

Endovaskulær terapi ved iskæmisk apopleksi

Mattis Jørgensen¹, Trine Stavngaard¹, Thomas Truelsen², Klaus Hansen², Daniel Kondziella², Markus Holtmannspötter¹, Marie Elisabeth Cortsen¹, Sarah Taudorf², Hanne Søndergaard² & Henrik Gutte¹

STATUSARTIKEL

1) Radiologisk Klinik, Rigshospitalet
2) Neurologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V11170879

I Danmark er der årligt ca. 15.000 nye tilfælde af apopleksi, hvoraf 85% er på iskæmisk basis. Apopleksi er den fjerde hyppigste dødsårsag og den hyppigste årsag til erhvervet handicap hos voksne i Danmark [1, 2]. Siden 2006 har intravenøs trombolyse (IVT) været standardbehandling til patienter med akut iskæmisk apopleksi som følge af blodpropper i Danmark. Som supplement hertil har man igennem en årrække forsøgsvis tilbudt selekterede patienter endovaskulær terapi (EVT). Hidtil har EVT forudgået af IVT været standardbehandling ved store blodpropper, hvis behandlingen igangsættes mindre end seks timer efter ictus. EVT op til 24 timer efter ictus har siden februar 2018 været standardbehandling uden forudgående IVT hos nøje udvalgte patienter. I denne artikel præsenteres den videnskabelige baggrund, proceduren samt de danske erfaringer og resultater med EVT.

BAGGRUND

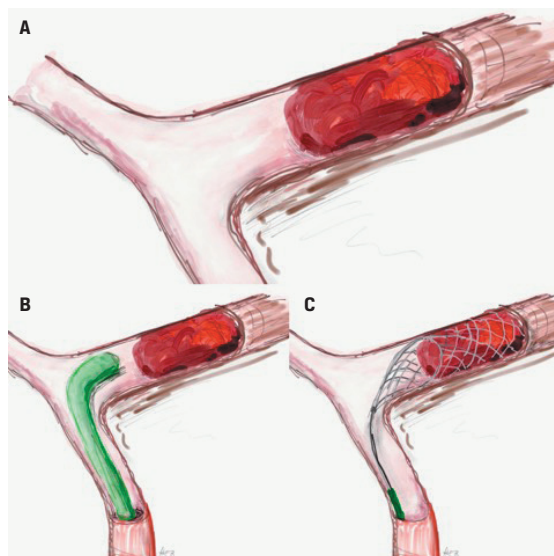
EVT er en kateterbaseret behandlingsteknik, som kan benyttes til fjernelse af store blodpropper intrakranielt, hvor IVT har ringe effekt. Der benyttes lange katetre, typisk indført i arteria femoralis, til at skabe adgang til halsens og hjernens blodkar (**Figur 1**) [3-6].

Ved IVT foretaget inden for 90 min efter ictus, er *number needed to treat* (NNT) ca. fire for at opnå et godt resultat defineret som fuld eller betydende remission, således at patienten er helt selvhjulpent. Der er aftagende klinisk effekt af IVT, jo længere tid efter debut den gives. Ved behandling mere end fire en halv time efter ictus overstiger komplikationsrisikoen gevinsten ved behandlingen [2, 7].

Effekten af IVT er afhængig af trombens størrelse og lokalisation. Hos ca. 10% af patienterne er tromben længere end 8 mm og sandsynligheden for rekanalisering

FIGUR 1

A. Trombe, der okkluderer en større intracerebral arterie. B. A *direct aspiration in first pass technique*, hvor et kateter føres helt op til tromben, som forsøges aspireret. C. Stent-retrieving af en trombe.



ved hjælp af IVT falder [8]. De lange tromber er typisk lokaliseret i a. carotis interna, de to første segmenter af a. cerebri media eller a. basilaris [8, 9]. Kontraindikationer for IVT er bl.a. koagulationsforstyrrelser, store infarkter, blødning samt nylig operation.

I 2015 blev der publiceret fem studier [10-14], hvor effekten af akut EVT og medicinsk behandling blev sammenholdt med effekten af medicinsk behandling alene. I studierne benyttede man udelukkende de nyeste *stent retrievers* og inkluderede kun patienter med angiografisk verificeret cerebral storkarsokklusion med ictus inden for seks timer. I studierne konkluderede man, at behandling med EVT efter IVT ved storkarsokklusion var bedre end medicinsk behandling alene.

