

Vroegtijdige intraveneuze trombolysen combineren met mechanische trombectomie in geval van een CVA in de frontale hersenkwab?

Referentie

Kaesmacher J, Cavalcante F, Kappelhof M, et al ; IRIS Collaborators. Time to treatment with intravenous thrombolysis before thrombectomy and functional outcomes in acute ischemic stroke: a meta-analysis. JAMA 2024;331:764-77.
DOI: 10.1001/jama.2024.0589

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Varieert bij patiënten met een acuut ischemisch CVA in het voorste hersengebied die een trombectomie ondergaan het potentiële voordeel van intraveneuze trombolysen naargelang het tijdstip van de toediening?

Achtergrond

De voordelen van een zeer snelle behandeling van patiënten met een cerebrovasculair accident (CVA) zijn aangetoond in gerandomiseerde studies. Die behandeling bestaat uit intraveneuze trombolysen (IVT) met alteplase (recombinant weefselplasminogeenactivator) binnen 3 tot 4,5 uur na het ontstaan van een ischemisch CVA. Het voordeel is nog groter bij een interval van minder dan 3 uur (1,2). Minerva duidde een andere studie die het potentiële voordeel aantoonde van een snelle intraveneuze trombolysen met hetzelfde geneesmiddel (binnen 6 uur) in een populatie waarvan de helft ouder was dan 80 jaar (3,4). Een intra-arteriële behandeling (trombectomie) maakt het mogelijk om geöccludeerde grote arteriën frequenter en sneller te rekanaliseren dan intraveneuze alteplase. Drie studies toonden echter geen superioriteit van de endovasculaire behandeling ten opzichte van de standaardbehandeling met intraveneuze trombolysen via alteplase (5,6). De in Amsterdam gevestigde IRIS Collaboration (Improving Reperfusion Strategies in Ischemic Stroke) verzamelde op basis van een systematisch literatuuronderzoek individuele gegevens van gerandomiseerde studies die het voordeel van een combinatie van trombolysen via alteplase en mechanische trombectomie vergeleken ten opzichte van mechanische trombectomie alleen. Een eerste meta-analyse kon de non-inferioriteit van alleen trombectomie niet aantonen met een non-inferioriteitsmarge van 5% voor het absolute verschil in functionele onafhankelijkheid na 90 dagen (7). Evenmin kon men de superioriteit van intraveneuze trombolysen plus trombectomie aantonen. Onlangs verscheen een nieuwe meta-analyse om de impact te bepalen van het interval tussen het ontstaan van de symptomen en de toediening van intraveneuze trombolysen (8).

Samenvatting

Methodologie

Meta-analyse van individuele gegevens uit gerandomiseerde klinische studies.

Geraadpleegde bronnen

- PubMed en MEDLINE.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - gerandomiseerde klinische studies die intraveneuze trombolysen plus trombectomie vergeleken met trombectomie alleen bij deelnemers die zich rechtstreeks aanmeldden in een centrum voor beroertezorg dat trombectomie aanbod

- gebruik van trombectomie-instrumentaria van de tweede generatie indien gepubliceerd vóór 9 maart 2023
- geïnformeerde toestemming verkregen tijdens de oorspronkelijke studies
- geen taalrestrictie
- occlusie van een groot bloedvat in het voorste hersengebied
- exclusiecriteria:
 - patiënten met occlusies van de basilaire arterie
- in totaal includeerde men 6 RCT's; de mediane tijd vanaf het ontstaan van de symptomen tot randomisatie bedroeg 2 uur 18 minuten (IQR 1 uur 37 minuten tot 3 uur 7 minuten); in de groep intraveneuze trombolysie plus trombectomie bedroeg de mediane tijd tussen randomisatie en toediening van intraveneuze trombolysie 7 minuten (IQR 4-12 minuten); de gemiddelde tijd was 9,5 minuten (SD 9,4 minuten).

