

ADAM KOBAYASHI^{1,2*}, MACIEJ NIEWADA^{2,3}, ANNA CZŁONKOWSKA^{2,3},
DANUTA RYGLEWICZ⁴, TOMASZ TROJANOWSKI⁵, URSZULA FISZER⁶

Trombektomia w udarze niedokrwiennym mózgu – stanowisko Komitetu Nauk Neurologicznych Polskiej Akademii Nauk

Udar mózgu jest chorobą mózgu związaną z jego uszkodzeniem spowodowanym przez zaburzenia krążenia krwi. Najczęściej wynika to z niedokrwienia, kiedy dochodzi do zamknięcia tętnicy mózgowej przez zakrzep lub zator. Rzadziej dochodzi do pęknięcia naczynia i krwotoku śródmózgowego.

Udar jest drugą co do częstości przyczyną zgonu w krajach rozwiniętych i najczęstszą przyczyną niepełnosprawności u osób dorosłych. Dlatego niezwykle istotne jest jego szybkie, odpowiednie leczenie, gdyż tylko w ten sposób można realnie wpłynąć na zmniejszenie ryzyka zgonu i niesprawności poudarowej. Jeszcze nie tak dawno temu nieznanne były metody skutecznego leczenia i pacjenci w znacznej części skazani byli na śmierć lub w najlepszym wypadku na niesprawność. Na przestrzeni ostatnich trzech dekad leczenie ostrego udaru mózgu wzbogaciło się o metody, których skuteczność potwierdzono w dużych badaniach klinicznych. Dotyczy to szczególnie udaru niedokrwiennego, stanowiącego ponad 80% wszystkich typów udaru. Leczenie przeciwplatekcyjne (czyli zastosowanie aspiryny), trombolityczne (czyli rozpuszczenie skrzepliny zatykającej tętnicę mózgową), kraniektomia dekompresyjna (czyli operacyjne zdjęcie łuski czaszki, co pozwala na zmniejszenie konsekwencji spowodowanych przez rozległy obrzęk mózgu) i przede wszystkim hospitalizacja w specjalistycznych oddziałach udarowych istotnie poprawiły rokowanie chorych [1-4].

Z drugiej strony wiele terapii (np. leków neuroprotektoryjnych, czyli osłonowych) niestety nie przyniosło korzyści. Ponieważ żadna z opcji terapeutycznych nie daje

* Dr hab. n. med. Adam Kobayashi (akobayas@ipin.edu.pl), ¹Centrum Interwencyjne Leczenia Udaru i Chorób Naczyniowych Mózgu, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa; ²II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa; ³Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ⁴I Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa; ⁵Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; ⁶Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

100-procentowego efektu, to każda kolejna, skuteczna opcja terapeutyczna ma istotne znaczenie dla poprawy rokowania w tej częstej chorobie o poważnych następstwach.

Dwanaście lat temu ukazały się pierwsze doniesienia dotyczące mechanicznej trombektomii, czyli usuwania skrzeplin z tętnic mózgowych za pomocą specjalnych urządzeń pod kontrolą lampy rentgenowskiej w udarze niedokrwiennym mózgu. Pierwszym przeznaczonym do tego celu urządzeniem był system MERCI (ryc. 1). Wykazano, że trombektomia wiąże się z około 50-procentową szansą na przywrócenie prawidłowego krążenia mózgowego [5, 6]. Zaobserwowano również, że korzystne rokowanie jest ściśle związane z faktem udrożnienia tętnicy. Od tej pory liczne systemy były z lepszym lub gorszym efektem testowane w leczeniu udaru niedokrwiennego.



Ryc. 1. System MERCI z usuniętą skrzepliną Ryc. 2. Stent Solitaire z usuniętą skrzepliną

