

Rekanalizacja

skuteczna, lecz nie zawsze prosta

dr n.med. **Michał Karliński**

II Klinika Neurologiczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa



Leczenie przyczynowe udaru mózgu

- Główny cel leczenia przyczynowego udaru mózgu to szybki i bezpieczny powrót przepływu przez zamknięte naczynie prowadzący w efekcie do ustąpienia zespołu neurologicznego
- Udar niedokrwienny mózgu to złożony proces
 - Wpływ wydolności krążenia obocznego, ciśnienia tętniczego i zawartości tlenu
 - **Niedokrwienie wynikające z zamknięcia tętnicy**
- Ograniczenia układowego leczenia trombolitycznego były głównym motorem rozwoju metod endowaskularnych
 - Tromboliza dotętnicza
 - Trombektomia aspiracyjna
 - Sonotromboliza
 - **Trombektomia mechaniczna**

Rekanalizacja vs reperfuzja

- **Rekanalizacja**
 - Powrót przepływu w miejscu pierwotnej niedrożności
- **Reperfuzja**
 - Angiograficznie: powrót przepływu w sieci naczyń dystalnie od niedrożności
 - Tkankowo: powrót przepływu na poziomie mikrokrążenia
- **Rekanalizacja ≠ reperfuzja**
 - Pełna rekanalizacja nie gwarantuje pełnej reperfuzji
 - Pełna reperfuzja może mieć miejsce pomimo braku pełnej rekanalizacji
 - **Jednak co do zasady rekanalizacja jest potrzebna do uzyskania reperfuzji**

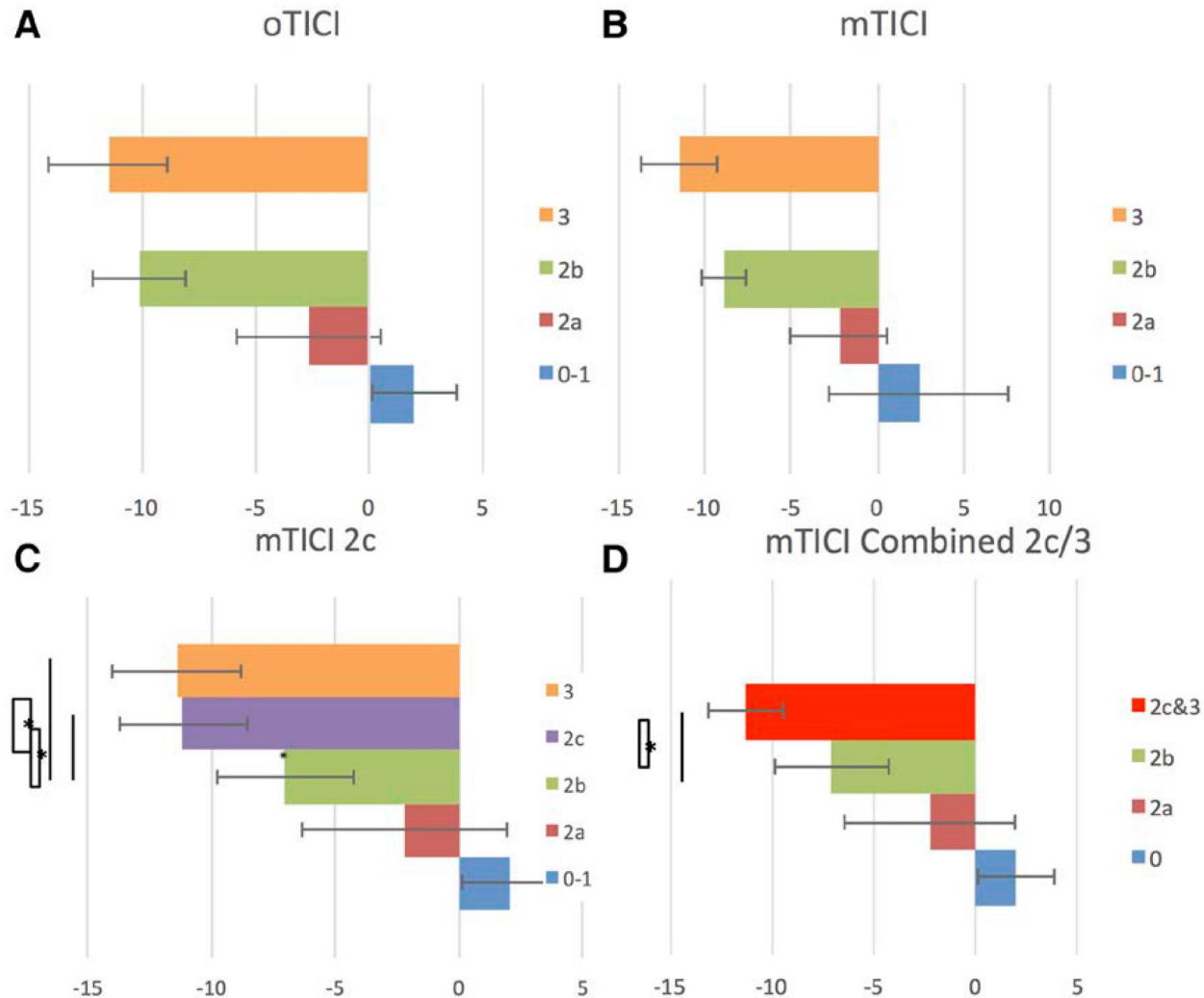
Jak należy rozumieć reperfuzję?