Bestudeerde populatie

- 2 313 patiënten met een occlusie van een groot bloedvat in het voorste hersengebied, behandeld tussen januari 2017 en juli 2021 (190 centra in 15 landen, verspreid over 4 continenten), met een mediane leeftijd van 71 jaar (IQR 62-78 jaar); 44,3% vrouwen en 55,7% mannen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: invaliditeit op 90 dagen na een CVA volgens de Modified Rankin Scale (schaal bestaande uit 7 niveaus, met scores variërend van 0 [geen symptomen] tot 6 [dood])
- secundaire uitkomstmaten:
 - dichotome resultaten over functionaliteit (score op de Modified Rankin Scale van 0, 1 of 2 [= functionele onafhankelijkheid] versus een score van 3, 4, 5 of 6)
 - vroegtijdige rekanalisatie, gedefinieerd als de afwezigheid van een behandelbare occlusie op het eerste angiogram of als succesvolle reperfusie
 - succesvolle reperfusie aan het einde van de endovasculaire ingreep
 - veiligheid: intracranieële bloeding (gelijk welk subtype) en symptomatische intracranieële bloeding.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten
 - de graad van invaliditeit op 90 dagen na een CVA nam significant toe bij grotere intervallen tussen het ontstaan van de symptomen en de geplande toediening van intraveneuze trombolysie (gecorrigeerde gepoolde OR van 0,81 met 95% BI van 0,75 tot 0,87 per uur vertraging)
 - aantal te behandelen deelnemers met een score die minstens 1 punt lager (minder invaliditeit) was op de Modified Rankin Scale op 90 dagen na een CVA: 9 (met 95% BI van 5 tot 30) na 1 uur, 11 (met 95% BI van 7 tot 42) na anderhalf uur en 16 (met 95% BI van 9 tot 99) na 2 uur
 - verdwijnen van het statistisch significant verband wanneer het interval tussen het ontstaan van de symptomen en de geplande toediening van intraveneuze trombolysie meer dan 2 uur 20 minuten bedroeg
- secundaire uitkomstmaten
 - de functionele onafhankelijkheid was significant hoger bij intraveneuze trombolysie plus trombectomie na 1 uur (gecorrigeerde OR 1,54 met 95% BI van 1,10 tot 2,17) en na 2 uur (gecorrigeerde OR 1,26 met 95% BI van 1,02 tot 1,56)
 - vroegtijdige rekanalisatie was frequenter na intraveneuze trombolysie (4,0% vergeleken met 1,7% voor trombectomie alleen); het verband was sterker wanneer de behandeling op een later tijdstip startte na het ontstaan van de symptomen (gecorrigeerde OR 0,95)

- met 95% BI van 0,36 tot 2,54 na 1 uur; gecorrigeerde OR 3,48 met 95% BI van 1,44 tot 8,42 na 3 uur)
- reperfusie nam af naargelang het interval tussen het ontstaan van de symptomen en de geplande toediening van IVT toenam (gecorrigeerde OR 2,06 met 95% BI van 1,29 tot 3,29 na 1 uur, 1,77 met 95% BI van 1,26 tot 2,47 na 2 uur en 1,52 met 95% BI van 1,10 tot 2,08 na 3 uur)
- veiligheid (intracraniale bloeding): niet significant.

Besluit van de auteurs

Bij patiënten die zich aanmelden in een centrum voor beroertezorg dat trombectomie aanbiedt, is het voordeel van intraveneuze trombolysie plus trombectomie in vergelijking met trombectomie alleen tijdsafhankelijk. De winst is alleen statistisch significant bij een kort interval tussen het ontstaan van de symptomen en het geplande tijdstip van toediening van intraveneuze trombolysie.

Financiering van het onderzoek

Bedrijf voor medische hulpmiddelen Stryker, institutionele fondsen de Universitaire Medische Centra (UMC) van Amsterdam en het Universitair Ziekenhuis van Bern, financieringsbronnen voor elk individueel onderzoek.

