

# Intraveneuze trombolysie versus endovasculaire therapie voor de behandeling van een acuut ischemisch cerebrovasculair accident

## Klinische vraag

Is de toevoeging van een endovasculaire behandeling aan een intraveneuze toediening van alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator – tPA) effectiever dan alleen t-PA op het vlak van functionele capaciteiten 90 dagen na een acuut ischemisch cerebrovasculair accident?

**Referentie** Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.

**Duiding** André Peeters, Stroke Unit UCL-Saint Luc

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- patiënten tussen 18 en 82 jaar, die binnen de 3 uur na de aanvang van de symptomen intraveneuze (IV) t-PA kregen; met matig tot ernstig ischemisch CVA (National Institute of Health Stroke Scale - **NIHSS**  $\geq 10$ ) bij aanvang van de behandeling
- na aanpassing van het initiële onderzoeksprotocol waren ook patiënten toegelaten met een NIHSS-score van 8-9, maar met een via CT-angiografie aangetoonde occlusie van de grote arteriën aan de schedelbasis
- 900 patiënten voorzien in een verhouding van 2 (endovasculaire behandeling) op 1 (t-PA)
- de inclusie- en exclusiecriteria komen overeen met de klinische praktijk.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, open-label studie met blinde evaluatie van de uitkomstmaten
- interventie: intraveneuze behandeling met t-PA gevolgd door een intra-arteriële behandeling (IV/IA, n=434) versus de standaardbehandeling met intraveneuze t-PA (IV, n=222); intraveneuze t-PA gestart binnen de 3 uur in beide groepen; intra-arteriële behandeling via verschillende systemen gekozen door de interventieuroloog van de studieplek (progressief goedgekeurd door het FDA en de stuurgroep); de angiografische procedure moest gestart worden binnen de 5 uur en beëindigd binnen de 7 uur na aanvang van de symptomen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: **modified Rankin-schaal** (mRS<sup>3</sup>)  $\leq 2$  na 90 dagen, wat overeenkomt met functionele onafhankelijkheid
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ veiligheid van de IV/IA-behandeling ten opzichte van alleen de intraveneuze t-PA-behandeling: mortaliteit na 3 maanden, symptomatische intracraniale bloeding bevestigd op CT-scan of MRI
  - ~ werkzaamheid van de IV/IA-behandeling ten opzichte van alleen de intraveneuze t-PA-behandeling: indirecte uitkomstmaten zoals TICI-score (Thrombolysis in Cerebral Infarction)<sup>4</sup> voor de graad van rekanalisatie van de arterie en de perfusie van het vaatbed na beëindiging van de angiografische procedure, en intracraniale vasculaire doorgankelijkheid bij CT-angiografie (CTA)
- intention to treat analyse.

## Achtergrond

Tot op heden is de intraveneuze toediening van alteplase (t-PA) de enige bewezen behandeling voor een acuut ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)<sup>1</sup>. Het grote voordeel van deze behandeling is dat ze, na klinisch onderzoek en CT-scan van de hersenen, snel kan gestart worden. Intra-arteriële trombolysie laat toe om een occlusie van de grote arteriën frequenter en sneller te rekanaliseren dan intraveneuze alteplase<sup>2</sup>. De superioriteit van een intra-arteriële behandeling (alleen of als toevoeging aan een intraveneuze behandeling met alteplase) ten opzichte van intraveneuze alteplase is echter nog niet aangetoond in gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek.

