

Insights in acute endovascular treatment in ischemic stroke

Citation for published version (APA):

Beumer, D. (2019). *Insights in acute endovascular treatment in ischemic stroke*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20191010db>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20191010db](https://doi.org/10.26481/dis.20191010db)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

Cerebral ischemia develops through any form of disturbance in blood flow in brain tissue. Acute ischemic stroke (AIS) is caused by a sudden disruption of cerebral blood flow. Due to this sudden disruption of blood flow, brain tissue does not receive the needed oxygen and nutrients and with that, is at risk for permanent damage and loss of millions of neurons. An important cause for major AIS due to a sudden disruption in blood flow is occlusion of a large cerebral blood vessel or 'large vessel occlusion' (LVO) due to thrombo-emboli. To prevent patients from permanent cerebral ischemia, it is important to recognize neurological symptoms rapidly and to restore cerebral blood supply as quickly as possible. In The Netherlands approximately 40.000 patients suffer from acute cerebral ischemia annually, of whom 8.500 patients die.

Until a few years ago, patients with acute ischemic stroke were treated with a drug (recombinant tissue plasminogen activator) admitted intravenously. Unfortunately, recanalization is reached in about one third of these patients only. In patients with ischemic stroke due to LVO this number is even lower as only 1 in 10 reaches recanalization.

Already for several decades patients with acute myocardial ischemia were endovascularly treated with special catheters to reopen the blood vessels that were occluded. Knowing this treatment in cardiology, the question raised if this form of catheter treatment which is also called 'endovascular treatment' (EVT) could be used in patients with acute ischemic stroke. For decades physicians searched for opportunities to reopen acutely occluded arterial cerebral blood vessels in ischemic stroke, but this appeared more difficult than in myocardial ischemia or peripheral arterial disease. We aimed to assess the effect of EVT on outcome in patients with a LVO of the anterior circulation. In this thesis two cohorts were studied. The first group consisted of patients who were endovascularly treated prior to the start of the so called 'Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in The Netherlands' (MR CLEAN), in the MR CLEAN pretrial study. The second group related to MR CLEAN patients and aimed to investigate the effect of EVT on functional outcome.

Chapter 1 describes a general introduction to the studies of this thesis.

Chapter 2 investigates the occurrence of an LVO in patients who present with acute ischemic stroke at the emergency department of a large urban hospital in the Netherlands. We found about one third of the patients suffering from an LVO. Knowing the numbers of patients with an LVO in acute ischemic stroke helps to estimate the number of patients that could be treated endovascularly.

Before the start of the MR CLEAN study, older aged patients were often denied EVT because it was thought that older patients would not benefit from EVT. Moreover,

physicians assumed that blood vessels of older aged patients showed more often elongation and atherosclerosis with subsequent higher chance of periprocedural risks. **Chapter 3** describes the relation between age and adverse events and functional outcome after EVT in the so called 'MR CLEAN Pretrial study'. This study found that high age is inversely related with good functional outcome after EVT. Age was not associated with complications during the endovascular procedure.

The relation between the experience of the interventionist and EVT is described in **chapter 4**. It is to be expected that increased experience will lead to better patient results in terms of functional outcome and complications. In this study this relationship could not be confirmed. However, the maximum number of procedures performed per interventionist in The Netherlands at that moment was 49. Experience effect may only come to light with a higher number of procedures performed by interventionists which may be an interesting research topic in future.

In **chapter 5** the MR CLEAN protocol is described in detail.

Chapter 6 describes the results of the MR CLEAN study. In summary, MR CLEAN investigated the effect of EVT in patients with acute ischemic stroke due to LVO in the anterior cerebral blood circulation. Patients were 18 years or older and EVT was started within 6 hours after symptom onset. The results of MR CLEAN showed that EVT was effective and safe. In contrast with previously published neutral large randomized controlled trials, all patients in MR CLEAN had a proven LVO. In MR CLEAN also older aged patients and patients with mild neurological deficit or signs of large infarcts at baseline CT were included.

Chapter 7 describes the relation between age and EVT in acute ischemic stroke in MR CLEAN. The study approves that older age does influence outcome, but treatment effect remains. In other words, older patients do also benefit from EVT.

