

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V01230062

Mekanisk trombektomi ved iskæmisk apopleksi og storkarsokklusion

Thomas Truelsen & Klaus Hansen

Neurologisk Afdeling, Cerebrovaskulært Forskningscenter Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

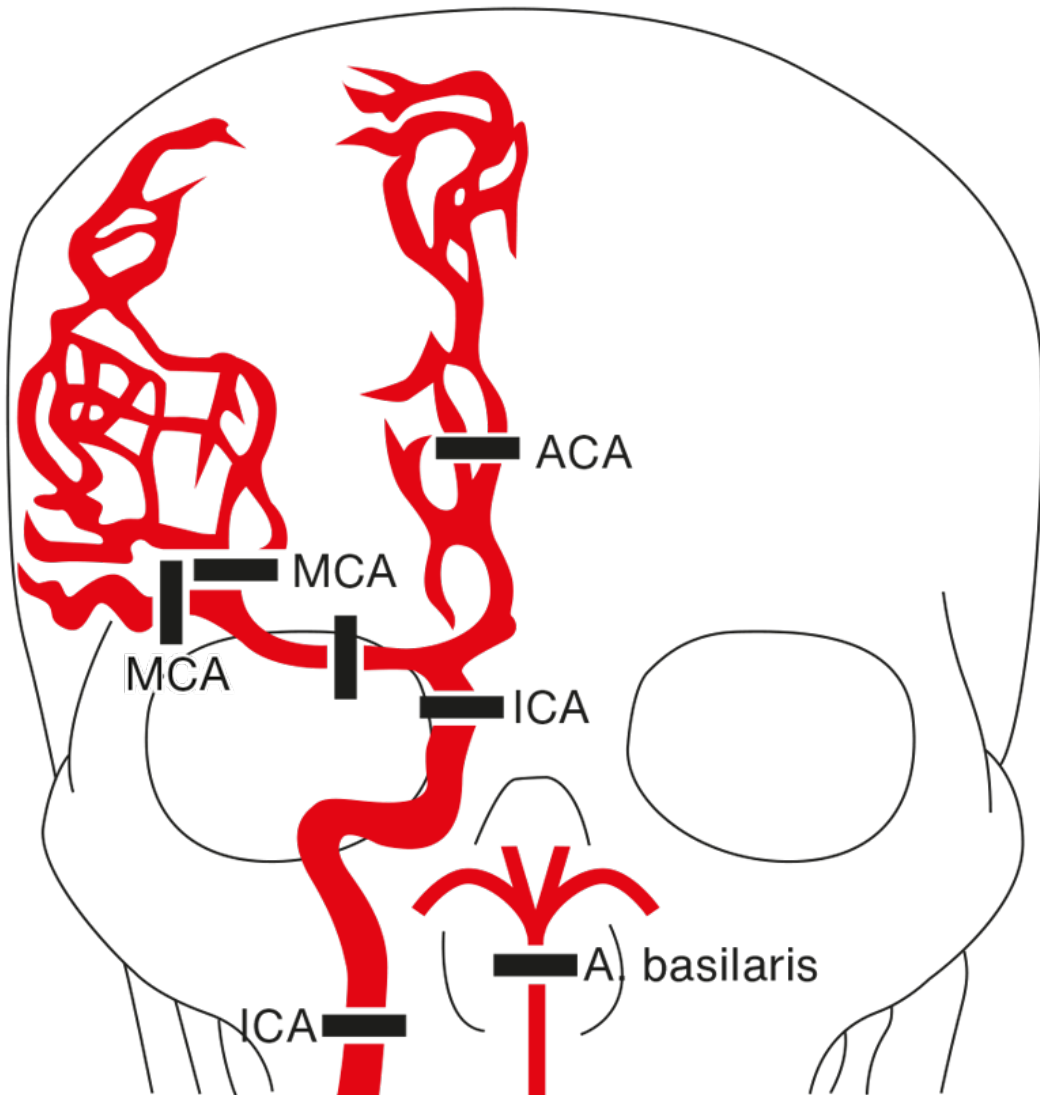
Ugeskr Læger 2023;185:V01230062

HOVEDBUDSKABER

- Mekanisk trombektomi ved apopleksi med storkarsokklusion kan udføres op til 24 timer efter debut.
- Der er ny evidens for behandling af patienter med karokklusion i det bagre kargebet og ved store infarkter.
- Det er vigtigt at erkende klinisk, om der er symptomer på akut apopleksi og mulighed for mekanisk trombektomi.

