

Trombektomi vid ischemisk stroke

– ett paradigmskifte inom akut strokebehandling

Trombektomi är en endovaskulär metod där man med kateter mekaniskt avlägsnar en propp i hjärnan. Mycket talar för att trombektomi är det viktigaste som har hänt inom stroke de senaste 20 åren, ett paradigmskifte inom akut strokebehandling. I denna översiktsartikel sammanfattar **Erik Lundström**, sektionsöverläkare vid Neurologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, bevisläget för trombektomi vid ischemisk stroke.

För två år sedan var läget betydligt dystrare för metoden. Tre negativa studier presenterades på den internationella strokekonferensen på Hawaii.¹⁻³ Det fanns i huvudsak två anledningar till det negativa resultatet: fel metod för att välja ut patienter och äldre typer av devices för att åtgärda proppen.

Den endovaskulära världen förstod att det var allvar. Om man inte kunde visa att denna metod fungerade, skulle myndigheterna inte komma att godkänna behandlingen. Det faktum att myndigheterna i Nederländerna endast ersatte kostnaderna för trombektomi inom ramen för kliniska studier, visade sig dock vara en framgångsfaktor. Under det senaste dryga halvåret har det nu presenterats sju randomiserade kontrollerade studier som entydigt visar att trombektomi är en

effektiv metod.⁴⁻¹⁰ Jag kommer att referera till studiernas namn enligt deras akronymer (Tabell 1). Faktarutan innehåller förklaring av termer och förkortningar som används i artikeln.

SJU SLUTSATSER AV DE PUBLICERADE STUDIERNAS

1. Det gäller att välja rätt patient. Patienten måste ha en proximal ocklusion i den främre cirkulationen men de får inte ha en stor manifest infarkt.

Samtliga studier använde modern avbildningsteknik för att inkludera patienter, dvs. minst DT-angiografi och i de flesta fall även DT-perfusion eller motsvarande MR-teknik. Patienter som inkluderades i studierna hade en proximal ocklusion av ett kärl i den främre cirkulationen. En sådan propp leder vanligtvis till en stor stroke.



”Den endovaskulära världen förstod att det var allvar. Om man inte kunde visa att denna metod fungerade, skulle myndigheterna inte komma att godkänna behandlingen.”

Men det fanns ett viktigt tillägg i inklusionskriterierna: Det måste finnas vävnad att rädda. De flesta studierna använde DT-perfusionsteknik för att bedöma penumbra och kollateral cirkulation.

Detta kan tyckas självklart, att man ska kunna se en propp och att det ska finnas vävnad att rädda, men i studierna från 2013¹⁻³ var det inte ett krav.

2. *Stent-retriever verkar vara överlägsen vid trombektomi och ska, om möjligt, kombineras med IV trombolys*

Nästan alla patienter^{4-8,10} har behandlats med stent-retriever (Bild 1). Undantaget är THERAPY⁹, där man använde en aspirations-device. I MR CLEAN⁴ var det upp till interventionisten att välja operationsmetod. De flesta, 82 procent, använde stent-retriever.

Det tycks finnas en specifik effekt av just denna metod, som skiljer den mot tidigare devices.

| Akronym | Studienamn | Kommentar, sponsor, adress till registrering av studien i speciellt register |
|--------------------------------|---|---|
| MR CLEAN⁴ | Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands | Presenterades på World Stroke Congress 24 oktober 2014 i Istanbul och mottogs med stående ovationer. Inkluderade 500 individer. 16 center i Nederländerna. Sponsor: Dutch Heart Foundation (Netherlands) http://www.controlled-trials.com/ISRCTN10888758 |
| ESCAPE⁵ | Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke | Stoppades i förtid den 6 november 2014 pga. överväldigande bevis för att stent-retrievers var effektivare än enbart IV trombolys. Inkluderade 316 individer av planerade 500. 22 center i hela världen. ESCAPE, EXTEND IA och SWIFT PRIME presenterades på International Stroke Conference i Nashville den 15 februari 2015 Sponsor: University of Calgary Collaborators: Medtronic – MITG; Heart and Stroke Foundation of Canada; Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01778335 |
| EXTEND IA⁶ | Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection | Stoppades den 4 november 2014 pga. överväldigande bevis för att stent-retrievers var effektivare än enbart IV trombolys. Inkluderade 70 individer av planerade 100. 10 studiecenter, Australien (9) och Nya Zeeland (1). Sponsor: Neuroscience Trials Australia https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492725 |
| SWIFT PRIME⁷ | Stent retriever thrombectomy after intravenous rtPA vs rtPA alone | Stoppades den 4 februari. Inkluderade 196 individer. Framgår inte hur många som initialt planerades i studien. 39 center i USA och Europa. Sponsor: Medtronic - MITG https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01657461 |
| REVASCAT⁸ | Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke | Inkluderade 206 individer. Framgår inte hur många som initialt planerades i studien. REVASCAT, THERAPY och THRACE presenterades i april 2015 på European Stroke Conference (ESO), Glasgow, Skottland. Sponsor: Fundacio Ictus Malaltia Vascular Collaborator: Medtronic - MITG https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01692379 |
| THERAPY⁹ | The Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke | Penumbra aspiration system. Inkluderade 108 individer av planerade 692. Avslutades i förtid. Övertygande trend för effekt. Presenterades på ESO, Skottland Sponsor: Penumbra Inc. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01429350?term=NCT01429350&rank=1 |
| THRACE¹⁰ | Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intra-Arterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke | Inkluderade 414 individer från 26 center i Frankrike. Framgår inte hur många som initialt planerades i studien. Presenterades på ESO, Skottland Sponsor: Central Hospital, Nancy, Frankrike https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01062698?term=NCT01062698&rank=1 |

