

DERLEME

REVIEW

AKUT İSKEMİK İNMEDE ENDOVASKÜLER TEDAVİ:

SON BİR YILDA NE DEĞİŞTİ?

Hesna BEKTAŞ*, Murat ÇABALAR, Mehmet Akif TOPÇUOĞLU***, Ethem Murat ARSAVA*****

***Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ANKARA**

****Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İSTANBUL**

*****Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA**

ÖZET

Uzun yıllardan beri randomize çalışmalardan gelen yeterli veri olmamasına rağmen akut iskemik inme tedavisinde yadsınamaz bir yeri olan endovasküler tedavi ile ilgili bilgilerimiz son 3 yıl zarfında hızlı bir değişim göstermiştir. Umud kırıcı ve negatif sonuçlanan ilk çalışmaların ardından peş peşe gelen olumlu sonuçlar endovasküler tedavinin yerini artık geri dönülmez bir şekilde sağlamıştır. Bu derlemede endovasküler tedavi alanında yaşanan son gelişmeler yorumlanacak ve ortaya çıkan çelişkili sonuçlardan gerek klinik araştırmalar gerekse klinik pratik perspektifinde hangi mesajların alınması gerektiği tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Akut iskemik inme, endovasküler tedavi, intravenöz tromboliz, trombektomi, randomize klinik çalışmalar.

ENDOVASCULAR TREATMENT IN ACUTE ISCHEMIC STROKE:

WHAT HAS CHANGED OVER THE LAST ONE YEAR?

ABSTRACT

Despite the absence of sufficient data from randomised controlled trials, endovascular treatment has always been considered as a therapeutic option in the setting of acute ischemic stroke. Our knowledge regarding in this field has dramatically expanded over the last three years. Following the initial disappointing and negative trials, the subsequent positive results observed in a series of studies has consolidated the role of endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke. In this review we will comment on the recent developments in the field of endovascular treatment and discuss the messages that underlie the controversial findings observed in these trials.

Key Words: Acute ischemic stroke, endovascular treatment, intravenous thrombolysis, thrombectomy, randomized clinical trial.

KISA TARİHÇE

İlk defa 1995 yılında NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) çalışmasında iskemik inmede semptomlar başladıktan sonra ilk 3 saat içinde intravenöz (iv) doku plazminojen aktivatörünün (r-tPA) yararı gösterilmiş, ECASS-III (European Cooperative Acute Stroke Study-III) çalışması ışığında tedavi penceresi 4,5 saate

çıkarılmıştır (1-3). Gösterilmiş etkinliğine karşın iv r-tPA'nın uygulanabilir penceresinin darlığı, sistemik/intrakraniyel hemoraji riski ve büyük trombüs yükü ile ilişkili proksimal oklüzyonu olan hastalarda düşük yanıt oranı [intrakranial internal karotid (İKA) veya proksimal orta serebral arter (OSA) gibi büyük damar oklüzyonlarında <~%30

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Ethem Murat Arsaava Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 06100, Sıhhiye, Ankara.

E-mail: arsaavaem@hotmail.com **Telefon:** 0312 3061806

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Bektaş H, Çabalar M, Topçuoğlu M. A. Arsaava E. M. Akut iskemik inmede endovasküler tedavi: son bir yılda ne değişti. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2016; 22(1): 1-8. doi: 10.5505/tbdhd.2016.24085.

