

# AZ INTRAKRANIÁLIS SZŰKÜLETEK NEUROINTERVENCIÓS KEZELÉSE

Blényesi Eszter, Nagy Csaba, Marton Annamária, Nagy  
Ferenc, Vajda Zsolt

Somogy Megyei Kaposi Mór Oktatókórház  
Neurovaszkuláris és Intervenciós Egység  
Neurológiai Osztály  
Baka József Diagnosztikai Központ



# INTRACRANIAL ATHEROSCLEROTIC DISEASE (ICAD)

- az agyi ischémiás stroke-ok legalább 5-8%-a intrakraniális szűkültre vezethető vissza
- jelentősek a különbségek az etnikai csoportok között
- Mo.: kb. 25.000-27.000 új ischémiás stroke beteg / év >>

kb.1350- 2160 tünetképző intrakraniális szűkület évente

- A rekurrens stroke-ok aránya jóval magasabb a többi stroke altípushoz képest

# ICAD OKOZTA STROKE PATHOMECHANIZMUSA

- Artery-to-artery embolizáció
- In-situ trombózis okklúzió
- Hipoperfúzió
- Perforátorok – lakunáris infarktusok
- Agyi képalkotó segít következtetni a patomechanizmusra

# ICAD TERÁPIÁS MEGKÖZELÍTÉSEK

## Gyógyszeres kezelés:

**I. WASID:** antikoagulálás vs. thrombocita-aggregáció gátlás

- > az aspirin biztonságosabb és hatásosabb, mint a warfarin
- > az aspirint szedő betegek 18%-a kapott stroke-ot 1 év után

Chimowitz MI et al., 2005

**II. MATCH:** aspirin + clopidogrel vs. clopidogrel monoterápia

- > a kettős TAG nem biztosít nagyobb védelmet, de növeli a vérzésveszélyt

Diener HC et al., 2004

**III. CLAIR:** aspirin + clopidogrel vs. aspirin monoterápia

- > csökkent mikroembolizáció TCD-vel igazolva kettős TAG mellett

Wong KSL et al., 2010

**IV. SAMMPRIS (2011):** aspirin + clopidogrel + lipidcsökkentés + kardiovaszkuláris rizikó csökkentése (RR, DM, dohányzás, BMI) + életmód coaching

- > az ICAD szűkületek agresszív gyógyszeres kezelése hatékonyabb, mint a stent-PTA

Chimowitz MI et al., 2011

# Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial

Colin P Derdeyn\*, Marc I Chimowitz\*, Michael J Lynn, David Fiorella, Tanya N Turan, L Scott Janis, Jean Montgomery, Azhar Nizam, Bethany F Lane, Helmi L Lutsep, Stanley L Barnwell, Michael F Waters, Brian L Hoh, J Maurice Hourihane, Elad I Levy, Andrei V Alexandrov, Mark R Harrigan, David Chiu, Richard P Klucznik, Joni M Clark, Cameron G McDougall, Mark D Johnson, G Lee Pride Jr, John R Lynch, Osama O Zaidat, Zoran Rumboldt, Harry J Cloft, for the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators†

## Summary

**Background** Early results of the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis trial showed that, by 30 days, 33 (14·7%) of 224 patients in the stenting group and 13 (5·8%) of 227 patients in the medical group had died or had a stroke (percentages are product limit estimates), but provided insufficient data to establish whether stenting offered any longer-term benefit. Here we report the long-term outcome of patients in this trial.

**Methods** We randomly assigned (1:1, stratified by centre with randomly permuted block sizes) 451 patients with recent transient ischaemic attack or stroke related to 70–99% stenosis of a major intracranial artery to aggressive medical management (antiplatelet therapy, intensive management of vascular risk factors, and a lifestyle-modification programme) or aggressive medical management plus stenting with the Wingspan stent. The primary endpoint was any of the following: stroke or death within 30 days after enrolment, ischaemic stroke in the territory of the qualifying artery beyond 30 days of enrolment, or stroke or death within 30 days after a revascularisation procedure of the qualifying lesion during follow-up. Primary endpoint analysis of between-group differences with log-rank test was by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT 00576693.

