

LVO-CHECK: Test rápido para diagnosticar OGV en ambulancia y trasladarlos al centro de trombectomía

RICORS-ICTUS



Instituto de Salud Carlos III

Ana Barragán Prieto

Grupo del Dr Joan Montaner

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Sevilla



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



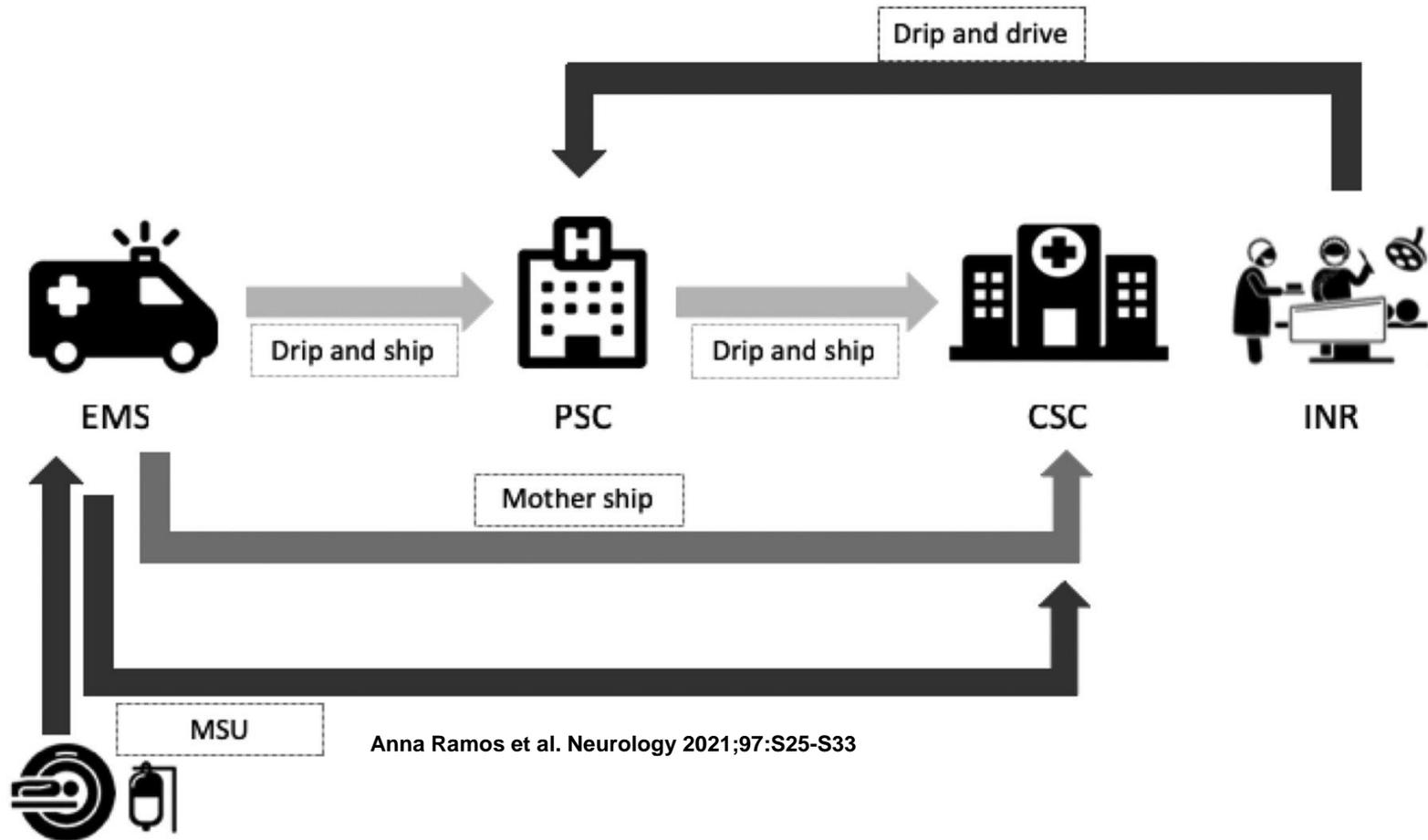
**Vall d'Hebron
Institut de Recerca**
VHIR



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias
SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

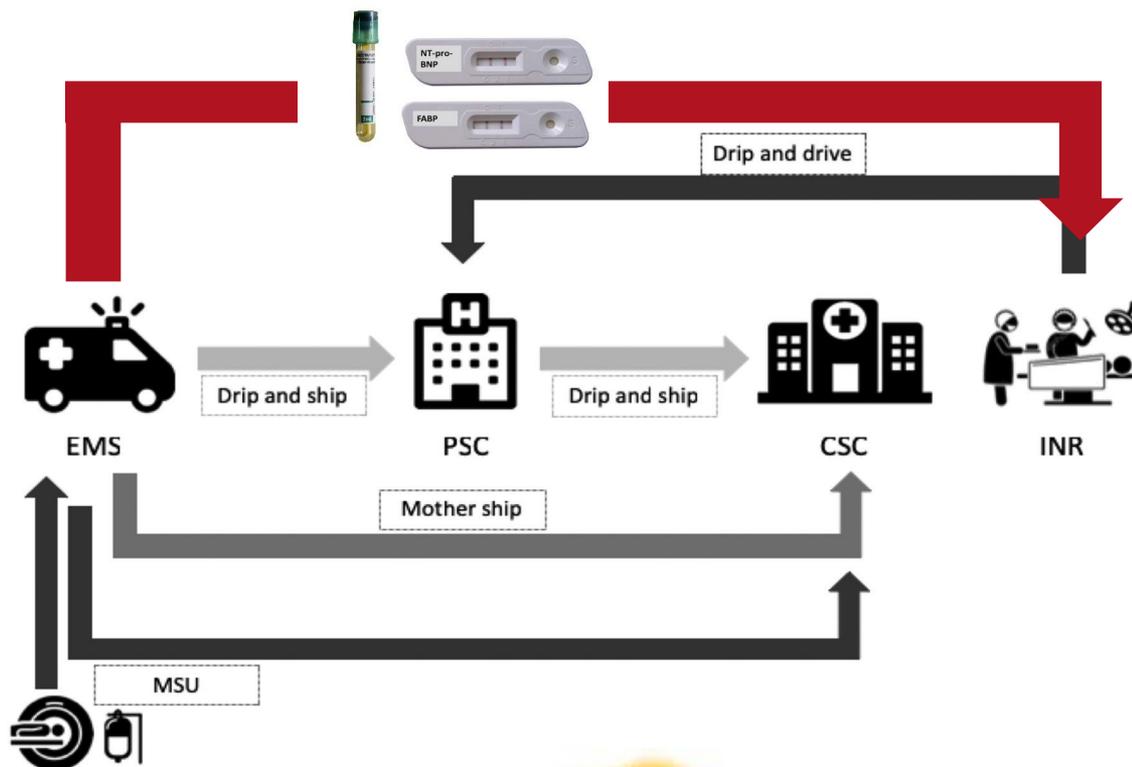


INTRODUCCIÓN



Anna Ramos et al. Neurology 2021;97:S25-S33

INTRODUCCIÓN



Anna Ramos et al. Neurology 2021;97:S25-S33



x2 Asymptomatic
x3 Independent
x4 Surviving

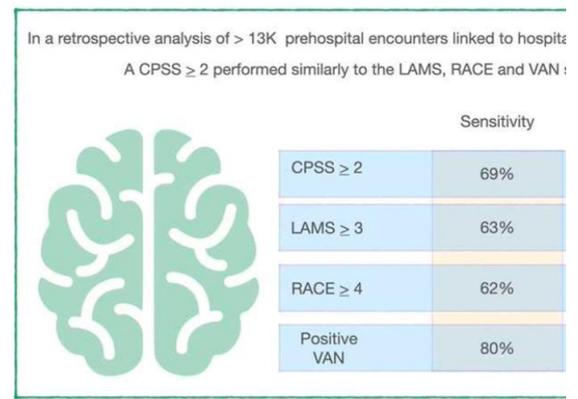
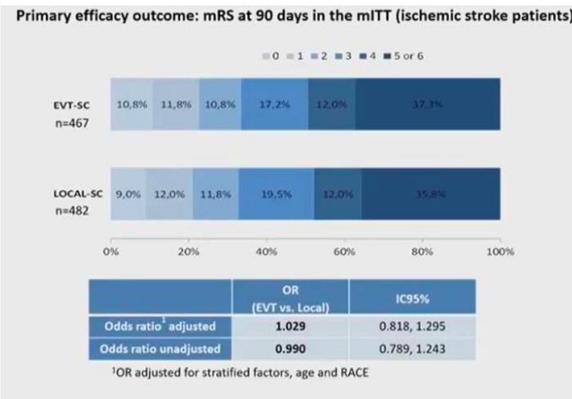
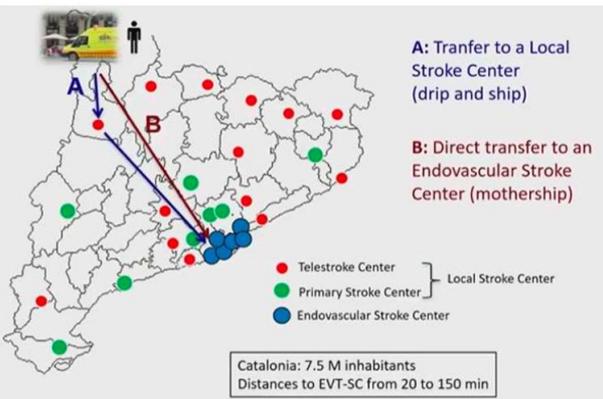
INTRODUCCIÓN: DETECCIÓN OGV.

