

Herziening richtlijn herseninfarct



Wim van Zwam

Vanwege nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van het herseninfarct zijn recent enkele modules van de richtlijn 'Herseninfarct en hersenbloeding' herzien. In dit artikel bespreken we deze modules nader.

In 2015 is de effectiviteit van endovasculaire trombectomie (EVT) voor het eerst aangetoond onder andere door de Nederlandse MrClean-studie.^{1,2} Dit betrof patiënten met een herseninfarct op basis van een intracraniale proximale arteriële occlusie in de voorste circulatie. De behandeling moest plaatsvinden binnen 6 uur na het ontstaan van klachten.

Meer indicaties

Sinds die tijd zijn de technieken en de logistiek verbeterd en de indicaties van EVT uitgebreid.³ In 2018 toonden twee studies aan dat EVT ook effectief is bij een geselecteerde populatie in het 6-24 uur tijdsvenster.^{4,5} Patiënten zijn in deze studies geselecteerd op basis van perfusie-CT-criteria en ernst van de neurologische uitval. In de Nederlandse richtlijn zijn in 2019 op basis van de bevindingen in deze studies de volgende criteria voor behandeling in dit late tijdsvenster opgenomen:

- infarctkern kleiner dan 25 cc
- matig-ernstige neurologische uitval (*National Institutes of Health Stroke Scale*, NIHSS > 10)
- 'penumbra' minstens zo groot als de infarctkern

Hierna zijn drie modules herzien:

1. Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, vroege tijdsvenster (0-6 uur na ontstaan van klachten).
2. Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, late tijdsvenster (6-24 uur na ontstaan van klachten).
3. Endovasculaire trombectomie basilaris.

Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, vroege tijdsvenster

In de module voor EVT in het vroege tijdsvenster is niet veel veranderd. De Nederlandse richtlijn was al vrij liberaal. Een lage score op de NIHSS (weinig neurologische uitval) of ASPECTS (groot gebied met (vroege) tekenen van ischemie) was geen contra-indicatie voor EVT.

De recente studies die aantonen dat patiënten met een relatief grote infarctkern of lage ASPECTS-score ook een positief behandelingseffect van EVT hebben, brengen daarom geen verandering in de Nederlandse richtlijn.⁶⁻¹¹ Wel wordt in de module EVT in het late tijdsvenster de opmerking gemaakt dat in deze studies

Geen ondergrens

In het vroege tijdsvenster wordt geen ondergrens voor de ASPECTS-score gehanteerd voor de aanbeveling tot EVT. Dit in tegenstelling tot het late tijdsvenster. Hier is EVT niet aanbevolen bij een ASPECTS < 3. Deze keuze wordt mede ingegeven door de uitkomsten van de LASTE-trial. Hierin wordt ook een behandelingseffect gevonden in de groep patiënten met een ASPECTS 0-2, maar hierin zijn alleen patiënten geïncludeerd in het vroege tijdsvenster.¹¹

De herziene richtlijn haalt de studies aan die hebben onderzocht of intraveneuze trombolysie (IVT) voorafgaand aan EVT eventueel achterwege gelaten zou kunnen worden (non-inferieur zou zijn aan wel vooraf geven).¹²⁻¹⁷ Deze studies, en de daarna uitgevoerde meta-analyse op individuele patiëntendata, konden de gezochte non-inferioriteit niet aantonen. Dit betekent dat er een potentieel positief effect van IVT voorafgaand aan EVT is.¹⁸ Ook hier leidt dit niet tot een verandering in de richtlijn. De aanbeveling blijft om IVT te geven indien er geen contra-indicaties zijn, ook als de patiënt doorgaat voor EVT.

IVT achterwege

Op te merken valt dat een substudie van bovenstaande meta-analyse naar de tijdsafhankelijkheid van het effect van IVT voorafgaand aan EVT een significant positief effect liet zien tot circa 2 uur en 20 minuten na aanvang symptomen.¹⁹ In de uren daarna neemt het potentiële effect verder af en na ongeveer 4 uur kunnen spreken van non-inferioriteit van directe EVT ten opzichte van IVT voorafgaand aan EVT. Het feit dat dit een ad-hocsubstudie betreft op data van studies waarin patiënten slechts tot 4,5 uur na symptomen waren geïncludeerd, maakt dat deze data niet sterk genoeg zijn om in

'In het vroege tijdsvenster wordt geen ondergrens voor de ASPECTS-score gehanteerd voor EVT. Dit in tegenstelling tot het late tijdsvenster'

Herziene modules

In de daaropvolgende jaren zijn meerdere studies gepubliceerd die het indicatiegebied voor EVT nog verder hebben verruimd.

slechts een minderheid (13-30 %) van de patiënten die EVT kregen, een goede neurologische uitkomst (mRS 0-2) had na 3 maanden. Dit ondanks het significante behandelingseffect van EVT.

de richtlijn op te nemen. Desondanks valt te overwegen om IVT in het late tijdsvenster (> 4,5 uur) achterwege te laten bij patiënten die in aanmerking komen voor EVT. IVT dient in dit tijdsvenster namelijk alleen gegeven te worden na selectie met perfusie-CT.

Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, late tijdsvenster

Voor selectie van patiënten voor EVT in het late tijdsvenster is er wel een veranderde aanbeveling in de richtlijn. Aanleiding hiertoe is de uitkomst van de MrClean-Late-studie.²⁰ In deze gerandomiseerde studie is aangetoond dat bij patiënten die met EVT behandeld worden tussen 6 en 24 uur na het ontstaan van de klachten of *last seen well* (LSW) en waar nog collateralen zichtbaar zijn in het aangedane gebied, een positief behandelresultaat te verwachten is.

Exclusiecriteria

In deze studie zijn patiënten geëxcludeerd die voldeden aan de criteria van de Nederlandse richtlijn voor EVT in het late tijdsvenster (NIHSS > 10; infarctkern < 25 cc; penumbra minstens zo groot als infarctkern, en een occlusie van de intracraniale arteria carotis interna en/of van het eerste segment (M1) van de arteria cerebri media), omdat bij deze groep het behandelresultaat reeds bewezen was. Bovendien zijn patiënten geëxcludeerd met een groot (> 1/3 van het mediastroomgebied) duidelijk gedemarkeerd hypodens infarct. Ten opzichte van de eerdere late-tijdsvenster-EVT-studies werden in MrClean-Late ook patiënten gerandomiseerd met een occlusie in het proximale deel van het tweede segment (M2) van de arteria cerebri media. Ook patiënten met mildere neurologische uitval (NIHSS 2-10) of met een grotere infarctkern (> 25 cc) dan in de richtlijn aangegeven, zijn gerandomiseerd.

Grote herstelkans

De studie liet een significant grotere kans op herstel zien in de EVT-groep. Dit betekent een uitbreiding van de indicaties en vereenvoudiging van de selectie voor EVT in het late tijdsvenster. De aanbeveling voor EVT in het late tijdsvenster is nu gedefinieerd als:

Behandel patiënten met een herseninfarct op basis van een proximale intracraniale occlusie in de anterieure circulatie (top van de ACI, M1-occlusie, proximale

M2-occlusie) tussen 6-24 uur na het ontstaan van de verschijnselen middels EVT, tenzij er sprake is van:

- geen collateralen op CTA in het stroomgebied van de a. cerebri media in de aangedane hemisfeer én geen mismatch tussen het volume van de perfusieafwijking en van de infarctkern op CTP
- geringe neurologische uitval (NIHSS < 2)
- demarcatie van meer dan 1/3 van het media stroomgebied, een ASPECTS-score < 3 op een CT-hersenen, of een infarctkernvolume \geq 100ml op CTP.

het ontstaan van occlusie van de a. basilaris kan worden gestart.²¹⁻²⁴ Voor patiënten met minder ernstige neurologische uitval (NIHSS < 10) is vooralsnog geen positief behandelresultaat van EVT aangetoond en als EVT tussen 12 en 24 uur na het ontstaan van de symptomen kan worden gestart, is het bewijs voor voordeel van behandeling minder sterk.

Verskillende studies

De eerste van bovengenoemde studies, de BEST-studie, laat geen significant behandelresultaat zien. Bovendien is de

‘Er was lang geen overtuigend bewijs voor de effectiviteit en de veiligheid van EVT als behandeling van een herseninfarct ten gevolge van een occlusie van de a. basilaris’

Aanbevelingen

Indien er geen collateralen zichtbaar zijn, of indien de kwaliteit van de CTA te slecht is en beoordeling niet goed mogelijk, kunnen patiënten nog in aanmerking komen voor EVT volgens de criteria in de oude richtlijn. Die luidt: ‘mismatch tussen volume perfusieafwijkingen en infarctkern op CTP’. Verder valt op te merken dat in het late tijdsvenster bij aanwezigheid van zeer uitgebreide ischemie (demarcatie > 1/3 van het mediastroomgebied, ASPECTS < 3, infarctkern \geq 100 ml op CTP) EVT niet wordt aanbevolen. Deze uitzondering is niet in de aanbevelingen in het vroege tijdsvenster opgenomen.

