

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V04210331

Trombolyse forud for trombektomi i behandlingen af patienter med iskæmisk apopleksi

Luna Juul Jensen¹, Jonas Jensen³ & Claus Ziegler Simonsen^{1, 2}

1) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet, 2) Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 3) Røntgen og Skanning, Afsnit Neuro, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183: V04210331

HOVEDBUDSKABER

- Iskæmisk apopleksi pga. storkarsokklusion behandles med trombolyse og trombektomi.
- Nye randomiserede kontrollerede studier viser, at trombektomi alene er noninferior til kombineret terapi.
- Trombolyse kan formentlig undlades hos patienter, der indlægges direkte på et trombektomicenter.

Behandlingen af iskæmisk apopleksi har gennemgået en stor udvikling. Trombolyse med plasminogenaktivatoren alteplase blev evidensbaseret i 1995 og gradvist indført i Danmark i perioden 2004-2008 [1, 2]. Behandlingsvinduet blev udvidet til 4,5 t. i 2008 [3]. I 2015 fandt man i flere randomiserede kontrollerede studier evidens for fjernelse af blodpropper ved hjælp af et kateter (trombektomi) senest 6 t. fra symptomdebut, hvis der var tale om en storkarsokklusion, dvs. en trombe i a. carotis interna eller a. cerebri medias første stykke (M1) [4-7]. Ved disse store tromber kunne trombolyse alene ikke medføre fuld reperfusion. Behandlingsvinduet blev i 2018 udvidet til 24 t. under forudsætning af, at der på en skanning fandtes mismatch mellem klinik og infarktstørrelse [8]. I dag baseres retningslinjerne for behandlingen på en kombination af de to behandlingsmodaliteter, hvor kvalificerede patienter får trombolyse efterfulgt af trombektomi [9].

I takt med udgivelsen af flere studier på området er der i de seneste år opstået debat om, hvorvidt trombolyse forud for trombektomi er nødvendig, eller om trombektomi alene er lige så effektiv i tilfælde af storkarsokklusion [10, 11]. Om trombolyse har en egentlig klinisk fordel, eller om det blot medfører øget tidsforbrug og blødningsrisiko, er stadig ikke endeligt afklaret, men i nye randomiserede kontrollerede studier er man i gang med at belyse dette spørgsmål [12-14]. Disse studier kan være med til at afgøre, om trombolyse kan undværes i behandlingen af patienter med iskæmisk apopleksi pga. storkarsokklusion.

Med denne artikel ønsker vi at samle den nuværende viden om behandling af iskæmisk apopleksi som følge af storkarsokklusion og vurdere, om den skal revideres i lyset af nye randomiserede kontrollerede studier.

EVIDENS PÅ OMRÅDET

Gennem årene har flere studier haft til formål at undersøge den kliniske fordel af forbehandling med trombolyse. Dette er gjort ved at sammenligne udfaldet blandt patienter med iskæmisk apopleksi og

storkarsokklusion, som er blevet behandlet med hhv. kombineret terapi, bestående af trombolyse samt trombektomi, og trombektomi alene. En stor del af disse studier har været observationelle, men specielt i de seneste år er der kommet flere randomiserede kontrollerede studier til.

