

# Intra-arteriële behandeling voor een herseninfarct: enig bewijs, maar vooral grote verwachtingen

S.M. Zinkstok, Y.B.W.E.M. Roos

**Intraveneuze trombolysie met intraveneus 'recombinant tissue plasminogen activator' (iv rt-PA) is de enige bewezen acute therapie voor het herseninfarct, maar kent duidelijke beperkingen. Ontwikkelingen vanuit de interventiecardiologie en -radiologie hebben bij-gedragen aan de intra-arteriële behandeling als nieuwe benadering voor het acute herseninfarct. Groepen die mogelijk baat kunnen hebben bij intra-arteriële behandeling, zijn patiënten die onvoldoende reageren op intraveneuze trombolysie en patiënten die uitgesloten zijn van intraveneuze trombolysie vanwege een te late presentatie of een verhoogd bloedingsrisico. Vanuit de klinische praktijk is de vraag of intra-arteriële trombolysie en/of mechanische trombectomie als aanvulling op standaard iv rt-PA-behandeling van toegevoegde waarde is voor de acute behandeling van het herseninfarct. De Nederlandse MR CLEAN-studie, die binnenkort gaat starten, is ontworpen om deze vraag te beantwoorden. Voldoende ervaring en sluitende logistieke afspraken zijn voorwaarden om de effectiviteit van intra-arteriële behandeling in de dagelijkse praktijk te onderzoeken.**

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2009;110:280-6)*

## Inleiding

Door het herseninfarct acuut te behandelen, streeft men naar een zo groot mogelijke kans op goed functioneel herstel na de beroerte. De enige momenteel geregistreerde therapie is trombolysie met intraveneus 'recombinant tissue plasminogen activator' (iv rt-PA).<sup>1</sup> Hierbij wordt geprobeerd snelle rekanalisatie van een geoccludeerde arterie te bereiken. Zowel wat betreft de toepassing in de dagelijkse praktijk als wat betreft het rendement kent deze behandeling forse beperkingen. In de eerste plaats kunnen patiënten met een verhoogd risico op bloedingscomplicaties niet intraveneus getrombolysieerd worden. Daarnaast sluit het krappe tijdsinterval van 4,5 uur waarbinnen de behandeling effectief is gebleken, een groot aantal patiënten uit die in aanmerking komen voor intraveneuze behandeling.<sup>2</sup> In een Nederlands onderzoek onder 11 centra werd gemiddeld slechts 7% van de klinische patiënten getrombolysieerd.<sup>3</sup> Een ander probleem van intraveneuze trombolysie is

de relatief lage effectiviteit met betrekking tot het bereiken van rekanalisatie. Gemiddeld is 50% van de intraveneus getrombolysieerde patiënten na 3 maanden onzelfstandig of overleden. Met name grote trombi, zoals die in het terminale deel van de arteria carotis interna (ICA) en in het proximale deel van arteria cerebri media (ACM) voorkomen, blijken resistent te zijn voor intraveneuze trombolysie, wat resulteert in een slechte uitkomst.<sup>4</sup> Daarnaast bestaat het gevaar van snelle reocclusie na initiële rekanalisatie: dit wordt met transcranieel dopplersonderzoek in 34% van de gevallen gezien.<sup>5</sup>

Op dit moment wordt in de 'Antiplatelet Therapy in combination with Recombinant t-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke' (ARTIS)-studie onderzocht of directe toevoeging van acetylsalicylzuur aan iv rt-PA de kans op een goede uitkomst vergroot door trombusafbraak te verbeteren en reocclusie te voorkomen. Tenslotte beïnvloeden complicaties als symptomatische intracranieële bloedingen de uitkomst in on-

**Auteurs:** mw. drs. S.M. Zinkstok en dhr. dr. Y.B.W.E.M. Roos, afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. Y.B.W.E.M. Roos, neuroloog, Academisch Medisch Centrum, afdeling Neurologie, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, tel: 020 566 38 42, e-mailadres: y.b.roos@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** acute behandeling, herseninfarct, intra-arteriële trombolysie, mechanische trombectomie.

