

**DERLEME**

**REVIEW**

**ENDOVASKÜLER TEDAVİ ÖNCESİNDE TROMBOLİTİK TEDAVİ VERELİM Mİ, VERMEYELİM Mİ?**

**Zehra UYSAL KOCABAŞ<sup>1</sup>, Özlem AYKAÇ<sup>2</sup>, Bilgehan Atılğan ACAR<sup>3</sup>**

**<sup>1</sup>Bingöl Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, BİNGÖL**

**<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR**

**<sup>3</sup>Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SAKARYA**

**ÖZET**

Büyük damar oklüzyonunun neden olduğu akut iskemik inmede; pıhtının mekanik olarak çıkarıldığı endovasküler girişimler altın standart tedavilerdir. Önceki yıllarda yapılan çalışmaların sonuçlarına ve kılavuz bilgilerine göre günümüzdeki uygulama; eğer hastanın kontrendikasyonu yoksa zaman kaybına yol açmayacak şekilde endovasküler tedavi öncesinde IV rtPA başlanmasıdır. Ancak son yıllarda hastaların direkt anjiyografi ünitesine alınması yönünde eğilimler olup bu iki grubun karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar ağırlık kazanmaktadır. Son çalışmalar içerisinde hastaların direkt olarak endovasküler müdahaleye alınmasının; kombine tedaviden daha kötü olmayabileceğini gösteren sonuçlar da elde edilmiştir. Mevcut çalışmalar ışığında henüz her iki yaklaşım arasında kesin seçimler yapmak mümkün değildir. Bu nedenle her hastayı ayrı ayrı ele alıp hasta bazında en doğru seçimi yapmak daha mantıklı bir yaklaşım olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Akut iskemik inme, endovasküler tedavi, trombolitik tedavi.

**SHOULD WE GIVE OR NOT GIVE THROMBOLYTIC THERAPY BEFORE ENDOVASCULAR THERAPY?**

**ABSTRACT**

In acute ischemic stroke due to large vessel occlusion; endovascular interventions in which the clot is removed mechanically are gold standard treatments. According to the guidelines and the results of the studies carried out in previous years, current practice is; If the patient does not have contraindications, IV rtPA is initiated before endovascular treatment without loss of time. However, in recent years there is a tendency in the direction of taking patients directly into the angiography unit and randomized controlled studies comparing these two groups are gaining weight. For direct endovascular intervention of patients; results have also been obtained showing that it may not be worse than combined therapy in recent studies. In the light of current studies, it is not yet possible to make clear choices between both approaches. For this reason, it would be a more logical approach to consider each patient separately and to make the right choice on the basis of the patient.

**Key Words:** Acute ischemic stroke, endovascular therapy, thrombolytic therapy.

---

**Sorumlu Yazar:** Doç. Dr. Bilgehan Atılğan Acar. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya.

**Telefon:** 4445400

**E-posta:** bilgehanacar@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 03.04.2021

**Kabul Tarihi:** 13.04.2021

**Tüm yazarlar ORCID ID:** Zehra Uysal Kocabaş 0000-0002-1838-9988, Özlem Aykaç 0000-0003-4987-0050, Bilgehan Atılğan Acar 0000-0002-2695-2152.

**Bu makale şu şekilde atıf edilmektedir:** Uysal Kocabaş Z, Aykaç Ö, Acar BA. Endovasküler tedavi öncesinde trombolitik tedavi verelim mi, vermeyelim mi? Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2021; 27(1): 1-9. doi: [10.5505/tbdhd.2021.25348](https://doi.org/10.5505/tbdhd.2021.25348)

## GİRİŞ

İnme, tüm toplumlarda morbiditenin en sık, mortalitenin ise ikinci en sık nedenidir. Dünyada iskemik inme nedeniyle her yıl yaklaşık 2,8 milyon kişi hayatını kaybetmektedir. Bu nedenle günümüzde hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1). Son yıllarda iskemik inme tedavisinde uygulanan intravenöz/intraarteriyel trombolitik ajanlar ve endovasküler tedavi (EVT) gibi reperfüzyon tedavileri etkin ve güvenilir yöntemler olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (2). İlk 4.5 saat içinde başvuran akut iskemik inme hastalarında intravenöz rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörünün (IV rtPA) faydası kesin olarak kanıtlanmış olsa da büyük damar oklüzyonu (BDO) olan vakalarda kabul edilebilir reperfüzyon başarısı düşüktür (3). Örneğin; terminal internal karotis arter oklüzyonunda reperfüzyon oranı %6'dır (4).

Büyük damar oklüzyonlu akut iskemik inme hastaları için EVT ile birlikte IV rtPA kullanımının yararı ve ek risk sağlayıp sağlamadığına ilişkin belirsizlikler hala devam etmektedir.

Amacımız, güncel literatür verileri ışığında BDO'ya bağlı akut iskemik inme hastalarında EVT öncesi verilen IV rtPA'nın avantaj ve dezavantajlarını tartışmaktır.