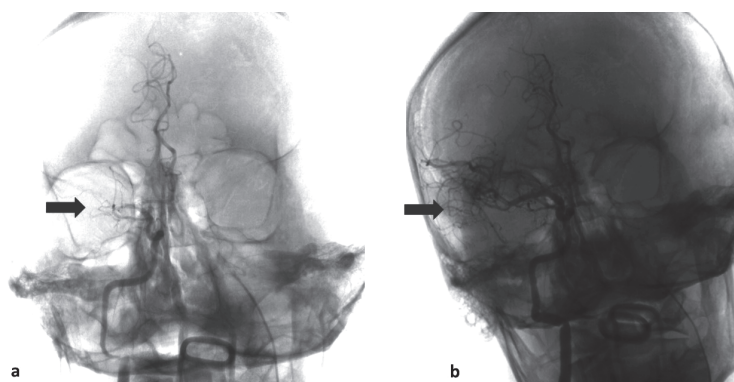
W 2008 roku po raz pierwszy zastosowano stent mózgowy Solitaire w trombektomii w udarze mózgu (ryc. 2) [7]. W 2012 roku zostały opublikowane wyniki 2 badań porównujących skuteczność tych stentów (zwanymi również stent-retrieverami lub stentrieverami): TREVO i SWIFT [8, 9]. Wykazano, że zastosowanie stentów w porównaniu z systemem MERCI z pewnością częściej prowadzi do rekanalizacji. Okazało się, że również korzystny efekt obserwowano, jeśli chodzi o odzyskiwanie samodzielności przez chorych.

W ubiegłym roku zostały opublikowane wyniki pięciu badań klinicznych porównujących mechaniczną trombektomię, głównie z zastosowaniem stentów w porównaniu z najlepszą możliwą terapią farmakologiczną. Wyniki wszystkich z nich wskazywały na znamienne kliniczne skuteczność mechanicznej trombektomii [10-15]. Opublikowana metaanaliza tych wszystkich badań wykazała, że u pacjentów leczonych trombektomią wzrasta szansa na przeżycie i powrót do pełnej samodzielności z 27% do 46% [10].

We wszystkich badaniach większość pacjentów była wcześniej leczona dożylnym podaniem rt-PA. Wskazuje to na fakt, że trombektomia jest w olbrzymiej części terapią komplementarną w stosunku do trombolizy dożylniej.

W większości badań okno czasowe, tj. czas od momentu wystąpienia objawów do rozpoczęcia zabiegu, wynosiło 6 godzin. Wszystkie 5 badań dotychczas opublikowanych zostało przeprowadzonych u pacjentów z niedrożnością w obrębie tętnic szyjnych i ich głównych gałęzi wewnątrzczaszkowych (tzw. przedniej części krążenia mózgowego, w odróżnieniu od tylnego krążenia będącego gałęziami tętnic kręgowych).

Jak się spodziewano, we wszystkich badaniach znamienne częściej dochodziło do rekanalizacji (od 66 do 100% vs. 31-40% w grupach leczonych tylko trombolizą). Łącznie odsetek rekanalizacji u pacjentów poddanych trombektomii wynosił 71% (ryc. 3).



Ryc. 3. Angiografia przed (a) i po (b) trombektomii. Strzałka pokazuje najpierw niedrożną (a), a następnie prawidłowo wypełniającą się prawą tętnicę środkową mózgu

Analiza badania MR CLEAN potwierdziła również wcześniejsze doniesienia dotyczące możliwie jak najwcześniejszego leczenia pacjenta, gdyż efektywność kliniczna terapii maleje z każdą minutą [16].

Pozytywne wyniki badań poskutkowały pozytywną rekomendacją towarzystw naukowych, zarówno amerykańskich, jak i europejskich [17, 18].

Mechaniczna trombektomia jest nową metodą terapeutyczną wykazującą dużą skuteczność kliniczną, uzupełniającą dla tych, które już z powodzeniem są stosowane w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu.

Organizacja systemu zapewniającego mechaniczną trombektomię dla pacjentów z udarem niedokrwiennym

Pomimo istnienia już infrastruktury pododdziałów udarowych w Polsce, zapewniającej odpowiednią opiekę praktycznie wszystkim chorym z udarem mózgu w ostrej fazie i w pełni finansowanego leczenia trombolitycznego, to wprowadzenie mechanicznej trombektomii jest olbrzymim przedsięwzięciem logistycznym i organizacyjnym. Jest to tym trudniejsze, że na świecie nie istnieją doskonałe systemy zapewniające endowaskularne leczenie udaru dla wszystkich pacjentów, które można by przenieść bezpośrednio

do warunków polskich. Biorąc pod uwagę skalę problemu, tzn. zakładając, że w Polsce rocznie ok. 60 000-70 000 pacjentów zapada na udar niedokrwienny mózgu, a jedynie szacunkowo ok. 5-10% z nich będzie się kwalifikowało do mechanicznej trombektomii, to okazuje się, że rocznie będziemy mieli w skali kraju od 3000 do maksymalnie 7500 zabiegów. Obecnie nie można dokładnie oszacować, ilu pacjentów może być leczonych. Najprawdopodobniej na początku liczba ta będzie mniejsza i będzie stopniowo rosła, jak to było w przypadku wprowadzania leczenia trombolitycznego.