Formålet med nærværende statusartikel er at præsentere de randomiserede, kliniske studier (RKS), der ligger til grund for mekanisk trombektomi (MT) ved akut, iskæmisk apopleksi (AIA) og storkarsokklusion. MT er den mest effektive akutte intervention ved de sværeste apopleksier med storkarsokklusion, som udgør 25-30% af alle apopleksier [1]. I dag udføres MT ca. 700 gange om året i Danmark, og behovet er stigende. Der vil oftest være tale om okklusion af de større præ- eller intracerebrale arterier såsom a. carotis interna, a. cerebri media og a. basilaris (**Figur 1**). Det er disse kar, der indgår i begrebet AIA med storkarsokklusion. Sværhedsgraden ved AIA vurderes klinisk og i forskningsøjemed ved omfanget af neurologiske symptomer vurderet ved National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS): en 0-42-skala, hvor de fleste storkarsokklusioner typisk giver symptomer med en score på 15-22. Standardbehandlingen ved AIA er fortsat trombolyse, hvis behandlingen kan startes inden for fire og en halv time, og patienten i øvrigt opfylder kriterier for trombolyse [2]. Trombolyse kan være kontraindiceret og har desuden begrænset effekt ved en trombelængde på > 7 mm [3], hvilket ofte er tilfældet ved storkarsokklusion.

FIGUR 1 Iskæmisk apopleksi med angivelse af typiske storkarsokklusionssteder.



ACA = a. cerebri anterior; ICA = a. cerebri interna; MCA: = a. cerebri media.

MEKANISK TROMBEKTOMI

Proceduren ved MT udføres i Danmark af interventionsneuroradiologer. Der indføres et kateter typisk via a. femoralis, og det føres under gennemlysning op til okklusionsstedet. Selve trombektomien sker enten ved aspiration eller ekstraktion med stent-retriever. I en del tilfælde er der behov for ledsagende angioplastik eller anlæggelse af permanent stent, primært i a. carotis interna. I Danmark er MT udført siden sidst i 2000'erne, og metoden blev under en forsøgsordning godkendt af Sundhedsstyrelsen og har dermed været et behandlingstilbud siden 2011. Antallet af procedurer steg årligt og for alvor efter offentliggørelsen af de

evidensbærende studier i 2015.

ISKÆMISK APOPLEKSI OG STORKARSOKKLUSION I ANTERIORE KARGEBET

Gennembruddet kom ved konsekvent at kræve billediagnostisk påvisning af relevant storkarsokklusion samtidig med visualisering af størrelse af eventuelt tidligt infarkt og af omgivende iskæmitruet hjernevæv (penumbra).

I 2015 kom det første positive studie, MR CLEAN, baseret på data fra 500 hollandske patienter indsamlet i perioden 2010-2014 (**Tabel 1**). Det viste, at MT inden for seks timer efter symptomdebut var både effektivt og sikkert [4]. Gennemsnitsalderen var 65 år (23-96 år), og 445 (89%) af alle patienter blev behandlet med trombolyse. Patienternes funktionelle niveau blev evalueret tre måneder efter ved anvendelse af modified Rankin Scale (mRS), hvor en mRS-score 0-2 anses for et godt behandlingsresultat, idet patienten da er selvhjulpent og med ingen eller kun mindre men (**Tabel 2**). Den justerede oddsratio (OR) var 1,67 for mRS-score 0-2 efter 90 dage (95% konfidens-interval (KI): 1,21-2,30) til fordel for behandling med MT. 32,6% patienter opnåede mRS-score 0-2 i gruppen behandlet med MT versus 19,1% i kontrolgruppen med et number needed to treat (NNT) på syv. Der var ingen signifikant forskel i mortaliteten eller forekomsten af symptomatisk intracerebral blødning.

TABEL 1 Studier over mekanisk trombektomi.