OBSERVATIONELLE STUDIER

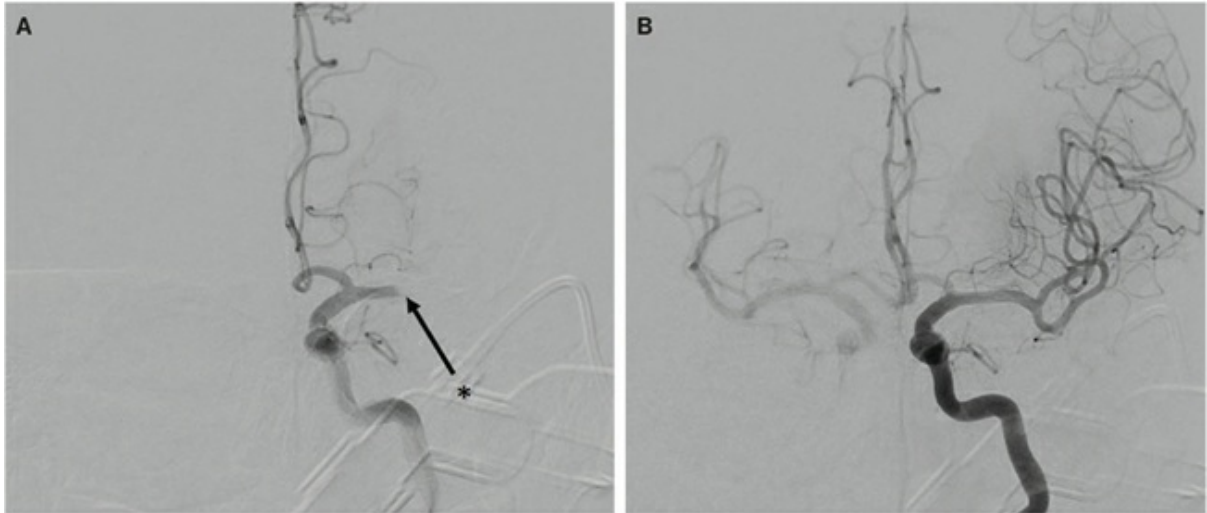
I observationelle studier har man primært taget udgangspunkt i registerdata, og de har været af retrospektiv karakter [15, 16]. De har til dels haft modstridende konklusioner, idet man i nogle studier berettede om en klinisk fordel forbundet med trombolysese forbehandling, mens man i andre studier afviste en sådan sammenhæng [15-18]. Diskrepansen er ikke endeligt klarlagt, men den kan potentielt tilskrives den varierende grad af justering for konfoundere studierne imellem. Størstedelen, hele 38 observationelle studier, blev samlet og vurderet i en metaanalyse fra 2019 [19]. I denne omfattende metaanalyse, hvor der var inkluderet et højt antal både studier, patienter og udfald, og der var justeret for konfoundere, fandt man, at kombineret trombolyse og trombektomi var associeret med bedre funktionelt udfald end trombektomi alene (oddsratio for at være selvhjulpen: 1,55, 95% konfidens-interval: 1,26-1,91) [19]. Patienter, der modtog kombineret terapi, havde altså signifikant større sandsynlighed for at ende med et godt funktionelt udfald end patienter, der modtog trombektomi alene [19]. Således taler størstedelen af de observationelle studier for, at der er en positiv effekt af trombolyse blandt patienter med storkarsokklusion. Desuden var der ingen evidens for, at trombolysese forbehandling øgede risikoen for blødning efter revaskularisering [19].

Observationelle studier kan dog kritiseres for en tendens til selektionsbias såvel som residual konfounding. Selektionsbias forekommer, idet tildeling af behandlingsgruppe sker på baggrund af trombolysese kvalifikation frem for randomisering. Patienter, der ikke er trombolysese kandidater, har enten overskredet behandlingsvinduet eller har trombolysese kontraindikationer, som er associeret med komorbiditet, og de ender alle i gruppen med trombektomi alene. Det samme gør svækkede patienter, der formodes ikke at kunne tåle trombolysese. Patienterne i gruppen med trombektomi alene er dermed i udgangspunktet helbredsmæssigt dårligere stillet end patienterne i gruppen med kombineret terapi. Dette kan føre til en overestimering af effekten af trombolysese forbehandling og dermed en falsk association. Residualkonfounding opstår, fordi der potentielt persisterer forskelle mellem patienterne i de to behandlingsgrupper selv efter en justering herfor.

DANSK APOPLEKSI REGISTER

I forlængelse af de mange observationelle studier, der overordnet taler for en fordelagtig effekt af trombolysese, blev der gennemgået data fra den danske database, Dansk Apopleksi Register (DAP) [20]. Med afsæt i DAP blev der udført et retrospektivt studie, hvor man inkluderede patienter, der havde iskæmisk apopleksi og var behandlet med trombektomi med eller uden trombolysese forbehandling på Aarhus Universitetshospital i perioden 2015-2019 [21]. Baseret på administration af trombolysese blev patienterne inddelt i to behandlingsgrupper: En gruppe, der fik kombineret terapi med trombolysese og trombektomi, og en gruppe, der fik trombektomi alene. Det primære udfald var godt funktionelt udfald efter 90 dage defineret som modified Rankin Scale (mRS)-score 0-2 (selvhjulpen i daglige gøremål), og det sekundære udfald var succesfuld reperfusion defineret som modified thrombolysis in cerebral infarction scale (mTICI)-score 2b-3 (reperfusion af mere end halvdelen af det tidligere infarcerede område). I **Figur 1** ses en patient, der havde M1-okklusion og efter trombektomi opnåede fuld reperfusion.