*Ontvangen 25 februari 2009, geaccepteerd 4 mei 2009.*

**Tabel 1.** Overzicht van klinische studies naar intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct.

Studie	Jaar van verschijnen	Modaliteit	ONT (uur)	Rando- misatie	N	Partiële of complete rekanalisatie (TIMI graad 2 of 3)	Symptomatische intracraniale bloedingen <24 uur (%)	Mortaliteit na 3 maanden (%)	Score van 0-2 op de 'Modified Rankin scale' na 3 maanden (%)	Methodo- logische kwaliteit
PROACT <sup>6</sup>	1998	IA vs. placebo	6	ja	40	57,7 vs. 14,3	15,4 vs. 7,1	27 vs. 43	31 vs. 21	B
PROACT II <sup>7</sup>	1999	IA vs. placebo	6	ja	180	66 vs. 18	10 vs. 2	25 vs. 27	40 vs. 25*	A2
MELT <sup>8</sup>	2007	IA (+trombus- manipulatie) vs. placebo	6	ja	114	74 vs. ?	9 vs. 2	5,3 vs. 3,5	49 vs. 39	B
MERCY <sup>10</sup>	2005	mechanische embolectomie	8	nee	141	48	7,8*	43,5	27,7	C
Multi-MERCY <sup>11</sup>	2008	mechanische embolectomie	8	nee	164	57,3	9,8*	34	36	C
EMS <sup>14</sup>	1999	IV+IA vs. placebo + IA	3	ja	35	81,8 vs. 50	5,9 vs. 0	29,4 vs. 5,6	47,1 vs. 70,5	B
IMS I <sup>15</sup>	2004	IV+IA vs. placebo <sup>†</sup> vs. IV <sup>†</sup>	5	nee	80	56	6,3 vs. 1,0 vs. 6,6	16 vs. 24 vs. 21	43 vs. 28 vs. 39	B
IMS II <sup>16</sup>	2007	IV+IA (+ultra- sonore trillingen) vs. placebo <sup>†</sup> vs. IV <sup>†</sup>	5	nee	81	60	9,9 vs. 1,0 vs. 6,6	16 vs. 24 vs. 21	46 vs. 28 vs. 39	B

ONT='onset to needle time'; TIMI='thrombolysis in myocardial infarction'; IV=intraveneus; IA=intra-arterieel; \*='statistisch significant afwijkend'; #='symptomatische intracraniale bloedingen binnen 36 uur'; A2=gerandomiseerd, dubbelblind, vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en van voldoende omvang; B=vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2 (inclusief patiëntcontroleonderzoek en cohortonderzoek); C=niet-vergelijkend onderzoek; <sup>†</sup>=historische controles placebogroep NINDS-studie; <sup>‡</sup>=historische controles intraveneus 'recombinant tissue plasminogen activator'-groep NINDS-studie.

gunstige zin. Nieuwe behandelvormen zijn dus nodig om de opbrengst van de huidige therapie te verhogen.

### Nieuwe ontwikkelingen

Binnen de cardiologie is trombolysie als behandeling van eerste keus voor het acute myocardinfarct grotendeels verlaten. Primaire percutane coronaire interventies (coronaire angioplastiek en/of stentplaatsing) hebben nu de voorkeur op grond van bewezen grotere effectiviteit in combinatie met een lagere kans op bloedingscomplicaties ten opzichte van trombolysie. Deze cardiologische innovaties zijn niet zomaar van toepassing binnen de neurologie. De kans op het optreden van bloedingen is immers veel kleiner na rekanalisatie in myocardweefsel dan na rekanalisatie in ischemisch hersenweefsel. Wel heeft technologische vooruitgang de ontwikkeling van ultradunne