Estrategias actuales:

- Mobile Stroke Units (MSU): ambulancias con un TAC “a bordo”.
- **Teleictus**: diagnóstico en remoto por un neurólogo.
- **Escalas neurológicas**: RACE, Cincinati, LAMS, VAN. (Ensayo clínico RACECAT)



ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02795962

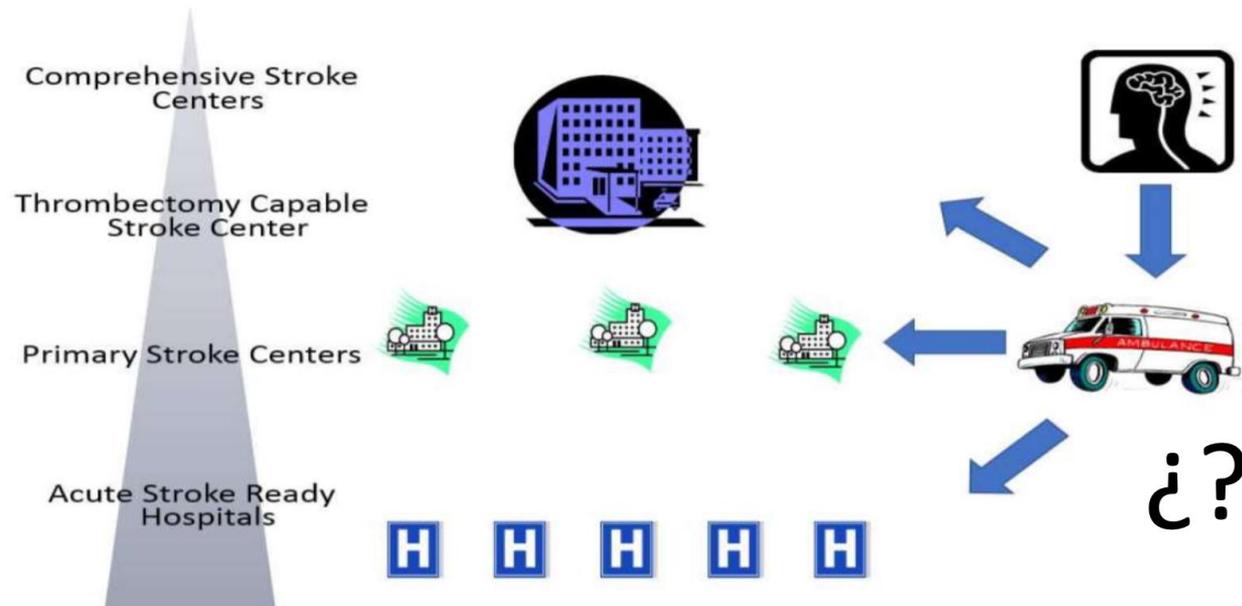


Direct Transfer to an Endovascular Center Compared to Transfer to the Closest Stroke Center in Acute Stroke Patients With Suspected Large Vessel Occlusion (RACECAT). Perez de la Ossa et al. ESOC 2020 & Ribo et al. SVIN 2020 Annual Virtual Conference.

Remle P. Crowe, et al. The Cincinnati Prehospital Stroke Scale Cor Severity Tools for Large Vessel Occlusion Stroke Prediction. *Prehc* 2021;25:1, 67-75.

INTRODUCCIÓN:

Sistema de triaje

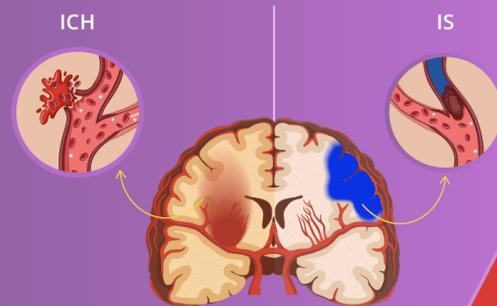


BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ICTUS ISQUÉMICO vs HEMORRÁGICO

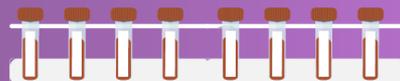
Study Name	Location	Ethical approval	Sample size	Starting date	End date	Number of patients enrolled	Intend of use	Biomarkers measured
Stroke-chip	Vall d'Hebron Hospital	Yes	175	2014	Jan 2016	189	Isch-ICH & LVO Dx	21-biomarker panel & StrokeCheck

Can Blood Biomarker Panels be Used for Identification of Ischemic Stroke?

Quick differentiation between intracerebral hemorrhage (ICH) and ischemic stroke (IS) is vital for initiating prehospital thrombolysis and determining patient outcome



Detection of blood biomarkers may offer a fast and reliable option for differentiating between ICH and IS



This study aimed to validate and develop a panel of blood biomarkers that could accurately differentiate between ICH and IS

Patients admitted within 4.5 hours after suspected stroke

Blood samples at admission



IS (n = 154)



Immunoassays

- Glial fibrillary acid protein (GFAP)
- Retinol binding protein 4 (RBP-4)
- Endostatin (ES)
- N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)

High-sensitivity assay

- GFAP

Determination of cut-off points for 100% specificity

Biomarker levels

	ICH	IS
GFAP	High	Low
RBP-4	Low	High
ES	Low	High
NT-proBNP	Low	High

Biomarker combinations that yield 100% specificity

Immunoassay

RBP-4 + NT-proBNP → 29.7%

High-sensitivity assay

RBP-4 + NT-proBNP + GFAP → 51.5%

Biomarker panel including RBP-4, NT-proBNP, and GFAP can provide potentially useful sensitivity rates for IS diagnosis

FABP & NT-proBNP Biomarkers

Hemos diseñado un nuevo panel de biomarcadores sanguíneos en formato rápido Point-of-Care (POCT) para ser usado como triage de LVO en la vida real, idealmente en la ambulancia

Los mejores candidatos con test comerciales en formato POCT disponibles, fueron FABP/NT-proBNP en combinación con datos clínicos como edad, TA o escalas neurológicas



N-terminal pro B-type natriuretic peptide

From Nanoditech

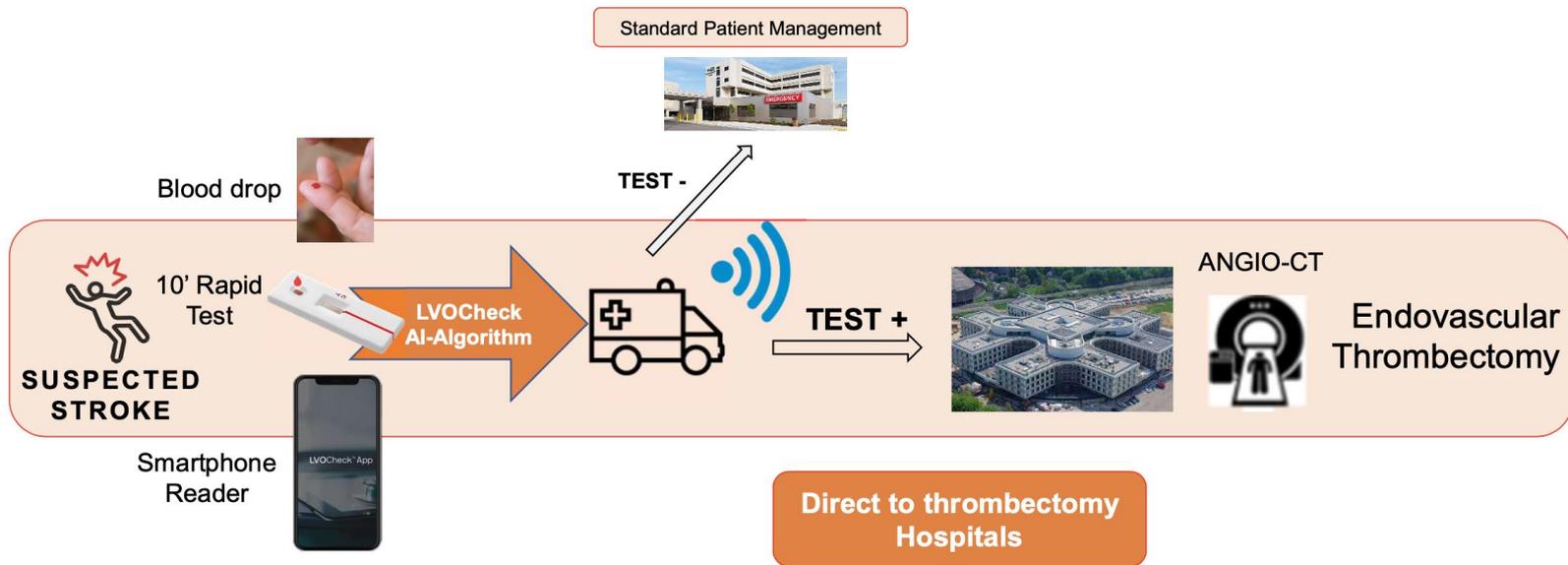


h-Fatty Acid Binding Protein

From KSB



LVO-CHECK: Planteamiento



BIOFAST

LVO-
CHECK



PROBLEMA:
DIAGNÓSTICO OGV



POSIBLE SOLUCIÓN:
BIOMARCADORES

BIOFAST
2

BIOSHIP

BIOFAST



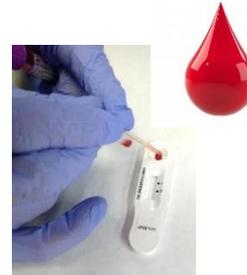
UNIVERSITÉ
DE GENÈVE



“Biomarkers for Initiating Onsite and Faster Ambulance Stroke Therapies”



Validar el panel de biomarcadores para diferenciar entre ictus isquémico, ictus hemorrágico y mimics



ISCIII, DTS19/00135

[Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04612218)
NCT04612218



Identificar un nuevo panel de biomarcadores sanguíneos en formato Point-of-Care para detectar OGV



biofast.technology

Criterios de Inclusión:

- I.1: Pacientes > 18 años.
- I.2: Activación del Código ictus por el centro coordinador.
- I.3: < 6 horas desde el inicio de los síntomas. En caso de un ictus de cronología desconocida o ictus del despertar, el tiempo de inicio se considerará la última vez que se vio bien a la persona.



