

Jak zvýšit efektivitu endovaskulární léčby ischemických cévních mozkových příhod v České republice

Antonín Krajina¹, Dagmar Krajíčková²

¹Radiologická klinika LF a FN Hradec Králové

²Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Autoři podávají přehled vývoje počtu endovaskulárních výkonů pro ischemické cévní mozkové příhody v posledních šesti letech. Mechanická trombektomie (MT) získala nejvyšší stupeň evidence v roce 2015, kdy byly publikovány pozitivní výsledky z několika studií srovnávající klinický výsledek MT s celkově intravenózně podaným tkáňovým aktivátorem plazminogenu. MT se stala nejčastěji endovaskulárně prováděným terapeutickým výkonem na mozkových tepnách. K zajištění této léčby existuje v České republice od roku 2010 fungující dvoustupňová síť cerebrovaskulárních center s danými kompetencemi. Autoři uvádějí přehled možností zvýšení efektivity jak kvantitativní, tak i kvalitativní, stávajícího systému léčby.

Klíčová slova: ischemická cévní mozková příhoda, mechanická trombektomie, stent-retriever, neurointervence.

How to increase the effectivity of the endovascular therapy of the ischemic stroke in the Czech Republic

The authors present an overview of the trend in endovascular procedure rates for ischemic stroke during the last six years. Mechanical thrombectomy (MT) gained the highest level of evidence in 2015 when positive results of several studies comparing the clinical outcome of MT with intravenous thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator were published. MT has become the most frequent endovascular therapeutic procedure on cerebral vessels. In order to provide this therapy, there has been an active geographical system of qualified cerebrovascular centers at two levels in the Czech Republic since 2010. The authors give a survey of possibilities how to increase the effectiveness of the existing system in terms of both quantitative and qualitative aspects.

Key words: ischemic stroke, mechanical thrombectomy, stent-retriever, neurointerventions.

Úvod

Endovaskulární léčba ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) prodělala svůj vývoj do současného stavu během minulých 30 let. Od endovaskulárního lokálního podání trombolytika (1) se tyto metody změnily v efektivnější mechanické trombektomie vyžadující speciální zařízení tzv. stent-retrievery či intrakraniální aspirační katétry. Mechanické endovaskulární metody byly v roce 2015 prokázány serií prospektivních randomizovaných studií jako významně efektivnější než celkově podané trombolytikum

(2, 3). K zajištění akutní péče o nemocné s iCMP existuje v České republice (ČR) od r. 2010 fungující dvoustupňová síť cerebrovaskulárních center s danými kompetencemi a byly vypracovány směrnice pro její léčbu (5, 6). Intravenózní podání vysoké dávky trombolytika je možné v rámci tzv. iktových center, kterých je v ČR 55. Tato centra jsou vybavena CT přístroji s 24hodinovou službou a neurologickými jednotkami intenzivní péče (NIJIP). Jakmile je na CT angiografii (CTA) diagnostikován uzávěr velké mozkové tepny, jsou to uzávěry a. carotis interna, proximálních

úseků střední mozkové tepny – M1 a M2, uzávěry vertebrálních, bazilární a proximální a. cerebri posterior, je nemocný neprodleně transportován do centra s možností provedení endovaskulární léčby, kterých bylo v ČR akreditováno třináct. Byla určena spádová území, stejně tak jako podmínky transportu. Hlavním kritériem posouzení úspěšnosti transportu je minimalizace zpoždění, nejen mezi centry, ale i v rámci organizace péče v centrech. Časové údaje jednotlivých kroků jsou vedeny ve zdravotnické dokumentaci a jsou předmětem průběžné kon-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Antonín Krajina, CSc., EBIR, EBNI, antonin.krajina@fnhk.cz