rekanalizasyon oranı] alternatif tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesine yol açmıştır (4,5). Bu alternatif seçeneklerin başında pıhtıya doğrudan ulaşım ve farmakolojik/mekanik yollar ile direkt müdahale imkanı sağlayan endovasküler girişimler gelmektedir. Bu tip bir yaklaşımın faydalı olabileceğine dair geniş çaplı ve randomize bir çalışmadan gelen ilk veri PROACT-II çalışmasından elde edilmiş ve proksimal OSA oklüzyonlarında lokal proürokinaz verilmesi ile %66 oranında (kontrol grubunda %18) rekanalizasyon sağlanabildiği gözlenmiştir (6). Klinik sonuç bakımından da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fayda sağlamasına karşın, aradan geçen yıllar boyunca yüksek sayıda hastanın dahil edildiği benzer bir çalışma tekrarlanmamış, intra-arteriyel trombolitik uygulamalar ürokinaz veya rtPA gibi farklı ajanlar kullanılarak, merkezi ilaç otoritelerinin onay ve ruhsatlandırması olmaksızın, çeşitli merkezlerde deneysel bir tedavi başlığı altında uygulanmaya devam etmiştir. İntraarteriyel trombolitik uygulamalarındaki bu süreç bir yandan devam ederken, 2000'li yılların başlarından itibaren farmakolojik ajan ihtiyacını ortadan kaldıracak ve pıhtının doğrudan uzaklaştırılmasını sağlayacak çeşitli mekanik cihazların geliştirilmesi ve akut iskemik inme tedavisinde kullanılması başlamıştır. Pıhtının cihaza veya geri toplanabilir stentlere sıkıştırılarak çıkarılmasını sağlayan ya da aspirasyon ile uzaklaştırılmasını gerçekleştiren bu endovasküler trombektomi/tromboaspirasyon uygulamalarından MERCI, Penumbra, Solitaire ve Trevo gibi sistemler proksimal oklüzyonları olan akut iskemik inme hastalarında %80'lere varan rekanalizasyon oranları sağlanabileceğini geniş kapsamlı gözlemsel hasta serilerinde ortaya koymuşlardır (7-10). Bu başarılı sonuçlar ışığında bu cihazlar Food and Drug Administration (FDA) başta olmak üzere çeşitli merkezi otoritelerden akut iskemik inmede kullanım için ruhsat almışlardır. Ancak bu ruhsatlandırma çalışmaları randomize olmadığı ve bir kontrol grubu içermediği için sadece cihazın trombusu çıkarmadaki etkinliği ile sınırlı kalmış ve iskemik inmenin bu cihazlar ile etkin bir şekilde tedavi edilip edilemeyeceği sorusu 2012 yılı sonuna gelindiğinde yanıtız kalmıştır.

ENDOVASKÜLER TEDAVİDE KARA BİR YIL

Endovasküler tedavinin, standart akut iskemik tedavi yaklaşımına karşı ilave bir fayda sağlayıp sağlayamayacağına dair karşılaştırmalı çalışmalar

peşpeşe 2013 yılında New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan IMS-III çalışması ilk 3 saat içerisinde başvuran hastalarda intravenöz trombolitik tedavi ile intravenöz tromboliz sonra intraarteriyel tedavi kombinasyonunu karşılaştırmış, ancak tedavi grupları arasında anlamlı bir fark ortaya koyamamıştır (Tablo 1) (11). Daha küçük ölçekli MR RESCUE çalışmasında ise ilk 8 saat içerisinde başvuran ve proksimal oklüzyonu olan hastalarda endovasküler tedavinin standart yaklaşıma karşı üstünlüğü değerlendirilmiş ve tedaviler arasındaki farkın hastalarda görüntüleme tetkikleri ile ortaya koyulan bir penumbra varlığına göre değişip değişmediği araştırılmıştır (12). Çalışma sonuçlarına göre endovasküler tedavi, penumbra varlığı olsun ya da olmasın, standart yaklaşıma karşı bir üstünlük ortaya koyamamıştır. Bu gruptaki son çalışma olan SYNTHESIS Expansion çalışması ise soruna farklı bir boyuttan bakıp akut iskemik inme hastalarında intravenöz trombolitik tedavi ve endovasküler tedaviyi randomize bir şekilde karşılaştırmış ve çalışma sonucunda endovasküler tedavinin herhangi bir üstünlüğünün olmadığını rapor etmiştir (13). Uzun yıllardan beri etkinliğine inanılan ve bu nedenle faz III çalışma verisi olmamasına rağmen klinik pratikte yer etmiş endovasküler tedavinin, bu 3 çalışma ışığında ne ilk 4,5 saat içerisinde uygulanan intravenöz tedaviye, ne ilk 8 saat içerisindeki standart yaklaşıma üstün olmaması, hatta intravenöz tedavi ile kombine edildiğinde ilave bir fayda sağlamaması inme ile uğraşan klinisyenlerde büyük hayal kırıklığı yaratmış ve bu tedavinin geçerliliğinin ciddi şekilde sorgulanmasına yol açmıştır. Diğer yandan ise çalışma sonuçlarının detaylı incelemesi, hasta alım kriterlerinin endovasküler tedaviden fayda görecektir proksimal oklüzyonları olan hastaları seçmeye yönelik güncel algoritmaları kullanmaması ve endovasküler tedavi ile beklenmedik düzeyde düşük rekanalizasyon oranları gibi ciddi eleştirileri de beraberinde getirmiştir.

