

# MR CLEAN Trial

## *Intra-arteriële behandeling van het herseninfarct*

Jelis Boiten

**Dr. J. Boiten**, neuroloog, Medisch Centrum Haaglanden Bronovo, Den Haag

### Samenvatting

De Nederlandse MR CLEAN Trial (Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands) heeft voor het eerst laten zien dat intra-arteriële behandeling van patiënten met een acuut herseninfarct, veroorzaakt door een proximale occlusie van een intracraniële arterie in de voorste circulatie binnen zes uur na het ontstaan van de verschijnselen effectief en veilig is.

### Leerdoelen

Na het bestuderen van dit artikel:

- bent u op de hoogte van de Nederlandse MR CLEAN Trial en de stand van zaken met betrekking tot de intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct;
- begrijpt u dat intra-arteriële behandeling beschouwd kan worden als standaardbehandeling voor patiënten met een acuut herseninfarct veroorzaakt door een proximale occlusie van een intracraniële arterie in de voorste circulatie;
- begrijpt u de implicaties van de MR CLEAN Trial voor de dagelijkse praktijk in uw eigen ziekenhuis en regio;
- weet u dat zowel voor intraveneuze trombolysie als voor de intra-arteriële behandeling geldt dat hoe sneller de patiënten worden behandeld des te groter het behandelingseffect is ('time is brain');
- weet u dat patiënten met een acuut herseninfarct zo snel mogelijk een CT-scan en CTA moeten ondergaan om een proximale occlusie van een intracraniële arterie aan te tonen.

### Inleiding

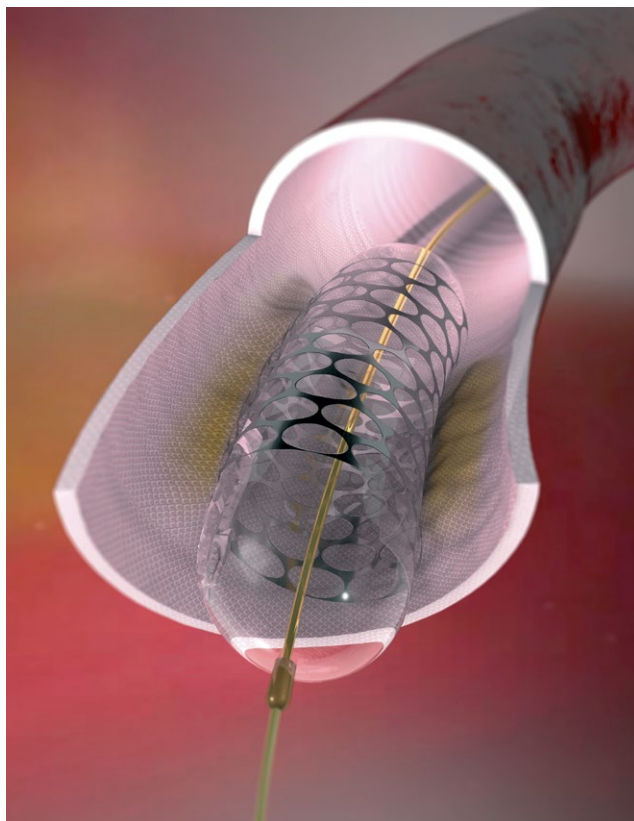
Op 25 oktober 2014 vond een historische gebeurtenis plaats. Tijdens het World Stroke Congress in Istanbul werden de positieve resultaten gepresenteerd van de Nederlandse MR CLEAN Trial (Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands). De MR CLEAN Trial heeft het effect onderzocht van intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct.<sup>1</sup> Waarom was dit een historische gebeurtenis voor de neurovasculaire wereld?

In deze trial werd voor het eerst de effectiviteit van de intra-arteriële behandeling van het herseninfarct aangetoond. Tot dan toe was intraveneuze trombolysie met alteplase (rt-PA) de enige bewezen effectieve reperfusiebehandeling van het acute herseninfarct. In 1995 werd voor het eerst het positieve effect aangetoond van intraveneuze trombolysie in de Amerikaanse NINDS rt-PA Stroke Trial.<sup>2</sup> Naast intraveneuze trombolysie is een positief effect op de prognose van het acute herseninfarct aangetoond voor aspirine 160-300 mg (1997) en opname op een Stroke Care Unit (1993). Sindsdien zijn er geen grote doorbraken meer geweest op het gebied van de acute behandeling van het herseninfarct.