Radiologická klinika, LF a FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(2): 99–101

troly center v rámci programu kvality péče. Lze říci, že díky auditu je v každém z center vysoce specializované cerebrovaskulární péče (CVSCVP) zacvičen tým intervečních radiologů a neurologů v nepřetržitém provozu či příslužbě. Takto je zajištěna endovaskulární léčba pro pacienty z primárních tzv. iktových center. CVSCVP zajišťují vedle endovaskulární léčby i péči na úrovni iktových center. ČR měla v roce 2015, kdy byly postupy endovaskulární léčby zapracovány do směrnic, již připravený dvoustupňový národní systém. Počty endovaskulárních výkonů pro iCMP se nadále zvyšují a ČR patří mezi státy s nejvyšším počtem léčených pacientů na jeden milion obyvatel v Evropě (7, 8). Nicméně efektivitu endovaskulární léčby lze zvyšovat jak kvantitativně – zvýšením počtu léčených pacientů, tak kvalitativně tj. zlepšením výběru nemocných, zrychlením jejich léčby a zvýšením úspěšnosti rekanalizace.

Kvantitativní zvýšení efektivity endovaskulární léčby

Zařazení vyššího počtu nemocných s akutní iCMP k indikaci k endovaskulární léčbě lze dosáhnout zlepšením sítě center. ČR nemá ve srovnání s některými jinými zeměmi Evropy geografické problémy. Síť center v ČR je relativně rovnoměrná. Centra jsou povinna sbírat a oznamovat data o léčených pacientech, včetně časových údajů.

Absolutní počty endovaskulárně léčených dávají informaci o kvantitě léčby jako celku (tabulka 1) a mohou tak umožnit srovnání mezi státy a jednotlivými CVSCVP, pokud jsou tyto počty přepočteny na jeden milion obyvatel. Až na výjimky nedávají však příliš informací o dostupnosti této léčby v jednotlivých regionech. Česká společnost intervenční radiologie (ČSIR) sleduje od roku 2013 počty endovaskulárně léčených pacientů ve 13 CVSCVP a ve dvou iktových centrech, kde je endovaskulární léčba prováděna rovněž. Nejvyšší nárůst byl zaznamenán v roce 2015 (o 220 výkonů více než v roce 2014), v roce 2016 byl zhruba stejný, v roce 2017 však již poloviční a v roce 2018 meziroční nárůst počtů opět stoupl.

CVSCVP jsou v krajských či fakultních nemocnicích. V Praze jsou celkem čtyři CVSCVP

a jedno iktové centrum poskytující endovaskulární léčbu, v Brně jsou dvě CVSCVP, v Ostravě je jedno CVSCVP a jedno iktové. Kraje Karlovarský, Vysočina, Pardubický a Zlínský svá CVSCVP nemají.

V roce 2018 více jak 100 pacientů bylo endovaskulárně léčeno těmito CVSCVP: Ústí nad Labem 171 pacientů, Ostrava FN 139, Olomouc 119, Hradec Králové 115, Nemocnice Na Homolce 106 a České Budějovice 105, ostatní CVSCVP léčila od 55 do 94 pacientů, dvě iktová centra pak 25 a 55 pacientů. Počty léčených pacientů nejsou zřejmě závislé od velikosti spádu (jak počtu obyvatel, tak počtu pacientů referujících iktových center), počtu lékařů, počtu dostupných angiografických sálů a jejich personálu.

Na počty léčených nemocných mají vliv kritéria léčby. Srovnáním výsledků endovaskulárně léčených pacientů, kteří byli primárně přijati do CVSCVP ve FN v Hradci Králové, a pacientů, kteří byli sekundárním transportem posláni z iktových center, jsme došli k paradoxním výsledkům (9). Pacienti posláni z iktových center byli léčeni v průměru o 100 minut později, přesto jejich klinický výsledek byl statisticky lepší, než u těch přijatých přímo. Na základě tohoto paradoxu a dalších jsme došli k závěru, že na iktových centrech našeho spádu může docházet k selekci nemocných. K léčbě byli doporučeni pouze ti s menším deficitem a zřejmě i tzv. pomalí progresori (10). Je tedy třeba po domluvě s vedoucími lékaři iktových center ujednotit indikační kritéria. Příčinou této možné selekce pacientů mohou být kapacitní možnosti iktových center, a to jak vyšetřovací, léčebné i personální. Dalším možným vysvětlením může být vyřazování nemocných, kteří se během transportu zhoršili a byli tak z léčby vyloučeni (tzv. „Time reset fenomén“ – 10). K vyřazení nemocných z léčby pro zhoršení došlo v našem souboru jen minimálně (9).