Niezwykle istotne jest, aby stworzyć centra interwencyjnego leczenia udaru mózgu, które będą zapewniać opiekę podstawowych pododdziałom udarowym w ramach zorganizowanej sieci. Dzięki takiej scentralizowanej strukturze uda się utrzymać stosunkowo niewielką liczbę wysoce wykwalifikowanych centrów dysponujących odpowiednio przygotowaną kadrą, która jednocześnie ma odpowiednio duże doświadczenie. Oczywiście muszą one zapewniać ciągłą opiekę, tj. przez 24 godziny na dobę przez 7 dni w tygodniu.

Stworzenie wielu małych ośrodków doprowadzi do sytuacji, że operatorzy i cała kadra nie będzie miała odpowiedniego doświadczenia, co bezpośrednio przełoży się na pogorszenie jakości wykonywanych procedur i całości opieki. Oczywiście nie mówiąc już o braku opłacalności utrzymania stałego dyżuru przy niewielkiej liczbie procedur.

Centra udarowe powinny więc powstać przy już istniejących dużych pododdziałach udarowych. Konieczne jest, aby w tych ośrodkach duży odsetek pacjentów był leczony trombolitycznie (minimum 15%). Ponadto powinny one posiadać w swojej strukturze pracownię neuroradiologii zabiegowej, lub pracownię naczyniowej, gdzie już wykonuje się zabiegi wewnątrznaczyniowe w leczeniu chorób naczyń mózgowych. Musi być kadra doświadczona w zakresie wykonywania wszystkich innych zabiegów neuroendowaskularnych (embolizacje tętniaków i naczyniaków lub/i trombektomie, angioplastyki i stentowania tętnic szyjnych) zgodnie z obwieszczeniem ministra zdrowia w sprawie ogłoszenia wykazu wzorcowych procedur radiologicznych z zakresu radiologii – diagnostyki obrazowej i radiologii zabiegowej [19]. Koniecznym elementem jest również zapewnienie stałej współpracy z oddziałem neurochirurgii w szpitalu z gotowością i umiejętnością wykonania operacji dekompresji odbarczającej. Pacjenci z niedrożnością tętnicy środkowej mózgu są w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia gwałtownie narastającego (złośliwego) obrzęku z zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, który wymaga pilnej interwencji chirurgicznej.

Centrum musi też posiadać w swojej strukturze zakład radiologii diagnostycznej z czynną w trybie dyżurowym tomografią komputerową (TK), z możliwością wykonania badania naczyniowego, oraz rezonansem magnetycznym (RM), również z możliwością wykonania badań naczyniowych.

Pododdziały udarowe przypisane do danego centrum powinny mieć możliwość diagnozy po wstępnej kwalifikacji. Ponadto niezbędne jest, aby pacjent na takim pododdziale

mógł mieć przed transportem rozpoczęte leczenie trombolityczne. Bardzo przydatne w odpowiedniej kwalifikacji pacjentów do trombektomii w podstawowych pododdziałach udarowych może być wprowadzenie telemedycyny, gdyż za pomocą przekazu elektronicznego lekarz w centrum udarowym jest w stanie ocenić stan pacjenta i zinterpretować jego badania radiologiczne pod kątem możliwości wykonania u niego trombektomii. W niektórych krajach takie systemy już istnieją i pozwalają na przesyłanie na trombektomię pacjentów już odpowiednio zakwalifikowanych.

Ponieważ trombektomia jest zabiegiem wykonywanym od niedawna i praktycznie jest niewiele zespołów i specjalistów mających odpowiednie doświadczenie, to trzeba położyć duży nacisk na szkolenie. Oczywiście jest, że operatorzy powinni mieć doświadczenie w jakichkolwiek procedurach neuroendowaskularnych, zaś co do adeptów, to zarys ich szkolenia jest opisany w dokumencie stworzonym przez 12 towarzyszy z całego świata z zakresu neuroradiologii, neuroradiologii interwencyjnej, neurologii interwencyjnej oraz neurochirurgii [20].