I en metaanalyse baseret på ovenstående studier påviste man, at 46% af de EVT-behandlede patienter opnåede funktionel uafhængighed bedømt ud fra *modified Rankin Scale* (mRS) (**Tabel 1**) mod blot 26% af de patienter, som udelukkende blev behandlet med IVT. For at opnå en reduktion på et point på mRS var NNT kun 2,6, og for fuld eller betydende remission var NNT 3-7.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Apopleksi er den fjerdehyppigste dødsårsag og den hyppigste årsag til erhvervet handicap hos voksne i Danmark.
- ▶ Endovaskulær terapi (EVT) er en yderst effektiv metode til behandling af patienter med store blodpropper i hjernen og kan bruges hos selekterede patienter, hvor medicinsk behandling er kontraindiceret.
- ▶ I fremtiden forventes det, at endnu flere patienter vil have gavn af EVT pga. et udvidet behandlingsvindue på helt op til 24 timer efter symptomdebut.

Der var ingen forskel på dødelighed eller symptomatisk intrakranial blødning ved de to behandlinger [15].

Ovenstående resultater medførte, at apopleksi-guidelines blev opdateret [16], således at EVT anbefales til patienter, som har cerebral storkarsokklusion og har fået IVT inden for fire en halv time, hvis arteriepunktur kan nås inden seks timer. EVT må ikke hindre, at der påbegyndes IVT, når dette er indiceret, og IVT må ikke forsinke EVT [17].

I to nyligt publicerede randomiserede studier (DAWN-studiet og DEFUSE-3) [18, 19] beskrives klinisk effekt af EVT hos patienter, der blev behandlet inden for 6-24 timer efter ictus. Ved den kliniske vurdering tre måneder efter ictus opnåede 45-48% af de patienter, der blev behandlet med EVT, funktionel uafhængighed (mRS 0-2), mens dette var tilfældet for kun 13-17% i kontrolgruppen. Den markante behandlingseffekt i DAWN- og DEFUSE-3-studierne er relateret til en optimeret neuroradiologisk selektion af patienter, som har storkarsokklusion, men fortsat vitalt hjernevæv. Det iskæmiske væv kan, hvis der er god kollateral blodforsyning, klare sig langt ud over seks timer, såfremt blodtilførslen reetableres med EVT, men går med stor sandsynlighed til grunde uden intervention.

Resultaterne har medført, at man siden februar 2018 har ændret guidelines i Danmark, så patienter, hvor man har mistanke om storkarsokklusion i tidsvinduet 6-24 timer efter ictus, skal udredes akut og tilbydes EVT, hvis de findes egnede. Med disse nye resultater vil det betyde, at ca. 1.000 patienter årligt skal vurderes klinisk og neuroradiologisk for, om der er indikation for akut EVT.

EVT udføres på Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital, og der er planlagt start af EVT i Aalborg i løbet af 2018.

BEHANDLING AF PATIENTER MED ISKÆMISK APOPLEKSI

Patienter, som har symptomer på apopleksi og opfylder kriterierne for IVT, visiteres enten til et af i alt ni trombolyscentre i Danmark eller et af de tre EVT-centre. Her udføres en akut neurologisk undersøgelse og billeddiagnostik. Neurologiske udfald vurderes ved en neurologisk undersøgelse og kvantificeres ved hjælp af National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [20]. Tiden fra ictus til reperfusion er afgørende for udfaldet, hvorfor alle præhospitale enheder om muligt bør vurdere sværhedsgraden af *stroke*, så flest mulige patienter hurtigst muligt når frem til den relevante behandlingseenhed. I den nationale behandlingsvejledning påpeges det, at der pga. geografiske forskelle i Danmark bør udfærdiges varierende regionale retningslinjer [21]. Der foretages en ikkekontrast-CT eller -MR-skanning af cerebrum mhp. vurdering af infarktstørrelsen samt grad og omfang af tidlige infarktfor-

TABEL 1

Modified Rankin Scale.