ENDOVASKÜLER TEDAVİNİN YENİDEN DOĞUŞU

Endovasküler tedavi ile ilgili olarak 2013 yılında ortaya çıkan karamsar hava 2014 ve 2015 yılı içerisinde peş peşe açıklanan çalışma sonuçları ile hızlı bir şekilde dağılmaya başlamıştır. Yeni nesil trombektomi ve tromboaspirasyon cihazlarının kullanıldığı MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT PRIME, THRACE and THERAPY

Tablo 1. Negatif Sonuçlanan Endovasküler Tedavi Çalışmaları

Çalışma	Dahil Edilme Kriteri		iv r-tPA	Endovasküler tedavi yöntemi	Ortalama başlangıç-kasık girişi süresi	Ortalama Yaş (yıl)	Ortanca NIHSS skoru	90 gün mRS 0-2	90 gün mortalite	TICI 2b/3	Semptomatik İntrakraniyel Kanama
IMS III	<ul style="list-style-type: none"> iv r-tPA başlangıç zamanı ≤3 saat Endovasküler tedavi başlangıç zamanı ≤5 saat NIHSS skoru ≥10 (veya BTA'da oklüzyon varlığında ≥8) 	Aktif Tedavi (n=434)	%100	r-tpA (%61), EKOS (%5), MERCI (%22), Penumbra (%12), Solitaire (%1), Diğer (%4)	208 dakika	69 (ortanca)	17	%41	%20	%23-44	%6
		Kontrol Tedavi (n=222)	%100	-	-	68 (ortanca)	16	%39	%22	-	%6
MR RESCUE	<ul style="list-style-type: none"> Anjiyografide ICA, M1 veya M2 oklüzyonu Endovasküler tedavi başlangıç zamanı ≤8 saat NIHSS skoru ≥6 	Aktif Tedavi (n=64)	%44	MERCI, Penumbra	381 dakika	64	18	%19	%19	%25	%5
		Kontrol Tedavi (n=54)	%30	-	-	68	18	%20	%24	-	%3
SYNTHESIS Expansion	<ul style="list-style-type: none"> iv r-tPA başlangıç zamanı ≤4,5 saat Endovasküler tedavi başlangıç zamanı ≤6 saat 	Aktif Tedavi (n=181)	%0	r-tPA (%91), MERCI (%3), Penumbra (%5), Solitaire (%10), Diğer (%13)	225 dakika	66	13	%42	%14	rapor edilmedi	%6
		Kontrol Tedavi (n=181)	%100	-	-	67	13	%46	%10	-	%6

çalışmaları ile, proksimal arter oklüzyonu varlığında endovasküler yöntemler ile standart tedaviye göre (iv r-tPA tedavisi dahil) daha yüksek oranda rekanalizasyon ve reperfüzyon elde edildiği ve bu paralelde daha iyi fonksiyonel sonuçlar düzeylerine ulaşıldığı gösterilmiştir (Tablo 2)(14-20). Çok sayıda çalışmadan ve farklı hasta popülasyonlarından gelen bu tutarlı sonuçlar ışığında Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) 2015 tedavi rehberlerinde geri toplanabilir stentler (stent retriever) ile endovasküler tedavinin aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalarda sınıf I, kanıt Seviyesi A düzeyinde bir tavsiye kararı ile kullanılmasını önermiştir (21):

- İnme öncesi mRS skoru ≤1
- İlk 4,5 saat içerisinde iv r-tPA tedavisi almış olma
- İKA veya M1 oklüzyonu
- Yaş ≥18 yıl
- NIHSS skoru ≥6
- ASPECTS ≥6
- İnme başlangıcı - kasık girişi arası semptom süresi ≤6 saat

Peki nasıl olmuştu da 2 yıl kadar kısa bir süre zarfında birbirleriyle ciddi şekilde çelişen çalışma sonuçları ortaya çıkmış ve bu çelişkiler gerek klinik araştırmalar gerekse klinik pratik perspektifinde hangi mesajları içinde barındırmıştı.

ENDOVASKÜLER TEDAVİ ÇALIŞMALARINDAN ÖĞRENDİKLERİMİZ

Uygun hasta seçimi: Her ne kadar deneysel çalışmalar ve insanlarda yapılmış gözlemsel küçük ölçekli çalışmalar, rekanalizasyon ve reperfüzyon tedavisinden optimum fayda elde edilmesi için kurtarılabilir bir penumbra dokusunun gerekliliğini ortaya koymuş olsa da, EPITHET ve DIAS gibi randomize çalışmalardan elde edilen negatif sonuçlar ve MR RESCUE çalışmasında, çalışmacıların tariflemiş olduğu kriterler ışığında penumbra varlığı olan hastalarda endovasküler tedavinin bir üstünlüğünün ortaya konulamaması bu hipotezin geçerliliğinin sorgulanmasına yol açmıştır (22, 23). Ancak tüm bu çalışmalarda perfüzyon metrikleri için kullanılan eşik değerlerin ideal olmaması ve BT perfüzyonda daha ön planda