Według tych wytycznych program akredytacyjny do wykonywania zabiegów trombektomii jest przeznaczony dla specjalistów lub osób w trakcie specjalizacji z radiologii, neurologii lub neurochirurgii, których program specjalizacyjny obejmuje:

- Diagnostykę i leczenie udaru mózgu;
- Interpretację angiografii mózgowych i badań neuroobrazowych pod nadzorem odpowiednio doświadczonego radiologa, neurologa lub neurochirurga.

Lekarze, którzy w ramach specjalizacji nie mieli któregośkolwiek z powyższych elementów szkolenia, powinni dodatkowo odbyć roczne szkolenie w zakresie neurologii i/lub neuroradiologii, z naciskiem na udar mózgu, lub/i interpretację angiografii mózgowych i badań neuroobrazowych przed rozpoczęciem szkolenia z procedur neuroendowaskularnych.

Szkolenie powinno obejmować także staż z zakresu neuroradiologii interwencyjnej w specjalistycznym ośrodku, gdzie wykonuje się dużą liczbę tego typu zabiegów pod nadzorem specjalisty w dziedzinie interwencji, będącego jednocześnie specjalistą z radiologii, neurologii lub neurochirurgii. Powinno być przeprowadzone po zakończeniu rezydentury lub odpowiedniego szkolenia kliniczno-radiologicznego, jak opisano wyżej.

Kolejnym niezwykle istotnym elementem skutecznego i bezpiecznego wdrożenia trombektomii do praktyki klinicznej jest prowadzenie ogólnokrajowego rejestru wszystkich procedur, np. w ramach rejestru SITS (*Safe Implementation of Treatments in Stroke*), lub w ramach stworzonego w oparciu o system IT NFZ dedykowanego rejestru, pozwalającego zarówno na monitorowanie efektów, jak i finansowanie (rozliczanie kontraktowania) tej procedury.

Jest to niezwykle istotne z kilku powodów.

Po pierwsze: pozwoli na monitorowanie jakości zabiegów, a w tym głównie odsetka re-

kanalizacji i liczby pacjentów, którzy wrócili do samodzielności, powikłań w okresie okołozabiegowym (w tym zgonów), a także czasu od przyjęcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia. Jest to niezwykle istotne z punktu widzenia wdrożenia nowej procedury i monitorowania jej skuteczności i bezpieczeństwa. Porównanie tych danych z ośrodkami mającymi już długoletnie doświadczenie jest podstawą do zmian prowadzących do poprawy funkcjonowania ośrodka.

Po drugie: pozwoli ocenić faktyczną liczbę pacjentów, którzy kwalifikują się do trombektomii.

Po trzecie: pozwoli na ocenę, ilu pacjentów i czy w ogóle są przesyłani do centrum udarowego z każdego pojedynczego pododdziału udarowego, co też jest wymiernym wskaźnikiem jakości opieki w podstawowym ogniwie.

Podsumowanie

Obecnie mamy twarde dowody na skuteczność mechanicznej trombektomii w udarze. Konieczne jest więc jej wdrożenie w sposób, który pozwoli na skuteczne i bezpieczne leczenie. W tym celu przeprowadzona jest analiza potrzeb, przygotowanie odpowiednich centrów udarowych i połączenie ich w sieci z podstawowymi pododdziałami z zaplanowaną logistyką. Kluczowym elementem jest także przygotowanie kadrowe i monitorowanie jakości.

Po spełnieniu wszystkich wyżej wymienionych warunków istnieje szansa na usprawnienie systemu opieki udarowej ukierunkowanego na zapewnienie wszystkim kwalifikującym się pacjentom dostępu do trombektomii mechanicznej.

Piśmiennictwo

- [1] Chen Z., Sandercock P., Pan H., Counsell C., Collins R., Liu L. et al. *Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke: A Combined Analysis of 40 000 Randomized Patients From the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial*. Stroke. 2000; 31(6): 1240-9.
- [2] Emberson J., Lees K.R., Lyden P., Blackwell L., Albers G., Bluhmki E. et al. *Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials*. The Lancet. 384(9958): 1929-35.
- [3] Stroke Unit Trialists C. *Organised inpatient (stroke unit) care for stroke*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(9).
- [4] Vahedi K., Hofmeijer J., Juettler E., Vicaut E., George B., Algra A. et al. *Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials*. The Lancet Neurology 6(3): 215-22.
- [5] Pierre Gobin Y., Starkman S., Duckwiler G.R., Grobelny T., Kidwell C.S., Jahan R. et al. *MERIC 1: A Phase 1 Study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*. Stroke. 2004; 35(12): 2848-54.