**Findings** During a median follow-up of 32·4 months, 34 (15%) of 227 patients in the medical group and 52 (23%) of 224 patients in the stenting group had a primary endpoint event. The cumulative probability of the primary endpoints was smaller in the medical group versus the percutaneous transluminal angioplasty and stenting (PTAS) group ( $p=0\cdot0252$ ). Beyond 30 days, 21 (10%) of 210 patients in the medical group and 19 (10%) of 191 patients in the stenting group had a primary endpoint. The absolute differences in the primary endpoint rates between the two groups were 7·1% at year 1 (95% CI 0·2 to 13·8%;  $p=0\cdot0428$ ), 6·5% at year 2 (–0·5 to 13·5%;  $p=0\cdot07$ ) and 9·0% at year 3 (1·5 to 16·5%;  $p=0\cdot0193$ ). The occurrence of the following adverse events was higher in the PTAS group than in the medical group: any stroke (59 [26%] of 224 patients vs 42 [19%] of 227 patients;  $p=0\cdot0468$ ) and major haemorrhage (29 [13%] of 224 patients vs 10 [4%] of 227 patients;  $p=0\cdot0009$ ).

**Interpretation** The early benefit of aggressive medical management over stenting with the Wingspan stent for high-risk patients with intracranial stenosis persists over extended follow-up. Our findings lend support to the use of aggressive medical management rather than PTAS with the Wingspan system in high-risk patients with atherosclerotic intracranial arterial stenosis.

# SAMMPRIS - PROBLÉMÁK

- 1.9 intrakraniális stent-PTA/centrum/év >> magas szövődmenyráta (14%)
- A maximális, „agresszív” gyógyszeres kezelés, bár jobb eredményt ad, mint a nem agresszív, de így is 12.2%-os az ismétlődő stroke aránya 1 év alatt
- Az összes stroke 5-8%-a ICAD következtében alakul ki, maximális gyógyszeres kezelés mellett 12.2%-a a betegnek 1 éven belül stroke-ot kap >> **a stroke-os betegek ~1%-ánál nem hatásos a maximális gyógyszeres therápia!**



# GYÓGYSZERESSEN NEM KEZELHETŐ BETEGEK

- Mo.: 25-27.000 stroke-os beteg x 1 % = 270 beteg / év
- Ezeknél a betegeknél 5%-os komplikációs rátával elvégzendő a stent-PTA, melyet követően az 1 éven belüli ismételt stroke aránya 10% alatt van!

# ICAD - THERÁPIÁS MEGKÖZELÍTÉSEK

- Sebészi kezelés:

I. EC/IC bypass study: aspirin vs. EC-IC bypass, ICA és MCA szűkületek  
> 95%-os bypass nyitvamaradás mellett az operált betegeknél korábban és gyakrabban fordult elő ismételt stroke

II. COSS: aspirin vs. EC-IC bypass ICA okklúzió esetén  
> kétéves stroke arány: 21% (bypass) vs. 22.7% (aspirin)

III. EDAS, EDAMS (encephaloduroarteriosynangiosis):  
> 13 betegről közölt tanulmányban a betegek 85%-ában szűntek meg az ischémiás tünetek



# ICAD TERÁPIÁS MEGKÖZELÍTÉSEK

- Endovaszkuláris kezelés:

**1980:** első intrakraniális perkután transluminalis angioplastica (PTA)

> problémák: recoiling, disszekció, embolizáció, ruptura

**1990:** ballontágítós coronaria-stent kifejlesztése

**1996:** első intrakraniális stent-PTA coronaria stenttel

> petrosalis ICA szakasz, az MCA és BA a stentek merevsége miatt sokáig nem volt elérhető

**2002:** dedikált ballontágítós stentek intrakraniális alkalmazásra

> acél (Apollo), CoCr (Pharos Vitesse), technikai problémák a stentek merevsége miatt, magas, 28-35%-os restenosis arány

**2004:** a Wingspan öntáguló intrakraniális stent kifejlesztése, valamint az alulméretezett előtágítás + kissé felülméretezett öntáguló stentimplantáció koncepciója (A. Bose)

# EURÓPAI STROKE TÁRSASÁG JAVASLATAI AZ ICAD KEZELÉSÉRŐL

- Az ICAD rutinszerű szűrése stroke-on nem átesett betegeknél nem javasolt , viszont incidentális találatként jelentősen megemeli a cerebrovaszkuláris rizikót

## **Expert consensus statement**

Screening for asymptomatic ICAD in stroke-free individuals to help assess their vascular risk is not suggested as a prevention strategy. However, the detection of asymptomatic intracranial atherosclerosis or calcification as an incidental finding on neuroimaging exams implies a significantly higher risk for future major vascular events including stroke. Therefore, patients with asymptomatic intracranial atherosclerosis or calcification, may need to be recognized as harboring a high vascular risk.