Dalším tématem ke zvýšení počtu léčených nemocných jsou indikační kritéria, která byla postavena na časových údajích. Vedle nemocných léčených v časovém okně 6 hodin je zhruba 20 % nemocných, u kterých neznáme čas vzniku příhody. Do této skupiny patří i ti, kteří se s neurologickým deficitem probudili. U této

skupiny nemocných je indikace k léčbě postavena na zobrazovacích vyšetřeních mozku, a to jak rozsahu cytotoxického edému v důsledku ischemie a zobrazení urovně uzávěru mozkových tepen, ale navíc se přihlíží k dynamickému vyšetření krevního průtoku ischemickou mozkovou tkání. Při měření průtoku se zjišťuje objem proteklé krve v daném objemu mozku, jeho zpomalení či čas do nástupu maxima průtoku jódové kontrastní látky podané bolusově do žíly. Z naměřených parametrů a jejich porovnáním lze pak určit rozsah mozkové tkáně v ohrožení a pravděpodobný rozsah centrální nekrózy. Nemocní s velkým rozsahem ohrožené tkáně a relativně malou nekrózou jsou indikováni k revaskularizaci s nadějí na velmi dobrý výsledek. Naopak u nemocných s rozsáhlou nekrózou a malým lemlem tkáně v ohrožení nelze očekávat již větší klinické zlepšení po revaskularizaci. Otázkou zůstává, do jaké míry jsou tato měření spolehlivá a jak jsou CT přístroje nakalibrovány, aby bylo možné výsledky měření generalizovat.

Zkušenost s regresí části hypodenzit na CT vyšetření po úspěšné revaskularizaci, velmi povzbudivé výsledky revaskularizace a relativně málo symptomatických intraparenchymových hematomů vedly k provedení studií srovnávajících klinické výsledky léčby po šesti hodinách od vzniku příznaků do doby 16 a 24 hodin (11, 12). V závislosti na individuálně vytvořených kolaterálách je rychlost průběhu mozkové ischemie různá u různých jedinců a u vybraných pacientů na základě perfuzních zobrazovacích metod lze dosáhnout prokazatelného klinického zlepšení po revaskularizaci ještě i 24 hodin po vzniku příznaků. Takových nemocných není mnoho (13, 14), ale rozdíl mezi revaskularizovanými a léčenými intravenózní trombolýzou byl velmi významný. V roce 2018 byly publikovány dvě studie, které nezávisle na sobě prokázaly benefit revaskularizace i na základě zobrazovacích perfuzních vyšetření bez ohledu na čas. To však v žádném případě neznámá, že by čas do dosažení revaskularizace nehrál roli. Vždy bude platit, čím dříve provedeme revaskularizaci, tím spíše dosáhneme lepšího klinického výsledku. Vzhledem k tomu, že obě studie byly prospektivní randomizované, jedná se o výsledky s nejvyšší evidencí. Lze tedy očekávat nárůst endovaskulárně léčených pacientů v časovém intervalu i 24 hodin po vzniku příznaků (13, 14).

Tab. 1. Počty nemocných s iCMP endovaskulárně léčených v jednotlivých letech

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
iCMP/ pacienti	440	619	839	1 034	1 166	1 346

Kvalitativní zvýšení efektivity endovaskulární léčby

Zpřísněním indikačních kritérií je nepochybně možné zvýšit počet nezávislých pacientů po léčbě. Průměrné klinické výsledky (nezávislost ve třech měsících po léčbě) daného centra jsou ovlivněny proporcí pacientů nad 80 let, kde výsledky i u plně rekanalizovaných jsou logicky horší. Rovněž nemocní s počátečním vyšším neurologickým deficitem (určeno dle škály NIHSS) dopadají v průměru hůře.