## AKUT İSKEMİK İNME TEDAVİSİNİN YAKIN GEÇMİŞİ

### Trombolitik Tedavi İle İlgili Bildiklerimiz

Akut iskemik inme tedavisinde IV rtPA kullanılarak yapılan sistemik trombolitik tedavi uygulaması 1995 yılında NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) çalışmasının yayınlanmasından sonra altın standart bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (5). Ancak dar bir pencere içinde uygulanabilmesi, mortaliteyi azaltmakta etkisiz olması ve BDO'ya etkisinin düşük olması nedeniyle (%32-35) daha etkili bir tedavi gereksinimi olmuştur. EMS (Emergency Management of Stroke) çalışması 1999'da ve IMS II (Interventional Management of Stroke) çalışması 2007'de yayınlanmış ve IV rtPA ile başarılı klinik sonuçlar elde edilmiştir (6,7).

Endovasküler tedavi öncesinde IV rtPA'yı destekleyen birçok çalışma mevcuttur. HERMES kollaboratif grubu tarafından yürütülen ve 5 BDO indeks çalışmasının (MR CLEAN, ESCAPE,

REVASCAT, EXTEND IA, SWIFT PRIME) havuz verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, BDO'lu inme hastalarının sadece % 12.9'unda tPA'nın yararlı etkisi (mRS 0-1) gösterilmiştir (8). Büyük damar oklüzyonu olan 1561 hastayı içeren 13 çalışmanın bir metanalizinde ise tandem lezyonları olan hastaların % 7'sinde, tandem lezyonu olmayanların ise %17'sinde IV rtPA sonrasında ancak mekanik trombektomi öncesinde reperfüzyon gerçekleştiği bildirilmiştir (9). Üç yüz seksen bir hastanın dahil edildiği ASTER randomize çalışmasının post-hoc analizinde; 250 IV rtPA ile birlikte mekanik trombektomi yapılan hasta, 131 sadece mekanik trombektomi yapılan hasta ile karşılaştırılmış ve 90. gün sonuçları, reperfüzyon oranları, 24. saat NIHSS skorları ile semptomatik intraserebral kanama oranları arasında farklılık saptanmamıştır; bununla birlikte, IV rtPA alan grupta mortalite daha düşük saptanmıştır (10). Prospektif, gözlemsel 485 hastalık bir kohortta; 348 IV rtPA ve mekanik trombektomi alan hasta, 137 sadece mekanik trombektomi ile tedavi edilmiş hasta ile karşılaştırılmış ve kombine tedavi grubunda başarı % 35 iken mekanik trombektomi grubunda % 22 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada 3 ay içerisinde mortalite oranında düşüklük kombine tedavide %14, mekanik trombektomide %32 olarak gösterilmiş; başarılı reperfüzyon (Thrombolysis in Cerebral Infarction scale 2b-3) oranında kombine tedavinin üstünlüğü, hemorajik komplikasyonlar açısından ise gruplar arasında fark olmadığı bildirilmiştir (11).

Bütün bu verilerin aksine, endovasküler tedavi öncesi IV rtPA dezavantajlarını bildiren çalışmalar da mevcuttur. 2010 yılında Calgary inme programının bilgisayarlı tomografi anjiyogram veri tabanından yapılan değerlendirmede, IV rtPA ile büyük damar oklüzyonlarında rekanalizasyon oranları; distal internal karotis arter için %4.4, orta serebral arter M1 segmenti için %32.3, orta serebral arter M2 segmenti için %30.8 ve baziler arter için ise %4 olarak bildirilmiştir (12). Tek merkezli retrospektif bir çalışmada 64'ü ilk 4.5 saatlik pencere içinde olan 90 ardışık hasta yalnızca endovasküler tedavi alanlar (n = 52) ve IV rtPA ile birlikte endovasküler tedavi alanlar (n = 38) şeklinde karşılaştırılmış; demografik özelliklerde, inme şiddetinde, pıhtı dağılımında, kanama,

mortalite, hastanede kalış süresi veya klinik sonlanımda hiçbir fark saptanmamış ancak doğrudan maliyetler IV rtPA alanlarda önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (13).

### Endovasküler Tedavi İle İlgili Bildiklerimiz

Endovasküler tedavi; büyük damar oklüzyonunun neden olduğu akut iskemik inmede, pıhtının mekanik olarak (aspirasyon, geri çekilebilir stentler) doğrudan çıkarılması veya eritilmesi işlemidir.

Trombolitik tedavinin kısıtlılıklarından dolayı planlanan IMS-3 (The Interventional Management of Stroke), MR RESCUE (Mechanical Retrieval and REcanalization of Stroke Clots Using Embolectomy), SYNTHESIS Expansion randomize kontrollü çalışmaları, 2013 yılında yayınlanmış ve bu çalışmalarda EVT'nin trombolitik tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir (14-16). İki bin on dört yılında yayınlanan bir literatürde bu üç çalışmada EVT ile ilgili olumsuz sonuçların yetersiz görüntüleme yapılması, eski jenerasyon trombektomi cihazlarının kullanılması ve gecikmiş rekanalizasyon zamanları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (17).