Tabell 1. Akronym, studienamn och kommentar på de sju senaste positiva endovaskulära studierna.

De flesta individer behandlades med initial IV trombolys (rtPA). Trombektomi ersätter alltså inte IV trombolys, utan kompletterar denna (Tabell 2).

3. Tiden till intervention har betydelse

Samtliga studier hade en relativt kort symptom-till-behandlingstid. Fem av de sju studierna hade ≤ 6 timmar som inklusionskriterium.^{4,6-7,9-10} Tidigare studier har haft betydligt längre tidsintervall och detta har troligen bidragit till ett negativt utfall.

4. Behandlingseffekten av trombektomi är stor och entydig

Behandlingseffekten av trombektomi är stor och konsistent för alla mått, såväl kliniska som radiologiska. Den absoluta skillnaden i andelen oberoende (mRS 0-2) och de som inte var oberoende (mRS ≥ 3) varierade mellan 12–31 procent. Detta är ett dramatiskt resultat, inte minst eftersom det handlar om patienter som riskerar en stor hjärnskada. Medianvärdet i studierna var 17 poäng på NIHSS. Detta kan jämföras med medianvärdet i Riks-stroke, som är 3 poäng (Bild 2).¹¹ Orsaken till hög NIHSS var att inklusionskri-

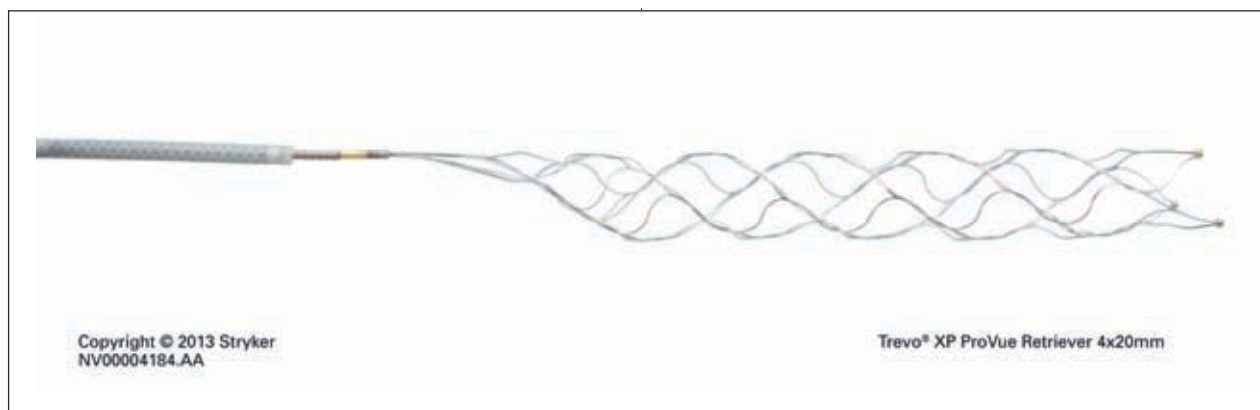


Bild 1. Stent-retriever.

