

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Malformations non-rompues - Leçons tirés de l'étude ARUBA -

Christian Stapf, M.D.



Professeur Titulaire

Département des Neurosciences
Université de Montréal

Faculté de médecine



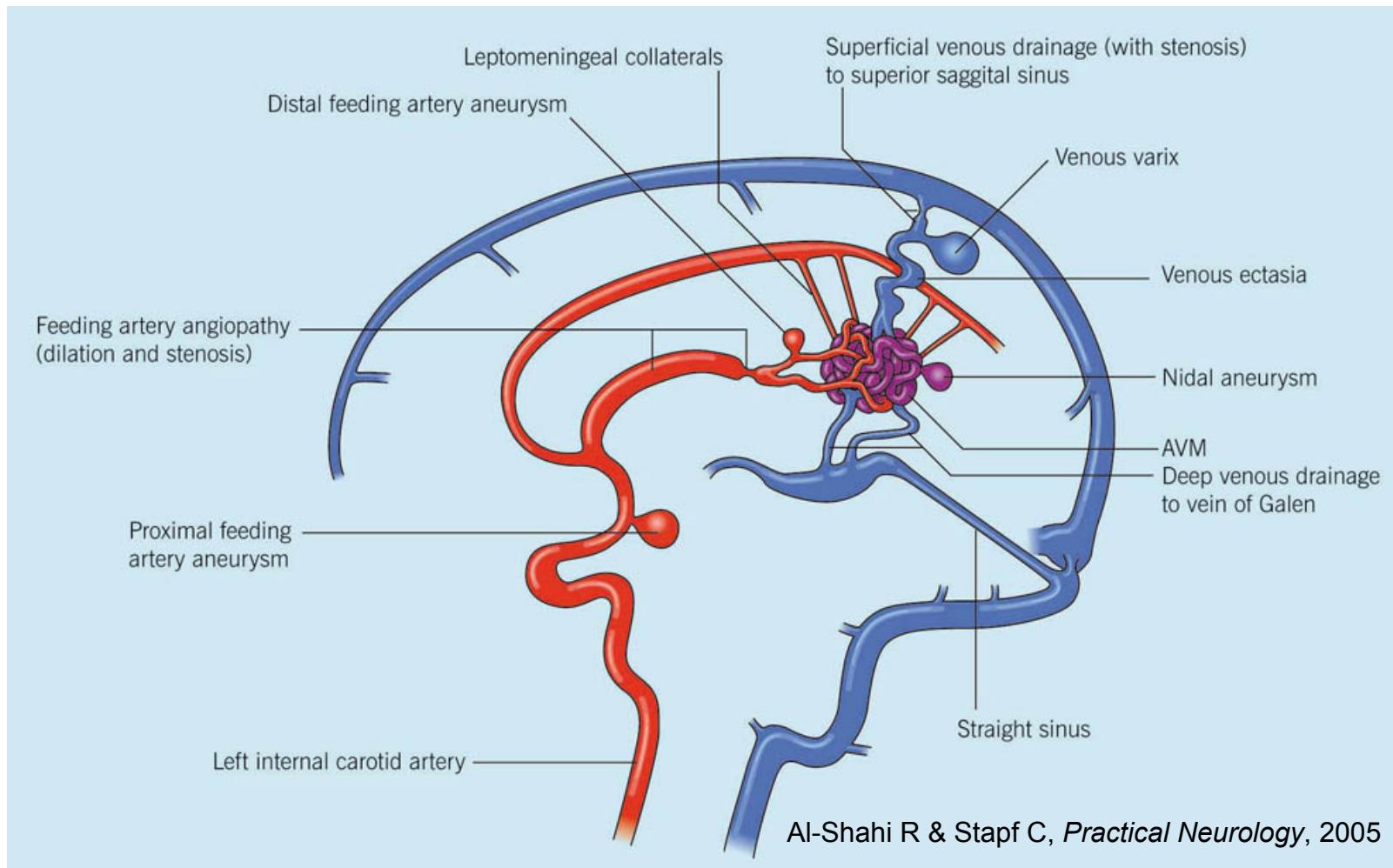
Chercheur Régulier, CRCHUM
Neurologue Vasculaire, CHUM



Hémorragies cérébrales Vendredi, 14 octobre 2016

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Un défi multidisciplinaire



Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Un défi multidisciplinaire

Reporting Terminology for Brain Arteriovenous Malformation Clinical and Radiographic Features for Use in Clinical Trials

Joint Writing Group of the Technology Assessment Committee, American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Joint Section on Cerebrovascular Neurosurgery, a Section of the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons; and Section of Stroke and the Section of Interventional Neurology of the American Academy of Neurology