Ancak 2014 ve 2015 yıllarında yayınlanan çalışmalar EVT açısından olumlu gelişmeleri de beraberinde getirmiştir. MRCLEAN (Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands) çalışması ve hemen arkasından yayınlanan ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke), EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-Arterial), REVASCAT (Endovascular Revascularization With Solitaire Device Versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke Within 8 Hours) ve SWIFT PRIME (Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment) çalışmaları ile birlikte proksimal arter oklüzyonu olan akut iskemik inme hastalarında EVT'nin etkin ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır ve altın standart tedavi yöntemi haline gelmiştir (18-22). Büyük damar oklüzyonuna bağlı akut iskemik inme hastalarında, AHA/ASA kılavuzunda (A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association) seçilmiş hastalarda EVT sınıf I, kanıt düzeyi A olarak önerilmektedir (2).

Bu randomize kontrollü çalışmalarda, ilk 6 saatte, ön sistem BDO'larında trombolitik tedavi ve EVT'nin kombine uygulanmasının; standart tek başına uygulanan trombolitik tedaviye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (18).

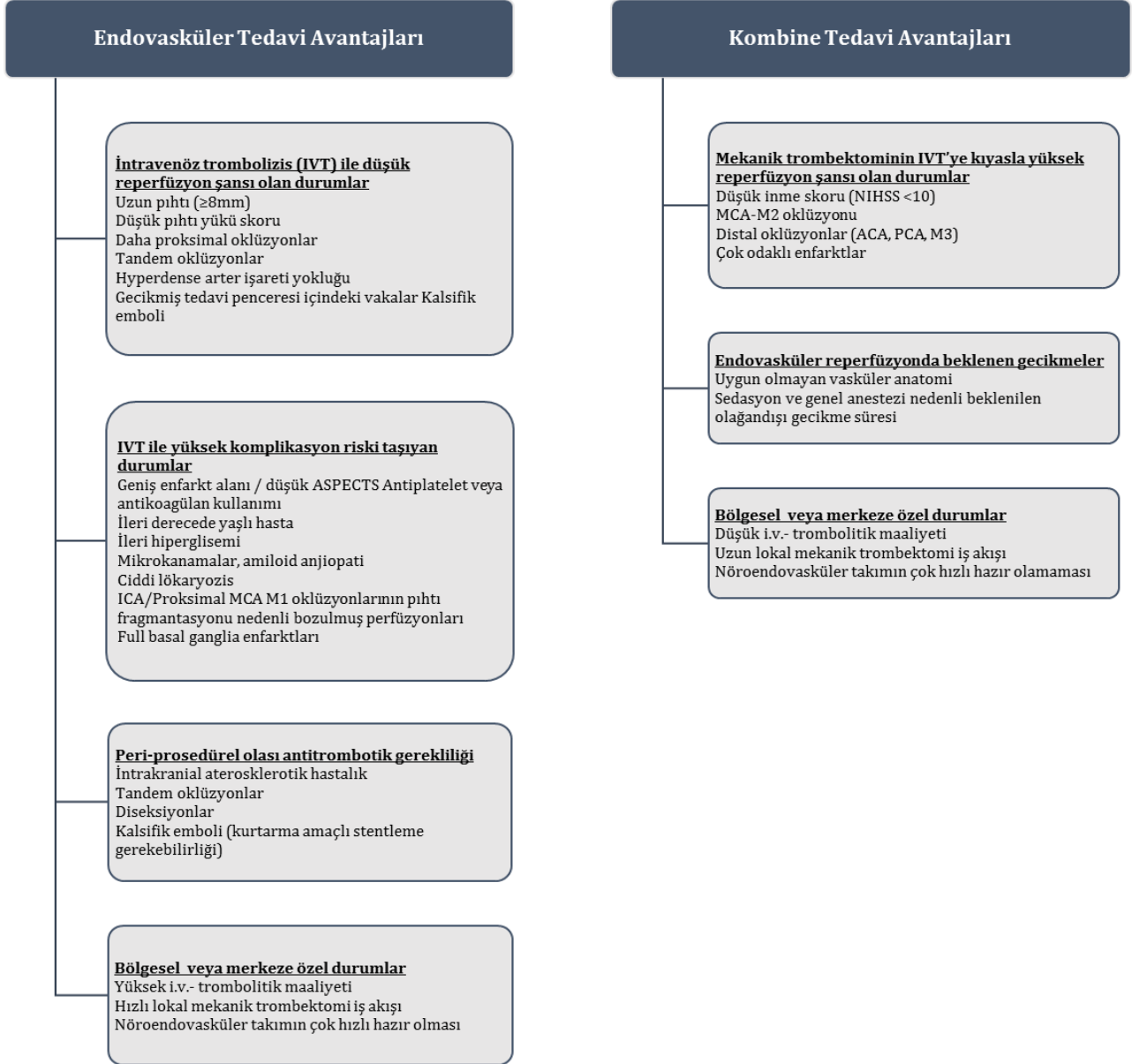
### Köprüleme Tedavisi İle İlgili Bildiklerimiz

Akut iskemik inme nedeniyle başvuran ve trombolitik tedavi için uygun olan hastalarda öncelikle trombolitik tedavinin başlanıp devamında hastanın EVT'ye alınmasına köprüleme tedavisi denilmektedir. Endovasküler girişim öncesinde IV rtPA uygulamasının; erken reperfüzyon, distal embolilerin parçalanması, mikrovasküler reperfüzyonun artması, mekanik cihazlarla ulaşılamayacak trombüslere etki etmesi gibi olumlu etkilerinin yanı sıra; kanama riskinde artma, endovasküler müdahaleye başlanmasında gecikme, trombüs parçalanması, distal emboli, kan beyin bariyerinin bozulması gibi olumsuz etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir (23-25). Köprüleme tedavisinin direkt EVT'ye göre avantajları ve dezavantajları Şekil'de özetlenmiştir.