	Studie	Behandlingsvindue, t. Diagnosemetoder	Populationsalder, år	NIHSS-score ved baseline	mRS-score efter 3 mdr.	IER - KER = ARR, %	NNT
Anterior karforsyning	MR CLEAN, 2015	< 6 CT, MR-skanning, CT-A, MR-A	≥ 18	≥ 2	0-2	32,6 - 19,1 = 13,5	7,4
	SWIFT PRIME, 2015	< 6 CT, CT-A, CTP, MR-skanning, MR-A	18-80	[8-30]	0-2	60 - 35 = 25	4
	EXTEND IA, 2015	< 6 CT, CT-P	18-80	[0-42]	0-2	71 - 40 = 31	3,2
	REVASCAT, 2015	< 8 CT, MR-skanning, CT-A, MR-A	≥ 18	≥ 6	0-2	43,7 - 28,2 = 16,5	6,1
	ESCAPE, 2015	< 12 CT, CTA	≥ 18	≥ 6	0-2	53,0 - 29,3 = 23,7	4,2
	DEFUSE 3, 2018	6-16 CT, CT-A, CT-P, MR-skanning, MR-A	18-90	≥ 6	0-2	45 - 17 = 28	3,6
	DAWN, 2018	6-24 CT, CT-A, CT-P, MR-skanning, MR-A	≥ 18	≥ 10	0-2	49 - 13 = 36	2,8
Posterior karforsyning	ATTENTION, 2022	< 12 CT, MR-skanning, CT-A, MR-A	≥ 18	≥ 10	0-3	46 - 23 = 23	4,3
	BAOCHE, 2022	6-24 CT, MR-skanning, CT-A, MR-A	18-80	≥ 10	0-3	46 - 24 = 22	4,5
Stort infarktvolumen	ANGEL-ASPECT, 2023	< 24 CT, MR-skanning, CT-A, MR-A	18-80	[6-30]	0-2	30,0 - 11,6 = 18,4	5,4
	SELECT-2, 2023	< 24 CT, MR-skanning, CT-A, MR-A	18-85	≥ 6	0-2	47,0 - 33,3 = 13,7	7,3
					0-3	20,3 - 7,0 = 13,3	7,5
					0-3	37,9 - 18,7 = 19,2	5,2

A = angiografi; ARR = absolut risiko-reduktion; IER = interventionsgruppeeventrate; KER = kontrolgruppeeventrate; mRS = modified Rankin Scale; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; NNT = number needed to treat; P = perfusion.

TABEL 2 Modified Rankin Scale.

Score	Beskrivelse
0	Helt symptomfri
1	Lette symptomer, klarer alle sædvanlige opgaver og aktiviteter
2	Klarer ikke samtlige tidligere udførte aktiviteter men er i stand til at klare sig selv uden hjælp til personlige gøremål fra andre personer: må godt have praktisk hjælp til f.eks. rengøring og indkøb
3	Har brug for nogen hjælpe til personlige gøremål, f.eks. påklædning eller hjælp til at klare en bankforretning men er i stand til at gå uden hjælp fra andre personer: må godt bruge stok eller rollator
4	Ude af stand til at gå uden hjælp fra andre personer og ude af stand til at klare personlige behov uden hjælp fra andre personer
5	Sengeliggende, inkontinent, konstant pleje- og opmærksomhedskrævende
6	Død

Kort tid efter fulgte flere RKS (5-9), der ud over CT-angiografi/MR-angiografi anvendte forskellige metoder (CT/MR-perfusion, multifase-CT-angiografi) til at visualisere størrelse af det allerede etablerede iskæmiske infarkt og den omgivende penumbra. Studierne inkluderede præferentielt patienter med infarktstørrelse $< \frac{1}{3}$ af a. cerebri media-gebet og sikker penumbra. Med denne patientselektion blev evidensen af MT-effekten og sikkerheden yderligere styrket. Disse studier opnåede et NNT på 3-6 for at opnå mRS-score 0-2 efter 90 dage [5-9] med samme lave komplikationshyppighed som i MR CLEAN og endda udvidet behandlingsvindue til 16 og 24 timer [5, 6] (Tabel 1). Data fra studierne indgik i en metaanalyse, HERMES, med totalt 1.287 patienter (634 behandlet med MT og 653 standardbehandlet uden MT), hvor effekten af MT var konsistent, inklusive patienter > 80 år og uanset indledende behandling med trombolyse [10].