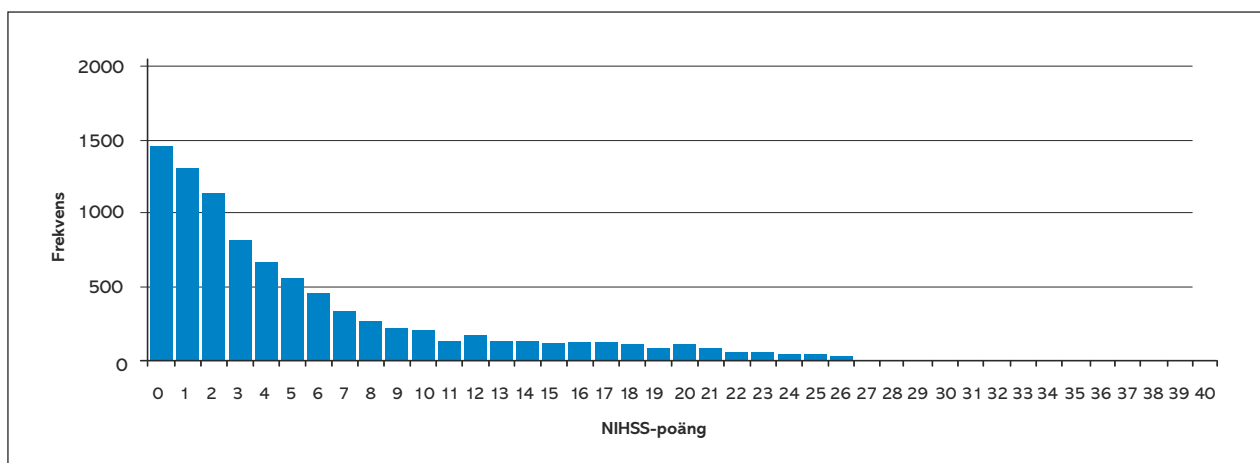


Bild 2. Fördelning av NIHSS-poäng vid ankomst till sjukhus, nationell nivå.¹¹

terierna var proximal ocklusion i den främre cirkulationen. Notera dock att flera studier hade mycket låga poäng som inklusionskriterium, MR CLEAN⁴ krävde NIHSS ≥ 2 poäng, ESCAPE⁵ ≥ 5 poäng och EXTEND IA⁶ krävde ingen poäng på NIHSS. Men trots låga NIHSS för inkludering, var medianvärdet runt 17 för alla studier (Tabell 2).

5. Trombektomi fungerar även för äldre patienter

Tre studier hade ingen övre åldersgräns^{4,6}, två inkluderade upp till 80 år^{8,9} och två hade 85 år som övre åldersgräns^{7,10}. Den äldste patienten i MR CLEAN⁴ var 96 år. Trombektomi fungerar för våra äldre medborgare.

6. Hög andel av de positiva studierna var akademikerdrivna

Flera av de positiva studierna var akademikerdrivna, dvs. hade en icke-kommersiell sponsor.

MR CLEAN⁴, EXTEND IA⁶ och THRACE¹⁰ var helt oberoende av stöd från industrin; i ESCAPE⁵ och REVASCAT⁸ var Medtronic (den firma som gör en stent-retriever) samarbetspartner;

SWIFT PRIME⁷ hade Medtronic som sponsor och THE-RAPY⁹ hade Penumbra Inc (de som gör Penumbra-devicen) som sponsor (Tabell 1). I över 70 procent (5 av 7) av studierna var det alltså forskarna som var huvudansvariga för upplägg och genomförande av studierna.

”Trombektomi ersätter alltså inte IV trombolys, utan kompletterar denna.”

7. Stroke i den bakre cirkulationen ingick inte i studierna

Ingen studie inkluderade patienter med stroke i den bakre cirkulationen. Anledningen är att det skulle vara mycket svårt att inkludera dem i kontrollerade studier eftersom så många strokologer är övertygade om att trombektomi fungerar i den bakre cirkulationen. Det skulle anses oetiskt att avstå från att behandla t.ex. basilaristrombos, där vi vet att utfallet är utomordentligt dystert och där effekten av genomförd trombektomi, visserligen utanför studier, kan ge en dramatisk effekt på funktionsbortfall och död. Personligen håller jag det för osannolikt att vi kommer att få se studier som inkluderar patienter i den bakre cirkulationen.

HUR SER DET UT I SVERIGE?