- Intuicyjnie wyższy stopień reperfuzji \approx lepszy efekt kliniczny
- Skala TICI (Thrombolysis/Treatment in Cerebral Infarction)
- Brak trwałego konsensusu co do definicji „sukcesu radiologicznego”
 - Początkowo 2a, 2b i 3
 - Aktualnie tylko 2b i 3
 - W przyszłości być może tylko 2c i 3

TICI Grade	Original TICI	Modified TICI	Modified TICI With 2c
0/1	No/minimal reperfusion	No/minimal reperfusion	No/minimal reperfusion
2a	Partial filling <2/3 territory	Partial filling <50% territory	Partial filling <50% territory
2b	Partial filling \geq 2/3 territory	Partial filling \geq 50% territory	Partial filling \geq 50% territory
2c	Near complete perfusion except slow flow or few distal cortical emboli
3	Complete perfusion	Complete perfusion	Complete perfusion

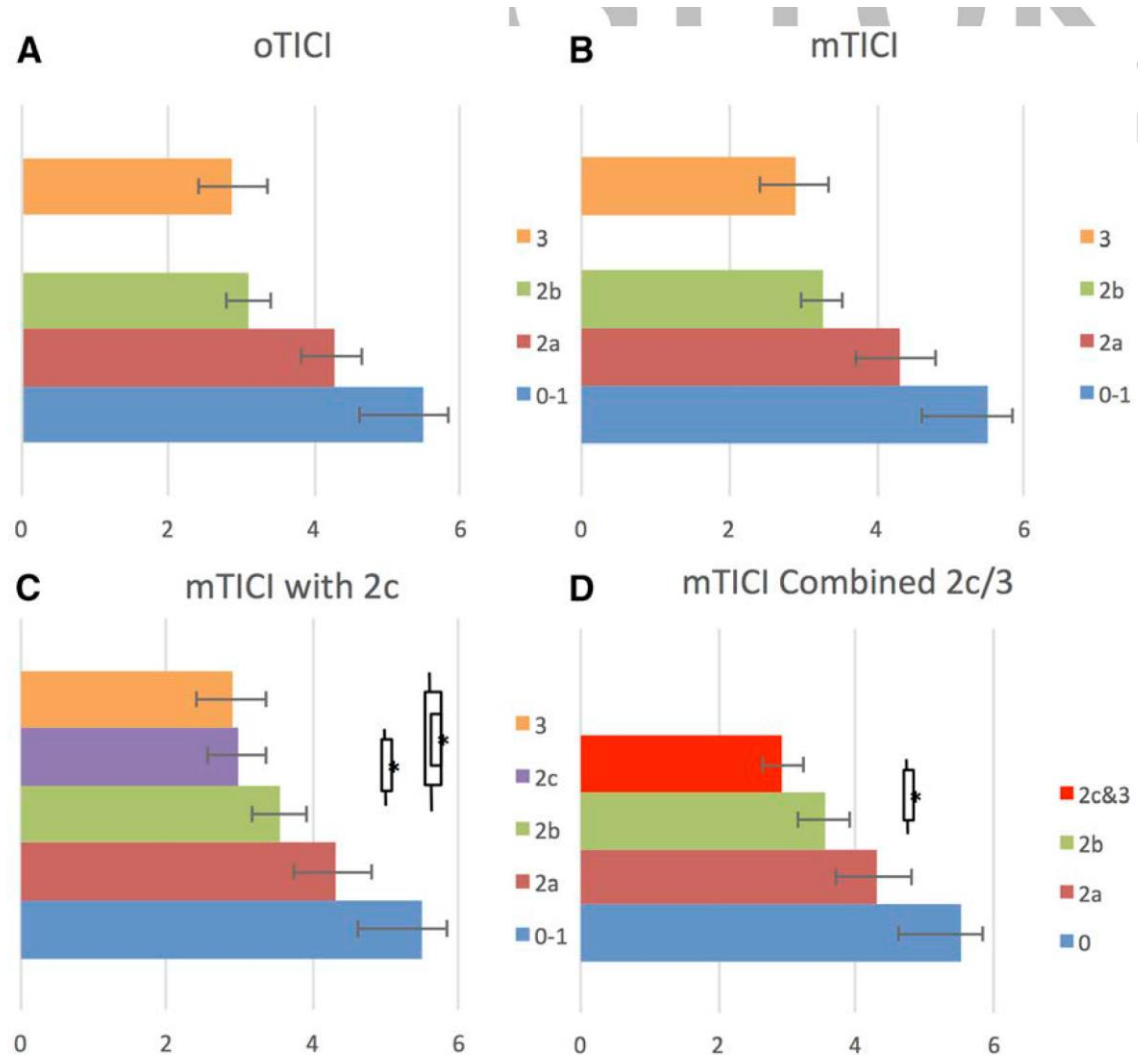
Stopień reperfuzji a redukcja zespołu (NIHSS)

mechaniczna trombektomia



Stopień reperfuzji a redukcja zespołu (NIHSS)