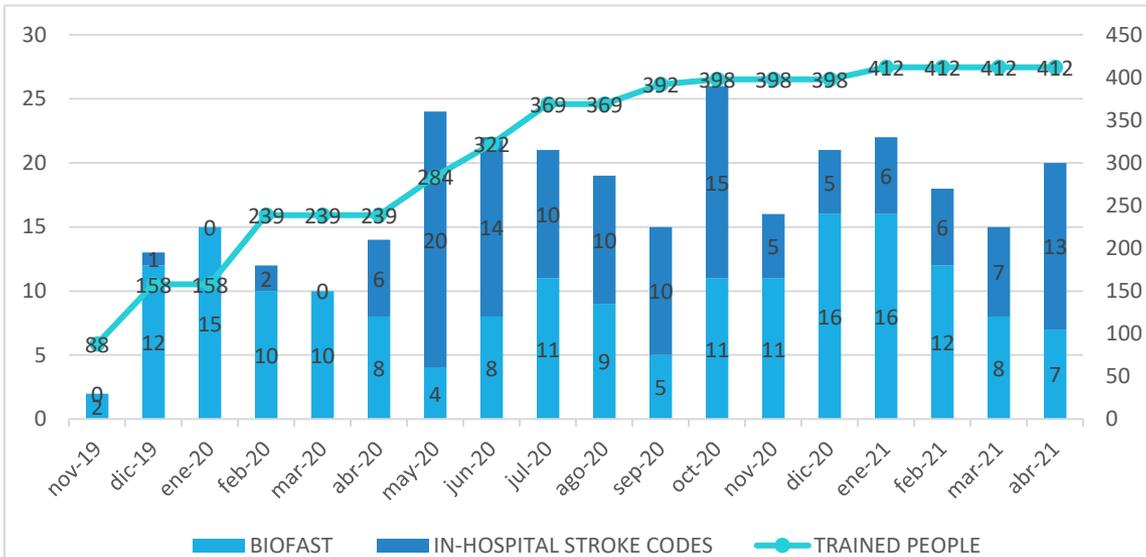
305 pacientes

Octubre 2019 – Mayo 2021

Criterios de Exclusión:

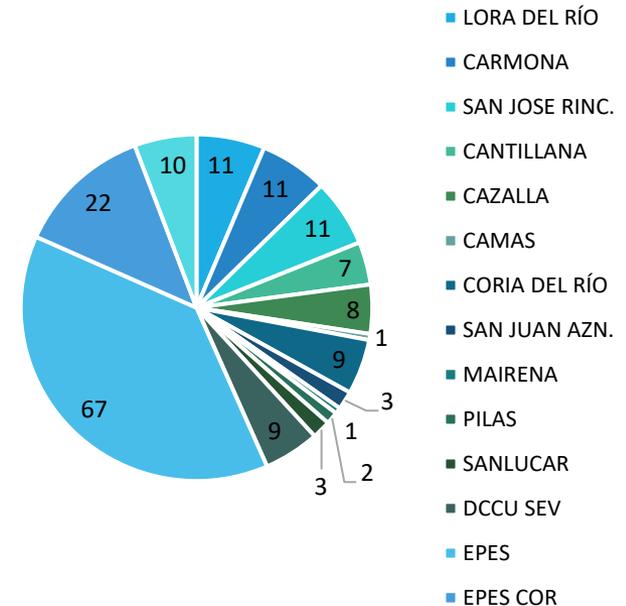
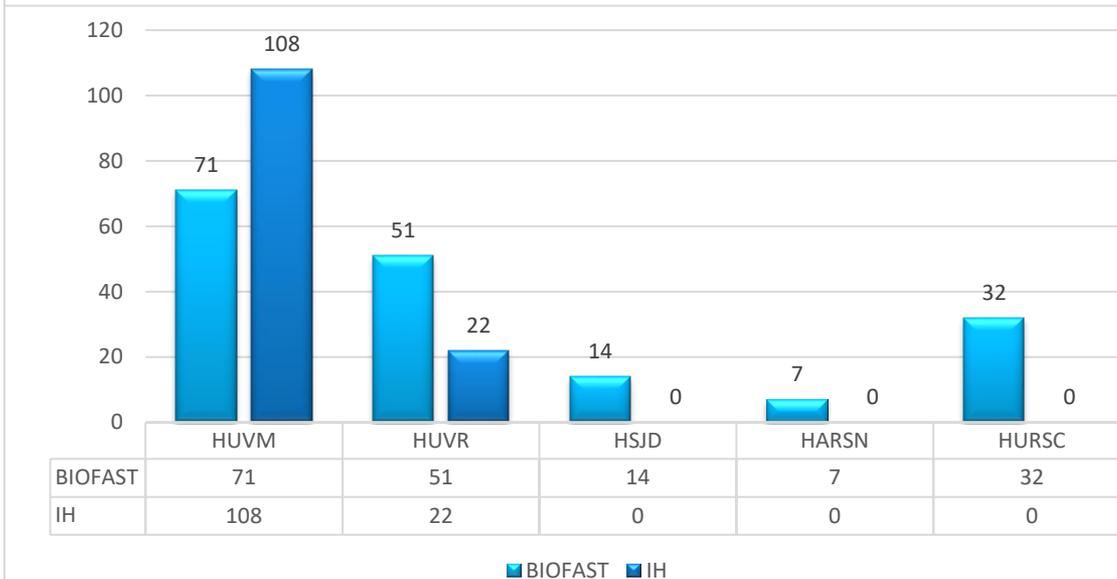
- E.1: Diagnóstico previo diferente a ictus.
- E.2: Imposibilidad de obtener la muestra de sangre.
- E.3: Negativa a la firma del consentimiento informado por parte del paciente o familiar.

BIOFAST: Reclutamiento

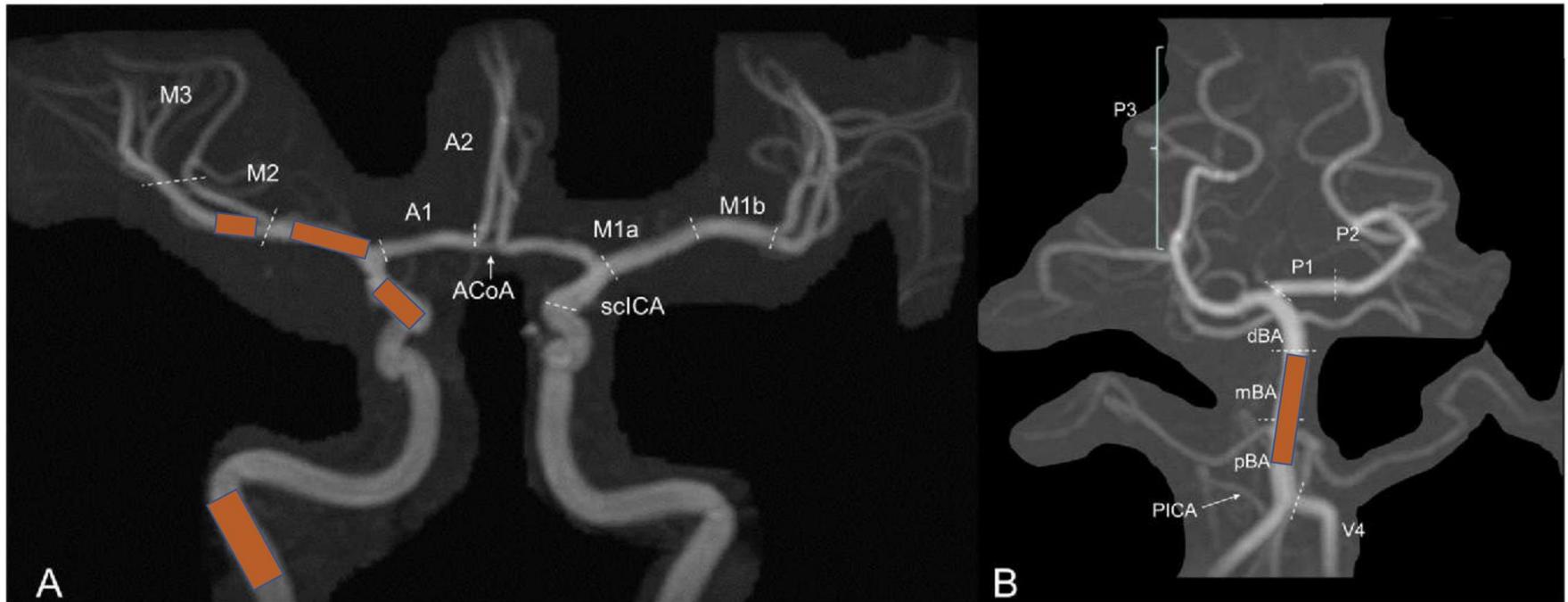


**305 pacientes reclutados
(175 BF + 130 IH)**

**> 400 profesionales
sanitarios formados**

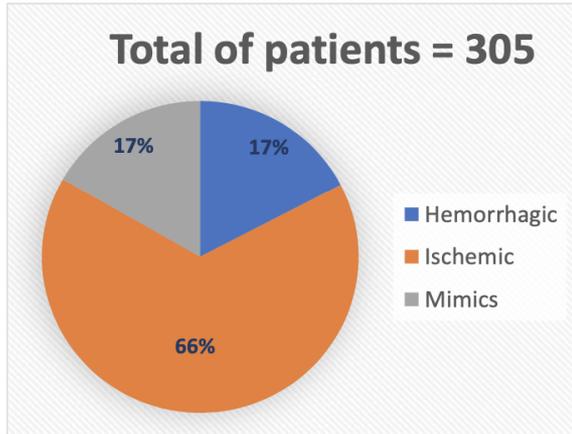


* In most studies, it was defined as occlusion of the ICA, M1, M2, or BA



Naggara O, et al. "T2* "Susceptibility Vessel Sign" Demonstrates Clot Location and Length in Acute Ischemic Stroke." *PLoS ONE* 8 (2013).