en flexibele katheters mogelijk gemaakt, die de cerebrale vaten veilig kunnen bereiken. In de afgelopen 20 jaar heeft dit geresulteerd in het verschijnen van talloze 'case reports' en 'case series' waarin intra-arteriële behandeling wordt beschreven als mogelijke behandeling voor het acute herseninfarct. Dit heeft geleid tot hooggespannen verwachtingen wat betreft de toepassing en de effectiviteit van deze behandelvorm. Echter, de variatie in gebruikte uitkomstschalen, patiëntenpopulaties, toegepaste behandelmethoden en trombuslokalisaties maakt het moeilijk, zo niet onmogelijk, deze studies met elkaar te vergelijken. Het aantal verrichte gerandomiseerde gecontroleerde studies ('randomized controlled trial'; RCT) op dit gebied is bovendien erg klein, waardoor het bewijsniveau tot op heden laag is. Het doel van dit artikel is om een overzicht te geven

van de belangrijkste studies naar intra-arteriële behandelingen voor het acute herseninfarct, overigens zonder hierbij een voorkeur uit te spreken voor een specifiek tromboliticum of instrument. Deze gegevens zijn samengevat in *Tabel 1* en vormen de basis voor aanwijzingen voor de huidige praktijk en voor toekomstig onderzoek.

### Studies naar intra-arteriële trombolyse

De eerste gerandomiseerde fase II-studie naar de veiligheid en het effect van intra-arteriële trombolyse voor het acute herseninfarct verscheen in 1998. In deze 'Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism' (PROACT)-studie werden 26 patiënten jonger dan 85 jaar met een occlusie van het M1- of M2-segment van de ACM binnen 6 uur behandeld met pro-urokinase in combinatie met heparinisatie. Deze groep patiënten werd vergeleken met een groep die alleen met heparine werd behandeld ( $n=14$ ).<sup>6</sup> De gevonden hogere rekanalisatiegraad, een acceptabel bloedingsrisico én een trend naar een betere klinische uitkomst in de behandelde groep resulteerden in een fase III-studie met dezelfde patiëntenpopulatie: de PROACT II-studie.<sup>7</sup> Deze studie includeerde 180 patiënten en toonde een positief resultaat op het primaire eindpunt van onafhankelijkheid na 90 dagen, namelijk 40% in pro-urokinasegroep in vergelijking met 25% in de placebogroep ( $p=0,04$ ). De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft pro-urokinase echter nooit geregistreerd voor het acute herseninfarct. Vooral vanwege de ingewikkelde logistiek en de daarmee gepaard gaande hoge kosten is een tweede en grotere RCT met pro-urokinase ter bevestiging nooit uitgevoerd. De meer recent verschenen Japanse 'Middle cerebral artery Embolism Local fibrinolytic intervention Trial' (MELT), waarin intra-arteriële toediening van urokinase gerandomiseerd werd vergeleken met een placebo, is voortijdig beëindigd vanwege de registratie van rt-PA voor intraveneuze behandeling van herseninfarcten binnen 3 uur.<sup>8</sup> Hierdoor heeft deze studie niet substantieel bij kunnen dragen aan duidelijkheid over het effect van intra-arteriële trombolyse, en wordt daarom nu alleen off-label uitgevoerd in vooraanstaande neuro-interventiecentra.<sup>9</sup>

### Studies naar mechanische trombectomie

Naast intra-arteriële trombolyse zijn er verscheidene andere (mechanische) rekanalisatietechnieken beschreven, zoals trombusmanipulatie, suctie, retractie,

ballonangioplastiek, lasertechnieken en geluidsgolven. Echter, effectiviteit van al deze technieken is nooit aangetoond in een RCT. De 2 grootste studies op dit gebied worden hieronder nader toegelicht.

Mechanische trombectomie is ongecontroleerd onderzocht in de 'Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke' (MERCID)-studie waarin 141 patiënten met een occlusie van de grote cerebrale vaten en een contra-indicatie voor intraveneus rt-PA binnen 8 uur met het 'MERCID retriever'-systeem behandeld werden.<sup>10</sup> Het rekanalisatiepercentage met deze interventie bedroeg gemiddeld 48%, terwijl patiënten met rekanalisatie viermaal vaker onafhankelijk waren na 3 maanden dan patiënten zonder rekanalisatie.