Chapter 8 describes the association between severity of neurological deficit and effect of EVT in MR CLEAN. The existence of a LVO is related to severity of neurological deficit. However, it is unknown whether this severity influences treatment effect of EVT. We found no significant association between the severity of neurological deficit and effect of EVT, meaning that patients with severe neurological deficit as well as patients with mild neurological deficit both benefit from EVT.

In **chapter 9** a general discussion of the results of the studies in this thesis and perspectives for future research are given. The most important finding was that EVT in patients with acute ischemic stroke from LVO of the anterior circulation is safe and very effective. Furthermore, older aged patients and patients with mild neurological deficit do benefit from EVT as well. Due to these positive results EVT has become standard treatment in the Netherlands and worldwide, giving new hope to many patients suffering from a devastating disease.

Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Een herseninfarct ontstaat doordat hersenweefsel verstoken blijft van de toevoer van bloed. Hierdoor krijgt het hersenweefsel niet de benodigde zuurstof en voedingsstoffen uit het bloed. Eén van de oorzaken hiervoor is de afsluiting van een toevoerend bloedvat door een stolsel. Het is belangrijk dat patiënten die klachten ontwikkelen welke kunnen passen bij een acuut herseninfarct –zoals een scheve mond, gestoorde spraak of verlamde arm- zo snel mogelijk behandeld worden om de bloedtoevoer te herstellen. Jaarlijks worden in Nederland zo'n 40.000 patiënten getroffen door een acuut herseninfarct waarvan er 8.500 overlijden. De acute behandeling van het herseninfarct bestond tot voor kort alleen uit het oplossen van het bloedstolsel met een medicijn (recombinant tissue plasminogen activator) dat wordt toegediend via een ader. Deze therapie noemt men ook wel intraveneuze therapie. Echter deze intraveneuze therapie leidt slechts bij een derde van de patiënten tot herstel. Bij patiënten met een afgesloten aanvoerend bloedvat is dit aantal nog veel lager, namelijk slechts 1 op de 10.

Derhalve vroeg men zich af of een katheter behandeling, zoals die ook plaatsvindt bij een hartinfarct, ook zou kunnen helpen bij een herseninfarct. Bij deze behandeling wordt een katheter via een bloedvat in de lies opgevoerd tot het niveau van het stolsel in de hersenen, waarna dit stolsel verwijderd wordt. Dit noemt men ook wel endovasculaire behandeling of intra-arteriële behandeling. Het doel is om met deze methode het achterliggende hersenweefsel weer zo snel mogelijk van bloed te voorzien voordat er onomkeerbare schade ontstaan is.

In dit proefschrift zijn patiënten met een acuut herseninfarct met een afsluiting van één van de grote hersenvaten, ook wel "large vessel occlusion" (LVO) genoemd, bestudeerd. We onderzochten hiertoe twee cohorten. De eerste groep bestond uit patiënten die endovasculair behandeld waren vóór de start van de zogenaamde 'Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in The Netherlands' (MR CLEAN). De tweede groep patiënten betrof de patiënten van de MR CLEAN studie zelf.

In **hoofdstuk 1** van dit proefschrift wordt een algemene introductie van de studies in dit proefschrift beschreven.

In **Hoofdstuk 2** wordt onderzoek gedaan naar de frequentie van het voorkomen van een LVO bij mensen die zich presenteren op de spoedeisende hulp met een herseninfarct. Informatie hierover ontbrak tot op heden. Het is van belang om dit te weten om zo een realistische schatting te kunnen maken hoeveel patiënten daadwerkelijk voor een endovasculaire behandeling in aanmerking komen. Voor dit onderzoek werd in een

groep patiënten die zich op de eerste hulp van een ziekenhuis met een acuut herseninfarct presenteerden de frequentie van het voorkomen van een LVO bestudeerd met behulp van een CT-scan van de hersenvaten. In deze groep vonden we in bijna een derde van de patiënten een LVO.

In vele grote internationale studies werden oudere patiënten met een acuut herseninfarct vaak niet geïnccludeerd, omdat men dacht dat ouderen geen baat zouden hebben van een endovasculaire behandeling. Men veronderstelde dat het vaatstelsel van de oudere patiënt vaak moeilijker te benaderen is met een katheter omdat het bijvoorbeeld meer bochtig is en meer atherosclerose bevat. Hierdoor was er geen consensus over hoe om te gaan met de oudere patiënt met de verschijnselen van een acuut herseninfarct op basis van een LVO. In hoofdstuk 3 en hoofdstuk 7 wordt ingegaan op de endovasculaire behandeling van het acute herseninfarct bij de oudere patiënt.