* Waqas M, et al. Effect of definition and methods on estimates of prevalence of large vessel occlusion in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2020;12:260-265.

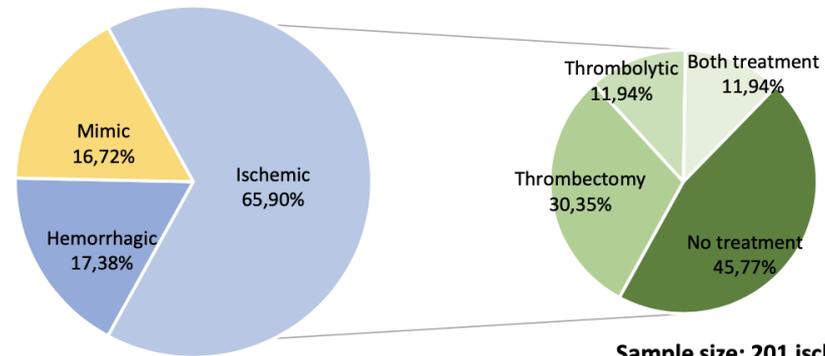


Total LVO patients	THROMBECTOMY	NO THROMBECTOMY
n=100	n=78	n=22

- 33% of the BIOFAST patients were LVOs
- 50% of the ischemic patients were LVOs



AMBULANCES	Total = 175
Ischemic	112
Hemorrhagic	33
Mimics	30
ER hospital	Total = 130
Ischemic	89
Hemorrhagic	20
Mimics	21



Sample size: 201 ischemic strokes

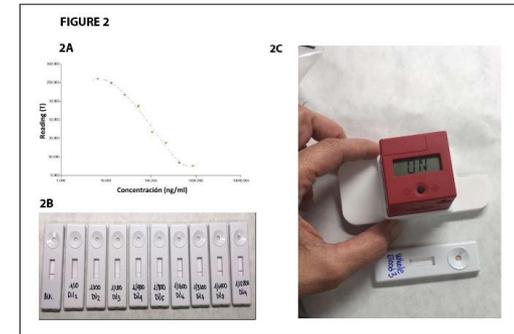
¿Cuáles son los mejores biomarcadores para identificar los ictus por LVO?

Los mejores biomarcadores, con disponibilidad de POCTs, fueron **FABP y NT-proBNP** en combinación con datos clínicos (edad, presión arterial, escalas neurológicas, etc.).

N-terminal pro B-type natriuretic peptide



h-Fatty Acid Binding Protein



Accuracy of LVO-Check (FABP/NT-proBNP) in combination with simple clinical data (age, blood pressure, etc) and NIHSS scores

All patients

	Sensitivity	Specificity	PPV	Accuracy
All	53	100	100%	0.80
<6h	56	99	95%	0.82
<3h	63	98	95%	0.83

Ambulance

	Sensitivity	Specificity	PPV	Accuracy
All	57	100	100%	0.75
<6h	65	100	100%	0.83
<3h	69	96	92%	0.82

La precisión de la herramienta LVOCHECK (FABP/NT-proBNP) en combinación con datos clínicos simplificados (edad, presión arterial, etc.) **sin la escala NIHSS** se mantiene.

Ambulance

	Sensitivity	Specificity	PPV	Accuracy
All	40	98	91%	0.76
<6h	50	100	100%	0.77
<3h*	62	97	91%	0.71

*LVO-Check, Age, Sampling times & NO neurological scales at all

LVO-Check + Cincinnati

Carrier 4:01 PM

Facial droop: Normal Abnormal
 Have the person smile or show his or her teeth. If one side doesn't move as well as the other so it seems to droop, that could be sign of a stroke
 Normal: Both sides of face move equally
 Abnormal: One side of face does not move as well as the other (or at all)

Arm drift: Normal Abnormal
 Have the person close his or her eyes and hold his or her arms straight out in front for about 10 seconds. If one arm does not move, or one arm winds up drifting down more than the other, that could be a sign of a stroke.
 Normal: Both arms move equally or not at all
 Abnormal: One arm does not move, or one arm drifts down compared with the...

Motor response: Normal Abnormal
 Have the person say, "You can't teach an old dog new tricks," or some other simple, familiar saying
 Normal: Patient uses correct words with no slurring
 Abnormal: Slurred or inappropriate words or mute

Cincinnati Prehospital Stroke Scale: ⓘ 3 Findings
 The probability of an acute stroke is more than 85 percent



¿Se podrían simplificar estos test para hacer más fácil su uso en la ambulancia?



¿Cuánto tiempo se acortaría si se utilizaran directamente como triaje?



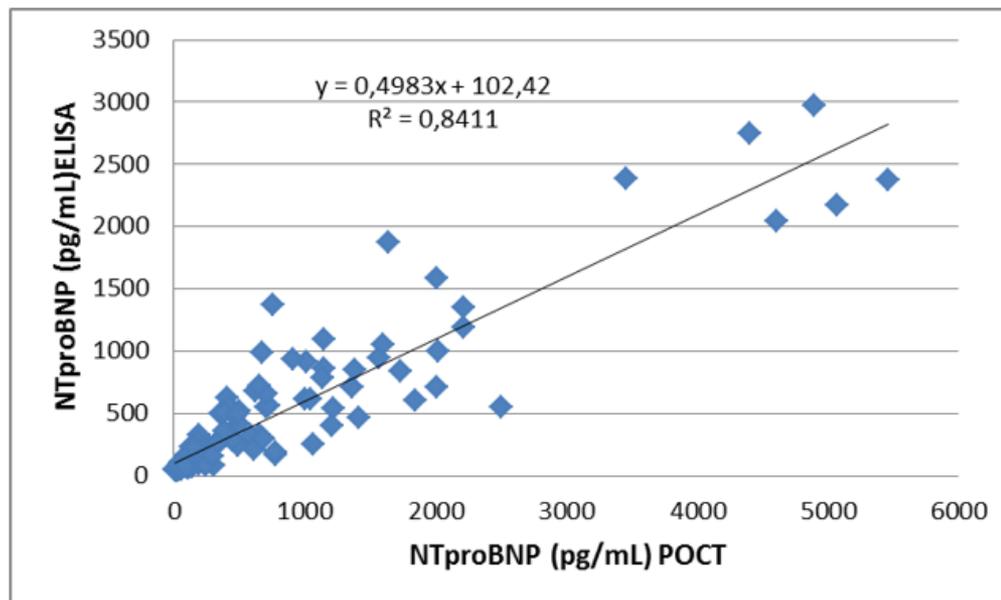
¿Tendrán repercusión en el pronóstico?



Correlations NTproBNP: POCT vs ELISA

Statistics

		NTproBNP (pg/ml) ELISA	NTproBNP (pg/ml) POC
N	Valid	121	121
	Missing	0	0
Median		291,2000	222,0000
Percentiles	25	100,3500	91,0000
	50	291,2000	222,0000
	75	842,4000	614,5000