Çalışma	Dahil Edilme Kriteri		iv r-TPA	Endovasküler tedavi yöntemi	Ortalama başlangıç-kasık girişi süresi	Ortalama Yaş (yıl)	Ortanca NIHSS skoru	90 gün mRS 0-2	90 gün mortalite	TICI 2b/3	Semptomatik İntrakraniyel Kanama
MR CLEAN	<ul style="list-style-type: none"> Anjiyografide ICA, M1, M2, A1 veya A2 oklüzyonu Endovasküler tedavi başlangıç zamanı ≤6 saat NIHSS skoru ≥2 	Aktif Tedavi (n=233)	%87	r-tpA, ürokinaz, EKOS, MERCI, Penumbra, Solitaire (%82)	260 dakika	66 (ortanca)	17	%33	%21	%59	%8
		Kontrol Tedavi (n=267)	%91	-	-	66 (ortanca)	18	%19	%22	-	%6
ESCAPE	<ul style="list-style-type: none"> BT ASPECTS ≥6 BTA'da yeterli kollateral BTA'da ICA, M1 veya M2 oklüzyonu Endovasküler tedavi başlangıç zamanı ≤12 saat NIHSS skoru ≥6 	Aktif Tedavi (n=165)	%73	Solitaire (%61), Diğer Stent (%18) Diğer trombektomi	208 dakika	71 (ortanca)	16	%53	%10	%72	%4
		Kontrol Tedavi (n=150)	%79	-	-	70 (ortanca)	17	%29	%19	-	%3
EXTEND IA	<ul style="list-style-type: none"> iv r-TPA başlangıç zamanı ≤4,5 saat BTA'da ICA, M1 veya M2 oklüzyonu BTP'de yeterli penumbra dokusu Endovasküler tedavi başlangıç zamanı ≤6 saat 	Aktif Tedavi (n=35)	%100	Solitaire	210 dakika	69	17	%71	%9	%86	%0
		Kontrol Tedavi (n=35)	%100	-	-	70	13	%40	%20	-	%6
SWIFT PRIME	<ul style="list-style-type: none"> iv r-TPA başlangıç zamanı ≤4,5 saat BT ASPECTS ≥7 BTA'da ICA veya M1 oklüzyonu Endovasküler tedavi başlangıç zamanı ≤6 saat NIHSS skoru ≥8 ve <30 	Aktif Tedavi (n=98)	%100	Solitaire	224 dakika	65	17	%60	%9	%88	%0
		Kontrol Tedavi (n=98)	%100	-	-	66	17	%36	%12	-	%3
REVASCAT	<ul style="list-style-type: none"> BT ASPECTS ≥7 veya MR ASPECTS ≥6 BTA'da ICA veya M1 oklüzyonu Endovasküler tedavi başlangıç zamanı ≤8 saat NIHSS skoru ≥6 	Aktif Tedavi (n=103)	%68	Solitaire	269 dakika	66	17	%44	%18	%66	%2
		Kontrol Tedavi (n=103)	%78	-	-	67	17	%28	%16	-	%2
THRACE	<ul style="list-style-type: none"> iv r-TPA başlangıç zamanı ≤4,5 saat BTA'da ICA, M1 veya BA oklüzyonu Endovasküler tedavi başlangıç zamanı ≤5 saat NIHSS skoru ≥10 ve <26 	Aktif Tedavi (n=190)	%100	Trombektomi cihazları	255 dakika	62	17	%54	%13	rapor edilmedi	rapor edilmedi
		Kontrol Tedavi (n=195)	%100	-	-	62	17	%42	%13	-	rapor edilmedi
THERAPY	<ul style="list-style-type: none"> iv r-TPA başlangıç zamanı ≤4,5 saat BTA'da pıhtı uzunluğu ≥8 mm Endovasküler tedavi başlangıç zamanı ≤4,5 saat NIHSS skoru ≥8 	Aktif Tedavi (n=54)	%100	Penumbra	226 dakika	rapor edilmedi	rapor edilmedi	%38	%12	rapor edilmedi	%11
		Kontrol Tedavi (n=54)	%100	-	-	rapor edilmedi	rapor edilmedi	%30	%24	-	%11

