İskemik İnmede Güncel Tedaviler *Current Therapies in Ischemic Stroke*

Esme Ekizoğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İskemik İnmede Tek Başına İntravenöz t-PA Tedavisi ile t-PA Sonrası Geri Çekilebilir Stentlerle Yapılan Trombektominin Karşılaştırılması

Anterior intrakranyal sirkülasyonun proksimalindeki tıkanıklıklara bağlı akut iskemik inme hastalarında, tek başına intravenöz doku plazminojen aktivatörü (t-PA) tedavisi ile olguların %50'sinden azında erken reperfüzyon ve fonksiyonel bağımsızlık sağlanabilmektedir. Trombektomiye yönelik ilk endovasküler girişimlerin başarısı düşük bulunmuş, ancak yeni geliştirilen geri çekilebilir stentlerle daha hızlı reperfüzyon sağlandığı ve özürlülük oranlarının azaldığı gösterilmiştir (1).

Uluslararası, çok merkezli, prospektif, randomize bir açık klinik çalışmada akut iskemik inme hastalarında tek başına intravenöz t-PA verilenler ile t-PA tedavisinin ardından ilk 6 saat içinde geri çekilebilir stentler kullanılarak nörovasküler trombektomi yapılanlar karşılaştırılmıştır (2). Çalışmaya internal karotid arter, orta serebral arterin ilk parçası ya da her ikisinde tıkanıklık olan ve görüntüleme geniş enfarktı olmayan hastalar alınmıştır. Çalışmaya katılan merkezlerin, yılda en az 20'si "Solitaire" geri çekilebilir stentlerle olmak üzere en az 40 mekanik trombektomi yapmış olmaları şartı aranmıştır. Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası, modifiye Rankin skalası kullanılarak bakılan 90. gün özürlülüğünün değerlendirilmesidir. İkincil klinik sonlanım noktaları, 90. gündeki fonksiyonel bağımsızlık (modifiye Rankin skalası skoru ≤ 2) ve ölüm oranları ile 27. saatte Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası 'National Institutes of Health Stroke Scale' (NIHSS) skorundaki değişim olarak belirlenmiştir. Trombektomiden hemen sonra gelişen reperfüzyon ile 27. saatte başarılı reperfüzyon varlığı ise çalışmanın teknik etkinliğini gösteren ikincil sonlanımlardır.

Otuz dokuz merkezin katılımı ile gerçekleşen, her grupta 98 hasta olmak üzere 196 hastanın randomize edildiği bu çalışmada,

83 hastanın 73'ünde (%88) girişim sonunda başarılı reperfüzyon sağlanmıştır. Trombektomi yapılan hastalarda diğer grupla karşılaştırıldığında, 90. günde özürlülükte belirgin azalma saptanmış ($p < 0,001$), fonksiyonel olarak bağımsız olan hastaların oranı daha yüksek (trombektomi grubunda %60, intravenöz tromboliz grubunda %35, $p < 0,001$) bulunmuştur. Ayrıca bu grupta 27. saatte NIHSS skorlarındaki değişim ve reperfüzyon oranları daha fazladır ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Doksan günlük ölüm oranı veya semptomatik intrakranyal hemoraji açısından ise gruplar arasında fark bulunmamıştır (sırasıyla $p = 0,50$ ve $p = 0,12$).

Bu çalışmada elde edilen bulgular önceki çalışmaların destekleyicisi ve devamı niteliğinde görülmektedir (3). Reperfüzyon oranlarının önceki araştırmalardan daha yüksek olmasının daha homojen dağılımlı bir hasta grubunda tek bir cihaz tipi kullanılmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, t-PA tedavisinin uygun olmadığı, semptomların başlangıcından 6 saat geçtikten sonra başvuran ve orta serebral arterin ikinci parçası ya da posterior sirkülasyonda gelişen tıkanıklıkların saptandığı hasta gruplarında geri çekilebilir stentlerle tedavinin etkinliğini araştıran çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Büyük damar tıkanıklığına bağlı gelişen akut iskemik inme hastalarının dahil edildiği bu çalışmada sonuç olarak, geri çekilebilir stentlerle acil trombektomi tedavisinin reperfüzyonu sağlama, özürlülük derecesinin azaltılması ve inmeden sonraki 3. ayda fonksiyonel bağımsızlık oranının arttırılmasında güvenli ve etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafé A, Castaño C, Chapot R, Liebeskind DS, Nogueira RG, Arnold M, Sztajzel R, Liebig T, Goyal M, Bessellmann M, Moreno A, Schroth G. Prospective, multicenter, single-arm study of

- mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:2802-2807.
2. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
 3. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.