In de daaropvolgende Multi-MERCID-studie werden 116 patiënten zonder eerdere behandeling en 48 patiënten met persisterende arteriële occlusie na iv rt-PA geïncludeerd.<sup>11</sup> Het rekanalisatiepercentage was 57% en steeg tot 69% na aanvullende endovasculaire behandeling (intra-arterieel of mechanisch). Hierbij was er geen verschil tussen patiënten die voorafgaand met iv rt-PA behandeld waren en patiënten zonder eerdere behandeling. In totaal had 36% een gunstige uitkomst na 3 maanden. Ondanks het ontbreken van een controlegroep heeft het Center for Devices and Radiological Health van de FDA de gebruikte 'Modified Merci® Retriever' geregistreerd. Reden hiervoor is dat de goedkeuring van instrumenten plaatsvindt op basis van 'mechanische' eindpunten, zoals trombusverwijdering of reductie van een stenose. Voor geneesmiddelen echter, zoals pro-urokinase, vereist de FDA bewezen klinische effectiviteit.<sup>12</sup>

### Studies naar intraveneuze trombolyse gecombineerd met intra-arteriële behandeling

De complexe logistiek en technische handelingen van een intra-arteriële behandeling vereisen een lange voorbereidingstijd alvorens de behandeling gestart kan worden. Patiënten zullen, om de lokalisatie en het aspect van de occlusie vast te stellen, voorafgaand een screening met computertomografie (CTA) of conventionele angiografie moeten ondergaan. Indien nodig, bijvoorbeeld bij motorische onrust, zal de behandeling onder algehele anesthesie moeten plaatsvinden.

De factor tijd is cruciaal voor het succes van de behandeling, aangezien van intraveneuze trombolyse

bekend is dat de kans op herstel exponentieel afneemt met het verstrijken van de tijd na het ontstaan van de klachten.<sup>13</sup> In de PROACT II-studie werd gemiddeld 3 uur na binnenkomst van de patiënt met de behandeling gestart. De huidige ervaring en het relatieve gemak van toediening van intraveneuze trombolysen maken dat deze behandeling al binnen 30 tot 60 minuten na presentatie plaatsvindt. Vanuit deze optiek zou het ideaal zijn wanneer kort na het ontstaan van de klachten van het herseninfarct met intraveneuze trombolysen gestart wordt en – indien nodig – de patiënt overgeplaatst kan worden naar een neuro-interventiecentrum voor aanvullende intra-arteriële behandeling. De combinatie van intraveneuze en intra-arteriële (iv/ia) behandeling werd voor het eerst onderzocht in de fase I ‘Emergency Management of Stroke’ (EMS)-studie.<sup>14</sup> Hierin werden 17 patiënten met een gecombineerde rt-PA-iv/ia-behandeling vergeleken met 18 patiënten met een placebo/ia-behandeling. Hoewel deze pilotstudie in de gecombineerde groep hogere rekanalisatiepercentages liet zien, resulteerde dit niet in een betere uitkomst na 3 maanden.

De ‘Interventional Management of Stroke Trial I’ (IMS I) paste deze gecombineerde behandeling toe bij 80 patiënten binnen 5 uur na het ontstaan van de symptomen.<sup>15</sup> Patiënten werden initieel behandeld met 0,6 mg/kg rt-PA intraveneus, waarna in geval van een angiografisch bewezen trombus werd overgegaan op intra-arteriële trombolysen. Bij gebrek aan een controlegroep werden de resultaten vergeleken met de gegevens uit de ‘National Institute of Neurological Disorders and Stroke’ (NINDS)-studie.<sup>1</sup> Na 3 maanden hadden de patiënten met een iv/ia-behandeling geen significant betere uitkomst dan de patiënten uit de NINDS-studie, die alleen intraveneus met rt-PA behandeld waren. Wel was de uitkomst significant beter dan die van de placebogroep uit de NINDS-studie.