Dalším faktorem ovlivňujícím pozitivně výsledky je čas do rekanalizace, čím kratší, tím lepší výsledek. Tento parametr, vedle dalších, je sledován v pravidelných auditech. Dále je to stupeň dosažené rekanalizace (tzv. TICI skóre) a v neposlední řadě i komplikace revaskularizace nejčastěji ve formě intrakraniálního krvácení. Opakovaně bylo potvrzeno, že čím více výkonů se provede v daném centru, tím jsou klinické výsledky lepší, ať již zrychlením toku pacientů, snížením komplikací či zvýšením počtu plně rekanalizovaných. Zkušenost týmu, nejen při výkonu samotném, ale i při rozhodování a rychlost logistiky hraje významnou roli (15). V ČR byla provedena studie, do které se zapojila téměř všechna centra a vznikl tak soubor 800 nemocných léčených v roce 2016. Bylo zjištěno, že nejen průměrná rychlost léčby, ale i klinické výsledky jsou dobře porovnatelné s publikovanými multicentrickými studiemi (16, 17).

LITERATURA

1. Krajina A, Krajíčková D. Endovaskulární rekanalizace a zrychlení diagnostiky vede ke zlepšení výsledku léčby akutních ischemických cévních mozkových příhod. Čas Lék Čes 2018; 157: 188–194.
2. Berkhemmer OA, Fransen PS, Beumer D, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372: 11–20.
3. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al; for the HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: A meta-analysis. JAMA 2016; 316(12): 1279–1288.
4. Péče o pacienty s akutní cévní mozkovou příhodou. Věstník MZČR 2012, částka 10.
5. Doporučení pro rekanalizační léčbu akutního mozkového infarktu – verze 2016. Čes Slov Neurol N 2016; 79/112(2): 231–234.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. Stroke 2018; 49: 1–65.
7. Krajina A, Roček M, Köcher M, et al. Vývoj počtu endovaskulárních neurointervenzních metod v České republice v letech 2013–2016. Čes Radiol 2017; 71(2): 110–115.
8. Aguiar de Souza D, von Martial R, Abillera S, et al.; on behalf of the ESO ESMINT EAN SAFE Survey on Stroke Care

Diskuze

Při léčbě akutních iCMP se českému zdravotnictví podařilo uvést do chodu léčebný postup náročný na logistiku nemocných, zdravotnický personál, organizaci urgentní péče, lůžkovou intenzivní péči, koordinaci jednotlivých center a dostatek zkušených lékařů všech zúčastněných odborností. Řada bohatších států Evropy, ve smyslu nepochybně vyšších výdajů na zdravotnictví, toto doposud nezvládla. Za jeden z hlavních důvodů lze považovat přítomnost již existující geografické sítě center pro léčbu lokální trombolýzou a tehdy tzv. komplexních center nyní poněkud krkolomně nazývaných CVSCVP, kam mimo jiné byla zahrnuta i klíčová angiografická pracoviště. Tato musí poskytovat 24hodinovou pohotovost a musí být dostatečně vybavena. Na provedení urgentního výkonu navazuje i okamžitě dostupný anesteziologický tým, NJIP a další vyšetřovací modalita.