olmak üzere tekniğe ait yöntemsel sorunlar eleştirilerek oklarını da beraberinde getirmişti. Perfüzyon gibi komplike bir algoritma kullanma stratejisinin tam tersi olarak, IMS-III (vakaların yaklaşık yarısında BTA ile seçim algoritması da kullanılmıştır) ve SYNTHESIS Expansion çalışmalarında olduğu üzere tamamen NIHSS skalası gibi bir basit bir klinik ölçüte dayanarak hasta seçimi yapılması yine olumlu bir sonuca yol açmamaktaydı. MR CLEAN çalışması ile başlayan ve peşi sıra yayınlanarak endovasküler tedavinin standart yaklaşıma göre üstünlüğünü ortaya koyan çalışmalarda en önemli ortak nokta endovasküler tedavi kararı öncesi anjiyografik bir tetkik yapılarak oklüzyon varlığının ve yerinin ortaya koyulmasıdır. Bu bağlamda da teknolojik olarak daha yaygın ve ulaşılabilir olan BT anjiyografi ön plana çıkmaktadır. Bu gelişmeler ışığında günümüzde ve modern tıbbın gereği olarak intravenöz trombolitik tedavi kararı için tek başına yeterli görülen kontrastsız BT incelemesine dayanan akut iskemik inme tedavi algoritmaları geçerliliğini yitirmiş, doku ve damar görüntülemesinin birlikte yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Komprehensif inme merkezlerinde zaten bir zorunluluk olan anjiyografik inceleme, primer inme merkezleri için de bir gereklilik haline gelerek hastayı bir üst merkeze sevk edip etmeme kararında kritik rol oynayacaktır. Anjiyografik inceleme imkanı olmayan merkezlerin ise ya hastayı hiç kabul etmeden bir üst merkeze sevk etmeleri, ya da BT ile iv r-tPA kararını verdikten sonra ivedi bir şekilde sevk zincirini yine harekete geçirmeleri gerekmektedir.

Anjiyografik inceleme ile proksimal oklüzyonun saptanması dışında ilave görüntüleme bulgularının hasta seçiminde ve endovasküler tedavinin başarısında ne oranda katkı sağlayacağına dair henüz yeterli delil mevcut değildir. ESCAPE çalışmasında proksimal oklüzyona ilaveten yeterli bir leptomeningeal kollateral varlığı bir hasta dahil etme kriteriyken, EXTEND IA çalışmasının tamamında ve SWIFT PRIME çalışmasının bir süresi zarfında perfüzyon incelemesinde yeterli penumbra varlığı, THERAPY çalışmasında da boyu ≥ 8 mm olan pıhtı varlığı ilave görüntüleme kriterleri olarak yer almaktaydı. Bu ilave kriterler ile bu çalışmaların sonuçları (endovasküler tedavi ile 90 gün mRS %38-71), daha basit bir algoritma kullanarak sadece proksimal oklüzyon varlığına dayanan MR CLEAN, REVASCAT ve THRACE çalışmalarına göre bir miktar daha iyi olmakla

beraber bariz bir üstünlük göstermemekteydi (endovasküler tedavi ile 90 gün mRS %33-54). İlave olarak endovasküler tedavi açısından kontrastsız BT tabanlı ASPECTS'in hasta seçimi açısından ne oranda yardımcı olabileceği sorusu da bu çalışmalar ışığında yanıtız kalmaktadır. Pozitif sonuçlanan endovasküler çalışmalarda hastaların büyük bir çoğunluğunun (%68-%100) iv r-tPA tedavisi alması, başka bir ifade ile bu tedaviye kontraendikasyonu olmayan hastalardan oluşması bir dışlama kriteri olarak açıkça ifade edilmese de zaten düşük ASPECTS'i olan hastaların çalışma dışı kalmasına yol açmıştır. İlave olarak ESCAPE (dahil edilme kriteri ASPECTS ≥ 6), SWIFT PRIME (dahil edilme kriteri ASPECTS ≥ 7) ve REVASCAT (dahil edilme kriteri BT ASPECTS ≥ 7 veya MR ASPECTS ≥ 6) düşük skorlu hastaları doğrudan dışlamıştır. MR CLEAN çalışmasının subgrup analizinde başvuru BT'sinde ASPECTS 8-10 olan hastalarda endovasküler tedavi iyi fonksiyonel sonlanım açısından standart tedaviye göre üstün saptanmıştır (Odds oranı 1,61; %95 güven aralığı 1,11-2,34); benzer bir trend ASPECTS 5-7 olan grupta da mevcutken (Odds oranı 1,97; %95 güven aralığı 0,89-4,35), ASPECTS 0-4 grubundan iki tedavi arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir (Odds oranı 1,09; %95 güven aralığı 0,14-8,46). Bu nedenle tedaviden fayda görece hastanın daha iyi belirlenmesinde hangi ilave görüntüleme metriklerinin kullanılacağı ilerleyen çalışmalar ve analizler ile ortaya konulabilecektir. Ancak unutulmamalıdır ki daha ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması hem tedavinin yaygınlığını azaltacak, hem de tedaviye dahil edilebilecek hasta oranını düşürecektir.