Intravenöz trombolitik tedavinin tek başına veya EVT'nin 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 (26).

EXTEND-IA, SWIFT PRIME, THRACE ve THERAPY çalışmalarında çalışmaya dahil edilen hastaların %100'ünün IV rtPA aldığı görülürken; MR CLEAN çalışmasında EVT grubundaki hastaların %87'si, REVASCAT çalışmasında %68'i ve ESCAPE çalışmasında ise %73'ünün işlem öncesinde IV rtPA aldığı görülmektedir. Bu bağlamda günümüz akut iskemik inme tedavisi prensipleri gereği kontrendikasyonu olmayan her hastaya IV r-tPA uygulanmalı ve uygun hastalar EVT'ye yönlendirilmelidir. Güncel kılavuzlar da trombolitik tedavi için uygun hastalarda EVT öncesinde IV rtPA verilmesini önermektedir (2).

Endovasküler tedavinin etkinliğini arttırmak ve hastaların iyi sonlanımlarına etkisi olabilecek her aşamayı ayrı ayrı değerlendirmek için yapılan çalışmalar son yıllarda literatürde yerlerini almaya başlamıştır. SWIFT ve STAR çalışmaları; EVT'nin etkinliğini gösteren iki önemli prospektif çalışmadır. İki bin on yedi yılında bu 2 çalışmadaki yalnızca EVT uygulan hastalar ile IV rtPA sonrası



**Şekil.** Endovasküler tedavi ve kombine tedavinin avantajları (27).

EVT'ye alınan hastaların post-hoc analizi yapılmıştır (28). Bu analizde EVT uygulanan 291 hasta incelenmiştir (160 hasta kombine grupta, 131 hasta sadece EVT uygulanan grupta). İki grup arasında; semptom-kasık zamanı, işlem sayısı, başarılı rekanalizasyon, 90. gün fonksiyonel bağımsızlık, 90 gün içerisindeki mortalite, semptomatik kanama ve kollateral emboli arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak EVT öncesi IV rtPA uygulamanın klinik

olarak fayda sağlamadığı yönünde yorum yapılmıştır. Özellikle direkt EVT'ye alınan hastalar ile öncesinde IV rtPA verildikten sonra EVT'ye alınan hastaların karşılaştırmalı incelendiği çalışmaların artması ile ilk meta analiz 2017 yılında Phan ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (4). Bu meta analizde 12 çalışma, toplam 2615 hasta incelenmiş ve iki grup arasında fonksiyonel sonlanım, 90 gün içerisindeki mortalite, semptomatik intrakraniyal kanama ve

tüm diğer komplikasyonlar arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmasa da kombine tedavi alan grupta iyi klinik sonuçların lehine bir eğilim olduğu da belirtilmiştir. Beş çalışmanın incelendiği 2018 yılında yayınlanan diğer bir meta analizde ise toplam 457 hasta incelenmiş (204 hasta kombine grupta, 253 hasta sadece EVT uygulanan grupta), gruplar arasında mortalite ve semptomatik kanama arasında farklılık saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da başarılı rekanalizasyon ve 3. ay iyi klinik sonuçlarında ise kombine grupta daha olumlu yönde bir eğilim olduğu görülmüştür (29).

Günümüze kadar yapılan çalışmaların ve meta analizlerin çoğu gözlemsel olup, özellikle iki grup arasındaki farkı inceleyen az sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Çalışmaların çoğunda direkt endovasküler gruba dahil olan hastalar içerisinde IV rtPA'nın kontrendike olduğu (gecikmiş süre, yeni cerrahi, inme öncesi yüksek mRS skoru, kanama bozuklukları, komorbidite) hastalar olması sonuçları etkileyen önemli bir faktördür. Ancak, DIRECT-MT (Direct Intraarterial Thrombectomy in Order to Revascularize Acute Ischemic Stroke Patients with Large Vessel Occlusion Efficiently in Chinese Tertiary Hospitals: A Multicenter Randomized Clinical Trial) çalışmasında trombolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalar çalışmaya dahil edilmemiş ve toplam 656 hasta randomize edilerek, prospektif olarak incelenmiştir. Çalışmanın birincil sonuç noktası 90. gün mRS olarak belirlenmiş ve yapılan istatistiksel analizler sonucunda tek başına direkt EVT uygulanan grubun, kombine gruba göre daha kötü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Doksan gün içerisindeki mortalite; tek başına endovasküler girişim yapılan grupta %17,7 iken kombine tedavi uygulanan grupta %18,8 saptanmıştır. Trombektomi işlemi öncesinde yapılan ilk anjiyografik görüntüleme direkt endovasküler girişim grubunda %2,4 oranında başarılı reperfüzyonun sağlanmış olduğu görülürken bu oran öncesinde IV rtPA verildiği kombine grupta %7,2'ye kadar yükselmiştir. İşlem sonrası başarılı reperfüzyon oranları da yine kombine grupta daha yüksek saptanmıştır (%84,5 - %79,4). Doksan günlük izlem süresince gözlenen ciddi yan etkiler, semptomatik ve asemptomatik intraserebral kanama arasında ise iki grup arasında sonuçların benzer olduğu görülmüştür. DIRECT-MT

çalışmasında tek başına EVT'nin kombine tedavi ile fonksiyonel sonuçları açısından benzer sonuçları bildirilmiştir (30).