De vervolgstudie – de IMS II – includeerde 81 patiënten die eveneens binnen 5 uur een iv/ia-behandeling ondergingen.<sup>16</sup> Een verschil ten opzichte van IMS I was het gebruik van de EKOS-Micro-LysUS-microkatheter, waarbij laagenergetische, ultrasone trillingen het proces van trombolysen zouden kunnen bevorderen. De resultaten van de IMS II waren vergelijkbaar ten opzichte van de IMS I, behoudens een niet-significant verhoogd aantal symptomatische, intracraniale bloedingen van 9,9%. Concluderend hebben de IMS-studies geen aan-

wijzingen opgeleverd dat iv/ia-behandeling binnen 3 uur na het ontstaan van de klachten beter of veiliger zou zijn dan intraveneuze trombolysen alleen. Gezien het huidige therapeutische tijdsinterval van maximaal 4,5 uur voor intraveneuze trombolysen zou intra-arteriële behandeling wel een optie kunnen zijn in het tijdsinterval tussen de 4,5 en 6 uur.

## Waar staan we nu?

Op het gebied van intra-arteriële behandeling voor het acute herseninfarct bestaat dus slechts marginaal bewijs voor effectiviteit. Het hoogste niveau van bewijs vereist minstens 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde RCT’s van voldoende omvang. Alleen de PROACT II-studie voldoet momenteel aan de eisen van een degelijk uitgevoerde RCT.

Niet alleen de complexiteit en de kosten van de behandeling vormen een belangrijke beperking voor de uitvoering van studies op dit gebied, maar ook beeldvorming rondom deze behandeling blijkt een rol te spelen. Zo hebben de onderzoekers van de voortijdig gestaakte SYNTHESIS-studie, die iv/ia-behandeling binnen 6 uur vergeleek met iv rt-PA-behandeling binnen 3 uur, een aantal ‘mythes’ geïdentificeerd die de inclusie in deze studie hebben belemmerd. Voorbeelden hiervan zijn dat intra-arteriële behandeling een *bewezen* hogere rekanalisatiegraad heeft dan intraveneuze behandeling of dat selectie met diffusie/perfusie-MRI een vereiste is voor intra-arteriële behandeling. Deze aannames hebben volgens de onderzoekers geleid tot een dermate vertekend beeld van de status en de organisatie van de intra-arteriële behandeling, dat de bereidheid voor de organisatie en de participatie aan een studie op dit gebied klein is.<sup>17</sup>

Toch zijn RCT’s nodig om beslissingen te kunnen nemen over de toepassing van nieuwe therapieën. Op dit moment wordt in de IMS III de iv/ia-behandeling (eventueel aangevuld met mechanische trombectomie) vergeleken met iv-behandeling bij patiënten die minder dan 3 uur klachten hebben. Een andere lopende studie is de MR RESCUE (MR and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy)-studie, waarin patiënten worden geselecteerd met een diffusie/perfusie-MRI en vervolgens binnen 8 uur óf standaardbehandeling met mechanische trombectomie óf alleen standaardbehandeling ondergaan.

## Ruimte voor een nieuw onderzoek

Vanuit de klinische praktijk is de meest prangende

**Tabel 2.** Overzicht van mogelijke contra-indicaties voor intra-arteriële behandeling bij een herseninfarct.

**Absolute contra-indicaties**

1. intracranieële bloeding zichtbaar op CT-scan
2. overgevoeligheid voor heparine
3. aanwezigheid van massa-effect en 'midline shift' op CT-scan