Endovasculaire trombectomie arteria basilaris

Er was lang geen overtuigend bewijs voor de effectiviteit en de veiligheid van EVT als behandeling van een herseninfarct ten gevolge van een occlusie van de a. basilaris, omdat patiënten met een occlusie van de a. basilaris niet waren meegenomen in de gerandomiseerde studies naar het effect van EVT.

Behandelresultaat

In deze nieuwe module van de landelijke richtlijn staan aanbevelingen op basis van recente trials. Deze trials tonen een duidelijk behandelresultaat van EVT. Dit geldt voor patiënten met ernstige neurologische uitval (NIHSS \geq 10). Het effect is zichtbaar indien EVT binnen 12 uur na

studie gehinderd door een groot aantal *crossovers*, met name van de controlearm naar de interventiearm.²³ De in Nederland georganiseerde BASICS-studie laat ook geen significant betere uitkomst zien in de EVT-groep.²² Echter, een gepredefinieerde subgroepenanalyse bij patiënten met matig-ernstige uitval (NIHSS \geq 10) versus patiënten met een NIHSS < 10 laat een significante interactie met het overall behandelresultaat zien. Hierbij is in de groep met NIHSS \geq 10 een duidelijk betere uitkomst te zien na EVT vergeleken met de controlegroep zonder EVT.

De daarna gepubliceerde Chinese studies ATTENTION en BAOCHE, die alleen patiënten met een NIHSS \geq 10 includeerden, vonden een significant betere uitkomst in de EVT-behandelde groep.^{21,24} De BAOCHE-studie verlaagde na enige tijd het inclusie criterium naar een NIHSS > 5, maar het aantal patiënten met een NIHSS 6-9 ($n = 11$) was uiteindelijk te klein om hierover een uitspraak te kunnen doen.

ATTENTION includeerde patiënten met een arteria basilaris occlusie tot 12 uur na begin van symptomen en vond geen verschil in effect tussen de groepen behandeld tussen 0 en 6 uur en tussen 6 en 12 uur. BAOCHE includeerde patiënten tussen 6 en 24 uur na begin klachten of LSW, en vond geen verschil in effect tussen de groepen behandeld tussen 6 en 12 uur en tussen 12 en 24 uur na begin symptomen of LSW. Daarom wordt EVT in deze groep aanbevolen tot 24 uur ►

na ontstaan van de klachten of LSW en bij matig - ernstige neurologische uitval (NIHSS > 10).

Europese richtlijn

De Europese richtlijn voor de behandeling van deze patiënten komt overeen met de Nederlandse richtlijn wat betreft de aanbeveling tot behandeling, maar voegt nog toe dat bij een arteria basilaire occlusie EVT met distale aspiratie alleen de voorkeur heeft over EVT met een stentretreiver.²⁵ Deze toevoeging is niet opgenomen in de Nederlandse richtlijn.

Conclusie

Drie modules van de richtlijn 'Herseninfarct en hersenbloeding' zijn recent herzien of toegevoegd:

- **Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, vroege tijdsvenster (0-6 uur na ontstaan van klachten).** Hierin zijn geen essentiële veranderingen. De aanbevelingen om IVT te geven bij patiënten die een EVT ondergaan, en om EVT niet achterwege te laten bij patiënten met een lage ASPECTS-score, zijn niet anders dan in eerdere versies van de richtlijn. Ze zijn nu ondersteund met recente literatuur.
- **Endovasculaire trombectomie anterieure circulatie, late tijdsvenster (6-24 uur na ontstaan van klachten).** Hier is de indicatie uitgebreid en selectie voor EVT vereenvoudigd, door patiënten te behandelen indien op CTA collateralen in het aangedane gebied zichtbaar zijn en er geen groot gedomarkeerd hypodens infarct in het mediagebied aanwezig is.
- **Endovasculaire trombectomie arteria basilaris.** Deze nieuwe module beveelt EVT aan bij patiënten met een acuut ischemisch CVA door een arteria basilaris occlusie, indien de NIHSS 10 of groter is, zowel in het vroege als in het late tijdsvenster (0-24 uur).