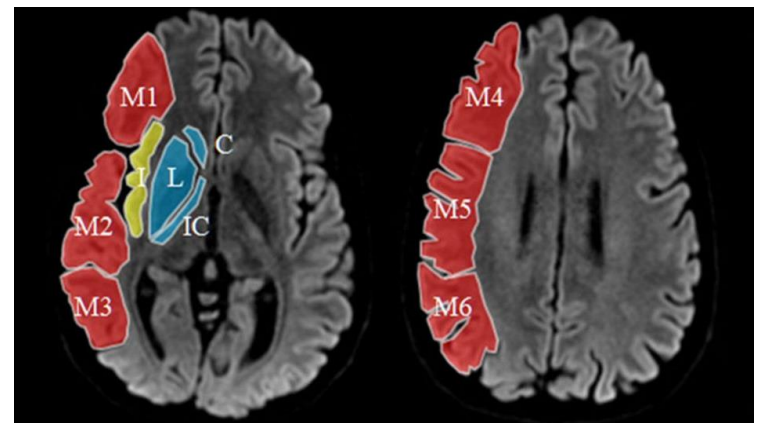
mechaniczna trombektomia



Radiologiczne predyktory skutecznej trombektomii

badanie SWIFT PRIME

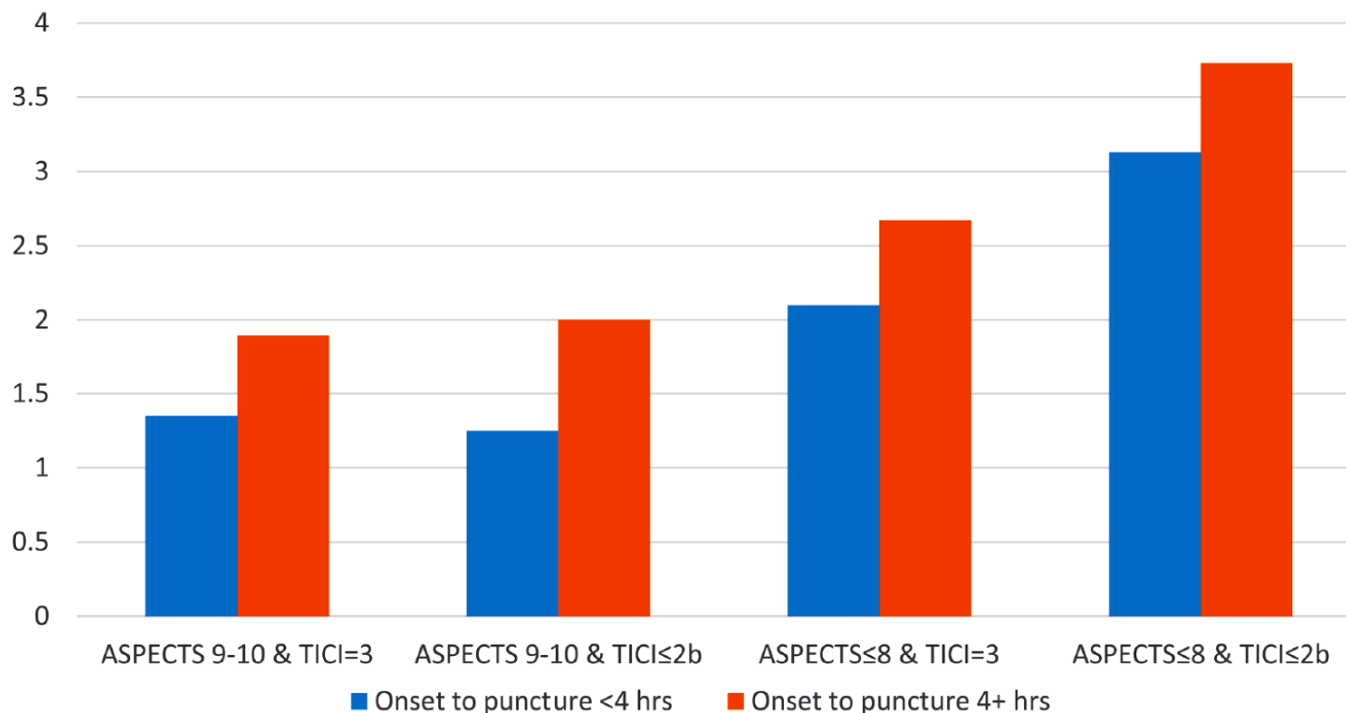
- Przewaga trombektomii po rtPA nad izolowanym zastosowaniem rtPA
 - Samodzielność w przypadku skrzepliny ≥ 8 mm: 71% vs 43% ($p=0,005$)
 - Przewaga trombektomii niezależnie od wydolności krążenia obocznego
 - **Największa korzyść w grupie z najlepszymi kolateralami: 82% vs 28% ($p=0,008$)**
- Rozległości wczesnych zmian niedokrwieniowych
 - ASPECTS (Alberta stroke programe early CT score)
 - Kryterium włączenia ≥ 6
- **Stopień reperfuzji**
 - TIC1 2b i 3



Radiologiczne predyktory skutecznej trombektomii

badanie SWIFT PRIME

mRS po 90 dniach
w zależności od czasu, rozległości wczesnych zmian
niedokrwiennych i stopnia reperfuzji