FIGUR 1 Digital subtraktionsangiografi af venstre a. carotis interna hos en patient med storkarsokklusion. **A.** Manglende kontrastfyldning i karrene distalt for tromben i venstre a. cerebri media (*). **B.** Komplet revaskularisering af venstre mediagebet efter succesfuld trombektomi.



Patienterne i de to behandlingsgrupper adskilte sig ikke mht. alder eller apopleksiens sværhedsgrad, men der var en forsinkelse i ankomst til lyskepunktur på 8 min i gruppen, der fik kombineret terapi. Den statistiske sammenligning viste, at der var en signifikant højere andel af patienter med godt funktionelt udfald (57,1% vs. 38,8%, $p < 0,0001$) og succesfuld reperfusion (85,6% vs. 78,8%, $p = 0,007$) i gruppen, der fik kombineret terapi, end i gruppen, der fik trombektomi alene (**Tabel 1**). De patienter, der blev behandlet med kombineret terapi, klarede sig altså bedre end de patienter, der blev behandlet med trombektomi alene (**Figur 2**).

TABEL 1 Baselinekarakteristika og udfald i Dansk Apopleksi Register.

	Kombineret terapi, (n = 508)	ktomi, (n = 405)	p-værdi
<i>Karakteristika</i>			
Alder, median (IQR), år	72 (61-79)	73 (63-80)	0,18 ^d
NIHSS-score ^a ved indlæggelse, middel (± SD)	15,6 (± 6,3)	16,5 (± 8,0)	0,06 ^e
Tid fra ankomst til lyskepunktur, median (IQR), min	67 (47,25-91,75)	59 (40-84)	0,002 ^d
<i>Udfald</i>			
Primært udfald: mRS-score ^b efter 90 dage:			
Godt funktionelt udfald, n (%)	290 (57,1)	157 (38,8)	< 0,0001 ^f
Sekundært udfald: mTICI-score ^c :			
Succesfuld reperfusion, n (%)	435 (85,6)	319 (78,8)	0,007 ^f

IQR = interquartile range; mRS = modified Rankin Scale; mTICI = modified thrombolysis in cerebral infarction scale; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; SD = standardafvigelse.

a) Sværhedsgraden af iskæmisk apopleksi, som rangerer 0-42, hvor højere score repræsenterer højere grad af neurologiske udfald [22].

b) Graden af funktionsnedsættelse i daglige aktiviteter, som rangerer 0-6, hvor højere score repræsenterer højere grad af invaliditet [23]; godt funktionelt udfald defineres som mRS-score 0-2: selvhjulpen i daglige gøremål.

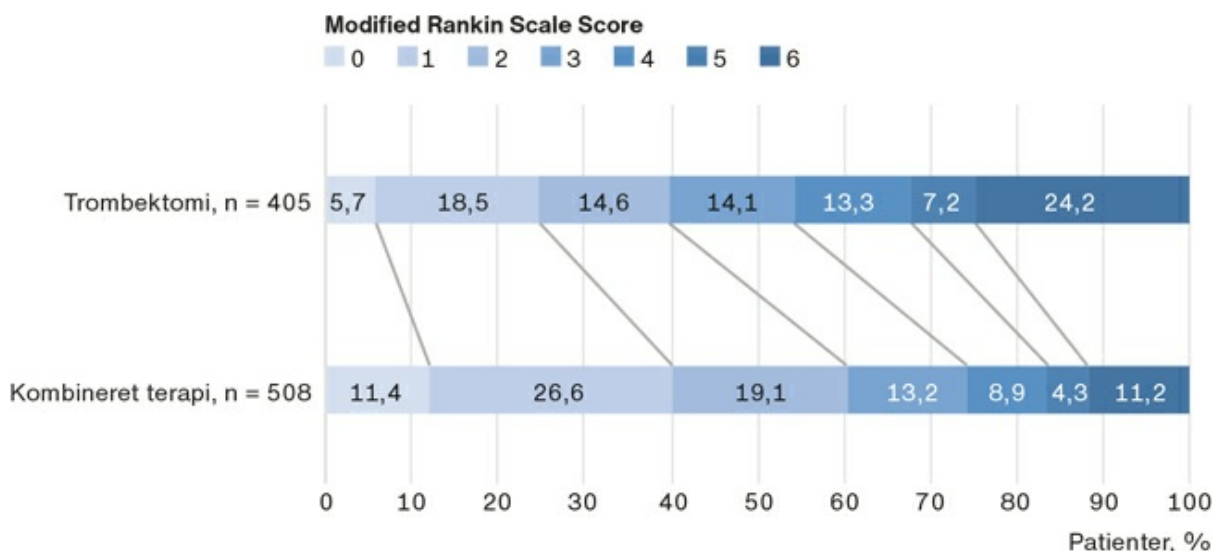
c) Graden af reperfusion, som rangerer 0-3, hvor højere score repræsenterer højere grad af reperfusion [24]; succesfuld reperfusion defineres som mTICI-score 2b-3: reperfusion af > 50% af det tidligere infarcerede område.