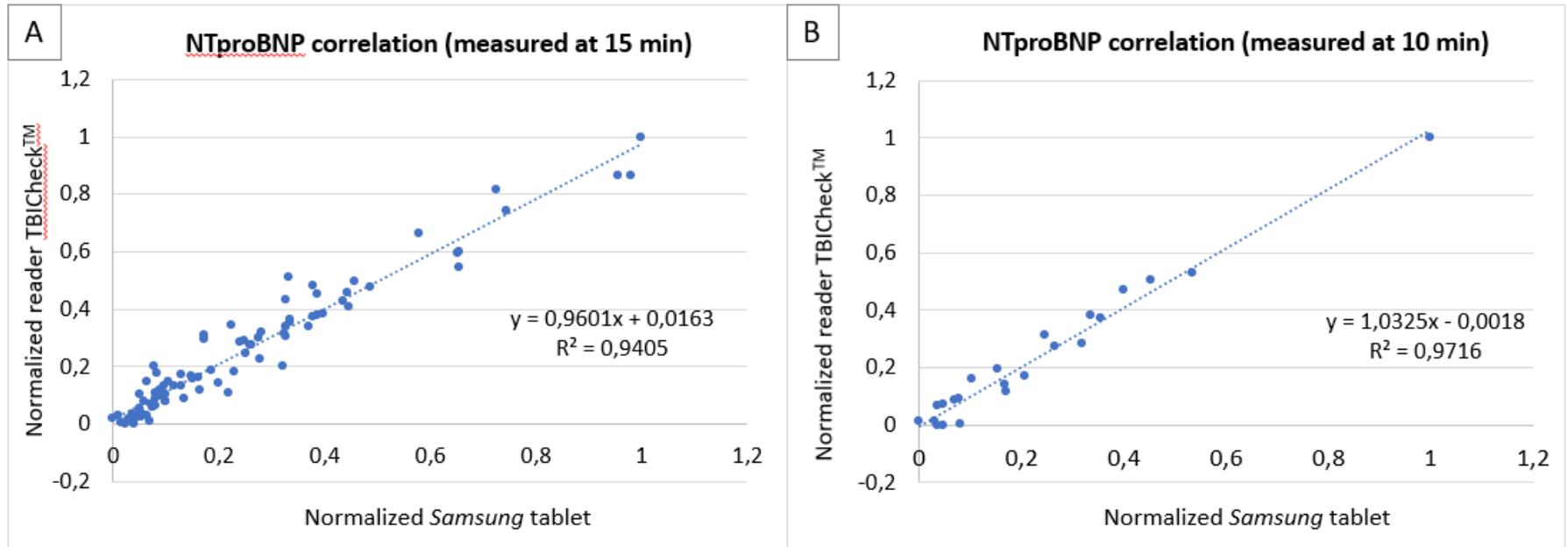


Correlations

			NTproBNP (pg/ml) ELISA	NTproBNP (pg/ml) POC
Spearman's rho	NTproBNP (pg/ml) ELISA	Correlation Coefficient	1,000	,926**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	121	121
	NTproBNP (pg/ml) POC	Correlation Coefficient	,926**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	121	121

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlations NTproBNP: Reader vs Smartphone



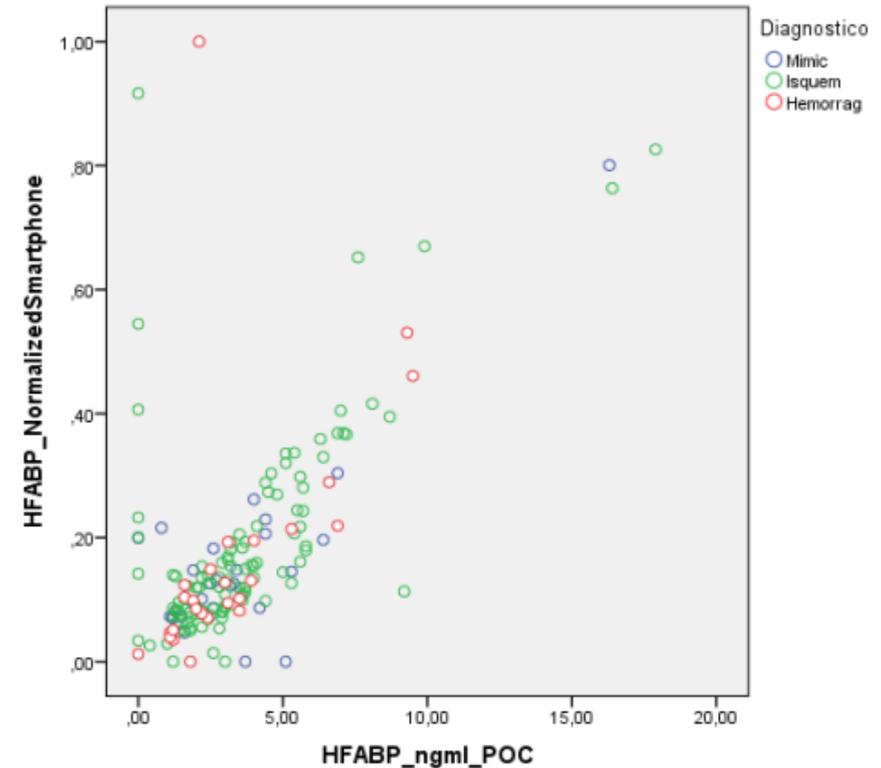
The images taken from the POCTs for NTproBNP-2 were evaluated at two different times: 15 minutes (85 images), and 10 minutes (23 images) in order to shorten the diagnostic time.

Correlations HFABP: Reader vs Smartphone

Correlaciones

		HFABP_ngml_POC	HFABP_NormalizedSmartphone	Diagnostico
HFABP_ngml_POC	Correlación de Pearson	1	,625**	-,037
	Sig. (bilateral)		,000	,618
	N	182	163	182
HFABP_NormalizedSmartphone	Correlación de Pearson	,625**	1	,035
	Sig. (bilateral)	,000		,654
	N	163	163	163
Diagnostico	Correlación de Pearson	-,037	,035	1
	Sig. (bilateral)	,618	,654	
	N	182	163	182

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).





*If the patient with **thrombectomy** had been directly transferred to HUVR, how long would we have saved?*

How was the descriptive calculated? Real groin-puncture time - (Sample extraction time + 15 minutes + time of transfer to HUVR from the different origen points)

Max	4:40
Min	0:54
Median	1:47
Mean	2:04

Para evaluar el beneficio clínico del tiempo ahorrado utilizamos distintas cohortes y herramientas publicadas

Stroke

ORIGINAL CONTRIBUTION

1

Prediction of Outcome and Endovascular Treatment Benefit

Validation and Update of the MR PREDICTS Decision Tool

Esmée Venema, MD, Bob Rozenbeek, MD, Maxim J.H.L. Mulder, MD, Scott Brown, PhD, Charles B.L.M. Majoie, MD, Erout W. Steyerberg, PhD, Andrew M. Demchuk, MD, Keith W. Muir, MD, Antoni Dávalos, MD, Peter J. Michel, MD, Serge Bracadar, MD, Oliver A. Berkhemer, MD, Geert J. Lycklama à Nijeholt, PhD, Robert J. van Costenbrugge, MD, Yvo B.W.E.M. Roze, MD, Wim H. van Zwan, MD, Aad van der Lugt, PhD, Michael D. Hill, MD, Philip White, MD, Bruce C.V. Campbell, PhD, Francis Guillemin, PhD, Jeffrey L. Saver, MD, Tudor G. Jovin, MD, Mayank Goyal, MD, Diederik W.J. Dippel, MD, Hester F. Lingsma, PhD; on behalf of the HERMES collaborators and MR CLEAN Registry Investigators

Patient characteristics

Age (years): 60

ASPECT score: 10

Location of occlusion: anterior CA1-2

Pre-stroke mRS: 0

CTA collateral score: 0 - absent collaterals

Diabetes mellitus: no

Baseline systolic blood pressure (mmHg): 130

Baseline glucose: 120

Intercept possible risk: MR CLEAN Registry

Predicted modified Rankin Scale (mRS) scores at 90 days

EVT: [Bar chart showing distribution of mRS scores 0-6]

No EVT: [Bar chart showing distribution of mRS scores 0-6]

Predicted probability of good functional outcome (mRS 0-2)

With endovascular treatment = 74.8 %
 Without endovascular treatment = 56.9 %
Treatment benefit = 17.9 %

JAMA

2

JAMA, 2019 Jul 16; 322(3): 252–263. PMID: PMC6635908
 Published online 2019 Jul 16. doi: 10.1001/jama.2019.6286 PMID: 31319296

Association Between Time to Treatment With Endovascular Reperfusion Therapy and Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated in Clinical Practice

Bora Jabon, MD, Jeffrey L. Saver, MD, Lee H. Schwamm, MD, Gregg C. Fonarow, MD, LLLiang, PhD, Roland A. Matouk, PhD, Ying Xian, MD, Daljanyia N. Holmes, MS, Eric D. Peterson, MD, Dileep Yavagal, MD, and Eric E. Smith, MD, MPP

C Discharge (modified Rankin Scale [mRS], 0-2) by time from symptom onset to arterial puncture

Predicted Probability

Onset-to-Puncture Time, min

The graph shows a decreasing trend in the predicted probability of discharge with mRS 0-2 as the time from symptom onset to arterial puncture increases. The probability starts around 0.4 at 60 minutes and drops to approximately 0.15 at 480 minutes.

3

ARTISTA

A REGISTRY FOR THROMBECTOMY IN STROKE THERAPY FROM ANDALUCIA

% mRS 0-2

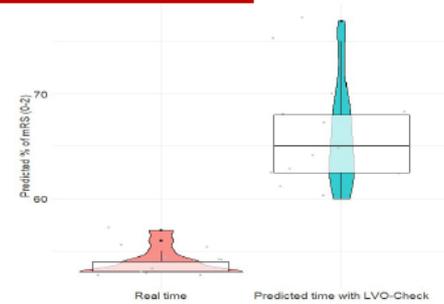
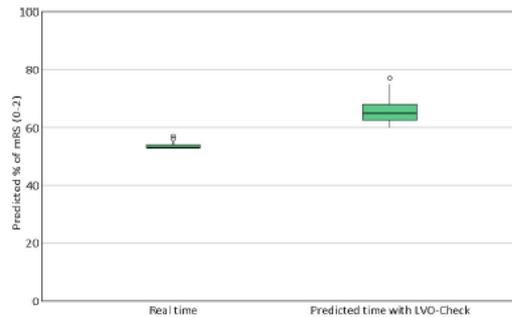
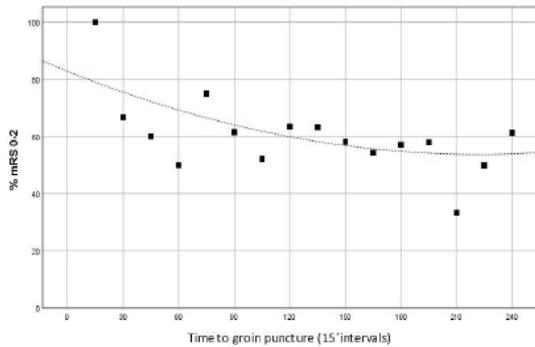
Time to groin puncture (15' intervals)

The scatter plot shows a negative correlation between time to groin puncture and the percentage of patients with mRS 0-2 at 90 days. As the time to groin puncture increases, the percentage of patients with mRS 0-2 decreases.

