárták (26).

Az új sebészi vizsgálatok a minimálisan invazív technikákat alkalmazzák (27). Közéjük tartozik az EVACUATE vizsgálat (28), a holland intracerebrális vérzés sebészi vizsgálata (29), a minimálisan invazív parafascicularis sebészet hatékonyságának vizsgálatára az ENRICH vizsgálat (30). A MISTIE vizsgálatok a minimálisan invazív sebészi eljárást lokális rtPA-adással egészítették ki az intracerebrális vérzés kiürítésének elősegítésére (17, 18).

Farmakológiai eljárások

Az agyállományi vérzésekben a vérzés csökkentésére több eljárást is elemeztek (31). Az aktivált VII. véralvadási faktorról végzett vizsgálatokról 2005-ben és 2008-ban közöltek eredményeket (32, 33). Összességében a rekombináns VII. alvadási faktor mérsékelte az agyvérzésben a vérzés térfogatának növekedését, de a klinikai végpontokon nem sikerült szignifikáns hatást kimutatni. A véralvadást csökkentő másik hatóanyag a tranexamsav volt, az eredményeket 2018-ban közzétették, Magyarország ebben a vizsgálatban is részt vett (19). Az aktivált VII. alvadási faktorról végzett vizsgálatokhoz hasonlóan a tranexamsav mellett is igazolódott, hogy a vérzés méretének növekedése mérséklődött, de a klinikai végpon-

2. táblázat. Jelenleg beteget bevonó randomizált klinikai vizsgálatok agyállományi vérzésben a ClinicalTrials.gov adatbázisában (2024. március)

Beavatkozás típusa	A vizsgálat címe	Vizsgálatvezető ország
A vér eltávolítása	Early Minimally Invasive Image Guided Endoscopic Evacuation of Intracerebral Haemorrhage	Svájc
	Ultra-Early, Minimally Invasive intraCerebral Haemorrhage evacuation Versus Standard treatment (EVACUATE)	Ausztrália
	Active Removal of IntraCerebral Hematoma Via Active Irrigation (ARCH)	Finnország
	Efficacy and Safety of NeuroEndoscopic Surgery for IntraCerebral Hemorrhage (NESICH)	Kína
	Dutch Intracerebral Hemorrhage Surgery Trial (DIST)	Hollandia
	DTI-guided Minimally Invasive Hematoma Evacuation for Intracerebral Hemorrhage (GLAMOR)	Kína
	ACTIVE Study – Use of ACTIVE Fluid Exchange to Treat Intraventricular Hemorrhage	Dánia
	AFFECT Study for Patients With Intraventricular Hemorrhage, Subarachnoid Hemorrhage, Subdural Hematoma, and Ventriculitis (AFFECT)	USA
Hatás a hemosztázisra	Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) for Hemorrhagic Stroke Trial (FASTEST)	USA
	Indian Trial of Tranexamic Acid in Spontaneous Intracerebral Haemorrhage	India
	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and the Effects of Ixodes Ricinus-Contact Phase Inhibitor (Ir-CPI) in Adult Patients With Spontaneous Intracerebral Haemorrhage (BIRCH)	Belgium
Vérnyomáscsökkentés	The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial II (ICH-ADAPT II)	Kanada
	Triple Therapy Prevention of Recurrent Intracerebral Disease Events Trial (TRIDENT)	Ausztrália
	Regulating Blood Pressure During Recovery From Intracerebral Hemorrhage and Ischemic Stroke (REDUCE)	USA
Gyulladás/oedema csökkentés	Efficacy and Safety of Mirabegron in Intracerebral Hemorrhage	Kína
	Effects and Mechanisms of Celecoxib on Intracerebral Hemorrhage	Tajvan
	Biomarker and Edema Attenuation in IntraCerebral Hemorrhage (BEACH)	USA
	Studying Anakinra to Reduce Secondary Brain Damage After Spontaneous Haemorrhagic Stroke (ACTION)	Hollandia
	Colchicine for the Prevention of Vascular Events After an Acute Intracerebral Hemorrhage (CoVasc-ICH)	Kanada
	Biologic Mechanisms of Early Exercise After Intracerebral Hemorrhage (BEACH)	USA
Neuroprotekcio	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Neuroprotective Peptide CN-105 Peptide in Patients With Acute Supratentorial Intracerebral Hemorrhage	Kína
	Statins In Intracerebral Hemorrhage (SATURN)	USA
	Efficacy and Safety Study: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Movement Disorders in Patients With Intracranial Hemorrhage (ICH)	Kína
	Statin for Neuroprotection in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage (STATIC)	Kína
	Safety and Efficacy of Remote Ischemic Conditioning for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage	Kína
	The Safety and Efficacy of Remote Ischemic Conditioning for the Treatment of Intracerebral Hemorrhage: A Multicenter, Randomized, Controlled Study (RICH-2)	Kína
	Evaluate the Efficacy and Safety of Different Doses of Edaravone Dexborneol Concentrated Solution for Injection Combined With Conventional Medical Therapy in the Treatment of Patients With Cerebral Hemorrhage	Kína
	The Anesthetic Ketamine as Treatment for Patients With Severe Acute Brain Injury (KETA-BID)	Dánia
Szövődmény megelőzése	PROpranolol for Cerebral Hemorrhage-Associated pneumonia (PRO-CHASE)	Kína
	Short-term Cervical Spinal Cord Stimulation in Patients With Disorders of Consciousness After Intracerebral Hemorrhage (SCS-ICH)	Kína
	Effect of Different Feeding Modes in Intracerebral Hemorrhage	Dél-Korea