Son olarak vurgulanması gerekir ki hasta yaşı ve NIHSS skoru endovasküler tedavi kararı alınmasında bir faktör olarak ön planda tutulmamalıdır. Düşük NIHSS skoru olan hastalar MR CLEAN ve EXTEND IA çalışmalarına dahil edilmiş, diğer çalışmalarda da 6, 8 ve 10 gibi değişik eşik değerleri içleme kriteri olarak alınmıştır. Diğer taraftan ise SWIFT PRIME ve THRACE çalışmaları haricine NIHSS skoruna yönelik bir üst sınır ile dışlama kriteri oluşturulmamıştır. Çalışmalarda farklı NIHSS subgrupları analiz edildiğinde (MR CLEAN için 2-15, 16-19, ve ≥ 20 , ESCAPE için 6-19 ve >19 , SWIFT PRIME için ≤ 17 ve >17 , REVASCAT için 6-16 ve >16) NIHSS gruplarından bağımsız olarak mekanik trombektomi açısından olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Endovasküler Tedavi ve İntravenöz Tedavi Kombinasyonu: İntravenöz tromboliz ve endovasküler tedavinin köprülenerek verilmesini geniş ölçekli ve randomize bir seride test eden IMS III çalışmasının negatif sonuçlanması bu tedavi seçeneğinin geleceği hakkında ilk planda soru işaretlerinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Ancak 2014 ve 2015 yıllarında endovasküler tedavi açısından pozitif sonuçlanan çalışmalar bu soru işaretlerinin yersiz olduğunu göstermiştir. EXTEND IA, SWIFT PRIME, THRACE ve THERAPY çalışmaları tamamiyle intravenöz trombolitik tedavi alabilen hastalara sınırlı iken, geri kalan çalışmalarda hastaların yaklaşık üçte ikisinden fazlası iv r-tPA tedavisi almıştı. Bu nedenle hali hazırda elimizde endovasküler tedavinin faydasını ortaya koyan çalışmalar, büyük oranda bu tedavinin intravenöz tromboliz ile kombinasyonu ile elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Bu bağlamda günümüz akut iskemik inme tedavisi prensipleri gereği iv r-tPA alabilen her hastaya bu tedavi uygulanmalı, endovasküler tedaviye yönlendirilmesi düşünülen hastalarda bu tedavi basamağı kesinlikle atlanmamalıdır. Bu öneri en son AHA kılavuzunda sınıf I, kanıt seviyesi A düzeyinde vurgulanmaktadır (21). Bu önerinin altında yukarıda bahsedilen gerekçeye ilaveten birkaç nokta daha vardır. Birincisi, her ne kadar pek çok eleştiriye maruz kalmış olsa da, SYNTHESIS Expansion çalışması, intravenöz tromboliz ile başbaşa ve kombine edilmeden karşılaştırıldığında endovasküler tedavinin üstünlüğünü ortaya koyamamıştır. İkincisi, intravenöz tromboliz sonrası endovasküler tedaviye yönelen hastaların bir kısmında teknik sebeplerden dolayı endovasküler işlem gerçekleştirilemekte ve iv r-tPA basamağının böyle bir hastada atlanması standart bir tedavinin hastaya verilememesi ile sonuçlanmaktadır. Aynı paralele, son çalışmalarda da vurgulandığı gibi proksimal oklüzyonu olan hastaların yaklaşık %5-10'u intravenöz fibrinoliz ile rekanalize olabilmekte ve endovasküler tedavi ihtiyacı ortadan kalkmaktadır (14-18). Son olarak intravenöz tromboliz ve endovasküler tedaviyi kombine etmek ne IMS III gibi negatif bir çalışmada, ne de geri kalan tüm pozitif çalışmalarda ilave bir semptomatik kanama riski getirmemektedir.