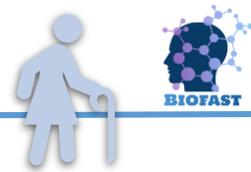
BIOFAST: Resultados – Ahorro de tiempo



	“Real times” prediction	“Theoretical times” prediction (LVO-Check)	Net benefit	p-value
MR-PREDICTS DECISION TOOL	47.58 % (mRS 0-2) 50.77 % (mRS 0-2)	56.15 % (mRS 0-2) 59.24 % (mRS 0-2)	8.57 % 8.47 %	<0.001 <0.001
GET-WITH-THE GUIDELINES COHORT	19.76 % (mRS 0-2)	32 % (mRS 0-2)	12.24 %	<0.001
ARTISTA DATA (n = 657)	53.92 % (mRS 0-2)	66.35 % (mRS 0-2)	12.42 %	0.001



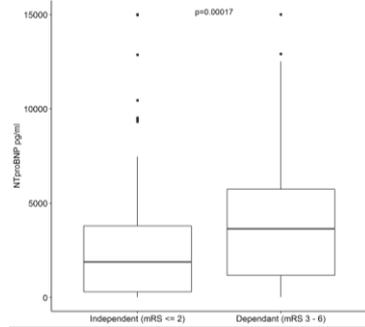
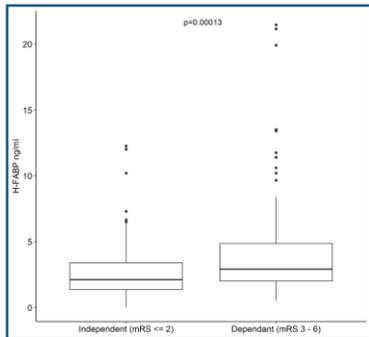
BIOFAST: Resultados – Utilidad en pronóstico



El 48% fue dependiente a los 3 meses

↑ FABP
↑ Pro-BNP

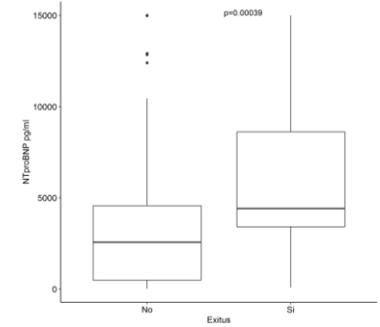
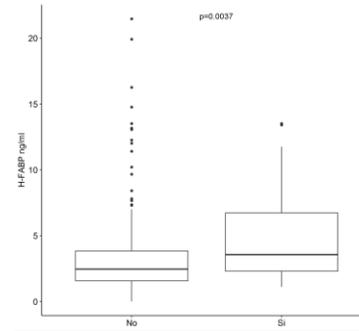
↑ mRS



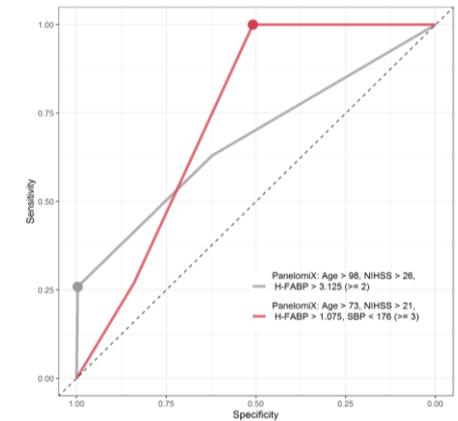
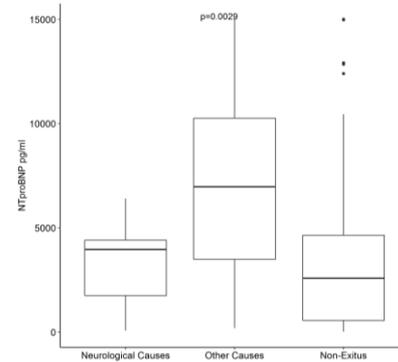
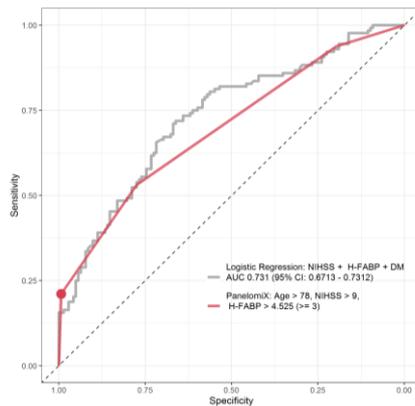
Mortalidad al alta: 9%

↑ FABP
↑ Pro-BNP

↑ Exitus

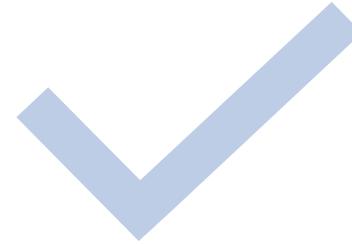


Using Panelomix software we identified optimal cutoffs for age, NIHSS score and FABP to predict poor outcome with excellent specificity (Sp=99.30% & Se=21.10%).





¿Se podrían simplificar estos test para hacer más fácil su uso en la ambulancia?



¿Cuánto tiempo se acortaría si se utilizaran directamente como triaje?

2 horas



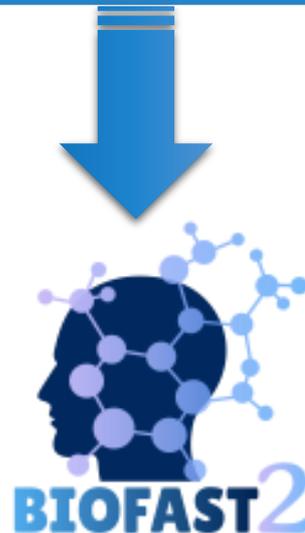
¿Tendrán repercusión en el pronóstico?



**Selección de poblaciones:
Estrategias de
Neuroprotección**

La herramienta diseñada (LVOCHECK) es un test rápido de sangre con alta especificidad y sensibilidad que permitiría derivar a los pacientes con ictus por LVO a centros de trombectomía, lo que implicaría un beneficio relevante para el paciente.

LVOCHECK debe testarse a nivel prehospitalario y hospitalario para confirmar los datos obtenidos antes de realizar un ensayo clínico.



FABP/NT-proBNP

Sens/Espec 70/96

>95% PPV

BIOFAST2



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE



“Biomarkers for Initiating Onsite and Faster Ambulance Stroke Therapies”

ISCI, DTS19/00135

To validate a tool to differ LVO ischemic stroke to others

OBSERVATIONAL STUDY
300 PATIENTS
8 MONTHS



LVO-CHECK



BIOMARKERS (NTproBNP+HFABP)
+
Clinical scales (NIHSS, Cincinnati, mRS)
+
Blood pressure, glucose, etc.

“Biomarkers for Initiating Onsite and Faster Ambulance Stroke Therapies”



Validar que la herramienta diseñada (LVOCHECK) es capaz de diferenciar el ictus isquémico por LVO de otros tipos



ISCI, DTS19/00135



biofast.technology

Criterios de Inclusión:

- I.1: Pacientes > 18 años.
- I.2: Activación del Código ictus por el centro coordinador.
- I.3: < 6 horas desde el inicio de los síntomas. En caso de un ictus de cronología desconocida o ictus del despertar, el tiempo de inicio se considerará la última vez que se vio bien a la persona.



Criterios de Exclusión:

- E.1: Diagnóstico previo diferente a ictus.
- E.2: Imposibilidad de obtener la muestra de sangre.
- E.3: Negativa a la firma del consentimiento informado por parte del paciente o familiar.