Ograniczenia TICl

umiarkowana zgodność pomiędzy oceniającymi

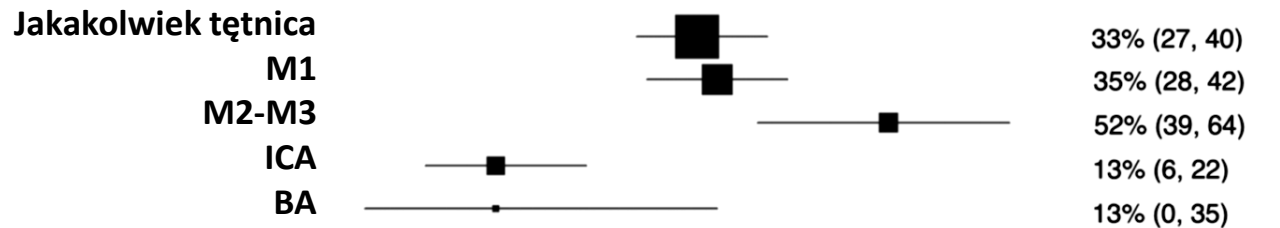
	oTICl	mTICl	mTICl 2c	mTICl Comb 2c/3
TICl 0/1 kappa	0.788	0.788	0.788	0.788
TICl 2a kappa	0.758	0.865	0.865	0.865
TICl 2b kappa	0.473	0.561	0.653	0.653
TICl 2c kappa	0.485	0.783
TICl 3 kappa	0.470	0.470	0.470	
Overall kappa	0.578	0.618	0.609	0.755
Kendall	0.884	0.878	0.923	0.933
ICC	0.767	0.778	0.845	0.878
Summary	Weak agreement	Moderate agreement	Moderate agreement	Moderate agreement

Summary based on interpretation of Cohen's kappa coefficients. ICC indicates intraclass correlation coefficient; mTICl, modified TICl; oTICl, original TICl; and TICl, thrombolysis in cerebral infarction.

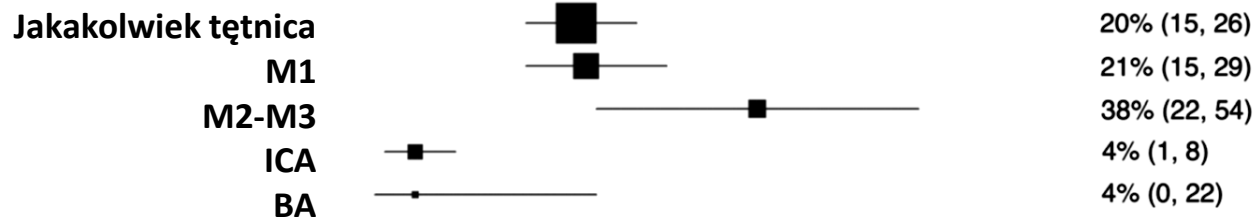
Wczesna (<3 h) rekanalizacja po dożylnym leczeniu rtPA

metaanaliza 26 badań (N=2063)

Rekanalizacja częściowa lub pełna



Rekanalizacja pełna



0 10 20 30 40 50 60 70

Odsetek (95%CI)

Czynniki predykcyjne braku rekanalizacji po rtPA

metaanaliza 26 badań (N=2063)

Zmienne jakościowe	OR	95%CI
Migotanie przedsionków	1,43	0,81 do 2,50
Cukrzyca typu 2	1,00	0,60 do 1,64
Płeć męska	0,92	0,64 do 1,33
Niedrożność w odcinku proksymalnym	2,09	1,50 do 2,94
Niedrożność tandemowa (ICA i MCA)	1,44	0,80 do 2,58
Etiologia sercowo-zatorowa	1,11	0,65 do 1,92
Zmienne ilościowe	SMD	95%CI
Wiek	-0,18	-0,45 do 0,10
NIHSS przed leczeniem	0,20	0,01 do 0,39
Czas od zachorowania	0,13	-0,06 do 0,32

A może nie alteplaza tylko **tenekteplaza**?