Vidale ve arkadaşları tarafından Mart 2020'de yayınlanan son meta analizde 35 çalışma (9117 hasta) değerlendirilmiştir (31). Çalışmaya dahil edilen iki grup arasında cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus ve gelişmiş NIHSS arasında fark olmadığı ancak kombine tedavi uygulanan grupta yaşın daha ileri olduğu (69.5 - 68.7, p:0.013), atriyal fibrilasyonun daha az eşlik ettiği (32-37.2, p<0.001) ve semptom-kasık zamanının daha kısa olduğu (234-273, p<0.001) görülmüştür. Birincil sonuç noktası olarak belirlenen 90. gündeki fonksiyonel bağımsızlıkta (90. gün mRS<3 olan hastalar); IV rtPA uygulaması sonrası endovasküler tedaviye alınan grubun, direkt EVT'ye alınan gruba göre daha üstün olduğu görülmüştür (OR 1.44, 95% CI 1.22-1.69, p<0.001, p heterojenite < 0.001). Başarılı rekanalizasyon oranlarında; sadece randomize kontrollü çalışmalar ve gözlemsel retrospektif çalışmalar incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark yokken; gözlemsel prospektif çalışmalar incelendiğinde kombine tedavi uygulanan grubun başarılı rekanalizasyon oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (OR 1.47; 95 %CI 1.16-1.87, p< 0.01). Doksan gün içerisindeki mortalite oranları direkt EVT grubunda daha yüksekken (OR 1.38; 95%CI 1.09-1.75), gruplar arasında semptomatik intrakraniyal kanama arasında fark saptanmamıştır. Sonuç olarak; meta analize dahil edilen randomize kontrollü çalışma sayısı az olsa da kombine tedavi uygulanan hasta grubunda daha düşük mortalite ve daha iyi klinik sonuçların saptanmıştır.

Ocak 2021'de yayınlanan SKIP çalışmasında; Japonya'da, 23 inme merkezinden toplam 204 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (32). Tüm hastalar ilk 4,5 saat içerisinde başvuran ve IV rtPA için uygun olan hastalardan seçilmiştir. Alteplaz tedavisi 0,6 mg/kg'dan verilmiştir. Direkt EVT'ye alınan ve kombine tedavi uygulanan hasta grupları 3. ay mRS 0-2 oranları açısından karşılaştırıldığında, sonuçlar istatistiksel olarak benzer saptanmıştır (sırasıyla %59,4, %57,3). İki grup arasında başarılı rekanalizasyon oranları ve 90 gün içerisindeki mortalite oranlarında da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Otuz altı saat içerisinde gelişen herhangi bir intrakraniyal kanama, kombine tedavi alan grupta daha fazla saptanmasına rağmen (%50 - %33,7, p:0.02); semptomatik intrakraniyal kanama oranları

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (%7 - %5.9, p: 0.78).

Yayınlanan diğer randomize kontrollü çalışma ise DEVT çalışmasıdır (33). Bu çalışma da SKIP çalışmasında olduğu gibi direkt EVT'nin etkisinin kombine tedaviyle benzer olduğunu savunan bir hipotez üzerine planlanmıştır. Çalışmaya Çin'deki 33 inme merkezinden, hem IV rtPA (0,9 mg/kg dozdan) hem de EVT'ye uygun, toplam 234 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmaya 970 hasta dahil edilmesi planlanırken ilk ara analizde etkinlik gösterildiği için çalışma erken sonlandırılmıştır. Doksan günlük takip sonrasında direkt EVT'ye alınan hasta grubunda fonksiyonel bağımsızlık %54,3 oranında gözlenirken bu oran IV rtPA sonrası endovasküler müdahaleyle alınan grupta %46,6 saptanmıştır (noninferiorite için p: 0.03). İki grup arasında 48 saat içerisinde görülen semptomatik intrakraniyal kanama (%6.1 - %6.8) ve 90 gün içerisinde mortalite (%17.2 - %17.8) oranları arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Henüz çok kısa bir süre önce, 2021 mart ayında online olarak gerçekleştirilen Uluslararası İnme Konferansı'nda (International Stroke Conference) iki büyük çalışmanın daha sonuçları açıklanmıştır. Bunlardan ilki SHRINE (The Systemic Thrombolytic Randomization in Endovascular Stroke Therapy) analizidir (34-35). Asya popülasyonunda gerçekleştirilen SKIP (Japonya) ve DEVT (Çin) çalışma hastalarının verileri ile havuz analizi yapılmış ve IVT'ye uygun akut anterior dolaşım inmeli hastalarda direkt EVT'nin, kombine tedaviye noninferioritesi araştırılmıştır. Alteplaz tedavi dozları haricinde (SKIP: 0.6 mg/kg, DEVT: 0.9 mg/kg) dizaynları birbirine çok yakın olan bu çalışmaların havuz analizinde; birincil sonlanım 0.85'lik noninferiorite sınırı ile 90. günde fonksiyonel bağımsızlığı (mRS 0-2). Direkt EVT yapılan 217 hastalık grupta bu oran %56.7, 221 hastadan oluşan kombine tedavi grubunda %51.6 saptanmış olup noninferiorite gösterilememiştir (OR 1.23 0.84-1.79) (p=0.29).