## Resultaten

- 656 patiënten gerandomiseerd op de voorziene 900 patiënten volgens een intermediaire analyse zoals vastgelegd in het protocol; 100 patiënten (24%) in de groep met intraveneuze behandeling gevolgd door een intra-arteriële behandeling kregen deze behandeling niet, maar de resultaten van deze patiënten zouden toch de gemiddelde eindresultaten niet beïnvloed hebben ('futility' criterium)
- primaire uitkomstmaat (verhouding in aantal patiënten met een mRS  $\leq 2$ ): geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen: 40,8% (IV/IA) en 38,7% (IV); gecorrigeerd absoluut verschil van 1,5% (95% BI van -6,1 tot 9,1); geen statistisch significant verschil in de vooraf vastgelegde subgroepen (in functie van ernst van het CVA, leeftijd, voorkamerfibrillatie en tijd tot start van de procedure)
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ overlijden, symptomatische intracraniale bloedingen of parenchymale hematomen: geen verschil na 7 en na 90 dagen
  - ~ rekanalisatie- en perfusiegraad bij angiografie omgekeerd gecorreleerd met de grootte van de arterie: bij een TICI-score van 2b tot 3 (van  $\geq 50\%$  tot 100% vulling van het vaatbed van deze arterie) meer kans op een mRS-score  $\leq 2$  na 90 dagen; de rekanalisatiegraad na 24 uur bij de patiënten met CT-angiografie bij aanvang en na 24 uur, is voor occlusies van de grote arteriën (arteria carotis interna of cerebri media) duidelijk hoger bij patiënten met een intra-arteriële behandeling dan bij patiënten met alleen een intraveneuze behandeling.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten op het vlak van veiligheid dezelfde zijn en dat er geen significant verschil is in functionele onafhankelijkheid bij toevoeging van endovasculaire therapie aan een intraveneuze t-PA-behandeling versus alleen een intraveneuze t-PA-behandeling.

**Financiering van de studie** National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Genentech, EKOS, Concentric Medical, Cordis Neurovascular, Boehringer Ingelheim

**Belangenconflicten van de auteurs** 15 van de 29 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van farmaceutische firma's, overheidsinstanties of andere organisaties; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

De aard van de vergeleken behandelingen laat alleen maar een PROBE-design toe ('prospective, randomized, open, blinded endpoints'). In de loop van de studie zijn verschillende amendementen aan het protocol goedgekeurd met de bedoeling om de studie klinisch relevant te houden. Gedurende de 6 jaar van deze studie zijn verschillende nieuwe soorten katheters op de markt gebracht. De rekanalisatiegraad is hoger bij gebruik van de nieuwere katheters. Zonder de amendementen zouden meer patiënten een open behandeling gekregen hebben, buiten de studie om. Amendement 3 liet het gebruik van CT-angiografie toe waardoor de onderzoekers patiënten konden includeren met iets minder ernstige CVA, maar met een occlusie van een grote arterie aan de schedelbasis. De primaire uitkomstmaat ( $mRS \leq 2$ : functionele onafhankelijkheid) komt overeen met wat de meeste klinici aanzien als een klinisch relevante drempel. Ook de keuze van de vooraf vastgelegde subgroepen is zinvol, omdat deze beantwoordt aan de courant gebruikte uitkomstmaten in de klinische praktijk (ernst van de neurologische uitval, omvang van het letsel op beeldvorming, snelheid van de behandeling, welke arterie geoccludeerd is, ...). De auteurs hielden zich uitdrukkelijk aan alle vooraf vastgelegde en gepubliceerde statistische analyses.

## Interpretatie van de resultaten

De werkzaamheid van intraveneuze trombolysen neemt snel af met de tijd en is kleiner bij een grote of oudere trombus. De intra-arteriële behandeling leidt sneller en frequenter tot rekanalisatie van de occlusies van de grote arteriën in vergelijking met intraveneuze t-PA<sup>2</sup>. Het belangrijkste nadeel van een intra-arteriële behandeling is de tijdrovende procedure (beroep doen op het neurologische interventieteam, overbrengen naar een ander centrum). Daarnaast zijn er nog andere beperkingen: problemen om de occlusie te bereiken met de katheter, risico van arterieletsel (perforatie, beschadiging), fragmentatie en distale embolisatie van de trombus en risico's verbonden aan de algemene anesthesie (indien toegepast). Net zoals de intraveneuze behandeling houdt de intra-arteriële behandeling ook een risico in van cerebrale bloeding. Intraveneuze t-PA gevolgd door een intra-arteriële behandeling combineert het voordeel van een snelle start van de behandeling met een grotere kans tot rekanalisatie bij persisterende occlusie na intraveneuze behandeling.