Införande av trombektomi kommer att innebära två stora utmaningar: 1) Att sprida tekniken över landet, och 2) Att triagera patienterna till rätt vårdnivå. Enligt den senaste rap-

| Studie | NIHSS, median (range) | | Ålder, år | rtPA | Tid för inkludering | Inklusions-NIHSS | Symtom till punktion av ljumske | |
|---|-----------------------|------------|-----------|-------|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|--|
| | Kontroll | TE+ | | | | | | |
| MR CLEAN ⁴ | 18 (14-21) | 17 (14-22) | ≥ 18 | 90 % | ≤ 6 tim | ≥ 2 | 260 min | |
| ESCAPE ⁵ | 17 (12-20) | 16 (13-20) | ≥ 18 | 76 % | ≤ 12 tim | ≥ 5 | 200 min | |
| EXTEND IA ⁶ | 13 (9-19) | 17 (13-20) | ≥ 18 | 100 % | ≤ 6 tim | 0-42 | 210 min | |
| SWIFT PRIME ⁷ | 17 (13-19) | 17 (13-20) | 18-85 | 98 % | ≤ 6 tim | 8-29 | 224 min | |
| REVASCAT ⁸ | 17 (12-19) | 16 (14-20) | 18-80 | 73 % | ≤ 8 tim | ≥ 6 | 269 min | |
| THERAPY ⁹ (aspirations-retriever) | 17 (12-20) | 16 (13-20) | 18-80 | 76 % | ≤ 6 tim | 10-25 | 185 min | |
| THRACE ¹⁰ | 13 (9-19) | 17 (13-20) | 18-85 | 100 % | ≤ 6 tim | ≥ 8 eller afasi. Tromb ≥ 8 mm | 252 min | |

Tabell 2. Sammanfattning av de senaste endovaskulära studierna. (Modifierad efter Grotta och Hacke, Stroke 2015)¹²

TE+ = Trombektomi plus IV trombolys; rtPA = (andelen som fick behandling med) rtPA (IV trombolys); NIHSS = National Institutes of Stroke Scale; mRS = Modifierad Rankingskala; Komplikationer: Embol = Distal embolisering, Perfor = Perforering av kärl, SAH = Subaraknoidalblödning, IU = Ingen uppgift

| Sjukvårdsregion | Antal | per 100 000 invånare |
|-------------------|-------|----------------------|
| Norra | 7 | 0,8 |
| Uppsala-Örebro | 21 | 1,0 |
| Stockholm-Gotland | 88 | 4,2 |
| Sydöstra | 12 | 1,2 |
| Västra | 76 | 4,0 |
| Södra | 57 | 3,3 |
| Riket | 261 | 2,7 |

Tabell 3. Antalet trombektomier per sjukvårdsregion i Sverige under 2014¹³

”Den begränsade faktorn är ofta tillgången till interventionist, dvs. den person som genomför ingreppet.”

porten från Riks-stroke¹³ genomfördes 261 ingrepp under 2014 (Tabell 3), samtliga vid universitetskliniker. Statistiken från Riks-stroke ger dock inte hela bilden över var ingreppet genomförs. Egen statistik (ej publicerad) från Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, visar att sjukhuset genomförde 104 interventioner under 2014, inte 88 som anges i Tabell 3. Skillnaden i dessa uppgifter beror på att ingreppet inte alltid registreras där de genomförs, utan senare i vårdkedjan, där den huvudsakliga vården har bedrivits. Under alla förutsättningar är den endovaskulära behandlingen ojämnt fördelat över landet (Tabell 3).

Den begränsade faktorn är ofta tillgången till interventionist, dvs. den person som genomför ingreppet. Samtidigt måste man ha klart för sig att endovaskulära ingrepp kräver ett omfattande teamarbete, innefattande neurointerventionist, neuroradiolog, neuroanestesiolog, strokeinriktad neurolog och neuroinriktad operationspersonal.

Ytterligare en utmaning är att triagera patienterna till rätt vårdnivå. Om vi redan i ambulansen kunde förutsäga att det rör sig om en stor propp i hjärnan, där vi i dag vet att trombektomi kan fungera, men IV trombolys sällan fungerar, så är det mer tidseffektivt att dirigera transporten till det center där det är möjligt att genomföra trombektomi. Subanalyser av de genomförda studierna har nämligen visat att handläggningen fördröjs mer än en timme, om patienter först förs till ett sjukhus där det inte är möjligt att genomföra trombektomi.

Sammanfattningsvis har vi nu fått en mycket effektiv behandling för akut stroke som behöver spridas över hela landet.

| mRS 0-2 vid 90 dagar | | Symtomatisk blödning | | Komplikation (antal) | Mortalitet | |
|----------------------|------|----------------------|-------|----------------------|------------|------|
| Kontroll | TE+ | Kontroll | TE+ | | Kontroll | TE+ |
| 19 % | 33 % | 6,4 % | 7,7 % | Embol (13) | 22 % | 21 % |
| 29 % | 53 % | 2,7 % | 3,6 % | Perfor (1) | 19 % | 10 % |
| 40 % | 71 % | 6 % | 0 % | Perfor (1) Embol (2) | 20 % | 9 % |
| 36 % | 60 % | 3 % | 0 % | SAH (4) | 12 % | 9 % |
| 28 % | 44 % | 1,9 % | 1,9 % | Perfor (5) Embol (5) | 16 % | 18 % |
| 29 % | 53 % | 2,7 % | 3,6 % | Perfor (1) | 19 % | 19 % |
| 42 % | 54 % | IU | IU | Perfor (1) Embol (2) | 13 % | 13 % |

Potentiella bindningar till läkemedelsföretag eller företag som tillverkar devices i artikeln: inga uppgivna.