Sonuçları merakla beklenen ikinci çalışma ise MR CLEAN NO IV idi (36-37). Benzer bir çalışma olan DIRECT-MT'den farklı olarak Asya değil Avrupa'daki merkezlerde (Hollanda, Belçika ve Fransa) yürütülmüş ve de birincil sonlanım noktası direkt EVT'nin kombine tedaviye noninferioritesi değil, süperioritesi olarak belirlenmiştir. Batı popülasyonundan hem intravenöz trombolitik (IVT) hem EVT için uygun olan 540 hastanın katıldığı bu çalışmada, direkt

EVT'nin üstünlüğü primer sonlanım olan 90. gün mRS shift analizlerinde gösterilememiştir (OR, 0.88 95 %CI 0.65-1.19). İlginç olarak güvenlik sonuçlarında herhangi bir hemorajik sonlanım açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmemiştir ki bu sonuç, kanamanın direkt tPA nedeni ile değil, rekanalizasyona bağlı olabileceği çıkarımını akla getirmektedir.

Daha önceki yıllarda yapılan çalışmaların çoğu kılavuz önerilerinin de ışığında, eğer kontrendikasyon yoksa IV rtPA sonrasında EVT'ye alınan hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmaların bir kısmında IV rtPA verilmeden direkt endovasküler müdahaleyle alınan hasta grubunu; komorbidite, yeni cerrahi, kanama bozukluğu, zamanda gecikme gibi nedenlerle trombolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalar oluşturmaktadır ve bu da iki grup arasındaki sonuçları etkilemektedir. Ancak DIRECT-MT, DEVT, SKIP ve MR CLEAN NO IV çalışmaları büyük damar oklüzyonuna bağlı gelişen akut iskemik inme tedavisinde EVT'ye uygun hastalarda öncesinde IV rtPA uygulanmasına farklı bir bakış açısı getirmişlerdir. Bu 4 çalışma Tablo'da özetlenmiştir. Hastaların direkt anjiyografi ünitesine alınmasının, kombine tedavi sonuçlarıyla benzer olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların IV rtPA verilmeden direkt EVT'ye alınabileceği lehine öneriler güç kazansa da bu önerileri keskin hatlarla ayırmak pek mümkün değildir. Her hastayı bireysel ele almak ve zarar oranına göre karar vermek en doğru yaklaşım olacaktır. Hastanın anjiyografi ünitesine alınmasının gecikeceği durumlarda veya girişim yapılamayan bir merkezden ileri inme merkezine yönlendirilecek hastada IV rtPA'nin başlanarak hazırlıklara devam edilmesi uygun olabilir. Tam tersi hiç vakit kaybetmeden anjiyografi ünitesine alınabilecek bir orta serebral arter M1 oklüzyonunda, IV rtPA başlayana kadar zaman kaybedilmeden hastanın direkt anjiyografi ünitesine alınabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmaların Japonya ve Çin'de yapılmış olması yani intrakraniyal aterosklerozun daha sık görüldüğü Asya popülasyonunda yapılmış olması sonuçların batı popülasyonuna genellenmesinde endişelere yol açmaktadır. Bu nedenle batı popülasyonunu da kapsayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmalarda IV rtPA ajanı olarak alteplaz kullanılmıştır ve alteplazın uygulama prosedürü olarak 1 saatlik bir süre gerekmektedir. EXTEND-IA TNK çalışmasında endovasküler