**Relatieve contra-indicaties**

1. plasmacreatinineconcentratie >130  $\mu\text{mol/l}$
2. protrombintijd >40 s; trombocytopenie (<100x10<sup>9</sup>/l)
3. aanwijzingen voor intracranieel aneurysma, vaatmalformatie, abces, neoplasma of contusie
4. oncontroleerbare hypertensie (>185/110 mmHg) bij herhaalde metingen
5. niet-traumatische intracranieële bloeding in de voorgeschiedenis
6. ernstig schedeltrauma in de afgelopen 6 weken
7. epileptisch insult bij presentatie
8. bewezen bacteriële endocarditis
9. grote operatie in de afgelopen 14 dagen
10. gastro-intestinale, urologische of pulmonale bloeding in de afgelopen 14 dagen
11. systemische aandoening met ernstig beperkte levensverwachting

vraag op dit moment of intra-arteriële behandeling, ongeacht de modaliteit, van toegevoegde waarde is voor functioneel herstel ten opzichte van de huidige behandeling. Een hoofdelijke vergelijking tussen intraveneuze en intra-arteriële behandeling zou op ethische bezwaren stuiten, aangezien dan een deel van de patiënten een bewezen effectieve behandeling onthouden zou worden. Daarom is er behoefte aan een pragmatische studie waarin standaardbehandeling in combinatie met intra-arteriële trombolysen en/of mechanische trombectomie wordt vergeleken met standaardbehandeling alleen.

De MR CLEAN-studie is een Nederlandse multicenter RCT, die vanuit het Erasmus Medisch Centrum, het Academisch Medisch Centrum Amsterdam (AMC) en het academisch ziekenhuis Maastricht geïnitieerd zal worden om de effectiviteit van intra-arteriële behandeling te onderzoeken. Hoewel het studieprotocol momenteel nog in ontwikkeling is, kan klinisch aan de volgende patiëntencategorieën gedacht worden. Ten eerste is voor patiënten die onvoldoende reageren op intraveneuze trombolysen een 'rescue'-behandeling gewenst om alsnog rekanalisatie te bewerkstelligen. Het protocol 'endovasculaire behandeling', zoals dit nu in het AMC geïmplementeerd wordt, geeft in dit geval vanzelfsprekend de voorkeur aan primair mechanische trombectomie

vanwege de al toegediende rt-PA.

Daarnaast kunnen patiënten die zich presenteren in een tijdsinterval tussen de 4,5 en 6 uur mogelijk profijt hebben van intra-arteriële behandeling, waarbij de voorkeur primair uitgaat naar intra-arteriële trombolysen. Een derde groep omvat patiënten met een contra-indicatie voor intraveneuze behandeling vanwege een verhoogde kans op bloedingscomplicaties. In *Tabel 2* op pagina 284 wordt een overzicht gegeven van de contra-indicaties voor intra-arteriële behandeling, waaraan gedacht moet worden. Alleen een intracranieële bloeding geldt als absolute contra-indicatie voor een intra-arteriële behandeling vanwege het bloedingsrisico. Bij gebrek aan bewijslast zal de neuroloog in geval van relatieve contra-indicaties zo nodig in overleg met de betrokken specialismen een inschatting moeten maken van dit risico en besluiten of een patiënt in aanmerking komt voor intra-arteriële behandeling. De screening op aanwezigheid van een trombus gebeurt met CTA vanwege de snelle beschikbaarheid.

Een belangrijke voorwaarde om een interventiestudie te laten slagen, is het opbouwen van voldoende expertise met neurovasculaire interventies. De kwaliteit en de risico's van deze ingrepen zijn immers afhankelijk van de ervaring van de behandelaar. De MR CLEAN-studie zal daarom een voorbereidings-



## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Voor patiënten die binnen 4,5 uur na het ontstaan van het herseninfarct behandeld kunnen worden, is intraveneuze trombolysie met 'recombinant tissue plasminogen activator' (iv rt-PA) de standaardbehandeling, tenzij hier duidelijke contra-indicaties voor zijn.
- 2.** Bij patiënten met een contra-indicatie voor intraveneuze trombolysie of met onvoldoende herstel na iv rt-PA én een met CT-angiografie bewezen arteriële occlusie, kan behandeling met intra-arteriële trombolysie en/of mechanische trombectomie een mogelijkheid bieden voor beter herstel.
- 3.** Alertheid voor een eventuele (verwijzing voor) intra-arteriële behandeling bij behandelend neurologen is nodig om voldoende expertise te ontwikkelen op dit gebied. Zodra de interventiestudie MR CLEAN van start gaat, is het raadzaam om regionale verwijfsafspraken te maken met een interventiecentrum.