De resultaten van deze studie zijn zeer ontgoochelend voor de aanhangers van endovasculaire behandeling. De meeste CVA's zijn in feite het gevolg van een trombotische of embolische arteriële occlusie. De behandeling van een acuut CVA heeft dus als doel de arterie zo snel mogelijk te rekanaliseren zodat de bloedtoevoer naar het risicogebied hersteld wordt. Alleen t-PA is goedgekeurd voor de behandeling van acuut ischemisch CVA. Toegediend binnen 4,5 u na het verschijnen van de symptomen is er altijd een matige rekanalisatiegraad gerapporteerd (gemiddeld 40%). In de hier besproken IMS III-studie is de rekanalisatiegraad groter in de endovasculaire groep dan in de intraveneuze t-PA-groep, maar het resultaat op het functionele vlak is na 3 maanden niet beter. Deze vaststelling heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat rekanalisatie van een arterie geen voordeel biedt als deze te laat plaatsvindt, dus als het weefsel reeds is aangetast. Toch opent de IMS III-studie een aantal perspectieven voor toekomstig onderzoek. De resultaten van de subgroep-analyses zijn statistisch niet significant, maar ze suggereren wel een voordeel wanneer intraveneuze t-PA toegediend wordt binnen de 2 uur en binnen de 90 minuten gevolgd wordt door een endovasculaire behandeling.

## Andere studies

Bij de publicatie van de IMS III-studie verschenen tegelijkertijd 2 andere onderzoeken over het effect van een intra-arteriële behandeling: de SYNTHESIS<sup>5</sup>- en de MR-RESCUE<sup>6</sup>-studies. De SYNTHESIS-studie vergeleek een intra-arteriële behandeling met intraveneuze t-PA (181 patiënten IA en 181 IV). In tegenstelling tot de IMS III-studie waren hier ook patiënten met lichte neurologische uitval toegelaten (geen beperking op de NIHSS-score). In de IV-groep kon de behandeling gestart worden binnen gemiddeld 2,75 uur na het verschijnen van de symptomen en in de IA-groep binnen 3,75 uur. Deze studie toont aan dat een endovasculaire behandeling voor de primaire uitkomstmaat ( $mRS \leq 1$ : geen functionele beperkingen ondanks neurologische symptomen) niet superieur is aan een intraveneuze behandeling. De MR-RESCUE-studie wijkt af van de 2 vorige studies door het gebruik van diffusie/perfusie-MRI om een gunstig of ongunstig patroon van de penumbra (een kleine centrale infarctzone is onherstelbaar aangetast met een zone daarrond die potentieel nog niet verloren is, de penumbra) te kunnen vaststellen en daardoor patiënten te kunnen selecteren die na verloop van 4,5 uur toch nog voordeel uit een intraveneuze behandeling zouden kunnen halen. Zowel bij de patiënten met een gunstig profiel als bij de patiënten met een ongunstig profiel was trombectomie op het vlak van de primaire uitkomstmaat ( $mRS \leq 2$ ) niet superieur aan de standaardbehandeling. In deze studie konden de auteurs dus geen interactie aantonen tussen het penumbrale patroon op beeldvorming en de toegewezen behandeling.

## Besluit van Minerva

De IMS III-, SYNTHESIS- en MR-RESCUE-studies tonen aan dat een endovasculaire behandeling niet superieur is aan de standaardbehandeling (trombolysen via intraveneuze toediening van alteplase). Toch zijn veel klinici overtuigd van de superioriteit van de intra-arteriële behandeling. Deze superioriteit is gebaseerd op surrogaat uitkomstmaten zoals een betere rekanalisatiegraad. In deze 3 studies zijn de nieuwe katheters voor trombectomie (de 'stent retrievers') nog niet geëvalueerd. De werkzaamheid van deze nieuwe katheters moet nog onderzocht worden in gerandomiseerde, gecontroleerde studies met een zo kort mogelijke duur tussen de symptomen en de interventie.

## Voor de praktijk

Op dit ogenblik blijft intraveneuze toediening van t-PA binnen de 4,5 u na aanvang van de symptomen aanbevolen voor de behandeling van een acuut CVA<sup>1</sup>. De superioriteit van een endovasculaire behandeling ten opzichte van een intraveneuze toediening is nog niet aangetoond. Een endovasculaire behandeling komt alleen in aanmerking bij contra-indicatie voor intraveneuze trombolysen. Voor alle andere patiënten geldt dat een endovasculaire behandeling alleen toegepast wordt in het kader van gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek.

Referenties zie website [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)