**Tablo.** Randomize klinik çalışmaların özeti.

| Çalışma                | Primer sonlanım hedefi  | Özellik   | MT (n)     | İVT + MT (n) | Primer sonlanım sonuç   |
|------------------------|---|---|------------|--------------|---|
| SKIP (32)              | • İnme sonrası 90. gün olumlu fonksiyonel bağımsızlık [mRS (0-2)]<br>• Noninferiorite hedef Odds oranı: 0.74  | • Japonya<br>• Çok merkezli (23 merkez)<br>• (1 Ocak 2017 – 31 Temmuz 2019)<br>• 18-85 yaş<br>• İKA veya OSA-M1 BDO (BT-A,MR-A)<br>• İVT: (0.6 mg/kg) alteplase   | 101        | 103          | • Odds: 1.09<br>• Noninferiorite için p=0.18  |
|                        | Primer sonlanım sonuç (90. gün mRS 0-2)   |   | 59 (%57.3) | 60 (%59.4)   |   |
| DEVT (33)              | • İnme sonrası 90. gün olumlu fonksiyonel bağımsızlık [mRS (0-2)]<br>• Noninferiorite hedef Odds oranı: - %10 | • Çin<br>• Çok merkezli (33 merkez)<br>• (20 Mayıs 2018 – 02 Mayıs 2020)<br>• ≥18 yaş<br>• Proksimal anterior sirkülasyon BDO, ilk 4.5 saat içinde ve İVT için uygun olan hastalar  | 116        | 118          | • Odds: 1.36<br>• Odds (düzeltilmiş <sup>a</sup> ): 1.48<br>• Noninferiorite için p=0.003 |
|                        | Primer sonlanım sonuç (90. gün mRS 0-2)   |   | 63 (%54.3) | 55 (%46.6)   |   |
| DIRECT-MT (30)         | • İnme sonrası 90. gün mRS<br>• Noninferiorite hedef Odds oranı: 0.8  | • Çin<br>• Çok merkezli (41 merkez)<br>• (18 Mart 2018 – 19 Ekim 2019)<br>• ≥18 yaş<br>• İKA ve/ veya OSA-M1/M2 proksimal BDO (BT-A), ilk 4.5 saatte başvurusu olup IV-tPA için uygun olan hastalar<br>• NIHSS ≥2<br>• İVT: (0.9 mg/kg) alteplase | 326        | 328          | • Ortak Odds oranı: 1.07 (0,81–1.40)<br>• Noninferiorite için p=0.04                      |
|                        | Primer sonlanım sonuç (90. gün mRS) Median (IQR)  |   | 3 (2-5)    | 3 (2-5)      |   |
| MR CLEAN NO IV (36-37) | • İnme sonrası 90. gün mRS  | • Hollanda, Belçika ve Fransa<br>• Çok merkezli (20 merkez)<br>• ≥18 yaş<br>• İKA ve/ veya OSA-M1/M2 proksimal BDO (BT-A), ilk 4.5 saatte başvurusu olup IV-tPA için uygun olan hastalar<br>• NIHSS ≥2<br>• İVT: (0.9 mg/kg) alteplase            |            | 540          | • Odds: 0.88<br>• ( 95 %CI 0.65-1.19)<br>• Superiorite gösterilememiştir                  |
|                        | Primer sonlanım sonuç (90. gün mRS)   |   |            |              |   |

<sup>a</sup>Yaş, Başvuru NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), Oklüzyon tarafı, Başlangıç-Randomizasyon süresi değerlerine göre düzeltilmiş. Kısaltmalar; MT: Mekanik trombektomi, İVT: İntravenöz trombolizis, İKA: Internal Karotis Arter OSA: Orta Serebral Arter BDO: Büyük Damar Oklüzyonu, mRS: modifiye Rankin Skoru, SKIP: The Randomized Study of EVT With Versus Without Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Stroke With ICA and M1 Occlusion, DEVT: Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients With Acute Ischemic Stroke The DEVT Randomized Clinical Trial, DIRECT-MT: Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke, MR CLEAN NOT IV: Intravenous Thrombolysis Followed by Endovascular Thrombectomy versus Direct Endovascular Thrombectomy.

girişim öncesi alteplaz ve tenekteplaz verilerek hastalar karşılaştırılmış ve tenekteplaz verilen grupta reperfüzyon oranları 2 kat yüksek saptanmıştır (%22 - %10 , p:0.002). Hem etkinliği hem de kısa sürede uygulanması nedeniyle tenekteplaz kullanımının artması ile birlikte muhtemelen çalışmalar ve kılavuz önerileri de tekrar şekillenecek ve belki de kombine tedavi önerileri ağırlık kazanacaktır (ClinicalTrials.gov (#NCT02937194)) (38).

Yürütülmekte olan randomize kontrollü çalışmaların (SWIFT DIRECT “NCT03192332”, DIRECT-SAFE “NCT034949201”) sonuçları klinik

yaklaşımı yönlendirme de daha belirleyici olacaktır.

## SONUÇ

Akut iskemik inme tedavisinde amaç hızlı bir şekilde ve tam olarak tıkalı damarı açmaktır. Çünkü başarılı rekanalizasyon klinik sonlanımı direkt olarak etkiler. Tüm literatür verileri incelendiğinde önceki yıllarda yapılan çalışmaların çoğu ve kılavuzlar EVT öncesinde uygun hastalarda trombolitik tedavi başlanmasının sonuçlara daha olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir.