ISKÆMISK APOPLEKSI OG STORKARSOKKLUSION I POSTERIORE KARBET

Patienter med okklusion i det bagre cerebrale kredsløb var ikke inkluderet i de ovenfor nævnte studier. De udgør ca. 10% af alle MT-behandlede patienter i Danmark. Trombose i a. basilaris er associeret med en svær morbiditet og højere dødelighed end ved storkarsokklusion i det anteriore karebet.

To neutrale studier (BEST og BASICS) havde haft store vanskeligheder med rekruttering af patienter og en høj andel af patienter, der skiftede fra medicinsk behandling til MT-behandling [11, 12]. I 2022 kom resultaterne fra

to RKS (ATTENTION og BAOCHE), der gav evidens for, at MT ved okklusion i a. basilaris var effektiv og sikker [13, 14], og det bestyrkede den kliniske praksis, hvor MT allerede blev praktiseret i denne patientpopulation. Patienterne blev behandlet med MT inden henholdsvis 12 eller 6-24 timer efter symptomdebut (Tabel 1). I begge studier var primære endepunkt mRS-score 0-3 efter tre måneder; dette blev opnået for 104 (46%) patienter behandlet med MT inden for 12 timer mod 26 (23%) i kontrolgruppen, justeret rateratio 2,06 (95% KI: 1,46-2,91; $p < 0,001$), mens tilsvarende resultater for patienter behandlet 6-24 timer efter symptomdebut var 51 (46%) i gruppen behandlet med MT versus 26 (24%) i kontrolgruppen, justeret rateratio 1,81 (95% KI: 1,26-2,60; $p < 0,001$). Mortaliteten i MT-gruppen var i de to studier efter tre måneder reduceret med henholdsvis 18% og 11%, mens der ikke var en tilsvarende mortalitetsreduktion i studierne på det anteriore gebet.

PATIENTER MED STORT INFARKTVOLUMEN OG STORKARSOKKLUSION

Selv patienter med allerede etableret større infarkt har gavn af MT, hvis der er en bevaret penumbra af en vis størrelse. I 2022 publiceredes et mindre, japansk studie, hvor 203 patienter med stort infarktvolumen og storkarsokklusion blev randomiseret til MT ($n = 101$) versus medicinsk behandling ($n = 102$) [15]. Efter 90 dage var der 31% med mRS-score 0-3 (mRS-score 3 svarende til bevaret selvstændig gangfunktion) i gruppen behandlet med MT versus 12,7% i kontrolgruppen, relativ risiko 2,43 (95% KI: 1,35-4,37; $p = 0,002$). Forekomsten af symptomatisk intracerebral blødning og mortalitet var ikke signifikant forskellig. I februar 2023 blev resultaterne fra yderligere to RKS publiceret, efter at begge var termineret tidligt grundet overbevisende effekt i MT-behandlede patienter [16, 17] (Tabel 1). Der var randomiseret henholdsvis 456 og 352 patienter til enten MT (231/178) eller medicinsk behandling (225/174), og efter 90 dage var OR = 1,37 (95% KI: 1,11-1,69; $p = 0,004$) og OR = 1,51 (95% KI: 1,20-1,89, $p < 0,001$) for at opnå et point lavere (dvs. bedre) mRS-score til fordel for MT-behandlede patienter. Forekomsten af symptomatisk intracerebral blødning og mortalitet var ikke signifikant forskellig.

FREMTIDIGE STUDIER

Patienter med iskæmisk apopleksi, milde symptomer og storkarsokklusion

Patienter med AIA og milde symptomer, NIHSS-score < 6 , udgør ca. halvdelen af alle patienter med AIA [1]. Blandt disse vil 10-20% have en relevant storkarsokklusion. Det er aktuelt uvist, om der bør foretages MT på denne patientgruppe. Disse patienter vil muligvis have en bedre prognose på grund af bedre kollateral blodforsyning, mindre trombestørrelse og derfor bedre trombolyseseffekt. P.t. pågår to RKS af patienter med mild apopleksi (NIHSS-score < 6) og samtidig storkarsokklusion med henblik på, om de har gavn af MT [18, 19]. Resultaterne forventes i løbet af 2023.