# EURÓPAI STROKE TÁRSASÁG JAVASLATAI AZ ICAD KEZELÉSÉRŐL

- Aszimptómás ICAD esetén kockázat/haszon mérlegelést követően TAG monoterápia javasolt.

## **Expert consensus statement**

We suggest antiplatelet treatment in subjects with asymptomatic intracranial atherosclerosis after appropriate assessment of the benefit/risk profile on an individual basis. As factors favoring the indication of antiplatelet therapy, we suggest to consider: high or very high vascular risk, presence of severe and/or multiple intracranial stenosis, progression of ICAD, and detection of covert infarctions within the brain territory distal to an intracranial stenosis. As factors against, we suggest to consider those associated with an increased systemic and/or intracranial bleeding risk under antiplatelet therapy.

# EURÓPAI STROKE TÁRSASÁG JAVASLATAI AZ ICAD KEZELÉSÉRŐL

- Nagyérokklúzió okozta sikertelen thrombectomiát követően amelyet ICAD okozott, a PTA és/vagy stent-PTA hatékony lehet.

## **Expert consensus statement**

We suggest that if inclusion in a dedicated randomized-controlled clinical trial is not possible, angioplasty and/or stenting may be used as a rescue therapy after unsuccessful mechanical thrombectomy in patients with an acute ischemic stroke suspected to be caused by underlying ICAD.\* This suggestion needs to be considered with caution, since the referred studies with angioplasty and/or stenting in ICAD-related LVO were focused mainly on Asian patients and their results might not necessarily be generalizable to other populations.

\*Please refer to the Supplemental material for more detailed instructions

# EURÓPAI STROKE TÁRSASÁG JAVASLATAI AZ ICAD KEZELÉSÉRŐL

- Szimptómás súlyos fokú ICAD esetén ahol klinikailag vagy képalkotón hemodinamikai zavar bizonyítható javasolt a permisszív hipertenzió a normotenzióval szemben

## **Expert consensus statement**

In patients with high-grade symptomatic intracranial stenosis and clinical or imaging signs of hemodynamic compromise we suggest considering induced arterial hypertension as a rescue treatment option, only after other more conservative measures to improve cerebral hemodynamics have been tried.

In the absence of specific evidence for ICAD patients, we suggest staying aligned with the expert consensus statement of ESO general guidelines on acute BP management. In patients with acute ischemic stroke not treated with reperfusion therapies (intravenous thrombolysis or mechanical thrombectomy) and with clinical deterioration where a hemodynamic mechanism is suspected or shown to be directly responsible for the deterioration, we suggest:

- Stopping existing blood pressure lowering therapy,
- Administering intravenous fluids and
- Introducing non-pharmacological procedures to raise blood pressure

### *Before considering*

- Careful use of vasopressor agents to increase blood pressure with close monitoring of blood pressure values.

# EURÓPAI STROKE TÁRSASÁG JAVASLATAI AZ ICAD KEZELÉSÉRŐL

- Szimptómás szignifikáns fokú ICAD esetén nem javasolt az orális antikoaguláns terápia a trombocitaaggregációval szemben, amennyiben nincs rá más indikáció.

## **Evidence based recommendation**

In patients with an ischemic stroke or transient ischemic attack due to high-grade stenosis related to ICAD we recommend against oral anticoagulation over aspirin unless there is another formal indication for it.

Quality of evidence: **Moderate** ⊕⊕⊕

Strength of recommendation: **Strong against intervention**





# EURÓPAI STROKE TÁRSASÁG JAVASLATAI AZ ICAD KEZELÉSÉRŐL

- Szimptómás ICAD esetén DAPT javasolt
- A DAPT folytatásának időtartamáról nincs jelenleg evidencia. A javaslat alapján 90 napig javasolt folytatni az index eseményt követően

## Evidence based recommendation

In patients with an ischemic stroke or transient ischemic attack related to intracranial stenosis due to ICAD we suggest dual antiplatelet therapy over single antiplatelet therapy. Regarding the duration of the dual antiplatelet therapy, we refer to the additional information.