Ancak, son çalışmalarda hastaların direkt EVT'ye alınmasının çok da yanlış bir uygulama olmadığı ve sonuçlarda önemli farklılıklara yol açmadığı gündeme gelmektedir. Ancak kesin önerilerde bulunmak için henüz veriler yeterli değildir. Karar verirken güncel çalışmalar ışığında her hastayı bireysel ele alıp, şartların uygunluğuna göre karar vermenin en doğru yaklaşım olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(4): e29-e322.
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50(12): e344-e418.
3. Mazighi M, Serfaty J-M, Labreuche J, et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *The Lancet Neurology* 2009; 8(9): 802-809.
4. Phan K, Dmytriv AA, Maingard J, et al. Endovascular thrombectomy alone versus combined with intravenous thrombolysis. *World neurosurgery* 2017; 108: 850-858. e2.
5. Disorders NIoN, Group Sr-PSS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 1995; 333(24): 1581-1588.
6. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, 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(12): 2598-2605.
7. Investigators IIT. The interventional management of stroke (IMS) II study. *Stroke* 2007; 38(7): 2127-2135.
8. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet North Am Ed* 2016; 387(10029): 1723-1731.
9. Tsvigoulis GAH, Schellinger PD, Kohrmann M, et al. Successful reperfusion with intravenous thrombolysis preceding mechanical thrombectomy in large-vessel occlusions. *Stroke* 2018; 49(1): 232-235.
10. Gariel F, Lapergue B, Bourcier R, et al. Mechanical thrombectomy outcomes with or without intravenous thrombolysis. *Stroke* 2018; 49(10): 2383-2390.
11. Ferrigno M, Bricout N, Leys D, et al. Intravenous recombinant Tissue-Type plasminogen activator. *Stroke* 2018; 49(6): 1377-1385.
12. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41(10): 2254-2258.
13. Rai AT, Boo S, Buseman C, et al. Intravenous thrombolysis before endovascular therapy for large vessel strokes can lead to significantly higher hospital costs without improving outcomes. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(1): 17-21.
14. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(10): 893-903.
15. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(10): 914-923.
16. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904-913.
17. Qureshi AI, Abd-Allah F, Aleu A, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients: implications and interpretation of IMS III, MR RESCUE, and SYNTHESIS EXPANSION trials: a report from the Working Group of International Congress of Interventional Neurology. *Journal of vascular and interventional neurology* 2014; 7(1): 56.
18. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.
19. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(11): 1019-1030.
20. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(11): 1009-1018.
21. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(24): 2296-2306.
22. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(24): 2285-2295.
23. Desilles J-P, Loyau S, Syvannarath V, et al. Alteplase reduces downstream microvascular thrombosis and improves the benefit of large artery recanalization in stroke. *Stroke* 2015; 46(11): 3241-3248.
24. Fischer U, Kaesmacher J, Mendes Pereira V, et al. Direct mechanical thrombectomy versus combined intravenous and mechanical thrombectomy in large-artery anterior circulation stroke: a topical review. *Stroke* 2017; 48(10): 2912-2918.
25. Flint AC, Avins AL, Eaton A, et al. Risk of distal embolization from tPA (tissue-type plasminogen activator) administration prior to endovascular stroke treatment. *Stroke* 2020; 51(9): 2697-2704.
26. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2014; 13(6): 567-574.
27. Nogueira RG, Tsvigoulis G. Large vessel occlusion strokes after the DIRECT-MT and SKIP trials: is the alteplase syringe half empty or half full? *Stroke* 2020; 51(10): 3182-3186.
28. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater L-A, et al. Combined intravenous thrombolysis and thrombectomy vs



- thrombectomy alone for acute ischemic stroke: a pooled analysis of the SWIFT and STAR studies. JAMA neurology 2017; 74(3): 268-274.
29. Kim CH, Jeon JP, Kim S-E, et al. Endovascular treatment with intravenous thrombolysis versus endovascular treatment alone for acute anterior circulation stroke: a meta-analysis of observational studies. Journal of Korean Neurosurgical Society 2018; 61(4): 467.
  30. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. New England Journal of Medicine 2020; 382(21): 1981-1993.
  31. Vidale S, Romoli M, Consoli D, et al. Bridging versus direct mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a subgroup pooled meta-analysis for time of intervention, eligibility, and study design. Cerebrovascular Diseases 2020; 49(2): 223-232.
  32. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: the SKIP randomized clinical trial. JAMA 2021; 325(3): 244-253.
  33. Zi W, Qiu Z, Li F, et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT randomized clinical trial. JAMA 2021; 325(3): 234-243.
  34. <https://eventpilotadmin.com/web/page.php?page=IntHtm&l&project=ISC21&id=135>
  35. [https://www.medscape.com/viewarticle/947987#vp\\_2](https://www.medscape.com/viewarticle/947987#vp_2)
  36. <https://eventpilotadmin.com/web/page.php?page=IntHtm&l&project=ISC21&id=398>
  37. <https://www.medscape.com/viewarticle/947774?src=soc&tw=210323&mscpedt=news&mdscp=endovascular&treatment&faf=1>
  38. Campbell BC, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. New England Journal of Medicine 2018; 378(17): 1573-1582.

#### Etik Bilgiler

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma bir Derleme yazısı olduğu için Etik Kurul onayına gerek yoktur.

**Onam:** Bu çalışma bir Derleme yazısı olduğu için onam alınmasına gerek yoktur.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

**Yazar Katkı Oranları:** Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: ZUK, ÖA, BAA. Konsept: ZUK, ÖA, BAA. Tasarım: ZUK, ÖA, BAA. Veri Toplama veya İşleme: ZUK, ÖA, BAA. Analiz veya Yorum: ZUK, ÖA, BAA. Literatür Taraması: ZUK, ÖA, BAA. Yazma: ZUK, ÖA, BAA.

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.