MEKANISK TROMBEKTOMI I DANMARK

I Danmark foretages akut MT aktuelt på fire hospitaler: Rigshospitalet (Region Hovedstanden og Region Sjælland), Odense Universitetshospital (Region Syddanmark), Aarhus Universitetshospital (Region Midtjylland) og Aalborg Universitetshospital (Region Nordjylland). Udviklingen i antallet af patienter, der modtager behandling, har været støt stigende gennem de seneste år med totalt 686 procedurer i 2021 svarende til 6,3% af alle danske patienter med iskæmisk apopleksi [20]. Data fra den obligatoriske indrapportering af alle MT-procedurer i Danmark viser, at effekten målt på funktionelt niveau efter 90 dage er fuldt på linje med resultaterne fra de foreliggende RKS [21]. Samtidig er komplikationsforekomsten lav med kun 1-2% af patienterne, der får procedural blødning, perforation eller dissektion.

DISKUSSION

MT har markant styrket den akutte mulighed for revaskularisering af patienter med AIA på baggrund af storkarsokklusion. I Danmark behandles nu ca. 700 patienter årligt med MT, og de seneste RKS-resultater for patienter med større infarkter, potentiel behandling af patienter med milde apopleksier og den demografiske udvikling vil øge behovet for MT-kapaciteten.

Ved klinisk mistanke om apopleksi bør patienten akut visiteres til et trombolysecenter, hvor den kliniske undersøgelse suppleres med CT/CT-angiografi, eventuelt CT-perfusion og alternativt MR/MR-angiografi. CT og CT-angiografi er hurtige at foretage, tillader differentiering mellem allerede etableret infarkt, penumbra og hæmoragi samt giver en god fremstilling af arterierne fra arcus aortae, karotiderne, de større cerebrale arterier og dermed okklusionsstedet. Enkelte hospitaler skanner akut med MR-skanning/MR-angiografi, som giver yderligere oplysninger, herunder hvor skadet hjernevævet er i den iskæmiske proces.

Præhospital triagering af patienter med mulig AIA og storkarsokklusion kunne tænkes at profitere af direkte transport til et MT-center [22]. Indtil videre der dog ikke evidens herfor [23]. Det er ikke givet, at trombolyse før MT vil være gavnligt, men ifølge de europæiske guidelines bør trombolysebehandling foretages, hvis det ikke forsinket MT-behandlingen [24].

Behandlingsmulighederne op til 24 timer betyder, at de fleste klinikere vil komme i en situation, hvor AIA på baggrund af storkarsokklusion og dermed mulighed for MT bør overvejes. Dette vil kræve kendskab til de forskellige kliniske præsentationer af AIA fra det anteriore eller posteriore kargebet. Den klassiske patient med apopleksi og påvirkning af det anteriore kargebet vil præsentere sig med akut indsættende kontralateral hemiparese og hypæstesi, afasi eller neglect og ofte blikdeviation mod læsionens side. Diagnosemistanken om AIA i det posteriore kargebet er ofte vanskeligere. Klinisk kan der ses såvel akutte som skubvist indsættende, fluktuerende symptomer over 1-3 døgn, omfattende dobbeltsyn, dysartri, svimmelhed, balanceusikkerhed, hemiparese, hemianopsi samt påvirket bevidsthed og akut død. Den variable klinik medfører risiko for forsinket erkendelse, idet andre diagnoser såsom vertigo, konfusion og synkope ofte overvejes i tidlig fase.

Patientpopulationerne i de gennemgåede RKS har ikke rummet børn og unge < 18 år samt i flere tilfælde heller ikke ældre patienter (Tabel 1). Der er flere studier, der indikerer, at børn med AIA og storkarsokklusion også kan behandles med MT og opnå godt klinisk outcome med lav komplikationsrate [25, 26]; for den ældre population har allerede nævnte HERMES-studie [10] vist gode resultater, hvilket også er vist i observationelle data fra Østdanmark [27].

KONKLUSION

I Danmark udføres MT aktuelt på ca. 700 patienter med AIA. Funktionen varetages på fire hospitaler. Tidsvinduet for MT-behandlingen er op til 24 timer og inkluderer patienter med storkarsokklusion i både det anteriore og posteriore cerebrale kargebet. Danske data viser desuden, at MT-behandling af iskæmisk apopleksi med storkarsokklusion er både effektiv, sikker og sammenlignelig med data fra RKS. De seneste RKS-resultater for patienter med større infarkter, en potentiel MT-indikation for patienter med milde apopleksier og den demografiske udvikling generelt vil øge behovet for MT-kapaciteten.