Belangenconflicten van de auteurs

Talrijke belangen zijn gemeld met de industrie van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat hier over een meta-analyse van individuele patiëntgegevens van 6 gerandomiseerde studies. De rapportering gebeurde volgens de PRISMA-IPD-richtlijnen van 2015 (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of Individual Participant Data) (9). Een eerste meta-analyse werd gepubliceerd in 2023 (7). De auteurs namen het geplande tijdstip van toediening van intraveneuze trombolysie en niet het tijdstip van randomisatie als tijdstip 0 voor hun behandeling. Dat kan een mogelijke bron van bias zijn omdat een controlegroep met placebo ontbreekt in de studies. De auteurs vermelden in hun bespreking overigens zelf dat de resultaten van de interactieanalyses die gebruikmaakten van het tijdsinterval tussen randomisatie en trombectomie met voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden omdat covariabelen na de randomisatie tot vertekening kunnen leiden. Verschillende sensitiviteitsanalyses met individuele studies die het tijdstip van randomisatie als referentieperiode gebruikten, bevestigen nochtans de resultaten van de huidige analyse die rekening houdt met het interval tussen het ontstaan van de symptomen en de toediening van intraveneuze trombolysie (en niet het tijdstip van randomisatie).

Beoordeling van de resultaten

De resultaten in het voordeel van een gecombineerde behandeling wanneer de intraveneuze trombolysie snel wordt toegediend na het ontstaan van de symptomen hebben alleen betrekking op gespecialiseerde centra die in staat zijn om zeer snel en op eender welk tijdstip een mechanische trombectomie uit te voeren, waar zeer snel de noodzakelijke radiologische onderzoeken kunnen plaatsvinden (CT-scan of, beter nog, MRI van de hersenen), en wanneer het gaat om een CVA als gevolg van de occlusie van een groot bloedvat in het voorste hersengebied. We mogen trouwens niet vergeten dat de patiënt zeer snel na het begin van zijn CVA in het medisch centrum moet belanden. De verschillende studies gebruikten alteplase als fibrinolyticum. De resultaten van deze meta-analyse kunnen daarom niet worden geëxtrapoleerd naar het gebruik van andere geneesmiddelen in dit domein, zoals tenecteplase. Zo moet ook de mechanische trombectomietechniek van de tweede generatie zijn. Opvallend is dat de fabrikant van deze hulpmiddelen de studie mee heeft gefinancierd. Hoewel de auteurs beweren dat ze de meta-analyse onafhankelijk hebben uitgevoerd, is dit echter een zeer ernstig belangenconflict waarmee we rekening moeten houden.

Tot slot vormen deze resultaten een grote uitdaging voor de organisatie van de zorg op vlak van toegankelijkheid voor alle patiënten in een bepaalde regio.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Europese en Amerikaanse richtlijnen afkomstig van wetenschappelijke verenigingen bevelen mechanische trombectomie (MT) bovenop de beste medische behandeling (BMM) aan als standaardzorg voor patiënten met een acuut ischemisch CVA (10,11). Daarnaast vermelden de European Stroke Organisation (ESO) en de European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) in hun aanbevelingen nu al intraveneuze trombolysen vóór mechanische trombectomie bij patiënten met een acuut ischemisch CVA ten gevolge van een trombose in het voorste hersengebied, op voorwaarde dat de behandeling start binnen 4,5 uur na het ontstaan van de symptomen (12).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses van individuele patiëntgegevens toont aan dat bij patiënten met een acuut ischemisch CVA in de frontale hersenkwab die zich aanmelden in een neurovasculair centrum dat trombectomie aanbiedt, de winst van intraveneuze trombolysen plus trombectomie versus trombectomie alleen tijdsafhankelijk is en alleen statistisch significant wanneer het interval tussen het ontstaan van de symptomen en het geplande tijdstip van toediening van intraveneuze trombolysen kort gehouden wordt. Deze resultaten laten toe om Minervaduidingen van meer dan tien jaar geleden te verfijnen, waarbij nog geen plaats was voor mechanische trombectomie en intraveneuze trombolysen na een kort tijdsinterval werd aanbevolen.

Referenties zie website.