Endovasküler tedavi yaklaşımı: Tüm beklentilerin aksine endovasküler tedavi açısından negatif sonuçlanan IMS III, MR RESCUE ve SYNTHESIS Expansion çalışmalarına getirilen en büyük eleştiri endovasküler tedavi için kullanılan yöntemlerin

modern gelişmelerin gerisinde kalan yöntemler olması idi. Her ne kadar çalışma protokollerinde kullanılacak olan cihazlara yönelik ciddi bir sınırlama getirilmemiş olsa, hasta alımına 2010 yılında önce başlayan ve hasta dahil etme hızı nispeten yavaş olan bu çalışmalarda esas endovasküler tedavi yöntemini intraarteriyel fibrinolitik ajanlar ve MERCI gibi ilk nesil trombektomi cihazları oluşturmuştur. Bu paralele bu çalışmaların endovasküler kollarında elde edilen reperfüzyon oranları %50 seviyelerinin altında kalmıştır; bu oran yeni jenerasyon trombektomi cihazları ile karşılaştırıldığında beklenen reperfüzyon oranlarının oldukça altındadır (8-10). Buna karşın geri toplanabilir stent teknolojisinin hakim olarak kullanıldığı pozitif çalışmalar (Penumbra cihazına sınırlı THERAPY hariç) gözlemsel çalışmalarda verilere paralel olarak daha yüksek oranda reperfüzyon oranları elde edilmesini sağlamıştır. 2013 ve 2014/2015 yılları arasındaki çalışmalarda ortaya çıkan çelişkili bulgulara ön planda bu teknolojik farkın ve bu fark ile ilişkili rekanalizasyon/reperfüzyon başarısının yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle AHA rehberi endovasküler tedavi için geri toplanabilir stent teknolojisinin kullanılmasını önermekte (sınıf I, kanıt seviyesi A) ve bu teknolojinin MERCI cihazına üstün olduğunu vurgulamaktadır (sınıf I, kanıt seviyesi A) (21). Diğer trombektomi cihazlarının akut iskemik inme tedavisinde etkinliğinin ise ancak sınıf IIB, kanıt seviyesi B düzeyinde olduğunu belirtmektedir.

Endovasküler tedavi yaklaşımının başarısı ile ilgili ön plana çıkan diğer bir faktör tedaviye başlama hızıdır. Pozitif sonuçlanan hiçbir çalışmada semptom başlangıcı ve kasık girişi arasındaki ortalama süre 4,5 saati geçmemiş ve işlemin ilk 6 saat içerisinde sonlandırılması şiddetle önerilmiştir. Her ne kadar semptom başlangıcı – kasık girişi süreleri en kısa olarak negatif IMS III çalışması ve pozitif ESCAPE ve EXTEND IA çalışmalarında gözlenmiş olsa da, IMS III çalışmasında reperfüzyon sağlanana kadar geçen ortalama süre 316 dakika iken (intraarteriyel trombolitik infüzyonun beklenmesi ile ilişkili), ESCAPE ve EXTEND IA çalışmalarında sırası ile 241 ve 248 dakikadır. Çalışmalarda trombolitik tedavi – kasık girişi, görüntüleme – kasık girişi veya kasık girişi – tedaviye başlama gibi kalite metrikleri kullanılmış ve hastane içi sistemlerin bu süreleri optimize edecek şekilde düzenlenmesi sağlanarak çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu sayede MR RESCUE

çalışmasında ortaya çıkan 381 dakikalık ortanca semptom başlangıcı – kasık girişi süreleri, yeni çalışmalarda istenen standartlara ulaşmıştır.

Endovasküler tedavinin başarısında anestezi seçiminin de önemli olabileceği MR CLEAN çalışmasının subgrup analizleri ile ortaya konmuştur (24). Bu analizler ışığında, genel anestezi alan hastalara kıyasla, genel anestezi uygulanmayan grupta yaklaşık iki kat daha yüksek oranda iyi fonksiyonel sonlanım gözlemlendiği izlenmiştir.

ÇÖZÜM BEKLEYEN SORUNLAR

Her ne kadar akut iskemik inme perspektifinde endovasküler tedavinin etkinliğinin randomize çalışmalar ile ortaya konulması çığır açıcı bir gelişme olsa da, bu gelişme pek çok organizasyonel ve bilimsel sorun ve soruyu da beraberinde getirmiştir.