Quality of evidence: **Very low** ⊕

Strength of recommendation: **Weak for intervention** ↑?

## Expert consensus statement

In patients with symptomatic ICAD, the optimal duration of DAPT is not clear according to current evidence. We suggest prolonging DAPT up to day 90 after the index event.



# EURÓPAI STROKE TÁRSASÁG JAVASLATAI AZ ICAD KEZELÉSÉRŐL

- Szimptómás ICAD elsővonalbeli kezelésének nem javasolt az endovaszkuláris kezelés
- BMT melletti ismételt tünetesség esetén javasolt az endovaszkuláris kezelés megfontolása

## Evidence based recommendation

In patients with an ischemic stroke or transient ischemic attack related to a high-grade stenosis due to ICAD, we recommend against angioplasty and/or stenting added to best medical treatment as first-line treatment.

Quality of evidence: Low ⊕⊕

Strength of recommendation: **Strong against intervention**



## Expert consensus statement

We suggest considering endovascular treatment (angioplasty and/or stenting) as a rescue therapy in selected patients with symptomatic high-grade ICAS after clinical recurrence despite BMT.

# EURÓPAI STROKE TÁRSASÁG JAVASLATAI AZ ICAD KEZELÉSÉRŐL

- Szimptómás ICAD esetén idegsebészeti beavatkozás nem javasolt

## Evidence based recommendation

In patients with an ischemic stroke or transient ischemic attack related to a high-grade stenosis due to ICAD, we recommend against neurosurgical procedures.

Quality of evidence: **Low** ⊕⊕

Strength of recommendation: **Strong against intervention**



# EURÓPAI STROKE TÁRSASÁG JAVASLATAI AZ ICAD KEZELÉSÉRŐL

- Szimptómás ICAD-os beteget nagyon magas rizikójú csoportba tartoznak ennek megfelelően szükséges a rizikófaktorok csökkentése

## Evidence based recommendation

In patients with an ischemic stroke or transient ischemic attack related to an intracranial atherostenosis, we suggest aggressive vascular risk factor control, including lipid management and lifestyle changes (i.e., increased physical activity), in order to improve outcomes, although uncertainty exists regarding target levels of BP and LDL in this specific population.

Quality of evidence: Low ⊕⊕

Strength of recommendation: **Weak for intervention** ↑?

## Expert consensus statement

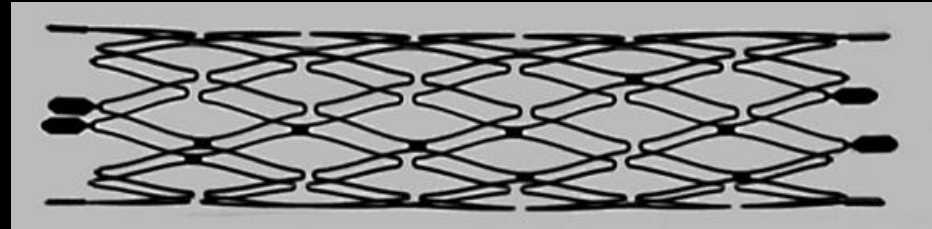
We suggest that patients with symptomatic ICAS should be considered as a very-high-risk population and target levels of LDL cholesterol should be achieved according to ESC/EAS guidelines (LDL < 55 mg/dl).

We suggest that even in the subacute phase of stroke due to ICAS, strict BP control probably should be initiated to prevent recurrence and stenosis progression. Regarding the optimal BP target in ICAD patients, we refer the readers to ESO stroke secondary prevention guidelines, since there is no specific evidence-based recommendation for ICAD patients.