İskemik İnmede Semptomların Başlangıcından Sonraki Sekiz Saat İçinde Yapılan Trombektomi

Son dönemde iskemik inme hastalarında yapılan randomize prospektif çalışmalarda mekanik trombektominin klinik faydası gösterilmiştir (1). Ancak, yapılan bu çalışmalarda en büyük eksikliğin, hastaların ardışık olarak çalışmaya alınamaması olduğu üzerinde durulmuştur (2).

Toplum tabanlı, akut inmeye yönelik reperfüzyon işlemlerinin kaydedildiği çevrimiçi bir bilgi sistemiyle yürütülen “REVASCAT” çalışmasında, inme tedavisinde trombektominin güvenliği ve etkinliğini araştırılmıştır (3). Bu amaçla iki yıl süreyle, dört merkezde randomize olarak semptomların başlangıcından sonraki 8 saat içinde tedavi edilebilmiş, yalnız medikal tedavi (alteplaz da dahil olmak üzere) verilen ya da medikal tedaviye ek olarak “Solitaire” geri çekilebilir stent sistemi kullanılarak endovasküler tedavi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Önceki çalışmalarda olduğu gibi tüm hastalarda proksimal anterior sirkülasyonda tıkanıklık gösterilmiş, nörogörüntüleme geniş bir enfarkt saptanmamıştır. Endovasküler tedavi girişimi, intravenöz alteplaz tedavisinin başarısız ya da kontrendike olduğu hastalara yapılmıştır.

Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası, modifiye Rankin skalası ile ölçülen 90. gün özürlülük şiddetinin saptanmasıdır. Yirmi dördüncü saatte nörogörüntüleme incelemelerindeki enfarkt volümleri ve damar revaskülarizasyonu, tedaviye erken dramatik

yanıt [24. saatte Ulusal İnme Sağlık Ölçeği Skalası ‘National Institutes of Health Stroke Scale’ (NIHSS) skorunda başlangıça kıyasla ≥ 8 birim azalma ya da NIHSS skorunun 0-2 olması] alınması, 90. gündeki NIHSS skoru değerlendirmesi ikincil sonlanım noktalarını oluşturmaktadır. Güvenlik sonlanımları ise 90. gün ölüm oranları ve semptomatik intrakranyal kanama olarak belirlenmiştir.

Altı yüz doksan hastanın dahil edilmesi planlanmakla birlikte, diğer benzer çalışmalarda trombektomi ile olumlu sonuçlar elde edilmesi nedeniyle bu çalışma, 206 hasta alımı sonrasında, erken sonlandırılmıştır. Çalışma sonunda trombektominin, modifiye Rankin skalasındaki değişim ile değerlendirilen özürlülük şiddetinde azalma (1 puan için düzeltilmiş odds oranı, 1,7, %95 güven aralığı, 1,05-2,8) ve 90. gün fonksiyonel bağımsızlık (skor: 0-2) oranlarında artış (düzeltilmiş odds oranı, 2,1, %95 güven aralığı, 1,1-4) sağladığı görülmüştür. Endovasküler tedavi yapılan grupta 24. saatte nörolojik düzelme daha belirgin, enfarkt volümleri daha küçük ve 90. günde NIHSS skorları daha düşük bulunmuştur. Bunun yanı sıra, 90. günde her iki grup arasında ölüm ve semptomatik intrakranyal kanama oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada önceki çalışmaların sonuçlarına benzer bulgular elde edilmiştir (1). Erken dönemde intravenöz alteplaz tedavisine yanıt veren hastalar hariç tutulmuş; sonuç olarak, semptomların başlangıcından itibaren 8 saat içinde tedavi edilebilen anterior sirkülasyon inmelerinde, geri çekilebilir stentlerle yapılan trombektominin inme sonrası özürlülüğü azalttığı ve fonksiyonel bağımsızlık oranlarını arttırdığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
2. Goyal M, Almekhlafi M, Menon B, Hill M, Fargen K, Parsons M, Bang OY, Siddiqui A, Andersson T, Mendes V, Davalos A, Turk A, Mocco J, Campbell B, Nogueira R, Gupta R, Murphy S, Jovin T, Khatri P, Miao Z, Demchuk A, Broderick JP, Saver J. Challenges of acute endovascular stroke trials. *Stroke* 2014;45:3116-3122.
3. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.