Intraveneuze trombolysie heeft een aantal beperkingen. Patiënten moeten binnen 4,5 uur na het ontstaan van de verschijnselen behandeld worden, wat een nauw therapeutisch venster betekent. Grote bloedstolsels, zoals bij een afsluiting van de a. carotis interna of a. cerebri media, kunnen meestal niet worden opgelost met intraveneuze trombolysie. Ook is de behandeling bij een aantal patiënten gecontraïndiceerd, zoals bij gebruik van orale antistolling, bij recente operaties of ingrepen, of bij een intracraniële bloeding in de voorgeschiedenis. De behoefte bestond derhalve aan een nieuwe behandeling van het acute herseninfarct, met name voor patiënten die niet in aanmerking komen

voor intraveneuze trombolysie of voor patiënten die niet verbeteren op intraveneuze trombolysie. Veel neurologen waren optimistisch dat de intra-arteriële behandeling de prognose van patiënten met een acuut herseninfarct zou kunnen verbeteren. In Nederland waren de afgelopen tien jaar al enkele ziekenhuizen actief met de intra-arteriële behandeling, aanvankelijk vooral met intra-arteriële trombolysie en later meer met mechanische trombectomie. De ervaringen met deze behandelingen in Nederland vóór de MR CLEAN Trial worden binnenkort gepubliceerd.<sup>3</sup>

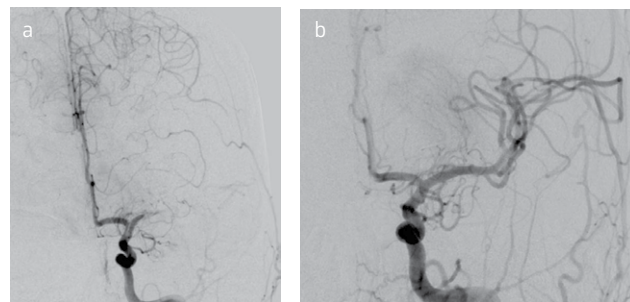
In 2013 werden echter drie gerandomiseerde klinische trials van intra-arteriële behandeling voor het acute herseninfarct gepubliceerd, alle drie met een teleurstellend neutraal resultaat. Recent zijn deze drie studies beschreven en besproken.<sup>4</sup> Belangrijke tekortkomingen waren het feit dat a) een vaatocclusie niet hoefde te worden aangetoond, waardoor veel patiënten geen behandelbare afwijkingen hadden, b) de patiënten laat werden behandeld en c) gebruik werd gemaakt van oudere hulpmiddelen ('devices'). Bij slechts een klein deel van de patiënten werden verwijderbare stents geplaatst, waarvan intussen bekend is geworden dat zij duidelijk effectiever zijn voor het verkrijgen van revascularisatie dan de andere hulpmiddelen.<sup>5,6</sup>



**Figuur 1** Voorbeeld van een verwijderbare stent.

## Techniek van intra-arteriële behandeling

Bij de intra-arteriële behandeling wordt een microkatheter via een arteriële punctie van de a. femoralis opgevoerd naar de intracraniale arteriële afsluiting, meestal de a. cerebri media of de a. carotis interna. De trombus kan vervolgens mechanisch worden verwijderd of er kan een tromboliticum ter plaatse van de trombus worden toegediend (urokinase of alteplase). Er bestaan meerdere hulpmiddelen om de trombus mechanisch te verwijderen. Tegenwoordig wordt meestal gebruikgemaakt van de verwijderbare stents, omdat deze het beste resultaat geven (figuur 1).<sup>5,6</sup> Hierbij wordt een microkatheter tot voorbij de trombus opgevoerd. Vervolgens wordt de verwijderbare stent door de microkatheter heen opgevoerd, totdat deze zich ter plaatse van de trombus bevindt. De microkatheter wordt teruggetrokken, waardoor de stent zich kan ontplooien in de trombus. Dan wordt onder aspiratie de stent met de trombus teruggetrokken en zodoende wordt de trombus verwijderd uit de arterie en de afsluiting opgeheven. Ook in de MR CLEAN Trial zijn vrijwel alle patiënten (meer dan 80%) behandeld met een verwijderbare stent. Figuur 2a toont een occlusie van de a. cerebri media met goede revascularisatie na trombectomie met een verwijderbare stent (figuur 2b).