2. táblázat. Folytatás az előző oldalról

Beavatkozás típusa	A vizsgálat címe	Vizsgálatvezető ország
Prevenció	PREvention of STroke in Intracerebral haemorrhaGE Survivors With Atrial Fibrillation (PRESTIGE-AF)	Egyesült Királyság
	Anticoagulation in ICH Survivors for Stroke Prevention and Recovery (ASPIRE)	USA
	Avoiding Anticoagulation After IntraCerebral Haemorrhage (A3ICH)	Franciaország
	Prevention of Stroke by Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation Patients After Intracerebral Hemorrhage	Dánia
	Study of Antithrombotic Treatment After IntraCerebral Haemorrhage (STATICH)	Norvégia

Keresőszavak: „stroke”; „ischaemic stroke OR cerebral infarction”, „haemorrhagic stroke OR intracerebral hemorrhage”

tokon nem jelentkezett statisztikailag szignifikáns hatás (19). A vérzés csökkentésére irányuló harmadik módszer a vérnyomás csökkentése volt, és az ilyen vizsgálatok összefoglaló elemzésével igazolódott, hogy agyállományi vérzésben a vérnyomás korai csökkentése 120–140 Hgmm közé javította a funkcionális kimenetelt és mérsékelte a vérzés növekedését (34). A 2023-ban közölt INTERACT3 vizsgálat a szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkentése mellett a vér-cukor és a testhőmérséklet normális tartományban tartását tűzte ki célul (35). A kontrollcsoporthoz képest ez a kombinált kezelés a rossz funkcionális kimenet valószínűségét 3,6%-kal csökkentette, tehát a kontrollhoz képest 28 beteg kombinált kezelésével lehetett 1 rossz kimenetelt megelőzni (a „number needed to treat” – NNT – érték 28 volt). Az INTERACT3 vizsgálat eredménye alapján a következő ajánlás tehető: supratentoriális állományi vérzésben a korai intenzív vérnyomáscsökkentés 140 Hgmm szisztolés érték alá történjen, a hyperglykaemiát és a lázat megfelelően csökkenteni kell, az anti-coaguláns kezelés hatását ellensúlyozni kell, és mindezen beavatkozások kórházi környezetben alkalmazva statisztikailag szignifikáns mértékben javítják agyállományi vérzés után a kimenetelt.

2023 – az áttörés éve

Az agyállományi vérzések kezelésével kapcsolatosan 2023 kiemelkedő év volt: a korábbi évtizedek neutrális vagy negatív eredményű klinikai vizsgálatait után első ízben sikerült két kezelési eljárás – egy sebészi és egy konzervatív módszer – hatásosságát igazolni. Az intracerebrális vérzés nagyon korai mininálisan invazív módszerekkel történő eltávolítása (az ENRICH vizsgálat) és a kombinált konzervatív kezelés hatékonyságát igazoló INTERACT3 vizsgálat volt az

első két olyan randomizált, kontrollált tanulmány, mely bizonyította, hogy supratentoriális állományi vérzésekben is lehet sebészi és konzervatív beavatkozásokkal is javítani a kórkép kimenetelét (30, 35).

A jövő feladatai

A pozitív eredmények független vizsgálatokkal történő megerősítést igényelnek, másrészt újabb kérdések megválaszolása is szükséges. Az agyállományi vérzések kezelésére jelenleg folyó és tervezett regisztrált vizsgálatok döntően hat területet fednek le: műtéti kezelés (a vér eltávolítása, dekompresszív craniotomia, különböző műtéti technikák elemzése); a vérzés mérséklése (vérnyomáscsökkentés, aktivált VII. alvadási faktor, tranexamsav); a perifokális oedema csökkentése (ozmoterápia, gyulladásgátlók); a neuroprotekcio; a szövődmények megelőzése; illetve külön csoportot képez a véralvadást gátló kezelés mellett kialakuló állományvérzés utáni teendők vizsgálata. A jelenleg betegeket bevonó randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokat a 2. táblázat foglalja össze.