d) Mann-Whitney U test.

e) Student's t test.

f) χ^2 -test.

FIGUR 2 Fordeling af funktionelt udfald efter 90 dage i gruppen, der blev behandlet med kombineret terapi, vs. gruppen, der blev behandlet med trombektomi alene. Summen af procenter kan afvige fra 100% pga. afrunding [23].



0 = "ingen symptomer", 1 = "intet klinisk signifikant handicap", 2 = "let handicap", 3 = "moderat handicap", "4 = "moderat svært handicap", 5 = "svært handicap", 6 = "død".

På trods af at man i denne gennemgang fandt en sammenhæng mellem trombolysforbehandling og godt funktionelt udfald, var analysen pga. dens design og mangel på randomisering præget af selektionsbias og residualkonfounding, herunder manglende justering for tid fra symptomdebut til lyskepunktur, hvilket er en vigtig prædiktiv faktor. Der er dermed grund til at tro, at de observationelle studier, vores eget inklusive, har en generel tendens til bias af denne karakter, og at resultaterne dermed er påvirket heraf.

RANDOMISEREDE KONTROLLEREREDE STUDIER

Randomiserede kontrollerede studier har længe været efterlyst i debatten om trombolysforbehandling. De seneste år er der dog blevet publiceret flere af disse studier, som synes at udfordre den traditionelle tilgang til behandlingen af iskæmisk apopleksi [12-14].

I begyndelsen af 2021 blev der publiceret to randomiserede kontrollerede studier, hhv. DEVT-studiet og SKIP-studiet [12, 13]. Begge studier var udformet som noninferioritetsanalyser, og der var kun inkluderet patienter, som havde storkarsokklusion og blev indlagt direkte på et trombektomicenter [12, 13]. I DEVT-studiet blev der registreret effekt allerede efter randomisering af 234 patienter, hvorfor studiet blev afsluttet før tid [12]. Man fandt, at 54,3% af patienterne, der fik trombektomi alene, opnåede et godt funktionelt udfald mod 46,6% af patienterne, der fik kombineret terapi [12]. Disse data opfyldte kriteriet for noninferioritet, og man konstaterede dermed, at trombektomi alene var noninferior sammenlignet med kombineret terapi [12].

I SKIP-studiet fandt man, at 59,4% af patienterne, der fik trombektomi alene, opnåede et godt funktionelt udfald mod 57,3% af patienterne, der fik kombineret terapi [13]. På trods af næsten identiske rater for de to behandlingsgrupper opfyldte disse data ikke kriteriet for noninferioritet [13]. Der var dog rent numerisk en større andel af patienter med godt funktionelt udfald i gruppen, der fik trombektomi alene, end i gruppen, der fik kombineret terapi [13]. Overordnet rapporterede man altså i de to studier om samme tendens, nemlig at

trombektomi alene var noninferior sammenlignet med kombineret terapi [12, 13]. Med denne konklusion tilslutter de to studier sig et tredje randomiseret kontrolleret studie, DIRECT-MT fra 2020, som efter randomisering af 656 patienter ligeledes viste, at trombektomi alene var noninferior til kombineret terapi [14]. Man fandt, at 36,4% af patienterne, der fik trombektomi alene, opnåede et godt funktionelt udfald mod 36,8% af patienterne, der fik kombineret terapi [14]. Desuden var der ingen signifikant forskel i blødningsrisiko mellem de to behandlingsgrupper [14] (Tabel 2).

TABEL 2 Oversigt over tre randomiserede kontrollerede studier med andele af patienter, som opnåede et godt funktionelt udfald, dvs. mRS-score 0-2 svarende til selvhjulpen efter 90 dage.