Hoofdstuk 3 beschrijft de relatie tussen leeftijd en nadelige uitkomsten met betrekking tot het zelfstandig functioneren en complicaties na een endovasculaire behandeling in de zogenaamde MR CLEAN-pretrial studie. De studie laat zien dat bij hoge leeftijd er weliswaar een kleinere kans op zelfstandig functioneren van de patiënt met een acuut herseninfarct is, maar het risico op complicaties die direct het gevolg zijn van de katheter behandeling niet geassocieerd is met leeftijd. In **hoofdstuk 7** wordt de relatie bestudeerd tussen leeftijd en het effect van de endovasculaire behandeling van het acute herseninfarct in de MR CLEAN studie. Het toont aan dat leeftijd niet het behandelings-effect van een endovasculaire behandeling beïnvloedt. Met andere woorden, ouderen hebben net zo veel baat bij de endovasculaire behandeling als jongere patiënten, maar de kans op een goede uitkomst neemt met het stijgen van de leeftijd af.

In **hoofdstuk 4** wordt de associatie van de ervaring van de interventionist met functionele uitkomst en het optreden van complicaties bestudeerd in de MR CLEAN pretrial studie. Het is te verwachten dat meer ervaring van de behandelaar, dus het verricht hebben van meer endovasculaire procedures van het herseninfarct, zou leiden tot betere resultaten voor de patiënt. Het effect van ervaring van de interventionist op de uitkomst van de patiënt kon in deze studie niet worden vastgesteld. Echter, het maximaal aantal endovasculaire procedures dat was uitgevoerd door één interventionist was in deze studie 49. Naar verwachting zouden verschillen pas duidelijk worden bij hogere aantallen procedures, zoals bijvoorbeeld 100 of 200 procedures.

In **hoofdstuk 5** worden het studie protocol en de opzet van de MR CLEAN studie beschreven.

Hoofdstuk 6 beschrijft de resultaten van de MR CLEAN studie. Kort samengevat onderzocht MR CLEAN de effectiviteit van de endovasculaire behandeling bij patiënten met een acuut herseninfarct met een LVO van de voorste hersencirculatie. Patiënten werden hierbij in twee groepen verdeeld. Beide groepen kregen de standaard behandeling, dus ook intraveneuze trombolysie (IVT) als dat geïndiceerd was, en de interventiegroep kreeg tevens de endovasculaire behandeling. De twee groepen werden met elkaar vergeleken, waarbij de mate van zelfstandig functioneren na 3 maanden de primaire uitkomstmaat was. MR CLEAN toonde aan dat de endovasculaire behandeling veilig was en leidde tot betere functionele uitkomst van de patiënt. In tegenstelling tot eerdere internationale grote studies konden alle patiënten met een herseninfarct en een LVO, welke was aangetoond op een hersenscan, meedoen aan de studie, dus ook patiënten met milde klachten of juist met ernstige neurologische uitval.

De mate van neurologisch uitval bij aankomst in het ziekenhuis is van belang voor het eventuele herstel van de patiënt. In **hoofdstuk 8** wordt de associatie tussen de mate van neurologisch uitval en de effectiviteit van de endovasculaire behandeling beschreven. De resultaten van deze analyse toonden dat zowel patiënten met weinig als met veel neurologisch uitval baat hebben bij een endovasculaire behandeling.

In **hoofdstuk 9** wordt een algemene beschouwing en discussie van de resultaten van de verschillende hoofdstukken gegeven.

De belangrijke conclusie van dit proefschrift is dat patiënten met een acuut herseninfarct met een arteriële afsluiting door een stolsel in de voorste circulatie van de hersenen baat hebben bij een endovasculaire behandeling binnen 6 uur na het ontstaan van de klachten. Dit geldt ook voor oudere patiënten en patiënten met milde neurologische verschijnselen. Op basis van dit onderzoek is de endovasculaire behandeling opgenomen in nationale en internationale richtlijnen als standaard behandeling van het acute herseninfarct.