fase kennen waarin ervaren (buitenlandse) neuro-interventionisten aan de hand van 'teaching courses' het interventieteam zullen onderwijzen en trainen in de interventies. Vervolgens zullen interventiecentra de overstap moeten maken naar het daadwerkelijk uitvoeren van de interventies aan de hand van het studieprotocol om voldoende ervaring op te bouwen. In het AMC is ervoor gekozen dit interventieteam te laten bestaan uit 2 (vasculair) neurologen, 2 neuroradiologen, een consulent-cardioloog en een anesthesioloog, waarbij de neuroradioloog de interventie verricht. Alertheid bij behandeld neurologen voor (een verwijzing voor) eventuele intra-arteriële behandeling is nodig voor een minimaal aantal interventies om zo voldoende expertise te garanderen. Tegelijkertijd krijgt men op deze wijze inzicht in de logistieke knelpunten rondom deze behandelvorm. Een minimale logistieke voorwaarde is de 24-uurs beschikbaarheid van het neuro-interventieteam en al het ondersteunend personeel. Daarnaast is directe beschikbaarheid van apparatuur en ruimten vereist voor een snelle behandeling.

Een studie als MR CLEAN zal niet alleen een fundamentele bijdrage kunnen leveren aan het bewijs voor intra-arteriële behandeling, maar fungeert tegelijkertijd als mogelijkheid om de organisatie rondom deze behandeling in Nederland verder te ontwikkelen, zowel binnen neuro-interventiecentra als tussen deze centra en verwijzende ziekenhuizen. Daarvoor zijn sluitende regionale afspraken nodig om elke patiënt met een herseninfarct snelle toegang tot de geschikte acute behandeling te kunnen geven.

## Conclusie

De effectiviteit van intra-arteriële behandeling als acute therapie voor het herseninfarct is op dit moment nog onbewezen bij gebrek aan voldoende, deugdelijk uitgevoerde, gerandomiseerde gecontroleerde studies. Intraveneuze trombolysie binnen 4,5 uur na het ontstaan van de klachten is momenteel dus de standaardbehandeling voor patiënten met een acuut herseninfarct. De MR CLEAN-studie zal de effectiviteit van intra-arteriële behandeling ten opzichte van de huidige standaardbehandeling onderzoeken. Onderdeel van de studie is ondersteuning bij het opzetten van een sluitende logistiek binnen neuro-interventiecentra. Daarnaast zullen er regionale afspraken moeten worden gemaakt met doorverwijzende centra om de intra-arteriële behandeling binnen Nederland op grote schaal te kunnen implementeren.

## Referenties

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;333:1581-7.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
3. Scholte op Reimer WJ, Dippel DW, Franke CL, Van Oostenbrugge FJ, De Jong G, Hoeks S, et al. Quality of hospital and outpatient care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. *Stroke* 2006;37:1844-9.
4. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-5.

5. Alexandrov AV, Grotta AV. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002;59:862-7.
6. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke* 1998;29:4-11.
7. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999;282:2003-11.
8. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-9.
9. Saver JL. Intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: the message of melt. *Stroke* 2007;38:2627-8.
10. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-8.
11. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008;39:1205-12.
12. Furlan AJ, Fisher M. Devices, drugs, and the Food and Drug Administration: increasing implications for ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:398-9.
13. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, Von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
14. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999;30:2598-605.
15. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-11.
16. IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-35.
17. Ciccone A, Valvassori L, Gasparotti R, Scomazzoni F, Ballabio E, Sterzi R. Debunking 7 myths that hamper the realization of randomized controlled trials on intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2191-5.