- Obiecujące wyniki II fazy
 - Okno terapeutyczne 6 h
 - **N=75, mediana NIHSS 14**
 - Większa redukcja zespołu neurologicznego i poprawa rokowania
 - **Częściej pełna rekanalizacja: 58% vs 36%**
- **Neutralny wynik III fazy: NOR-TEST**
 - Tenekteplaza 0,4 mg/kg m.c. (max 40 mg) vs rtPA w standardowej dawce
 - 4,5 h od zachorowania lub obudzenia się z objawami (4%)
 - **N=1100, mediana NIHSS 4**
 - Pełna sprawność (mRS 0-1): 64% vs 63%
 - Zgon po 3 mies.: 5% vs 5%
 - Objawowy krwotok do mózgu: 3% vs 2%

Mechaniczna trombektomia

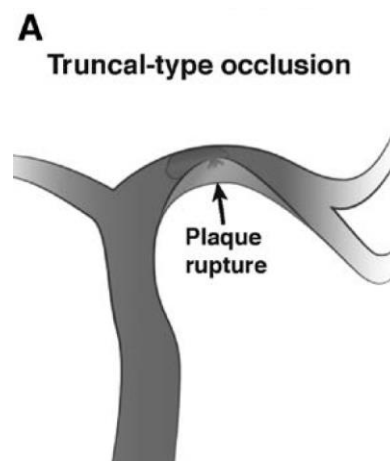
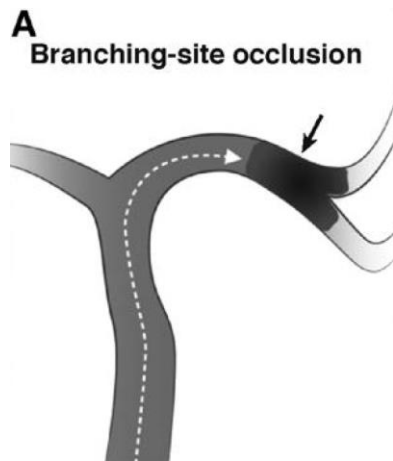
badania kliniczne vs praktyka kliniczna

- Rejestr procedur wykonanych systemem Solitaire w USA
 - Kolejni pacjenci w oknie 8 h (N=984)
 - **Scentralizowana ocena mTICI**
- Porównanie z wynikami 4 badań z randomizacją
 - SWIFT PRIME, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT (N=401)
- Główne wyniki
 - Nieznacznie cięższy zespół neurologiczny: NIHSS 17 vs 17
 - Rzadziej wcześniejsze podanie rtPA: 64% vs 81%
 - Podobna rozległość zmian w skali ASPECTS
 - **Częściej pełna reperfuzja (2b-3): 88% vs 77%**
 - **Zator do innego naczynia w trakcie zabiegu: 0,8%**
 - Podobne lub nieco lepsze rokowanie po 3 mies.

Czynniki sprzyjające uzyskaniu reperfuzji

skuteczna vs nieskuteczna trombektomia

- Objaw hiperdensyjnej tętnicy
- Migotanie przedsionków: OR 2,7 (95%CI: 1,3-5,7)
- Niedrożność w miejscu rozgałęzienia: OR 8,2 (95%CI: 3,5-19,5)
 - Można ją z dużym prawdopodobieństwem zidentyfikować w angio-CT



Znaczenie składu skrzepliny

- Skład skrzepliny może mieć wpływ na
 - Podatność skrzepliny na fragmentację
 - Łatwość zakotwiczenia w stencie
- Wysoka zawartość fibryny w skrzeplinie → dłuższy czas trwania zabiegu
- Mały ładunek erytrocytów → częściej zatorowość wtórna podczas zabiegu
- Brak ewidentnego wpływu na szansę uzyskania reperfuzji (TICI 2b-3)