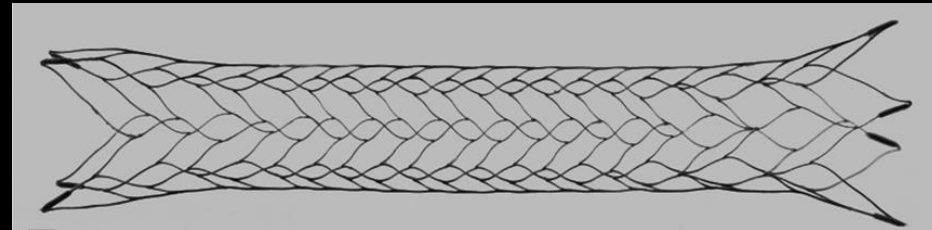
# INTRAKRANIÁLIS STENT-PTA: TECHNIKAI LEHETŐSÉGEK

- ballonos előtágítás és öntáguló stent beültetése:

- Wingspan (Stryker)



- Enterprise (Codman)



- ballonra applikált stent használata:
  - dedikált neuro: Pharos
  - coronaria (off-label): bare-metal vs. drug-eluting
- PTA stent nélkül (hagyományos vs. drug-eluting ballon)

# PREOPERATIV MANAGEMENT!!!

Kettős TAG kezelés (loading dose, compliance, aggregometria)

Posztstenotikus vazoreaktivitás meghatározása (I, II, III. fokozatú perfúziós instabilitás, ennek meghatározása pl. hypercapnia v. acetazolamid és TCD segítségével)

# POSTOPERATIV MANAGMENT!!!



RRsyst 120 mmHg



RRsyst 150 mmHg



# POSTERIOR TERÜLETI ICAD KLINIKAI JELENTŐSÉGE

- Az ischaemiás agyi infarktusok körülbelül **20%-át** képezik a hátsó keringető rendszeri agyi infarktusok és ennek körülbelül **25%-ért** felelősek a vertebrobasilaris területi szűkületek
- Az intrakraniális vertebrobasilaris területi szűkületek esetében különösen **magas az ismétlődő stroke-ok aránya**. Az első 3 hónapban gyógyszeres kezelés mellett is ez 33% míg az extrakraniális szűkületek esetében ez 16%.
- Az intrakraniális vertebrobasilaris szűkületek stentelése esetén magasabb a periprocedurális szövődmények aránya szemben az extrakraniális szűkületével.
- A hátsó keringés artériáinak tünetképző atheroscleroticus szűkületének endovaszkuláris kezeléséről **kevés és ellentmondó adat** áll rendelkezésünkre
- pl. a nagy thrombektómiás RCT-k döntően elülső keringésről szólnak



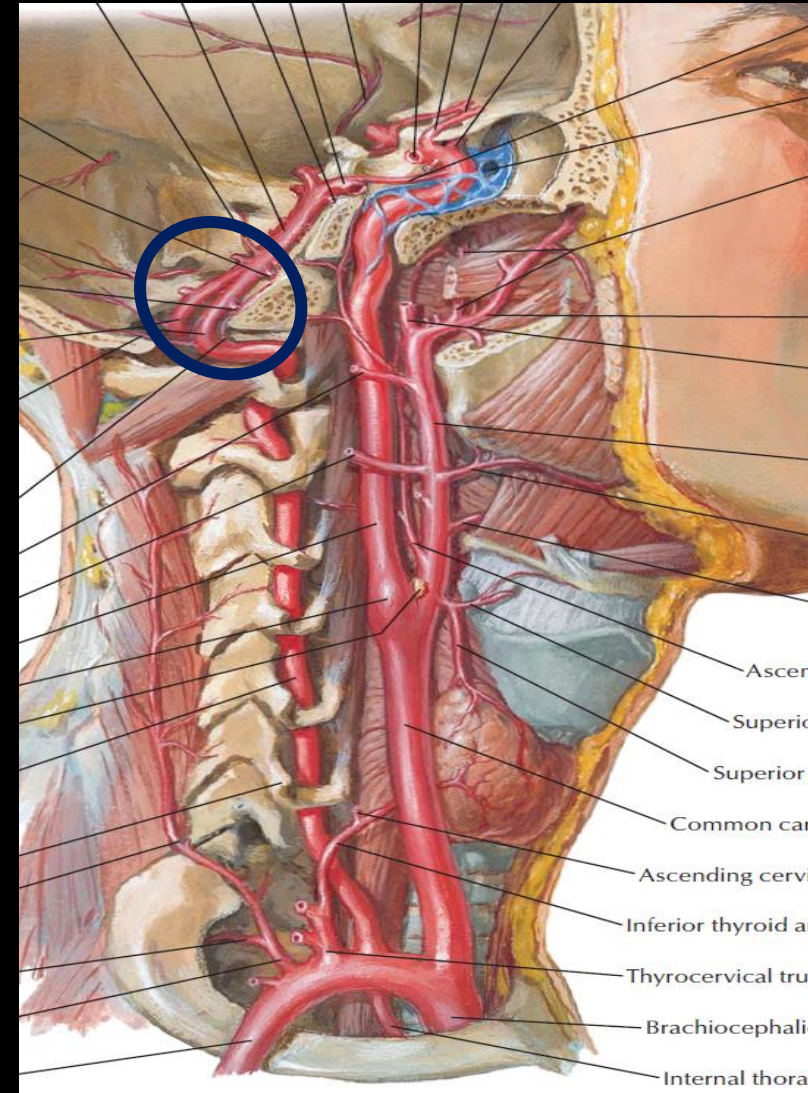
**Table 1.** Key features of the trials comparing stenting with medical treatment which included vertebral stenosis