- İnme tedavisinin organizasyonu: Akut iskemik inme tedavisi intravenöz trombolitik tedavinin tek seçenek olduğu klasik yaklaşımda inmeye hazır hastane, primer inme merkezi ve kapsamlı inme merkezi olarak üç basamaklı olarak yapılandırılmaktaydı. İnmeye hazır hastane trombolitik tedavi kararını kendi başına ve danışarak aldıktan sonra hastayı bir üst basamakta merkeze sevkten sorumlu idi. Son çalışmalar ışığında BT tabanlı bir risk yapılandırmasının yetersiz kalması ve BT anjiyografi gibi multimodal görüntülemenin gerekliliğinin ortaya çıkması bu sistemin yapısını derinden sarsacaktır. Sistem basamaklarından inmeye hazır hastane – bu hastanelerin özellikle ülkemizde BT anjiyografi alt yapısı olmayacağından – devre dışı kalacak ve inme tedavisi tamamen primer ve kapsamlı merkezlerin sorumluluğuna girecektir. Primer inme merkezleri bir üst basamaktaki merkeze hasta nakline karar vermek için ileri radyolojik görüntülemelere daha hızlı ve günün her saati ulaşmak zorunda kalacak, sevk kararı için yeni algoritmalar geliştirmek zorunda kalacaktır. Benzer organizasyonel sorunlar tüm dünyada ortaya çıkmış, tedaviye ulaşım eşitliği ilkesinden vazgeçilmemesi adına yeni düzenlemelere yönelik tartışmalar başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde acil sağlık hizmetlerinden başlayarak yeniden bir örgütlenme önerilmekte ve ilk 6-12 saat içerisinde, NIHSS skoru ≥ 9 olan

veya BT'de hiperdens damar işareti olan hastaların doğrudan kapsamlı inme merkezlerine getirilmesi bir öneri olarak tartışılmaktadır (25). Benzer algoritmaların ivedilikle ülkemiz için de tasarlanması gerekmektedir.

- Her ne kadar endovasküler tedavi fonksiyonel sonlanım bakımında olumlu bir katkıda bulunsa da, iskemik inme hastalarının sadece çok az bir kısmının bu tedaviye uygun bir aday olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Çalışma zarfında ilgili bölgelerdeki tüm hastaların kayıt altına alındığı REVASCAT çalışmasında, 2576 hastanın sadece 303 tanesi (%12) çalışma alım kriterlerini karşılıyor idi. Daha sıkı görüntüleme seçim algoritmalarının kullanıldığı EXTEND IA çalışmasında bu rakam 70/1044 (%7) idi. Bu nedenle endovasküler tedavi iskemik inme tedavisinde ancak önemli mihenk taşlarından biri olup, tüm hastalara hitap edebilecek yeni tedavi yaklaşımlarına yönelik araştırmaların hızla devam etmesi gerekmektedir.
- Endovasküler tedavi çalışmaları esas olarak ilk 6 saat içerisindeki ICA, M1 ve M2 oklüzyonu (THRACE çalışmasında BA oklüzyonları da mevcut idi) olan hastaların tedavisi açısından ışık tutmaktadır. Diğer arter alanlarındaki proksimal oklüzyonlarda aynı tedavi stratejilerinin geçerli olup olmadığı, daha geç tedavi pencerelerinde bu tedavinin kullanılabilirliği, en uygun ekipman ve anestezi stratejisinin nasıl olması gerektiği, %5 civarı olan embolik komplikasyonların nasıl azaltılacağı (14, 18), hasta seçim kriterlerinin nasıl daha iyi hale getirileceği yanıt bekleyen sorulardır.

KAYNAKLAR

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1317-29.
3. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010;375:1695-1703.
4. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;38:948-54.

Bektaş ve ark.

5. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, et al. The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke* 2010;41:295-9.
6. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999 Dec 1;282(21):2003-11.
7. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1432-8.
8. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009 Aug;40(8):2761-8.
9. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1241-9.
10. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1231-40.
11. 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.
12. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:914-923.
13. Ciccone A, Valvassori L; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:2433-2434.
14. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11-20.
15. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019-1030.
16. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-1018.
17. Saver JS, Goyal M, Bonafe A, et al. SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:2285-2295.
18. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. REVASCAT Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:2296-2306.
19. THRACE: European Stroke Organisation (ESO) Conference 2015. Abstract 180. Presented April 19, 2015.
20. THERAPY: European Stroke Organisation (ESO) Conference 2015. April 2015.
21. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. American Heart Association Stroke Council. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jun 29. pii: STR.0000000000000074. [Epub ahead of print]
22. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):299-309.
23. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):141-50.
24. Van den Berg LA, Koelman DL, Berkhemer OA, et al. MR CLEAN pretrial study group; Participating centers. Type of anesthesia and differences in clinical outcome after intra-arterial treatment for ischemic stroke. *Stroke*. 2015 May;46(5):1257-62.
25. Smith EE, Schwamm LH. Endovascular clot retrieval therapy: implications for the organization of stroke systems of care in north america. *Stroke*. 2015 Jun;46(6):1462-7.