Skuteczność mechanicznej trombektomii >6 h

metaanaliza badań obserwacyjnych

- Grupa z wydłużonym oknem (>6 h, N=688)
 - Selekcja w oparciu o zaawansowane obrazowanie (MR lub perfuzja CT)
 - 1 jednośrodkowe badanie prospektywne
 - 5 jednośrodkowych badań retrospektywnych
 - 2 retrospektywne badania wielośrodkowe
 - Czas do nakłucia 15,1 h
- Grupa leczona standardowo (<6 h, N=269)
 - Selekcja w oparciu o angio-CT
 - MR CLEAN, PISTE, THERAPY
 - Czas do nakłucia 4,0 h

Skuteczność mechanicznej trombektomii >6 h

metaanaliza badań obserwacyjnych

- Brak istotnych różnic
 - Wiek: 65 vs 67 ($p=0.24$)
 - Płeć żeńska: 43,6% vs 43,8% ($p=0,92$)
 - Rekanalizacja (TICI 2b/3): 70,1% vs 70,6% ($p=0,75$)
 - Objawowy krwotok do mózgu (brak definicji): 10,0% vs 7,7% ($p=0,33$)
 - Samodzielność po udarze (mRS 0-2): 38,9% vs 39,4% ($p=0,88$)
- Różnica na korzyść leczenia <6 h
 - Cięższy zespół neurologiczny: 17,1 vs 15,1 ($p=0,02$)
 - 90-dniowa umieralność: 22,8% vs 12,5% ($p<0,0001$)

Trombektomia 6-24 h od zachorowania: **DAWN**

- Badanie z randomizacją i zaślepioną oceną punktów końcowych
 - mRS 0-1 przed zachorowaniem
 - **Dopuszczalne wcześniejsze leczenie rtPA**
 - Wyłącznie system Trevo
 - Szacowana populacja 150 – 500 chorych
- Radiologiczne kryteria włączenia
 - **Wczesne zmiany niedokrwienne < 1/3 obszaru MCA**
 - Niedrożność ICA i/lub proksymalnego odcinka MCA
- **„Clinical Imaging Mismatch”** (DWI lub perfuzja CT)
 - Ognisko zawałowe <21 cm³ przy NIHSS ≥10 i wieku ≥80 lat
 - Ognisko zawałowe <31 cm³ przy NIHSS ≥10 i wieku <80 lat
 - Ognisko zawałowe 31 do <51 cm³ przy NIHSS ≥20 i wieku <80 lat

Trombektomia 6-24 h od zachorowania: **DAWN**

Badanie wstrzymane
po pierwszej analizie cząstkowej
(N=206) **z uwagi na spełnienie**
kryterium efektywności

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Variable	Thrombectomy Group (N=107)	Control Group (N=99)
Age — yr	69.4±14.1	70.7±13.2
Age ≥80 yr — no. (%)	25 (23)	29 (29)
Male sex — no. (%)	42 (39)	51 (52)
Atrial fibrillation — no. (%)	43 (40)	24 (24)
Diabetes mellitus — no. (%)	26 (24)	31 (31)
Hypertension — no. (%)	83 (78)	75 (76)
Previous ischemic stroke or transient ischemic attack — no. (%)	12 (11)	11 (11)
NIHSS score†		
Median	17	17
Interquartile range	13–21	14–21
10 to 20 — no. (%)	78 (73)	72 (73)
Treatment with intravenous alteplase — no. (%)	5 (5)	13 (13)
Infarct volume — ml		
Median	7.6	8.9
Interquartile range	2.0–18.0	3.0–18.1
Type of stroke onset — no. (%)‡		
On awakening	67 (63)	47 (47)
Unwitnessed stroke	29 (27)	38 (38)
Witnessed stroke	11 (10)	14 (14)
Occlusion site — no. (%)§		
Intracranial internal carotid artery	22 (21)	19 (19)
First segment of middle cerebral artery	83 (78)	77 (78)
Second segment of middle cerebral artery	2 (2)	3 (3)
Interval between time that patient was last known to be well and randomization — hr		
Median	12.2	13.3
Interquartile range	10.2–16.3	9.4–15.8
Range	6.1–23.5	6.5–23.9
Time from first observation of symptoms to randomization — hr		
Median	4.8	5.6
Interquartile range	3.6–6.2	3.6–7.8