300 pacientes

Octubre 2021 – actualidad



PREHOSPITAL
SAMPLES



CONTROL (n=60)
LVO ischemic strokes (n=40)



IN-HOSPITAL
STROKE CODE
SAMPLES



CONTROL (n=60)
LVO ischemic strokes (n=40)

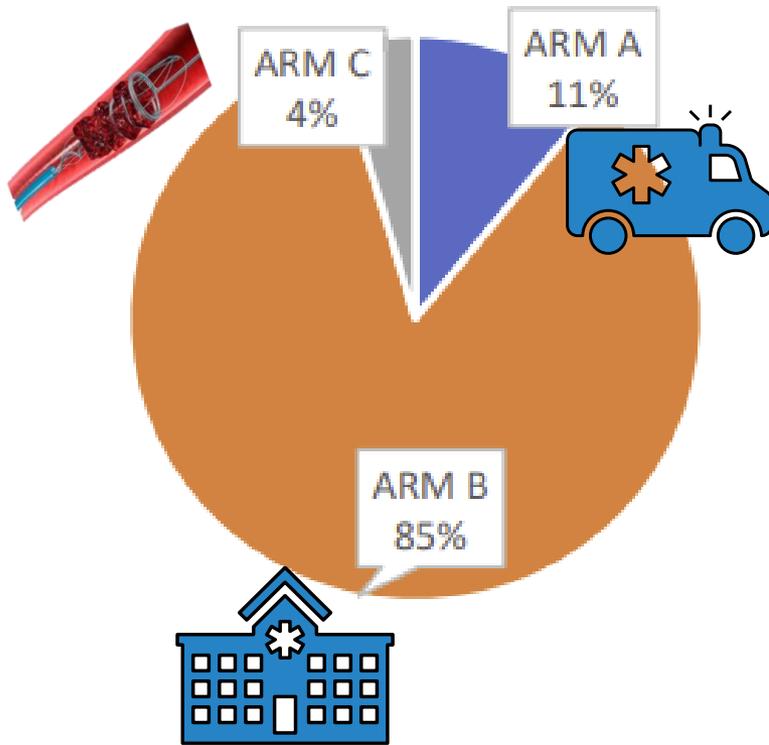


THROMBECTOMY
ROOM SAMPLES

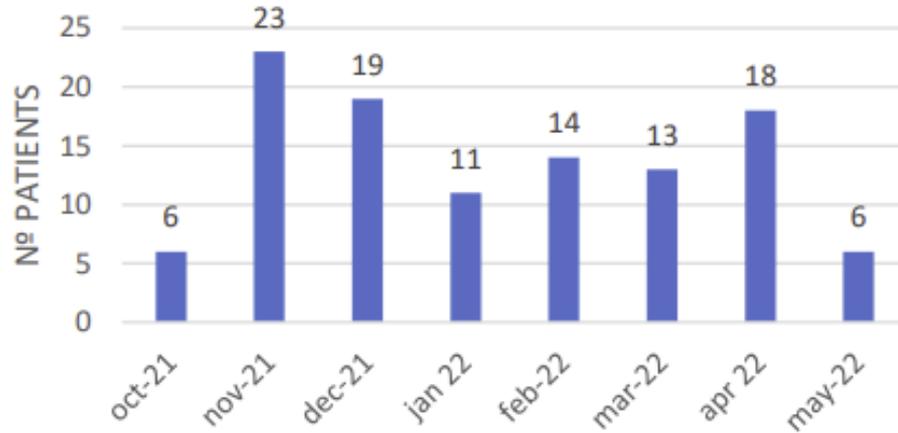


CONTROL (n=30)
LVO ischemic strokes (n=70)

TOTAL OF PATIENTS BY ARM



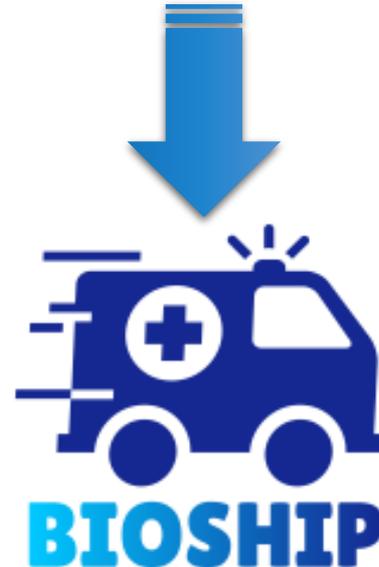
TOTAL PATIENTS RECRUITED BY MONTH



Total = 110 pacientes

Resultados preliminares indican que la herramienta LVOCHECK incluye biomarcadores y escalas clínicas que parecen esenciales para diferenciar los ictus isquémicos por LVO. Sin embargo, debe diseñarse un sistema dúplex para simplificar la cuantificación de los biomarcadores.

El nuevo sistema LVOCHECK debe testarse a nivel pre-hospitalario y hospitalario para confirmar los datos obtenidos antes de realizar un ensayo clínico.



BIOSHIP



“Uso de un dispositivo rápido de Point of Care para el traslado directo de pacientes con ictus desde la ambulancia al centro de trombectomía: ESTRATEGIA BIO-SHIP”

PIN-0139-2020



Validar la herramienta LVOCHECK dúplex para el diagnóstico de ictus isquémicos por LVO antes de realizar el ensayo clínico

LVO-CHECK



Criterios de Inclusión:

- I.1: Pacientes > 18 años.
- I.2: Activación del Código ictus por el centro coordinador.
- I.3: < 6 horas desde el inicio de los síntomas. En caso de un ictus de cronología desconocida o ictus del despertar, el tiempo de inicio se considerará la última vez que se vio bien a la persona.



Criterios de Exclusión:

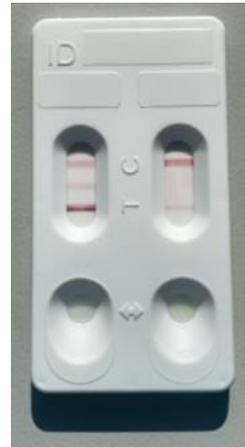
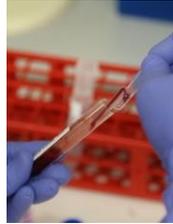
- E.1: Diagnóstico previo diferente a ictus.
- E.2: Imposibilidad de obtener la muestra de sangre.
- E.3: Negativa a la firma del consentimiento informado por parte del paciente o familiar.



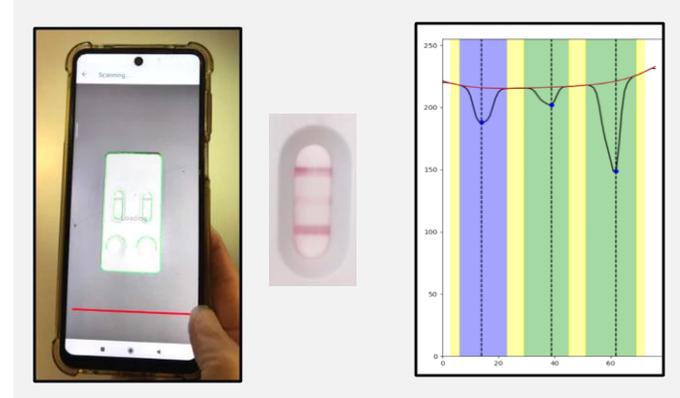
800 pacientes

Junio – Diciembre 2022

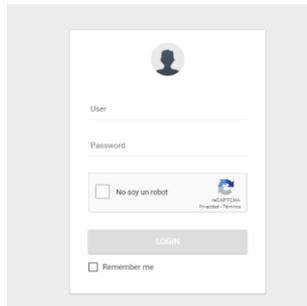
BIOSHIP: flujo de trabajo



LVOCHECK duplex



APP de lectura:
HFABP + NTproBNP



WEBPORTAL



Reclutamiento
notificado a los
hospitales por email



Completar eCRF
por el personal en
el hospital

Health product: Duplex POCTs + APP (smartphone)

Where? Centers and ambulances which take part in the study:

Original proposal:
 HUVR, HUVVM, HSJD,
 HARSN, HURSC +
 DCCU Sevilla y
 Córdoba, EPES Sevilla
 y Córdoba

Extended to other centers in Spain:
 Extremadura, Castilla
 León, Aragón,
 Valencia, Andalucía

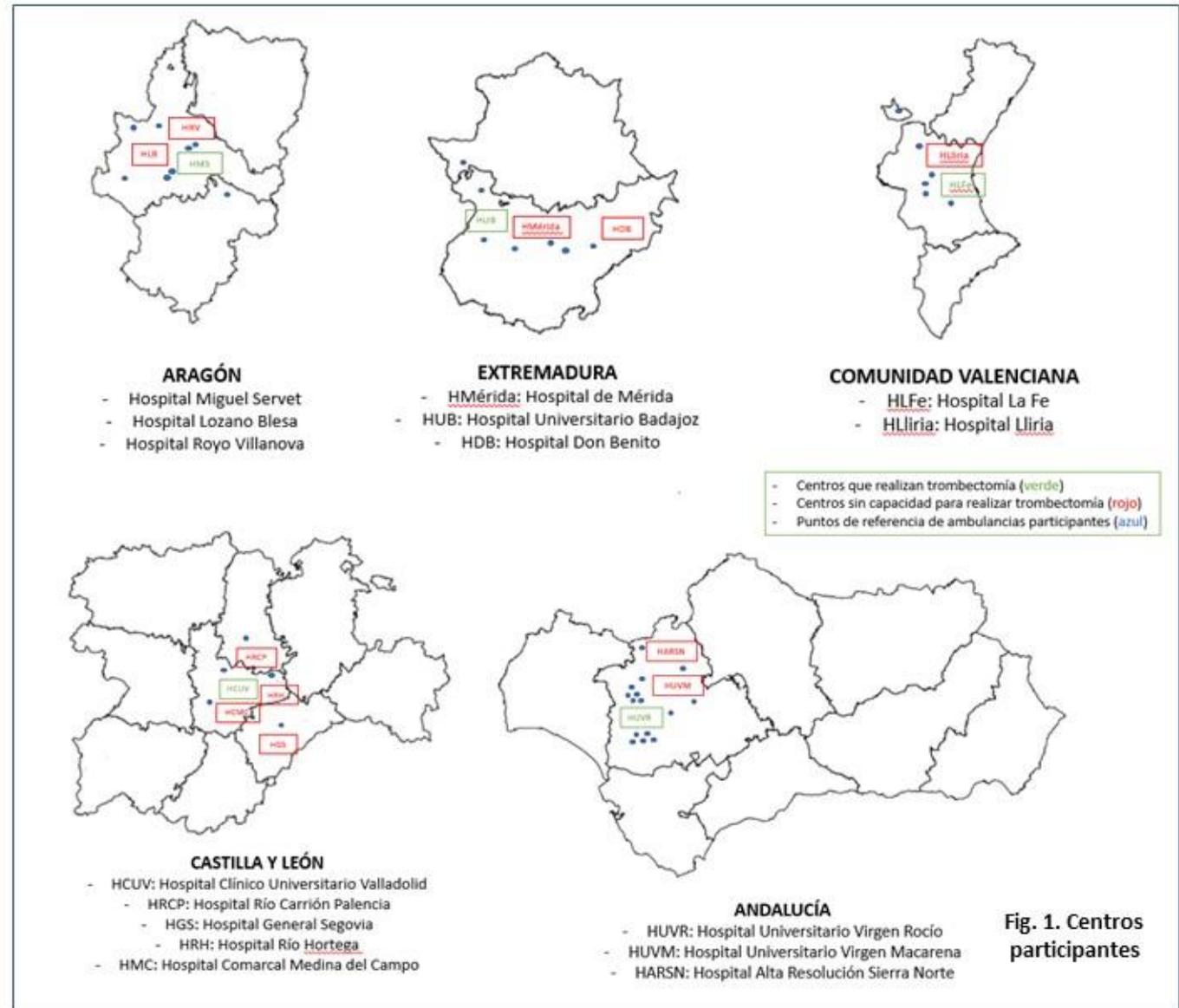
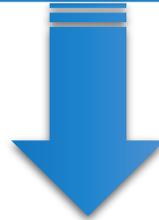