	<b>SAMMPRIS<sup>a</sup></b>	<b>VISSIT<sup>b</sup></b>	<b>CAVATAS<sup>c</sup></b>	<b>VAST<sup>d</sup></b>	<b>VIST<sup>e</sup></b>
Recruitment period and location	2008–2011 50 sites in USA	2009–2012 27 sites (23 in USA, 1 in China, 1 in Europe)	1992–1997 22 centres in Europe, Australia, and Canada	2008–2013 7 hospitals in the Netherlands	2008–2015 14 hospitals in United Kingdom
Vertebral artery stenosis cases (N)	60	Overall 112 cases of all intracranial stenosis	16	115	179
Medical therapy/intervention	22/38		8/8	58/57	88/91
Intracranial stenosis cases (%)	100%	No data on number with vertebral stenosis	1 (16%)	19 (17%)	31 (17%)
Extracranial stenosis cases (%)	0	0	15 (94%)	96 (83%)	148 (83%)
Symptomatic inclusion criteria	TIA or nondisabling stroke within last 30 days	TIA or stroke in territory of the target lesion within last 30 days	Symptoms in territory of stenosed artery within last 6 months	TIA or minor ischaemic stroke in the last 6 months	TIA or non disabling stroke in last 6 months
Severity of stenosis	70–90%	70–99%	>50%	≥50%	≥50%
Medical management regimen	Aspirin and clopidogrel for 90 days and management of risk factors	Clopidogrel for first 3 months and aspirin for the study duration, statin, blood pressure reduction to 140-mmHg systolic, and lifestyle measures	Medical care – not otherwise specified	Best medical treatment at the discretion of the treating neurologist	Best medical treatment at the discretion of the treating clinician
Intervention type	Angioplasty and stenting	Angioplasty with stenting	Angioplasty alone or stenting	Angioplasty with or without stenting	Angioplasty with or without stenting
Device used	Gateway PTA balloon catheter and wingspan stent system	Balloon-expandable stent	Used stents: Wallstent, Streker, and Palmaz	At discretion of the interventional radiologist	At discretion of the interventional radiologist
Time from event to randomization (days)	7 (4–19)*	15 (0–42)**Medical arm 9 (0–41)**Stenting arm	92 (5–376)***	25 (11–50)*	24.5*Medical arm 14.0 *Stenting arm

# SAJÁT EREDMÉNYEK

## Módszerek:

- Retrospektív adatgyűjtés
- 2013-2020
- **a. vertebralis intracranialis szakaszának (V4)** szignifikáns szűkülete vagy okklúziója miatt intervención átesett betegek



Alapjellemzők	Betegek (n=26)
Átlagéletkor	63.42 év
Férfi nem	18 (64.2%)
Női nem	8 (35.7%)
Átlag utánkövetési idő	12 hónap
14 napon belül megtörtént a kezelés	22(84.6%)
Tünetes	26 (100%)
Első tünettől beavatkozásig eltelt idő	33.9 nap(1-300)
Első esemény	21 (80.7%)
Rizikófaktorok	
Dohányzás	6 (23%)
Hipertónia	25 (96%)
Pitvarfibrilláció	3 (11.5%)
Diabetes mellitus	15 (57.5%)
Dyslipidaemia	10 (38.4%)
CAD (coronary artery disease)	5 (19.2%)