Point	Handikap	Helt symptomfri
0	Intet	Helt symptomfri
1	Ikke betydende	Lette symptomer, klarer alle sædvanlige opgaver og aktiviteter
2	Lette	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	Moderat	Har brug for nogen hjælp 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	Moderat-svært	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	Svært	Sengeliggende, inkontinent, konstant pleje- og opmærksomhedskrævende
6	-	Død

dringer og udelukkelse af anden patologi. Hvis der ikke er kontraindikationer, kan IVT påbegyndes. Ved klinisk mistanke om storkarsokklusion (NIHSS > 8-10) suppleres der med MR- eller CT-angiografi. En radiolog vurderer trombens størrelse og placering samt hjernens kollaterale blodforsyning og bedømmer anatomi og eventuel patologi i halskarrene. I tilfælde af påvist storkarsokklusion konfereres der med en neurointervention radiolog på et EVT-center med henblik på EVT-behandling. Der tages hensyn til patientens komorbiditet, funktionsniveau og omfang af nytilkomne neurologiske symptomer vurderet ved NIHSS. For at undgå unødige behandlingsforsinkelser kræves der hurtig billedtransmission hospitalerne imellem. Større etablere infarkter vurderet på CT (The Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)) eller MR-skanning (*diffusion-weighted imaging* (DWI)) samt blødning kontraindicerer EVT.

Hvis der findes indikation for EVT, overflyttes patienten til et EVT-center, imens man foretager IVT, såkaldt *drip and ship*. Patienter, som har akutte apopleksisymptomer samt storkarsokklusion og er uegnede til trombolyse, kan ligeledes overflyttes til EVT-behandling. Selektede patienter med symptomer på storkarsokklusion og debut ud over sekstimersvinduet kan med fordel blive visiteret direkte til et EVT-center, da EVT er det eneste behandlingstilbud til disse patienter.

I 2016 fik 294 patienter foretaget EVT i Danmark (Tabel 2). Anbefalinger vedr. udredning, indikation og overflytning af patienter med apopleksi er sammenfattet i Sundhedsstyrelsens retningslinjer for EVT [17].

PROCEDURE FOR ENDOVASKULÆR TERAPI

Patienten transporteres fra trombolyscentret direkte til et angiografikum på EVT-centret. Reskanning med

TABEL 2

Endovaskulær terapi i Danmark, 2014-2016. Værdierne er n (%).

Hospital	Succesfuld rekanalisering		Uoplyst	I alt
	nej	ja		
2016				
RH	23 (19)	101 (81)	0	124
OUH	5 (11)	39 (89)	0	44
AUH	29 (23)	97 (77)	0	126
Total	57 (19)	237 (81)	0	294
2015				
RH	23 (17)	108 (81)	3 (2)	133
OUH	5 (14)	29 (78)	3 (8)	37
AUH	31 (30)	73 (80)	0	104
Total	59 (22)	210 (77)	5 (2)	274
2014				
RH	22 (22)	70 (71)	6 (6)	98
OUH	4 (11)	27 (71)	7 (18)	38
AUH	16 (23)	53 (77)	0	69
Total	42 (20)	150 (73)	13 (6)	205

AUH = Aarhus Universitetshospital; OUH = Odense Universitetshospital; RH = Rigshospitalet.

CT eller MR kan være nødvendig ved forværring af symptomerne. EVT-behandlingen varetages af et multidisciplinært team bestående af neurointerventionalradiologer, specialuddannede radiografer, neurologer, neuroanæstesiologer og anæstesisygeplejersker.

EVT kan ligeværdigt udføres i vågen tilstand eller i generel anæstesi, afhængigt af patientens Kooperation [22]. Arteriepunktur foretages typisk i a. femoralis med anlæggelse af en *sheath*, der fungerer som adgangsport for katetrene. Adgang til tromben via a. brachialis, a. axillaris eller i a. carotis communis kan i sjældne tilfælde være en mulighed, hvis der er udtalt arteriosklerotisk aortofemoral sygdom. Ved hjælp af katetre, som føres fra lysken til halskarrene, kan mindre katetre teleskoperes videre op til de intrakraniale kar. Navigering af katetrene sker ved digital subtraktionsangiografi (DSA), som giver mulighed for billeddannelse af karforløbet efter kontrastindgift uden knogleoverlejring.

Ved trombektomi benyttes der primært to behandlingsmuligheder: 1) *A direct aspiration in first pass technique* (ADAPT) foregår ved at føre et aspirationskateter helt op til tromben. Derefter kan direkte aspiration på tromben udføres vha. et sug, der er koblet til katetret. Dette kan gentages. Ved manglende rekanalisering kan katetret benyttes til at føre en *stentriever* op igennem tromben. 2) Ved *stentrieving* føres en mikroguidewire igennem tromben. Over guidewiren føres et mikrokateter op til tromben, og guidewiren fjernes. En sammenklappet selvekspanderende stent (*stentriever*) føres op igennem mikrokateteret. Når den er belig-