Az agyállományi vérzésekkel kapcsolatos kutatásokra irányuló jövőbeli feladatok egyeztetésére a tudományos világ és az ipar között rendszeresen sor kerül. A megbeszélések legutóbbi következtetéseit a HEADS kerekasztal megállapításai foglalták össze (36). Részletes javaslatokat fogalmaztak meg a kutatások multimodális megközelítésére, a preklinikai vizsgálatokban történő együttműködésekre, a humán haematamintákból történő vizsgálatok szükségességére, a vérzés körüli oedema további elemzésének módszertani kérdéseire. Az ajánlások kitértek az elsődleges végpontok helyes megválasztására és azok elemzésének módszereire. Hangsúlyozták a stratifikált randomizálás fontosságát az agyállományi vérzés lokalizációja alapján, a haematoma

és a perifokális oedema standardizált módszerekkel történő elemzését, a rehabilitáció időzítésének, tartamának és intenzitásának meghatározását, a klinikai vizsgálatokban a kísérőbetegségek figyelembevételének fontosságát. Kiemelték a nemzetközi együttműködés szükségességét a kutatási ötletek, a vizsgálati tervek elkészítése, a vizsgálat lefolytatása, és megfelelő lezárása érdekében. Hangsúlyozták a betegbeleegyezési folyamat, és a vizsgálatot kapcsolatos procedúrák egyszerűsítését, illetve különböző kulturális háttérű betegcsoportok bevonását.

Az agyállományi vérzésekkel kapcsolatos korábbi terápiás nihilizmust az utóbbi időszak

randomizált klinikai vizsgálatainak biztató eredményei következtében optimizmus váltotta fel. Az elmúlt évtizedek sorozatos kudarcai után 2023-ban jelentek meg az első olyan közlemények, melyek agyállományi vérzésben randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokkal igazolták konzervatív és sebészi beavatkozások hatásosságát is. A jelenleg folyó és a következő években tervezett klinikai vizsgálatoktól várjuk az eddigi eredmények független megerősítését, és új hatáso-
sos eljárások igazolását. Az optimális kutatási irányok kiválasztásában nyújt segítséget a tudományos világ és az ipar közötti rendszeres formális egyeztetés.

Irodalom

1. WHO European Health Information Gateway. European Health for All database (HFA-DB). Updated: 24 January 2024.
2. OECD (2021). "Mortality from circulatory diseases", in Health at a Glance 2021: OECD Indicators. OECD Publishing, Paris.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1787/ae066b01-en>
3. Ju YW, Lee JS, Choi YA, Kim YH. Causes and trends of disabilities in community-dwelling stroke survivors: A population-based study. *Brain Neurorehabil* 2022;15(1):e5.
<https://doi.org/10.12786/bn.2022.15.e5>.
4. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. 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.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70340-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70340-0).
5. Suzuki K, Izumi M. The incidence of hemorrhagic stroke in Japan is twice compared with western countries: the Akita stroke registry. *Neurol Sci* 2015;36:155-60.
6. Kudo I, Sasaki M, Suzuki A, Ishikawa T. Functional outcomes and associated factors of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage in an area with aging populations in change over time: Evidence from the Akita Stroke Registry. *Geriatr Gerontol Int* 2023;23(7):486-92.
<https://doi.org/10.1111/ggi.14598>.
7. Fernando SM, Qureshi D, Talarico R, Tanuseputro P, Dowlathahi D, Sood MM, et al. Intracerebral hemorrhage incidence, mortality, and association with oral anticoagulation use: A population study. *Stroke* 2021;52(5):1673-81.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032550>.
8. Hornyák C, Kovács T, Pajor P, Szirmai I. A hypertoniás eredetű striatocapsularis agyvérzések felosztása és prognózisa [Prognosis and classification of hypertensive striatocapsular haemorrhages]. *Ideggyogy Sz* 2004;57(7-8):228-41.
9. Bereczki D, Mihálka L, Szatmári S, Fekete K, Di Cesar D, Fülesdi B, et al. Mannitol use in acute stroke: case fatality at 30 days and 1 year. *Stroke* 2003;34(7):1730-5.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000078658.52316.E8>.
10. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: An update. *J Stroke* 2017;19(1):3-10.
<https://doi.org/10.5853/jos.2016.00864>.
11. Hammerbeck U, Abdulle A, Heal C, Parry-Jones AR. Hyperacute prediction of functional outcome in spontaneous intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J* 2022;7(1):6-14.
<https://doi.org/10.1177/23969873211067663>.
12. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
<https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
13. Jauch K, Kowark A, Coburn M, Clusmann H, Höllig A. Randomized controlled trials on intracerebral hemorrhage: A cross sectional retrospective analysis of CONSORT item adherence. *Front Neurol* 2019;10:991.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00991>.
14. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al.; STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365(9457):387-97.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17826-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17826-X).
15. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013;382(9890):397-408.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60986-1).
16. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, et al.; CLEAR III Investigators. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet* 2017;389(10069):603-11.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32410-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32410-2).
17. Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, Rosenblum M, McBee N, Lane K, et al.; MISTIE Investigators. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016;15(12):1228-37.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30234-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30234-4).
18. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, McBee N, et al.; MISTIE III Investigators. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10175):1021-32.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30195-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30195-3).
19. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, Al-Shahi Salman R, Bercezki D, Beridze M, et al.; TICH-2 Investigators. Tranexamic acid for hyperacute primary Intracerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018;391(10135):2107-15.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31033-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31033-X).