Korrespondance *Thomas Truelsen*. E-mail: thomas.clement.truelsen@regionh.dk

Antaget 28. september 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 30. oktober 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V01230062

SUMMARY

Mechanical thrombectomy in ischaemic apoplexy and large vessel occlusion

Thomas Truelsen & Klaus Hansen

Ugeskr Læger 2023;185:V01230062

In Denmark, approximately 700 patients with ischaemic stroke and large vessel occlusion are treated annually with mechanical thrombectomy (MT). Treatment is proven up to 24 hours if the patients still have salvageable brain tissue and includes patients with occlusions in the anterior and posterior cerebral circulation, and with large volume infarcts. Future studies may expand the treatment indication, as argued in this review. Danish national data on MT have shown that the implementation in daily clinical routine is as effective and safe as reported in the randomized clinical trials.

REFERENCER

1. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP et al. National Institutes of Health Stroke Scale Score and Vessel Occlusion in 2152 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013;44(4):1153-7.
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(13):1317-29.
3. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U et al. The Importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42(6):1775-7.
4. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D et al. Randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.
5. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.
6. Albers GW, Marks MP, Kemp S et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718.
7. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30.
8. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306.
9. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95.
10. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.
11. Liu X, Dai Q, Ye R et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet neurology*. 2020;19(2):115-122.
12. Langezaal LCM, van der Hoeven EJR, Mont'Alverne FJA et al. Endovascular therapy for stroke due to basilar-artery occlusion. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1910-1920.
13. Tao C, Nogueira RG, Zhu Y et al. Trial of endovascular treatment of acute basilar-artery occlusion. *N Engl J Med*. 2022;387(15):1361-1372.
14. Jovin TG, Li C, Wu L et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion. *N Engl J Med*. 2022;387(15):1373-1384.
15. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H et al. Endovascular therapy for acute stroke with a large ischemic region. *N Engl J Med*.

- 2022;386(14):1303-1313.
16. Huo X, Ma G, Tong X et al. Trial of endovascular therapy for acute ischemic stroke with large infarct. *N Engl J Med*. 2023;388(14):1272-1283.
 17. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG et al. Trial of endovascular thrombectomy for large ischemic strokes. *N Engl J Med*. 2023;388(14):1259-1271.
 18. Arquizan C, Lapergue B. Minor stroke therapy evaluation (MOSTE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03796468> (sep 2023).
 19. Wright D, Hall A. Endovascular therapy for low NIHSS ischemic strokes (ENDOLOW) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04167527> (sep 2023).
 20. Endovaskulær terapi 2021. Dansk Apopleksiregister. Tillæg til årsrapport. https://www.sundhed.dk/content/cms/69/4669_dap_evt-rapport-2021-230622.pdf (sep 2023).
 21. Truelssen T, Hansen K, Andersen G et al. Acute endovascular reperfusion treatment in patients with ischaemic stroke and large vessel occlusion (Denmark 2011-2017). *Eur J Neurol*. 2019;26(8):1044-1050.
 22. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM et al. A randomized trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1833-1844.
 23. de la Ossa NP, Abilleira S, Jovin TG et al. Effect of direct transportation to thrombectomy-capable center vs local stroke center on neurological outcomes in patients with suspected large-vessel occlusion stroke in nonurban areas: The RACECAT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(18):1782-1794.
 24. Turc G, Tsivgoulis G, Audebert HJ et al. European Stroke Organisation (ESO)–European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg*. 2022;14(3):209.
 25. Sporns PB, Sträter R, Minnerup J et al. Feasibility, safety, and outcome of endovascular recanalization in childhood stroke: The Save ChildS Study. *JAMA Neurol*. 2020;77(1):25-34.
 26. Kossorotoff M, Kerleroux B, Boulouis G et al. Recanalization treatments for pediatric acute ischemic stroke in France. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2231343.
 27. Laugesen NG, Brandt AH, Stavngaard T et al. Mechanical thrombectomy in stroke patients of advanced age with score-based prediction of outcome. *Interv Neuroradiol*. (online 29. dec 2022).