**Figuur 2** Occlusie van de a. cerebri media *a)* met goede revascularisatie na trombectomie met een verwijderbare stent *b)*.

## MR CLEAN Trial

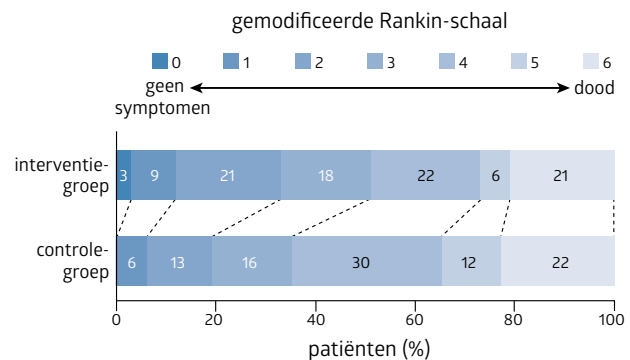
De MR CLEAN Trial is een multicentrische, gerandomiseerde klinische trial met geblindeerde uitkomstmeting. De opzet was pragmatisch met een brede inclusie van patiënten. Patiënten met een acuut herseninfarct met een proximale occlusie van een intracraniale arterie in de voorste circulatie (distale a. carotis interna, a. cerebri media of a. cerebri anterior) werden gerandomiseerd voor intra-arteriële behandeling (mechanische trombectomie en/of intra-arteriële trombolysie) plus standaardbehandeling of standaardbehandeling alleen.

Tot de standaardbehandeling kon ook intraveneuze trombolysie met alteplase behoren. De proximale occlusie moest zijn vastgesteld met beeldvormend vaatonderzoek (CT-angiografie, MR-angiografie of digitale substractieangiografie, katheterangiografie (DSA). De patiënten moesten worden behandeld binnen zes uur na het ontstaan van de verschijnselen. De primaire uitkomstmaat was de score op de gemodificeerde rankinschaal (mRS) na drie maanden. De mRS meet de functionele uitkomst van de patiënt, waarbij de schaal loopt van 0 (geen symptomen) tot 6 (dood). Een score van kleiner of gelijk aan 2 betekent functionele onafhankelijkheid.

Tussen december 2010 en maart 2014 werden 500 patiënten gerandomiseerd uit 16 Nederlandse ziekenhuizen: 233 patiënten (46,6%) zaten in de interventiegroep en 267 patiënten (53,4%) in de controlegroep. De gemiddelde leeftijd was 65 jaar (spreiding 23 tot 96 jaar); 58% was man. Vóór randomisatie waren 445 patiënten (89%) behandeld met intraveneuze trombolysie. Mechanische trombectomie werd gebruikt bij 195 van de 233 patiënten (83,7%), waarvan 190 patiënten (81,5%) met een verwijderbare stent. Bij 25 patiënten (10,7%) werd intra-arteriële trombolysie toegepast, waarvan bij 24 patiënten in combinatie met mechanische trombectomie.

De patiënten die intra-arterieel waren behandeld hadden een betere uitkomst dan de patiënten in de controlegroep met een 'adjusted common odds ratio' (acOR) van 1.67 (95% betrouwbaarheidsinterval van 1,21 tot 2,30) (figuur 3). Er was een absoluut risicoverschil van 13,5% in functionele onafhankelijkheid (mRS 0-2) in het voordeel van de interventiegroep (32,6% versus 19,1%). Dit betekent dat na intra-arteriële behandeling één op de drie patiënten herstelt zonder handicap en met standaardbehandeling alleen minder dan één op de vijf. Beide groepen kenden geen verschil in mortaliteit of het voorkomen van symptomatische intracerebrale bloedingen.