20. National Library of Medicine. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> Hozzáférés: 2024. március 8.
21. Cochrane Library. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/>. Hozzáférés: 2024. március 8.
22. Cochrane Library. Cochrane Database of Systematic Reviews. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/>
23. National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/> Hozzáférés: 2024. március 8.
24. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> Hozzáférés: 2024. március 8.
25. Wartenberg KE, Mayer SA. The STICH trial: the end of surgical intervention for supratentorial intracerebral hemorrhage? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5(6):473-5. <https://doi.org/10.1007/s11910-005-0036-x>.
26. Fischer U, Fung C, Beyeler S, Büttikofer L, Z'Graggen W, Ringel F, et al. Swiss trial of decompressive craniectomy versus best medical treatment of spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage (SWITCH): an international, multi-centre, randomised-controlled, two-arm, assessor-blinded trial. *Eur Stroke J* 2024 Feb 12;23969873241231047. <https://doi.org/10.1177/23969873241231047>.
27. Hannah TC, Kellner R, Kellner CP. Minimally invasive intracerebral hemorrhage evacuation techniques: A review. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(3):576. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030576>.
28. Kleinig TJ, Abou-Hamden A, Laidlaw J, Churilov L, Kellner CP, Wu T, et al. Early minimally invasive intracerebral hemorrhage evacuation: a phase 2a feasibility, safety, and promise of surgical efficacy study. *J Neurointerv Surg* 2023. <https://doi.org/10.1136/jnis-2023-020446>.
29. Sondag L, Schreuder FHB, Pegge SAH, Coutinho JM, Dippel DWJ, Janssen PM, et al., part of the CONTRAST consortium. Safety and technical efficacy of early minimally invasive endoscopy-guided surgery for intracerebral haemorrhage: the Dutch Intracerebral haemorrhage Surgery Trial pilot study. *Acta Neurochir (Wien)* 2023;165(6):1585-96. <https://doi.org/10.1007/s00701-023-05599-2>.
30. Ratcliff JJ, Hall AJ, Porto E, Saville BR, Lewis RJ, Allen JW, et al. Early Minimally Invasive Removal of Intracerebral Hemorrhage (ENRICH): Study protocol for a multi-centred two-arm randomized adaptive trial. *Front Neurol* 2023;14:1126958. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1126958>.
31. Eilertsen H, Menon CS, Law ZK, Chen C, Bath PM, Steiner T, et al. Haemostatic therapies for stroke due to acute, spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;10(10):CD005951. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005951.pub5>.
32. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al.; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352(8):777-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042991>.
33. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al.; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008;358(20):2127-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707534>.
34. Wang X, Yang J, Moullaali TJ, Sandset EC, Woodhouse LJ, Law ZK, et al.; Blood Pressure in Acute Stroke (BASC) Investigators. Influence of time to achieve target systolic blood pressure on outcome after intracerebral hemorrhage: The Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration. *Stroke* 2024 Feb 27. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044358>.
35. Ma L, Hu X, Song L, Chen X, Ouyang M, Billot Let al.; INTERACT3 Investigators. The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2023;402(10395):27-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00806-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00806-1).
36. Hemorrhagic Stroke Academia Industry (HEADS) Roundtable Participants; Second HEADS Roundtable Participants. Recommendations for clinical trials in ICH: The Second Hemorrhagic Stroke Academia Industry Roundtable. *Stroke* 2020;51(4):1333-8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027882>.