- [6] Smith W.S., Sung G., Starkman S., Saver J.L., Kidwell C.S., Gobin Y.P. et al. *Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke: Results of the MERCI Trial*. Stroke 2005; 36(7): 1432-8.
- [7] Pérez M.A., Miloslavski E., Fischer S., Bätzner H., Henkes H. *Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette*. Journal of NeuroInterventional Surgery. 2012; 4(6): e32.
- [8] Saver J.L., Jahan R., Levy E.I., Jovin T.G., Baxter B.W., Nogueira R. et al. *Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial*. Lancet 2012; 380(9849): 1241-9.
- [9] Nogueira R.G., Lutsep H., Gupta R., Jovin T.G., Albers G.W., Walker G.A. et al. *Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial*. [Erratum appears in Lancet 2012 Oct 6; 380(9849): 1230]. Lancet 2012; 380(9849): 1231-40.
- [10] Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W.J., Mitchell P.J., Demchuk A.M. et al. *Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials*. The Lancet 2016; 387(10029): 1723-31.
- [11] Berkhemer O.A., Fransen P.S.S., Beumer D., Van Den Berg L.A., Lingsma H.F., Yoo A.J. et al. *A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke*. New England Journal of Medicine 2015; 372(1): 11-20.
- [12] Saver J.L., Goyal M., Bonafe A., Diener H.-C., Levy E.I., Pereira V.M. et al. *Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke*. New England Journal of Medicine 2015; 372(24): 2285-95.
- [13] Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., Eesa M., Rempel J.L., Thornton J. et al. *Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke*. New England Journal of Medicine 2015; 372(11): 1019-30.
- [14] Campbell B.C.V., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L., Yassi N. et al. *Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection*. New England Journal of Medicine 2015; 372(11): 1009-18.
- [15] Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E., de Miquel M.A., Molina C.A., Rovira A. et al. *Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke*. New England Journal of Medicine 2015; 372(24): 2296-306.
- [16] Fransen P.S., Berkhemer O.A., Lingsma H.F. et al. *Time to reperfusion and treatment effect for acute ischemic stroke: A randomized clinical trial*. JAMA Neurology 2016; 73(2): 190-6.
- [17] Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J., Coffey C.S., Hoh B.L., Jauch E.C. et al. 2015 *American Heart Association/American Stroke Association 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; 46(10): 3020-35.
- [18] Wahlgren N., Moreira T., Michel P., Steiner T., Jansen O., Cognard C. et al. *Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN*. International Journal of Stroke 2016; 11(1): 134-47.
- [19] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 10 listopada 2015 r. w sprawie ogłoszenia wykazu wzorcowych procedur radiologicznych z zakresu radiologii – diagnostyki obrazowej i radiologii zabiegowej. Warszawa, Polska: Ministerstwo Zdrowia; 2015.

- [20] Lavine S.D., Cockroft K., Hoh B., Bambakidis N., Khalessi A.A., Woo H. et al. *Training Guidelines for Endovascular Ischemic Stroke Intervention: An International Multi-Society Consensus Document*. American Journal of Neuroradiology 2016; 37(4): E31-E4.

**Thrombectomy in ischaemic stroke
– A statement from the Committee for Neurological Science
of the Polish Academy of Sciences**

Stroke is a disease caused by vascular disorders of the brain such as ischaemia or haemorrhage. It is one of the leading causes of death and a major cause of disability in adults. In the recent years vast development has occurred in the treatment of ischaemic stroke. The latest achievement is the introduction of mechanical thrombectomy, i.e. clot removal from occluded cerebral arteries. The results of recent clinical trials shows it's efficacy in reducing the risk of death and disability in patients with acute ischaemic stroke. Nevertheless only 5 to 10% of all ischaemic stroke patients are eligible for thrombectomy. The introduction of a safe and effective system for implementation of thrombectomy in Poland requires establishment of interventional stroke treatment centres admitting eligible patients from all stroke units. It is also mandatory to create a training system for operators and all medical staff providing care for stroke patients to ensure rapid, safe and effective treatment. Apart from diversions in organisation it is also needed to implement a system for quality control of mechanical thrombectomy services.

Key words: stroke, thrombectomy, stroke unit