Studie	Kombineret terapi, n (%)	Trombektomi, n (%)	Justeret OR (95% KI)
DEVT	55 (46,6)	63 (54,3)	1,48 (0,81-2,74)
SKIP	59 (57,3)	60 (59,4)	1,09 (0,63-∞)
DIRECT-MT	121 (36,8)	119 (36,4)	0,97 (0,68-1,37)

DEVT = Direct Endovascular Thrombectomy vs Combined IVT and Endovascular Thrombectomy for Patients With Acute Large Vessel Occlusion in the Anterior Circulation; DIRECT-MT = Direct Intraarterial Thrombectomy in Order to Revascularize Acute Ischemic Stroke Patients with Large Vessel Occlusion Efficiently in Chinese Tertiary Hospitals: a Multicenter Randomized Clinical Trial; KI = konfidensinterval; mRS = modified Rankin Scale; OR = oddsratio; SKIP = Direct Mechanical Thrombectomy in Acute Large Vessel Occlusion Stroke.

DISKUSSION

Selvom der i nye randomiserede kontrollerede studier gives indtryk af, at trombolysforbehandling er unødvendig, kan ikke alle patienter med storkarsokklusion undvære trombolys. I studierne har man kun undersøgt patienter, der indlægges direkte på et trombektomicenter, de såkaldte »mothership«-patienter [12-14, 25]. I disse tilfælde kan trombektomi hurtigt initieres, og patienterne vil formentlig ikke have yderligere gavn af trombolys samt den forsinkelse og de risici, der er forbundet hermed. Modsat kan trombolys ikke undlades hos patienter, der indlægges i områder med længere afstand til et trombektomicenter, de såkaldte »drip and ship«-patienter [25, 26]. Her vil trombolys for nogle være en vigtig del af behandlingen pga. en tidlig reperforationsrate på omkring 10% [10, 11, 26-28]. Dermed er trombolys en god start på behandlingen, hvis trombektomi forsinkes eller mislykkes ved ankomsten til et trombektomicenter [10, 11, 25, 26].

Randomiserede kontrollerede studier er guldstandard mhp. at undersøge en given population for en

medicinsk problemstilling, da man ved randomisering minimerer risikoen for både selektionsbias og residualkonfounding. I dette tilfælde har man i de randomiserede kontrollerede studier overraskende fundet, at trombektomi alene var noninferior til kombineret terapi.

De nye randomiserede kontrollerede studier er blot de første i rækken af flere studier, der er undervejs. I løbet af de næste år forventes publicering af andre randomiserede kontrollerede studier i form af MR CLEAN-NOIV (ISRCTN80619088), SWIFT DIRECT (NCT03192332) og DIRECT-SAFE (NCT03494920), som vil bidrage med mere evidens og forhåbentligt afklaring på området.

Ved trombolyse gives alteplase, men en ny type plasminogenaktivator i form af tenecteplase har højere fibrinspecificitet og længere halveringstid [25, 28]. I et randomiseret kontrolleret studie, hvor man sammenlignede patienter, der havde storkarsokklusion og var randomiseret til at modtage enten tenecteplase eller alteplase forud for trombektomi, fandt man, at tenecteplase var associeret med en højere tidlig reperfusionssrate (22% vs. 10%) og bedre funktionelt udfald end alteplase [28]. Dette var endda hos patienter, der blev indlagt direkte på et trombektomicenter [28]. På den baggrund vurderes tenecteplase at have potentiale og kan måske i fremtiden erstatte alteplase. Inkorporering af tenecteplase i behandlingen af iskæmisk apopleksi ville således være af potentiel klinisk betydning og vil desuden styrke argumentet for fortsat at forbehandle med trombolyse [25].

KONKLUSION

Modsat i observationelle studier har man i nye randomiserede kontrollerede studier fundet, at trombektomi alene er noninferior sammenlignet med kombineret trombolyse og trombektomi, hvad angår funktionelt udfald. Det tyder dermed på, at trombolyse ikke altid er nødvendig i behandlingen af iskæmisk apopleksi med storkarsokklusion og formentlig kan undlades hos de patienter, der indlægges direkte på et trombektomicenter. Fremtidige studier er afgørende, før en eventuel revision af retningslinjerne kan finde sted.