Het effect van de behandeling bleef constant in alle subgroepen (figuur 4). Dit betekent onder meer dat ook patiënten ouder dan 80 jaar en patiënten met ernstige neurologische uitval (hoge score op de National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); score loopt van 0-42; hoe hoger de score, des te ernstiger de neurologische uitval) baat hebben bij de intra-arteriële behandeling. Het effect van de behandeling bij patiënten met al uitgebreide ischemie op de CT-scan ASPECTS



**Figuur 3** De primaire uitkomstmaat met score op de gemodificeerde rankinschaal (mRS) na drie maanden.

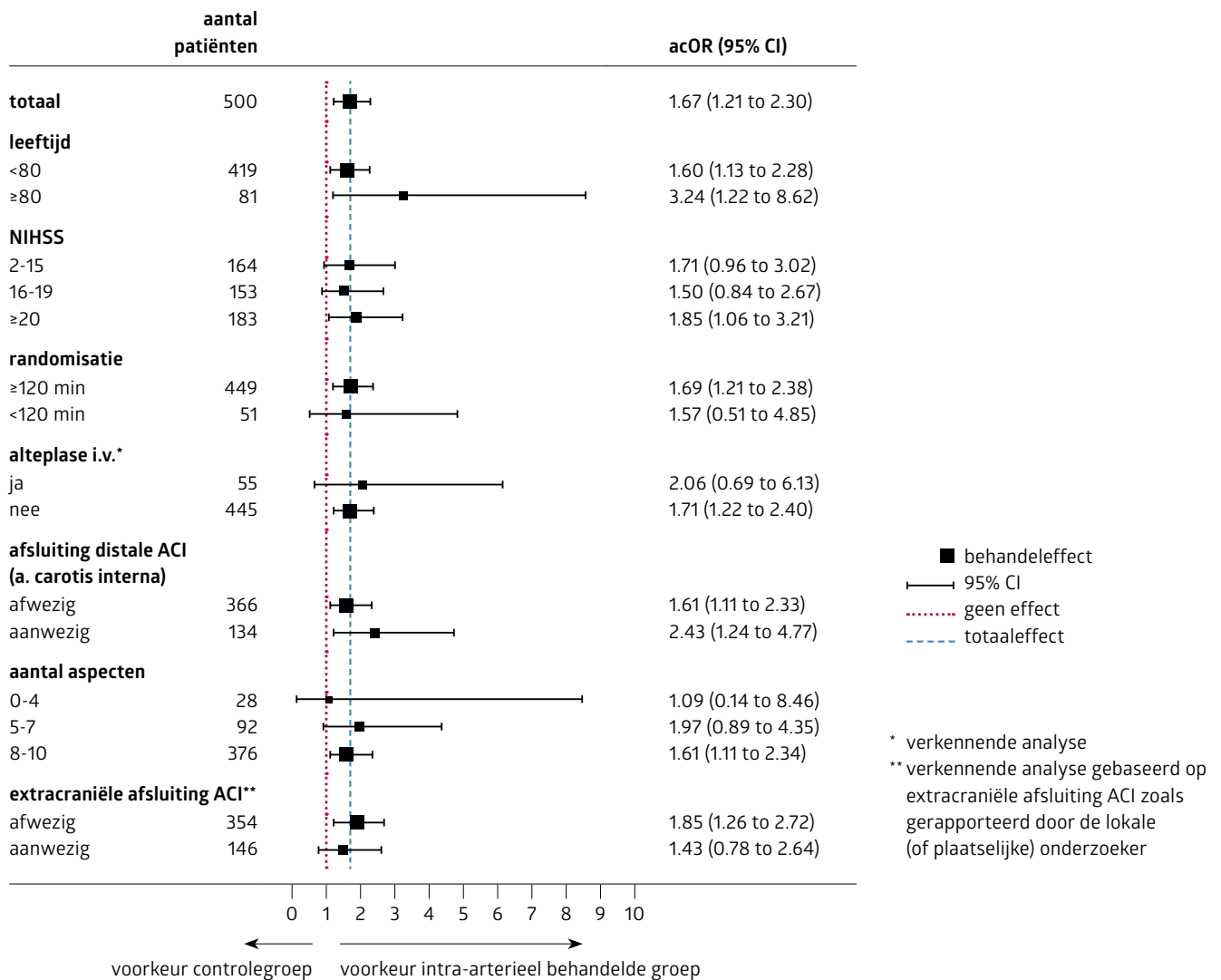
De 'adjusted common odds ratio' (acOR) bedraagt 1.67 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van 1,21 tot 2,30).

(Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score)-score van 0-4; Score loopt van 0-10; hoe lager de score, des te uitgebreider de ischemie op de CT-scan) vóór behandeling was onzeker met een breed betrouwbaarheidsinterval.

Concluderend laat de MR CLEAN Trial voor het eerst zien dat intra-arteriële behandeling van patiënten met een acuut herseninfarct, veroorzaakt door een proximale occlusie van een intracraniale arterie in de voorste circulatie, binnen zes uur na het ontstaan van de verschijnselen effectief en veilig is. Uit een nadere analyse bleek ook dat hoe sneller de patiënten worden behandeld, des te groter het behandel-effect. Elk uur later behandelen, verlaagt de (absolute) kans op een goede uitkomst met 6% per uur.<sup>7</sup> De MR CLEAN Trial is de eerste positieve interventietrial voor het acuut herseninfarct sinds de eerste positieve intraveneuze trombolysietrial in 1995. De MR CLEAN Trial kan dan ook beschouwd worden als een mijlpaal in de behandeling van het acuut herseninfarct.

## Na de MR CLEAN Trial

Ten tijde van de presentatie van de positieve MR CLEAN Trial werden verschillende andere trials van intra-arteriële behandeling van het acuut herseninfarct 'on hold' gezet. Na interimanalyse bleken ook deze trials positief. Inmiddels zijn er enkele gepubliceerd (ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT Trial). Aangezien deze trials het positieve effect van de MR CLEAN Trial hebben bevestigd, kan de intra-arteriële behandeling met mechanische trombectomie nu beschouwd worden als standaardbehandeling voor patiënten met een acuut herseninfarct.



**Figuur 4** Subgroepanalyse in de van tevoren gedefinieerde subgroepen, uitgedrukt in de acOR (95% BI). (afbeelding naar origineel uit referentie 1)

## Implicaties voor de dagelijkse praktijk

Hoe nu verder? De implementatie van de intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct heeft een aantal implicaties voor de dagelijkse praktijk. In elke regio in Nederland moet een neuro-interventiecentrum aanwezig zijn, waar de patiënten met een acuut herseninfarct intra-arterieel behandeld kunnen worden, 24 uur per dag en 7 dagen per week (24/7). Door de MR CLEAN Trial hebben de meeste regio's in Nederland al een neuro-interventiecentrum met regionale afspraken tussen ambulancediensten, huisartsen en ziekenhuizen over het verwijzen en behandelen van de patiënten met een acuut herseninfarct. Net als voor intraveneuze trombolysie, geldt voor de intra-arteriële behandeling dat hoe eerder de patiënt

wordt behandeld, des te groter de winst is ('time is brain'). Intraveneuze trombolysie wordt in de meeste ziekenhuizen in Nederland uitgevoerd. Deze behandeling moet zo snel mogelijk plaatsvinden. Belangrijk is dus dat een patiënt met een acuut herseninfarct zo snel mogelijk vervoerd wordt naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis om behandeld te kunnen worden met intraveneuze trombolysie. Iedere patiënt die in aanmerking komt voor intra-arteriële behandeling dient vervolgens zo snel mogelijk vervoerd te worden naar een neuro-interventiecentrum. De belangrijkste voorwaarde voor intra-arteriële behandeling is het bestaan van een proximale occlusie van een intracraniële arterie. Een dergelijke occlusie kan worden aangetoond met CT-angiografie (CTA). Elk ziekenhuis dat patiënten met een acute beroerte opvangt, moet snel een CTA kunnen