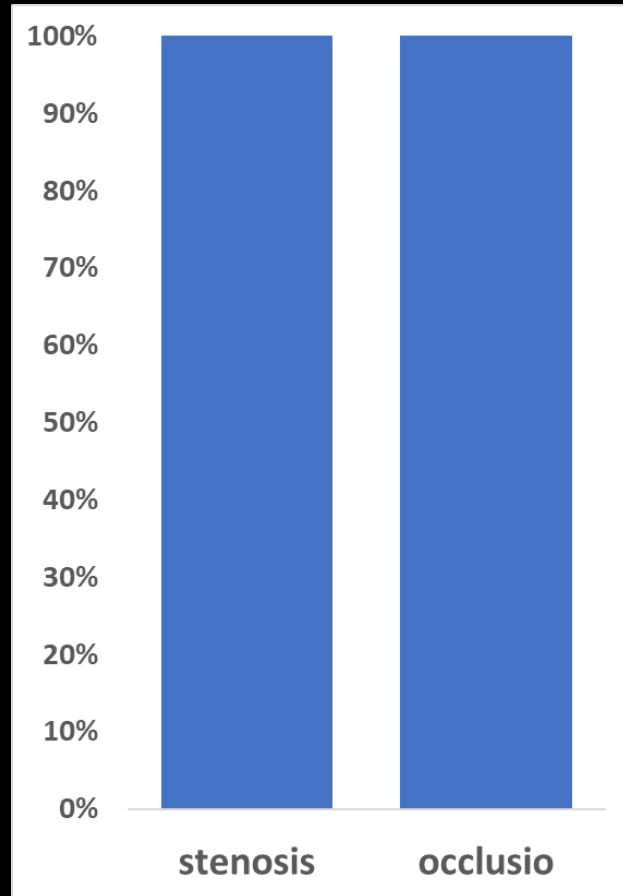
Tünetek megoszlása	Betegek (n=26)
Szédülés	21 (80.7%)
Ataxia	17(65.3%)
Szemmozgás/látászavar	15(57.6%)
Paresis	11(42.3%)
Dysarthria	9(34.6%)
Tudatzavar	4(15.3%)

Szűkületek tulajdonságai	Betegek (n=26)
Stenosis	17 (65.3%)
Okklúzió	9(34.6%)
Atherothrombotikus	25 (96.1%)
Disszekció	1(3.8%)
V1-3 patológia	3(11.5%)
BA érintettség	1(3.8%)
PICA érintettség	10(38.4%)
Oldaliság	
jobb	16 (61.5%)
bal	10 (38.4%)
Intervenció típusa	
BMS	23 (88.4%)
DES	2 (7.6%)
PTA	1 (3.8%)

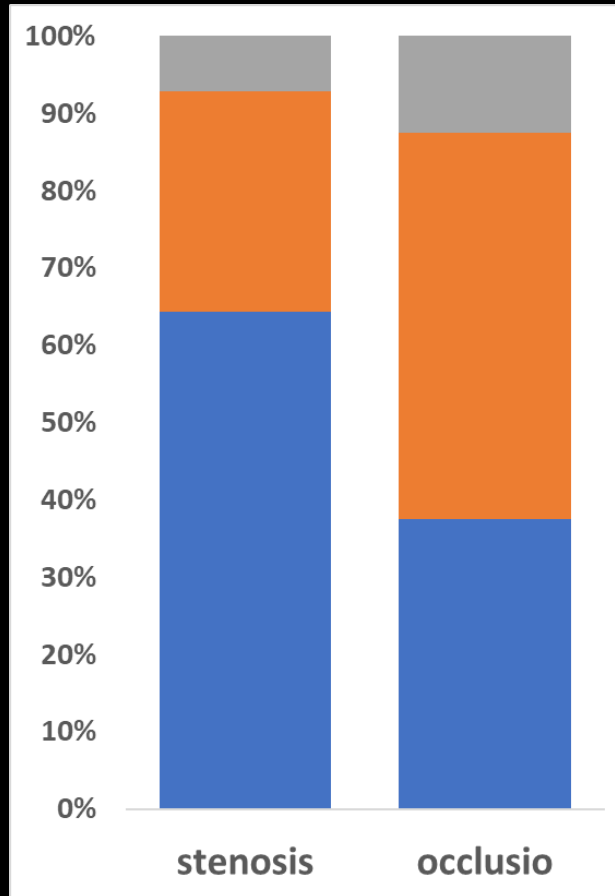
Klinikai kimenetel	Betegek (n=26)
Ischaemiás stroke első 3 hónapban	1 (3.84%)
Haemorrhagiás stroke első 3 hónapban	0
TIA első 3 hónapban	0
3 hónapos elhalálozás	3 (11.53%)
<b>Elhalálozás (össz)</b>	6 (23.07%)
<b>Halálokok:</b>	
Stroke-kal összefüggő haláleset	4 (15.3%)
Stroke-kal nem összefüggő haláleset	2(7.6%)
<b>Szövődmények:</b>	
Stent occlusio	1 (3.84%)
Disszekció	2 (7.69%)
Posztpunkciós hematoma	1 (3.84%)
Technikailag sikertelen beavatkozás	1 (3.84%)
Restenosis	6 (23%)
Ismételt stroke	3 (11.5%)