gende ud for tromben, trækkes mikrokateteret tilbage, hvorved *stentriever*'en udløses og udfoldes i tromben. Det finmaskede net skærer sig igennem trombematerialet, hvorved de to integreres. Herefter kan *stentriever*'en med trombe retraheres ud i kateteret og under aspiration med et aspirationskateter tæt på tromben suges tromberester ud (**Figur 2**). For at undgå distal embolisering af løseveve fragmenter kan blodgennemstrømningen stoppes midlertidigt ved balloninflation i ipsilaterale a. carotis interna med et ballonkateter. Ved samtidig aspiration ændres flowretningen, og dermed mindskes perifer embolisering af trombedébris under ekstraktion af stenten [23].

Efter hver trombektomimånbværelse kontrolleres effekten af trombektomien med DSA. Graden af reperfusion og dermed prognosen, angives ved hjælp af graderingsystemet Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI), hvor rekanaliseringen inddeles i grad 0, 1, 2a, 2b og 3. Succesfuld rekanalisering defineres som 2b og 3 [24].

EVT kan også udføres hos patienter med okklusion af kar i det bagerste cerebrale kargebet (a. vertebralis og a. basilaris). A. basilaris-okklusion har ubehandlet en høj mortalitetsrate med ringe effekt af IVT [25]. Mindre studier har vist lovende resultater af EVT i det bagerste kargebet [26, 27], men den endelige effekt og sikkerhed er ikke klarlagt endnu.

Ved samtidig betydende stenose i a. carotis interna, som typisk er lokaliseret ved bifurkaturen på halsen (tandemokklusion), kan indsættelse af en blivende stent forudgået af ballonudvidelse være nødvendig, dels for at få kateteradgang til en trombe, dels for at behandle en symptomgivende stenose i a. carotis interna. For at undgå en stenttrombose, skal patienten efterfølgende trombocythæmmes med acetylsalisylsyre og clopidogrel i minimum to måneder.

Efter endt procedure vurderes patienten klinisk med NIHSS og observeres på et apopleksisemiintensivt eller neurologisk semiintensivt afsnit. Der udføres 24-timerskontrol-CT eller -MR-skanning for at afklare evt. blødningskomplikationer og infarktstørrelse før påbegyndelse af blodfortyndende behandling. Sædvanligvis gives der oral AK-behandling ved kardial embolikilde, eller trombocythæmmende behandling ved arteriel karsygdom [28, 29].

Patienten indkaldes til tre-måneders klinisk kontrol på en neurologisk afdeling. Alle EVT-procedurer registreres fortløbende i Dansk Apopleksiregister mhp. kvalitetssikring.

KOMPLIKATIONER

De hyppigste komplikationer i forbindelse med EVT er embolisering i nyt vaskulært territorium, arteriel disektion og intrakranial blødning pga. reperfusion af infarktømråder. I sjældne tilfælde opstår der perforation af intrakraniale kar under proceduren. Der kan des-

uden ses komplikationer fra indstiksstedet i lysken med blødning og pseudoaneurismedannelse.

Der er i de nyeste randomiserede kliniske forsøg set komplikationer hos op til 15%, men uden negativ effekt på det endelige kliniske resultat [28].

KONKLUSION

EVT er en af de største landvindinger ved behandlingen af iskæmisk apopleksi. På ganske få år har behandlingen udviklet sig, til i dag at være et veldokumenteret, særdeles effektivt og relativt sikkert behandlingstilbud. I Danmark udbydes EVT-behandling på universitetshospitalerne i Odense og Aarhus samt på Rigshospitalet i København.

Det forventes, at EVT vil få en stadig større rolle inden for de næste år pga. udvidet tidsmæssigt behandlingvindue.

SUMMARY

Mattis Jørgensen, Trine Stavngaard, Thomas Truelsen, Klaus Hansen, Daniel Kondziella, Markus Holtmannspötter, Marie Elisabeth Cortsen, Sarah Taudorf, Hanne Søndergaard & Henrik Gutte:

Endovascular thrombectomy in ischaemic apoplexy treatment

Ugeskr Læger 2018;180:V11170879

The goal when treating ischaemic apoplexy is a rapid, safe and effective recanalization. For some years, the main treatment has been the administration of IV thrombolysis, but due to several restrictions, lack of efficacy and a limited window of opportunity for treatment, an alternative method was needed. This formed the foundation for the development of endovascular thrombectomy. This review describes the development and the mechanisms involved as well as the results and treatment gains.