Fig. 1. Centros participantes

Validación del producto sanitario para su uso en ambiente prehospitalario, así como análisis del tiempo estimado que puede ahorrarse si los pacientes diagnosticados con ictus isquémico por LVO son derivados directamente a los centros de trombectomía.

El nuevo sistema LVOCHECK dúplex y su app estarán listos para ser testados en un ensayo clínico.



LVOCHECK
(ensayo clínico)

LVOCHECK

(ensayo clínico)

PI-0009-2021



LVOCHECK: Objetivos

“Uso de un dispositivo rápido de Point-of-Care para el traslado directo de pacientes con ictus desde la ambulancia al centro de trombectomía (LVOCheck™ cost-utility in ANDALUSIA)”

PI-0009-2021



Comparar la estrategia terapéutica convencional de comenzar la reperusión en ictus agudo en el hospital más cercano Vs traslado al centro de trombectomía tras diagnóstico en ambulancia con la herramienta LVOCHECK

LVO-CHECK



Criterios de Inclusión:

- I.1: Pacientes > 18 años.
- I.2: Activación del Código ictus por el centro coordinador.
- I.3: < 6 horas desde el inicio de los síntomas. En caso de un ictus de cronología desconocida o ictus del despertar, el tiempo de inicio se considerará la última vez que se vio bien a la persona.



Criterios de Exclusión:

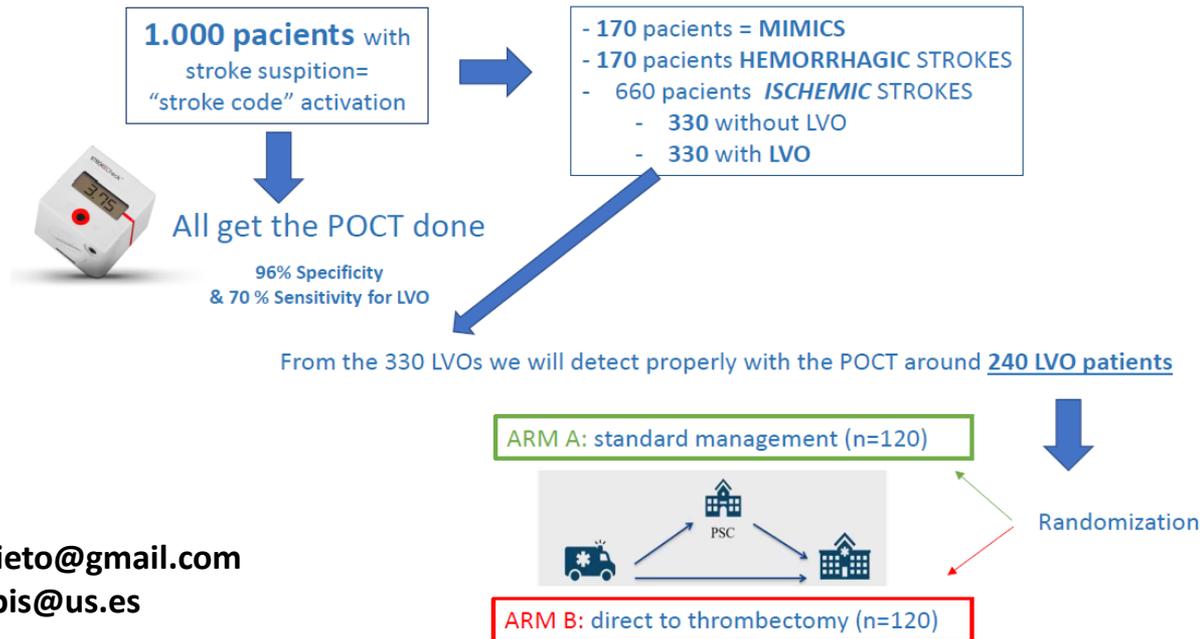
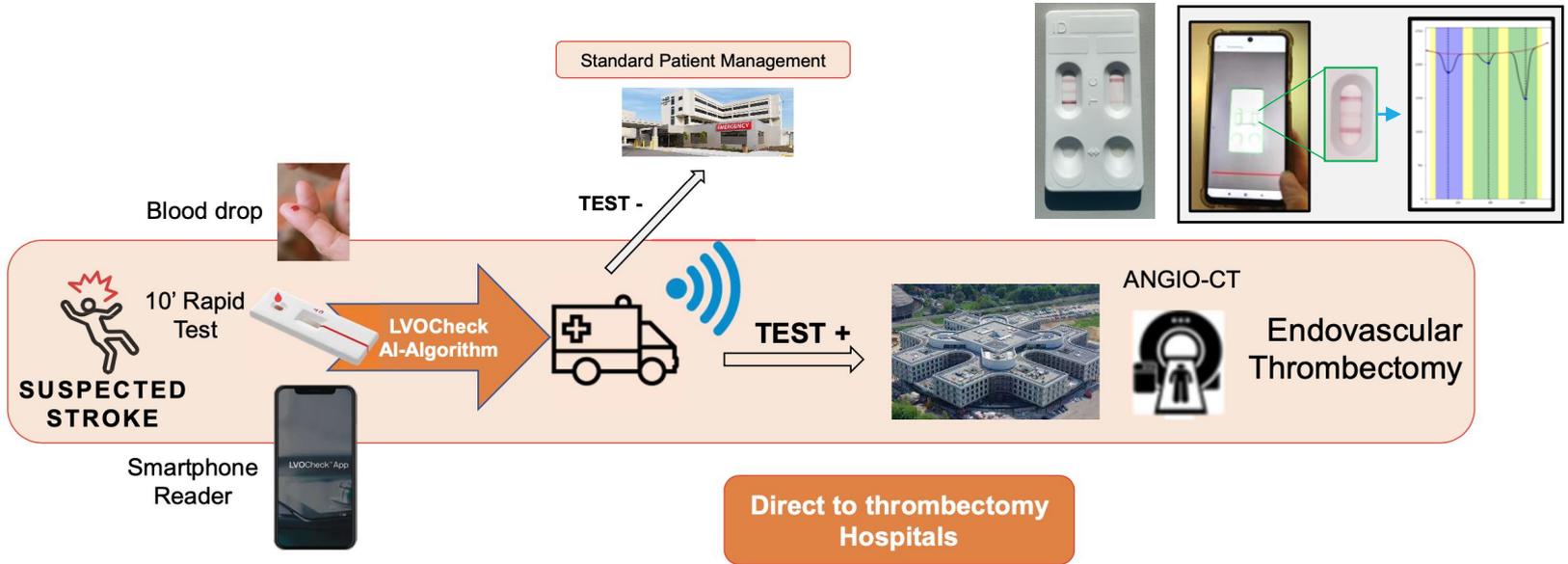
- E.1: Diagnóstico previo diferente a ictus.
- E.2: Imposibilidad de obtener la muestra de sangre.
- E.3: Negativa a la firma del consentimiento informado por parte del paciente o familiar.



1000 pacientes

Enero 2023 – Diciembre 2024

LVOCHECK: Planteamiento futuro



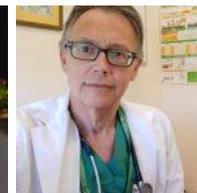
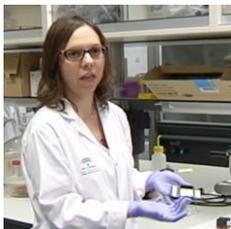
abarraganprieto@gmail.com
jmontaner-ibis@us.es

MUCHAS GRACIAS



RED DE HOSPITALES:
Hospital Universitario Virgen Macarena
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Hospital San Juan de Dios – Aljarafe
Hospital de Alta Resolución Sierra Norte
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

**Equipos EPES y DCCU
(SEVILLA-CÓRDOBA)**





<http://biofast.technology>

jmontaner-ibis@us.es

RICORS-ICTUS |  Instituto de Salud Carlos III



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

 **Vall d'Hebron**
Institut de Recerca
VHIR