Korrespondance *Luna Juul Jensen*. E-mail: luna.j.jensen@gmail.com

Antaget 21. juli 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 13. september 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183: V04210331

SUMMARY

Thrombolysis prior to thrombectomy in the treatment of patients with ischaemic stroke

Luna Juul Jensen, Jonas Jensen & Claus Ziegler Simonsen

Ugeskr Læger 2021;183: V04210331

Patients with ischaemic stroke due to large vessel occlusion (LVO) are treated with thrombolysis before thrombectomy, if eligible, as recommended in current guidelines. However, new randomised controlled trials (RCTs) suggest, that pretreatment with thrombolysis may not be necessary in patients with LVO presenting directly at a thrombectomy-capable centre. In this review, we both gather the current knowledge on the treatment of ischaemic stroke due to LVO and evaluate on, whether this should be revised in the view of new

RCTs.

REFERENCER

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
2. Schmitz ML. Trombolysebehandling af iskæmisk apopleksi er forbundet med øget langtidsoverlevelse. Neurologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital. www.dsfa.dk/artikler-2015/trombolysebehandling-af-iskaemisk-apopleksi-er-forbundet-med-oeget-langtidsoverlevelse/. (28. jun 2021).
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
4. 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.
5. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
6. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.
7. Blauenfeldt R, Wienecke T. Om iskæmisk apopleksi. Dansk Neurologisk Selskab, 2020. <https://neuro.dk/wordpress/nbv/om-iskaemisk-apopleksi/> (28. jun 2021).
8. 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.
9. Blauenfeldt R, Wienecke T. Iskæmisk apopleksi – akut udredning og behandling. Dansk Neurologisk Selskab, 2020. <https://neuro.dk/wordpress/nbv/iskaemisk-apopleksi-akut-udredning-og-behandling/> (28. juni 2021).
10. Fischer U, Kaesmacher J, Mendes Pereira V et al. Direct mechanical thrombectomy versus combined intravenous and mechanical thrombectomy in large-artery anterior circulation stroke: a topical review. *Stroke* 2017;48:2912-8.
11. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Mehta BP et al. Does the use of IV tPA in the current era of rapid and predictable recanalization by mechanical embolectomy represent good value? *J Neurointerv Surg* 2016;8:443-6.
12. Zi W, Qiu Z, Li F et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:234-43.
13. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: the SKIP randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:244-53.
14. Yang P, Zhang Y, Zhang L et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med* 2020;382:1981-93.
15. Ferrigno M, Bricout N, Leys D et al. Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: influence on outcome in anterior circulation ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy. *Stroke* 2018;49:1377-85.
16. Casetta I, Pracucci G, Saletti A et al. Combined intravenous and endovascular treatment versus primary mechanical thrombectomy. *Int J Stroke* 2019;14:898-907.
17. Abilleira S, Ribera A, Cardona P et al. Outcomes after direct thrombectomy or combined intravenous and endovascular treatment are not different. *Stroke* 2017;48:375-8.
18. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA et al. Combined intravenous thrombolysis and thrombectomy vs thrombectomy alone for acute ischemic stroke: a pooled analysis of the SWIFT and STAR studies. *JAMA Neurol* 2017;74:268-74.
19. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N et al. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Ann Neurol* 2019;86:395-406.
20. Johnsen SP, Ingeman A, Hundborg HH et al. The Danish Stroke Registry. *Clin Epidemiol* 2016;8:697-702.
21. Dansk Apopleksiregister – resultater. <https://www.rkkp.dk/kvalitetsdatabaser/databaser/dansk-apopleksiregister/resultater/> (28. jun 2021).
22. MDCalc. NIH stroke scale/score (NIHSS). <https://www.mdcalc.com/nih-stroke-scale-score-nihss> (28. jun 2021).
23. MDCalc. Modified rankin scale for neurologic disability. <https://www.mdcalc.com/modified-rankin-scale-neurologic->

[disability](#). (28. jun 2021).

24. Tung EL, McTaggart RA, Baird GL et al. Rethinking thrombolysis in cerebral infarction 2b: which thrombolysis in cerebral infarction scales best define near complete recanalization in the modern thrombectomy era? *Stroke* 2017;48:2488-93.
25. Saver JL, Adeoye O. Intravenous thrombolysis before endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke. *JAMA* 2021;325:229-31.
26. Goyal N, Tsivgoulis G, Frei D et al. Comparative safety and efficacy of combined IVT and MT with direct MT in large vessel occlusion. *Neurology* 2018;90:e1274-e1282.
27. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD et al. Successful reperfusion with intravenous thrombolysis preceding mechanical thrombectomy in large-vessel occlusions. *Stroke* 2018;49:232-5.
28. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018;378:1573-82.