Dalším faktorem podílejícím se na tomto úspěchu je samotný endovaskulární výkon, který začali vedle zkušených intervenčních neurologů provádět i intervenční radiologové, kteří si dovednosti a znalosti rychle osvojili (20). Navýšení potřeby sloužících lékařů tedy nenarazilo na stavovské předpisy, jako např. ve Velké Británii. Je však třeba podotknout, že navýšení počtu urgentních výkonů v ČR bylo přijato těmito lékaři bez nároků na navýšení mzdy, jako je to v řadě zemí požadováno. Endovaskulární

MT se stala nejčastějším urgentním výkonem v intervenční radiologii. Rovněž náklady na léčbu těchto nemocných byly postupně více či méně zahrnuty do paušálu těchto nemocnic. Pouze vybavení přístroji v centrech bylo z větší části financováno z tzv. integrovaných operačních programů z prostředků Evropské unie. České zdravotní pojišťovny tyto výkony akceptovaly do paušálních plateb pro nemocnice ihned od počátku. Např. v sousedním Polsku v roce 2018 tento výkon nebyl hrazen pojišťovnou a na řadě pracovišť se prováděl pouze v pracovní době.

Směry rozvoje endovaskulární léčby do budoucna lze těžko odhadnout. S nejvyšší pravděpodobností bude stávající úroveň dostupnosti a kvality poskytované péče udržitelná. Zda a do jaké míry budou možnosti rozšiřovat tuto péči i pro další skupiny pacientů (18) (např. s již přítomným rozsáhlým infarktem (19)), pacienti s významnou premorbiditou a další) je obtížné předvídat. Mezi rokem 2017 a 2018 byl zaznamenán nárůst ve dvou CVSCVP v ČR o 40 nemocných, v ostatních to bylo zhruba o 10. Jaký podíl na tomto nárůstu hrají pacienti léčení po šesti hodinách, není známo. Rozšiřování počtu CVSCVP do krajských nemocnic může narazit na nedostatek vycvičených lékařů, který je patrný již nyní (20). Navíc centralizace této péče vede k jejímu zrutinizování a tedy ke zlepšení klinických výsledků, ale pravděpodobně i ke snížení nákladů na léčbu.

- collaborators. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. Eur Stroke J 2018 Epub July 20, 2018. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2396987318786023>
9. Krajíčková D, Krajina A, Vítková E, et al. Zabezpečí současná logistika nemocným s akutním uzávěrem velké tepny v přední cirkulaci stejnou šancí na dobrý výsledek? Čes Slov Neurol N 2018; 81/114(3): 338–344.
10. Fiehler J. The time-reset effect. Thrombectomy trials challenge the existence of a time window. Clin Neurointerv 2017; 27: 3–5.
11. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med 2018; 378: 708–718
12. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med 2018; 378: 11–21
13. Jadhav A P, Desa S M, Kenmuir C L, et al. Eligibility for endovascular trial enrollment in the 6 – to 24-hour time window. Stroke 2018; 49: 1015–1017.
14. Saposnik G, Strbian D. Enlightenment and challenges offered by DAWN Trial (DWI or CTP assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting

- strokes undergoing neurointervention with Trevo). Stroke 2018; 49: 498–500.
15. Rinaldo L. Transfer to high-volume centers associated with reduced mortality after endovascular treatment of acute stroke. Stroke 2017; 48: 316–321.
16. Köcher M, Šaňák D, Zapletalová J et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in Czech Republic: Technical results form year 2016. Cardiovasc Intervent Radiol 2018; 41: 1901–1908.
17. Volný O, Krajina A, Belasková S, et al. Mechanical thrombectomy performs similarly in real world practice: a 2016 nationwide study from the Czech Republic. J Neurointerv Surg 2018; 10(8): 741–745.
18. Fischer U, Aguiar de Sousa D, Norrving B, Caso V. Status and perspectives of acute stroke care in Europe. Stroke 2018; 49: 2281–2282.
19. Bendszus M, Bonekamp S, Berge E, et al. A randomized controlled trial to test efficacy and safety of thrombectomy in stroke with extended lesion and extended time window. Int J Stroke 2019; 14(1): 87–93.
20. Van Overhagen H, van Zwam WH, Krajina A, et al. CIR-SE position statement: Interventional radiologist and intra-arterial stroke therapy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018; 41: 1460–1462.