REFERENSER

1. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med 2013; 368:893-903.

2. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med 2013; 368:914-923.

3. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2013; 368:904-913.

4. 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.

Hur säkerställer du att dina patienter tar sitt läkemedel på rätt sätt?

www.medicininstruktioner.se



**Instruktionsfilmer inom mer än 30 terapiområden
– tillgängliga 24 timmar om dygnet**

Vill du ha påminnelsekort till dina patienter?
Sänd ett mail till info@medicininstruktioner.se
Vi skickar dem kostnadsfritt till er klinik.



| Term | Förklaring |
|---|---|
| Trombektomi | Trombektomi är en endovaskulär metod där man med kateter (vanligtvis från ljumskan) mekaniskt avlägsnar en propp i hjärnan |
| IV | Intravenös |
| DT DT-angio DT-perfusion | Datortomografi (i denna artikel underförstått av hjärnan) DT av tillförande kärl till hjärnan samt de intrakraniella kärlen DT-undersökning av hjärnans perfusion och genomblödning |
| MRT | Magnetresonanstomografi ("Magnetkamera") av hjärnan |
| Device | Engelskt ord som i denna artikel syftar på olika typer av anordningar som avlägsnar en tromb. Kan vara en omvänd korkskruv eller slynga (äldre teknik, används numera i begränsad omfattning), sug, eller som i de flesta framgångsrika studierna - stent-retriever (Bild 2). |
| Främre cirkulationen | Syftar på den del av hjärnan som försörjs av karotis-artärerna |
| Proximal ocklusion av den främre cirkulationen | Brukar avses stopp i ett större kärl till hjärnan eller inne i hjärnan. Vanligen syftar man på följande kärl, i kombination eller separat: 1) a karotis interna 2) a cerebri medias första del (förkortas M1) 3) a cerebri anterioris första del (förkortas A1) T-ocklusion är ett stopp i a karotis internas distala del + A1 och M1. På angiografi ser det ut som ett stort T. |
| Penumbra | Penumbra syftar på det område, utanför infarkt-kärnan, som går att rädda från celldöd. |
| Kollateral cirkulation | I hjärnan finns det tre samverkande arteriella system som kan utgöra reservcirkulation - hjärnans kollaterala cirkulation: 1) Circulus arteriosus Willisii (Willis ring) 2) Extrakraniella arteriella kollateraler. 3) Leptomeningiala kollateraler. Mest är känt om Willis ring men utfallet av stroke är även beroende av den extrakraniella och de leptomeningiala kollateralerna. Den kollaterala cirkulationen varierar mycket mellan olika individer och är säkert en starkt bidragande orsak till olika utfall efter stroke. ¹⁴ |

Faktaruta. Förklaring av termer och förkortningar som används i artikeln.

5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372:1019-1030.

6. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med 2015; 372:1009-1018.

7. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al. Stent retriever thrombectomy after intravenous tPA VS tPA alone. N Engl J Med 2015; 372:2285-2295

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: 2296-2306

9. Mocco J. THERAPY. Preliminary results. Oral presentation ESOC 2015 Glasgow. 10. Bracard S. THRACE. Preliminary results. Oral presentation ESOC 2015 Glasgow

11. Riksstroke årsrapport 2014 (preliminär version). Sid 53. Nedladdat 2015-08-04. Adress: <http://www.riksstroke.org/wp-content/uploads/2015/06/Prelimin%C3%A4r-%C3%A5rsrapport-TIA-och-akut-stroke-2014-rev150625.pdf>

12. Grotta JC, Hacke W. Stroke neurologist's perspective on the new endovascular trials. Stroke 2015; 46(6):1447-1452.

13. Riksstroke årsrapport 2014 (preliminär version). Sid 93. Nedladdat 2015-08-04. Adress: <http://www.riksstroke.org/wp-content/uploads/2015/06/Prelimin%C3%A4r-%C3%A5rsrapport-TIA-och-akut-stroke-2014-rev150625.pdf>

14. Liebeskind DS. Collateral circulation. Stroke 2003 Sep; 34(9):2279-2284.



ERIK LUNDSTRÖM
Sektionsöverläkare R15, medicine doktor
Neurologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
erik.lundstrom@ki.se