Wim van Zwam

hoogleraar interventieradiologie
Maastricht UMC+

Referenties

1. Berkhemer, O.A., Fransen, P.S., Beumer, D., et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* Jan 1 2015;372(1):11-20.
2. Goyal, M., Menon, B.K., Zwam, W.H. van, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* Apr 23 2016;387(10029):1723-31.
3. Compagne, K.C.J., Kappelhof, M., Hinsenveld, W.H., et al. Improvements in Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke: A Longitudinal Study in the MR CLEAN Registry. *Stroke.* Jun 2022;53(6):1863-72.
4. Albers, G.W., Marks, M.P., Kemp, S., et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med.* Feb 22 2018;378(8):708-18.
5. Nogueira, R.G., Jadhav, A.P., Haussen, D.C., et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med.* Jan 4 2018;378(1):11-21.
6. Yoshimura, S., Sakai, N., Yamagami, H., et al. Endovascular therapy for acute stroke with a large ischemic region. *N Engl J Med.* Apr 7 2022;386(14):1303-13.
7. Bendszus, M., Fiehler, J., Subtil, F., et al. Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* Nov 11 2023;402(10414):1753-63.
8. Huo, X., Ma, G., Tong, X., et al. Trial of endovascular therapy for acute ischemic stroke with large infarct. *N Engl J Med.* Apr 6 2023;388(14):1272-83. doi:10.1056/NEJMoa2213379.
9. Sarraj, A., Hassan, A.E., Abraham, M.G., et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes. *N Engl J Med.* Apr 6 2023;388(14):1259-71.
10. Writing committee for the TI, Yoo, A.J., Zaidat, O.O., et al. Thrombectomy for stroke with large infarct on noncontrast ct: the TESLA randomized clinical trial. *JAMA.* Sep 23 2024;332(16):1355-66.
11. Costalat, V., Jovin, T.G., Albuher, J.F., et al. Trial of thrombectomy for stroke with a large infarct of unrestricted size. *N Engl J Med* May 9 2024;390(18):1677-89. doi:10.1056/NEJMoa2314063.
12. Yang, P., Zhang, Y., Zhang, L., et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med* May 21 2020;382(21):1981-93. doi:10.1056/NEJMoa2001123.
13. Mitchell, P.J., Yan, B., Churilov, L., et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4.5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial. *Lancet.* Jul 9 2022;400(10346):116-25.
14. Zi, W., Qiu, Z., Li, F., et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT randomized clinical trial. *JAMA.* Jan 19 2021;325(3):234-43.
15. Suzuki, K., Matsumaru, Y., Takeuchi, M., et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: the SKIP randomized clinical trial. *JAMA.* Jan 19 2021;325(3):244-53.
16. Fischer, U., Kaesmacher, J., Strbian, D., et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet.* Jul 9 2022;400(10346):104-15.
17. LeCoffre, N.E., Kappelhof, M., Treurniet, K.M., et al. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *N Engl J Med.* Nov 11 2021;385(20):1833-44.
18. Majoie, C.B., Cavalcante, F., Gralla, J., et al. Value of intravenous thrombolysis in endovascular treatment for large-vessel anterior circulation stroke: individual participant data meta-analysis of six randomised trials. *Lancet.* Sep 16 2023;402(10406):965-74.
19. Kaesmacher, J., Cavalcante, F., Kappelhof, M., et al. Time to treatment with intravenous thrombolysis before thrombectomy and functional outcomes in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA.* Mar 5 2024;331(9):764-77.
20. Olthuis, S.G.H., Pirson, F.A.V., Pinckaers, F.M.E., et al. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6-24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* Apr 22 2023;401(10385):1371-80.
21. Jovin, T.G., Li, C., Wu, L., et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion. *N Engl J Med* Oct 13 2022;387(15):1373-84.
22. Langezaal, L.C.M., van der Hoeven, E., Mont'Alverne, F.J.A., et al. Endovascular therapy for stroke due to basilar-artery occlusion. *N Engl J Med* May 20 2021;384(20):1910-20.
23. Liu, X., Dai, Q., Ye, R., et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology.* Feb 2020;19(2):115-22.
24. Tao, C., Nogueira, R.G., Zhu, Y., et al. Trial of endovascular treatment of acute basilar-artery occlusion. *N Engl J Med* Oct 13 2022;387(15):1361-72.
25. Strbian, D., Tsvigoulis, G., Ospel, J., et al. European stroke organisation and European society for minimally invasive neurological therapy guideline on acute management of basilar artery occlusion. *Eur Stroke J.* Dec 2024;9(4):835-84.

Bekijk de richtlijn op: richtlijndatabase.nl/richtlijn/herseninfarct_en_hersenbloeding/startpagina_herseninfarct_-bloeding.html