KORRESPONDANCE: Henrik Gutte.

E-mail: henrik.gutte.borgwardt.04@regionh.dk

ANTAGET: 7. juni 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. august 2018

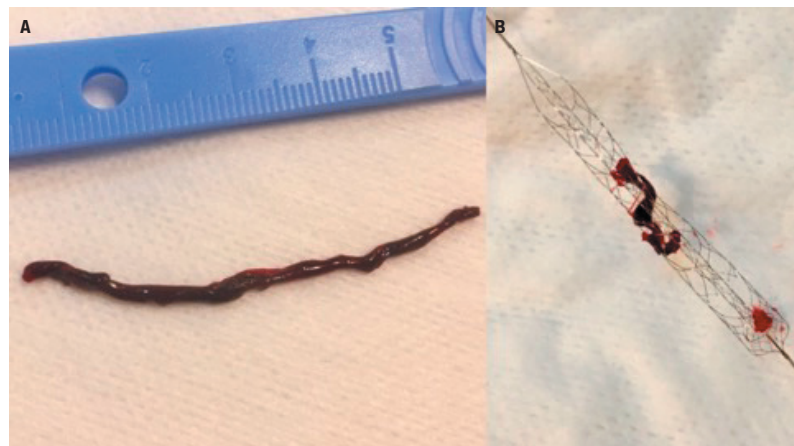
INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Dødsårsager - Geografisk fordelt. <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/DAR01/Sider/Tabel.aspx> (4. nov 2017).
2. Nationale Retningslinier Trombolyse 2016. www.dsfa.dk/wp-content/uploads/Nationale_retningslinier_trombolyse_2016_110216.pdf. Version 2, revideret udgave, februar 2016. (2. jul 2018).
3. Nakano S, Iseda T, Yoneyama T et al. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2002;33:2872-6.
4. Mahon BR, Nesbit GM, Barnwell SL et al. North American clinical experience with the EKOS MicroLysisUS infusion catheter for the treatment of embolic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:534-8.
5. Smith WS, Sung G, Starkman S et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERC trial. *Stroke* 2005;36:1432-8.
6. Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:2003-11.
7. Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E et al. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke* 2009;40:2079-84.
8. 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;42:1775-7.
9. Kamalian S, Morais LT, Pomerantz SR et al. Clot length distribution and predictors in anterior circulation stroke: implications for intra-arterial therapy. *Stroke* 2013;44:3553-6.
10. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-306.
11. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.
12. 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;372:2285-95.
13. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-30.
14. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
15. 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;387:1723-31.
16. Wahlgren N, Moreira T, Michel P et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016;11:134-47.
17. https://www.sundhed.dk/content/cms/69/4669_evt-national-rapport-2016_endeligudgave.pdf (17. jan 2018).
18. 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;378:11-21.
19. 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;378:708-18.
20. Brott T, Adams HP, Olinger CP et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.
21. Iskæmisk apopleksi - akut udredning og behandling. <http://neuro.dk/wordpress/nbv/iskaemisk-apopleksi-akut-udredning-og-behandling/> (23. apr 2018).
22. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sørensen LH et al. Effect of general anesthesia and conscious sedation during endovascular therapy on infarct growth and clinical outcomes in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:470-7.
23. Maegerlein C, Mönch S, Boeckh-Behrens T et al. PROTECT: PROximal balloon Occlusion TogEther with direCt Thrombus aspiration during stent retriever thrombectomy - evaluation of a double embolic protection approach in endovascular stroke treatment. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:751-5.
24. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:e109-e137.
25. Fesl G, Holtmannspötter M, Patzig M et al. Mechanical thrombectomy in basilar artery thrombosis: technical advances and safety in a 10-year experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:355-61.
26. Baek JM, Yoon W, Kim SK et al. Acute basilar artery occlusion: outcome

FIGUR 2

A. Aspireret langstrakt trombe fra a. cerebri media. B. Trombefragmenter indfanget i en stent-retriever.



- of mechanical thrombectomy with Solitaire stent within 8 hours of stroke onset. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:989-93.
27. Möhlenbruch M, Stampfl S, Behrens L et al. Mechanical thrombectomy with stent retrievers in acute basilar artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:959-64.
 28. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol* 2017;17:252-65.
 29. Kang D-H, Park J. Endovascular stroke therapy focused on stent retriever thrombectomy and direct clot aspiration: historical review and modern application. *J Korean Neurosurg Soc* 2017;60:335-47.