uitvoeren en beoordelen. Als de proximale occlusie van de intracraniale arterie is aangetoond, moet de patiënt vervolgens zo snel mogelijk vervoerd worden naar het neuro-interventiecentrum voor intra-arteriële behandeling. Om zo min mogelijk tijd te verliezen, wordt aangeraden om het effect van intraveneuze trombolysen niet af te wachten. De intra-arteriële behandeling moet binnen zes uur na het ontstaan van de verschijnselen plaatsvinden. Waarschijnlijk zal door betere selectie van patiënten en met behulp van nieuwe radiologische technieken in de nabije toekomst bij een deel van de patiënten met een acuut herseninfarct de behandeling ook nog later dan zes uur na het ontstaan van de verschijnselen kunnen plaatsvinden.

Een belangrijk punt is dat in de MR CLEAN Trial, maar ook in de andere trials, alleen patiënten met een proximale occlusie van een intracraniale arterie in de voorste circulatie werden behandeld (distale a. carotis interna, a. cerebri media en a. cerebri anterior). Derhalve is het vooralsnog onduidelijk of de patiënten met een occlusie van een intracraniale arterie in de achterste circulatie (a. basilaris) baat hebben bij intra-arteriële behandeling. Patiënten met een a. basilaris-occlusie kunnen worden geïncorporeerd in de BASICS-trial die het effect onderzoekt van intra-arteriële behandeling bij patiënten met een occlusie in de a. basilaris. Ook deze trial wordt vanuit Nederland georganiseerd. De meeste neuro-interventiecentra in Nederland doen mee aan de BASICS-trial.

## Conclusie

De Nederlandse MR CLEAN Trial heeft voor het eerst laten zien dat intra-arteriële behandeling van patiënten met een acuut herseninfarct, veroorzaakt door een proximale occlusie van een intracraniale arterie in de voorste circulatie, binnen zes uur na het ontstaan van de verschijnselen effectief en veilig is. Na de MR CLEAN Trial bleken ook verschillende andere trials een positief effect te laten zien van intra-arteriële behandeling, wat betekent dat intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct beschouwd kan worden als standaardbehandeling. Dit heeft belangrijke implicaties voor de dagelijkse praktijk. Patiënten met een acuut herseninfarct moeten zo snel mogelijk een CT-scan en CTA ondergaan om een proximale occlusie van een intracraniale arterie aan te tonen. Vervolgens moeten zij, al dan niet na starten van intraveneuze trombolysen, zo snel mogelijk vervoerd worden naar een neuro-interventiecentrum voor intra-arteriële behandeling. Dit betekent dat in elk ziekenhuis dat patiënten met een acute beroerte opvangt, CTA moet kunnen worden uitgevoerd en beoordeeld.

## Dankwoord

Ik dank prof. Diederik Dippel, neuroloog en een van de hoofdonderzoekers van de MR CLEAN Trial, en dr. Geert Lycklama à Nijeholt, neuroradioloog, voor het doorlezen en commentariëren van een eerdere versie van het manuscript.

---

## Literatuur

1. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Eng J Med.* 2015;372:11-20.
2. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med.* 1995;333:1581-7.
3. Rozeman AD, Wermer MJH, Vos JA, et al. Evolution of intra-arterial therapy for acute ischemic stroke in the Netherlands: MR CLEAN pre-trial experience. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases.* In press.
4. Dippel DWJ, Boiten J, Vos JA, Majoie CB. Intra-arteriële behandeling van het herseninfarct. Nog geen bewijs, maar wel reden voor verder onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013;157:A6409.
5. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012;380:1231-40.
6. Saver JL, Jahan R, Levy EI, 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;380:1241-9.
7. Fransen PSS, Berkhemer OA, Lingsma H, et al. Time to reperfusion and treatment effect in the Multicentre Randomised Clinical trial for Endovascular treatment of Acute ischemic stroke in the Netherlands (MR CLEAN). *JAMA Neurology,* in press.

Financiële banden: de auteur heeft geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.