# Modified Rankin Scale Score utánkövetés alatt

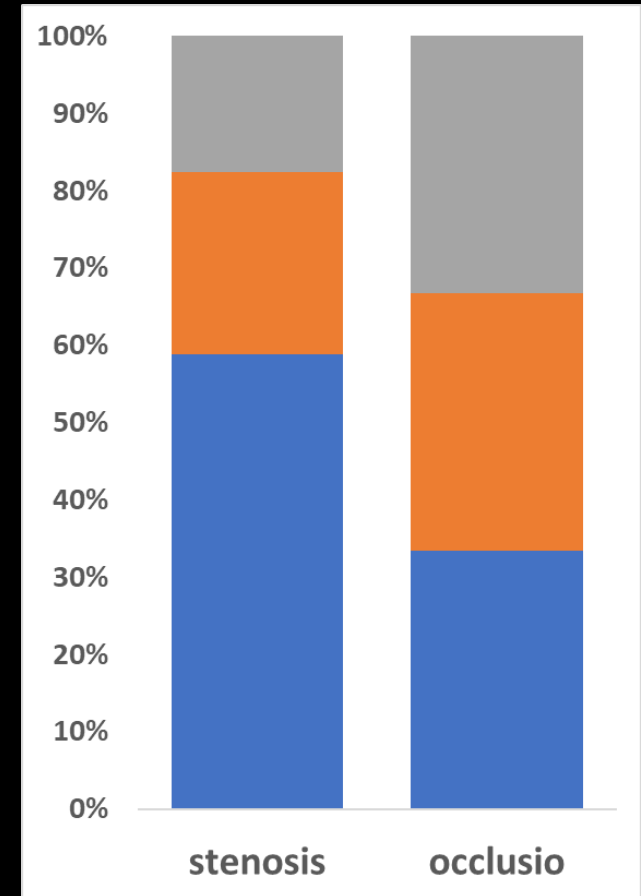
**praemorbid**



**3 hónap**



**utolsó követés**



■ mRS 0-2 ■ mRS 3-5 ■ mRS 6



# KÖVETKEZTETÉSEK

## Eredményeink alapján:

- az a. vertebralis tünetképző intrakraniális szűkületeinek endovaszkuláris kezelése jó technikai eredménnyel és biztonsággal végezhető
- a szűküket mértékének fokozódásával, illetve okklúziónál a jó klinikai kimenetel aránya jelentősen csökken és a mortalitás közel duplájára nő

Fentiek alapján indokoltnak tartjuk a  
tünetképző intrakraniális vertebralis szűkületek neurointervenciós kezelését  
a tünetek megjelenését követően minél korábbi időpontban elvégezni

# ÖSSZEFOGLALÁS

- Biztonság: high-volume centrumok, interdiszciplináris team, pre- és postprocedurális management (antiaggregáció, rizikófaktorok, RR, ...)
- Stroke prevenció hatékonyság: szoros DSA kontroll (restenosis), re-PTA (DEB ballonok)