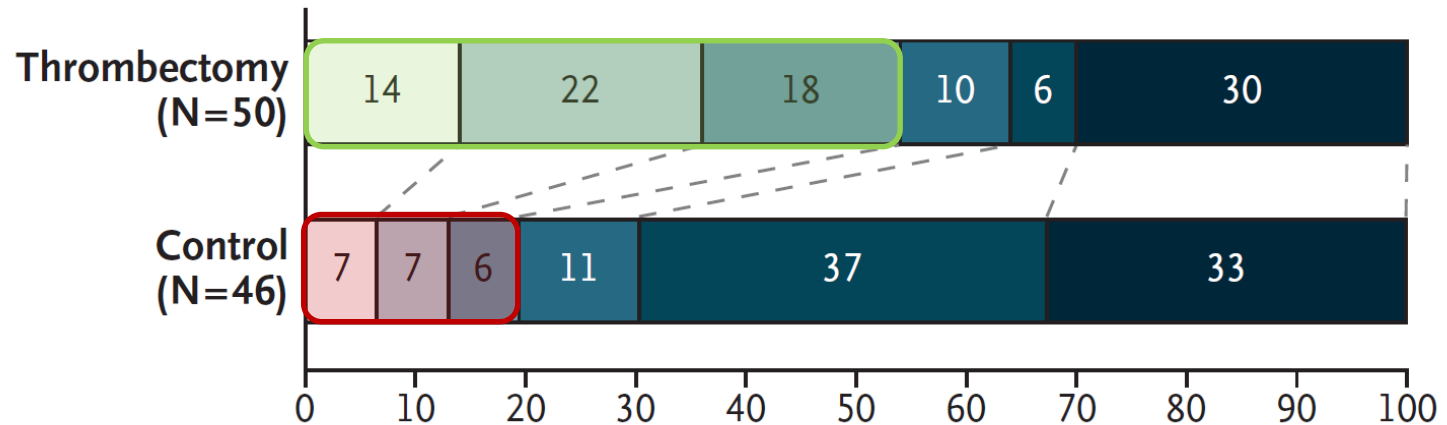
Trombektomia 6-24 h od zachorowania: **DAWN**

Table 2. Efficacy Outcomes.*

Outcome	Thrombectomy Group (N=107)	Control Group (N=99)	Absolute Difference (95% CI)†	Adjusted Difference (95% Credible Interval)‡	Posterior Probability of Superiority
Primary end points					
Score on utility-weighted modified Rankin scale at 90 days§	5.5±3.8	3.4±3.1	2.1 (1.2–3.1)	2.0 (1.1–3.0)	>0.999
Functional independence at 90 days — no. (%)¶	52 (49)	13 (13)	36 (24–47)	33 (21–44)	>0.999
				Risk Ratio (95% CI)	P Value
Secondary end points					
Early response — no. (%)	51 (48)	19 (19)	29 (16–41)	3 (2–4)	<0.001**
Recanalization at 24 hr — no. (%)††	82 (77)	39 (39)	40 (27–52)	2 (2–4)	<0.001**
Change from baseline in infarct volume at 24 hr — ml†††					0.003‡‡
Median	1	13			
Interquartile range	0–28	0–42			
Infarct volume at 24 hour — ml††					<0.001‡‡
Median	8	22			
Interquartile range	0–48	8–68			
Grade of 2b or 3 on mTICI scale — no. (%)§§	90 (84)	NA			

Trombektomia 6-24 h od zachorowania: **DAWN**

Last Known to Be Well 6 to 12 Hr before Randomization



Last Known to Be Well >12 to 24 Hr before Randomization