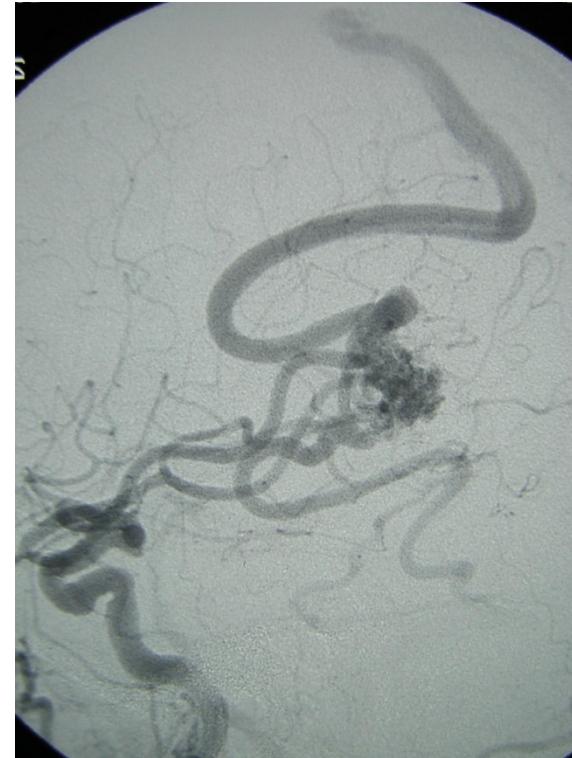
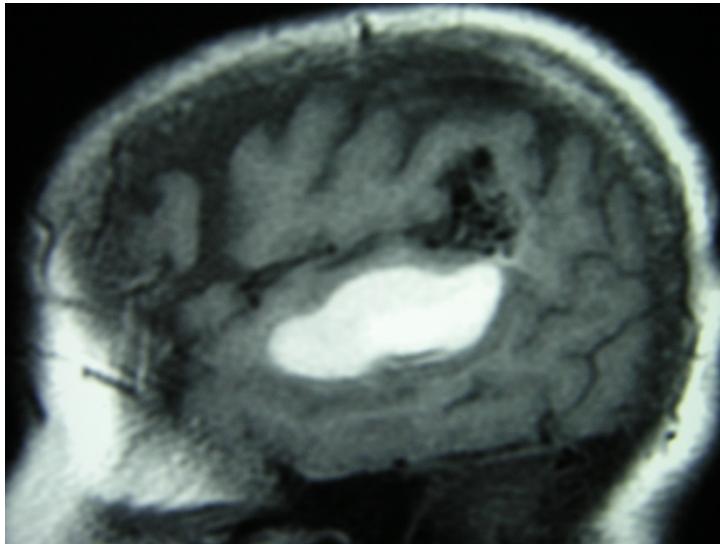
“If you wish to converse with me,” said Voltaire, “define your terms.” How many a debate would have been deflated into a paragraph if the disputants had dared to define their terms!

—Will Durant: *The Story of Philosophy*

Stroke 2001; 32: 1430-1442

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

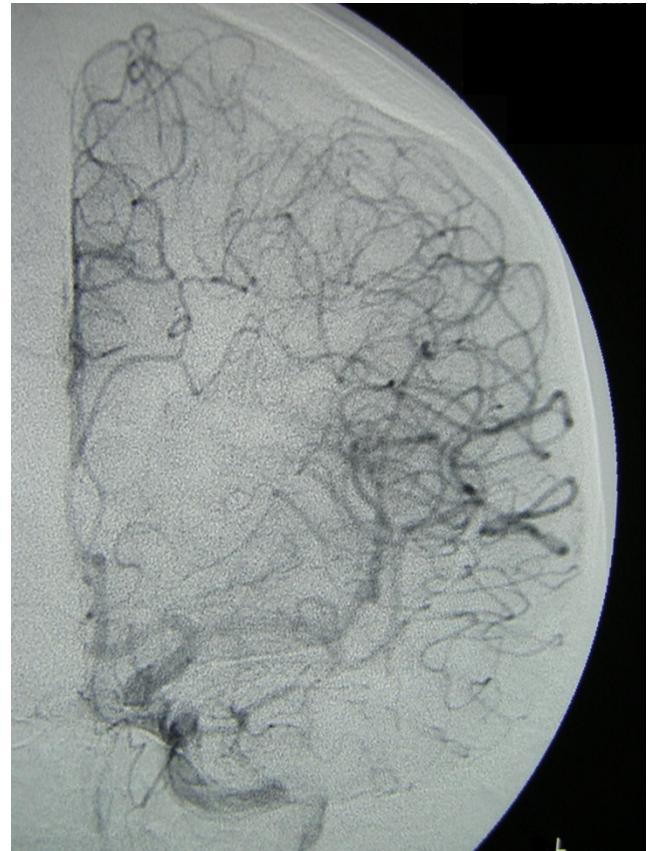
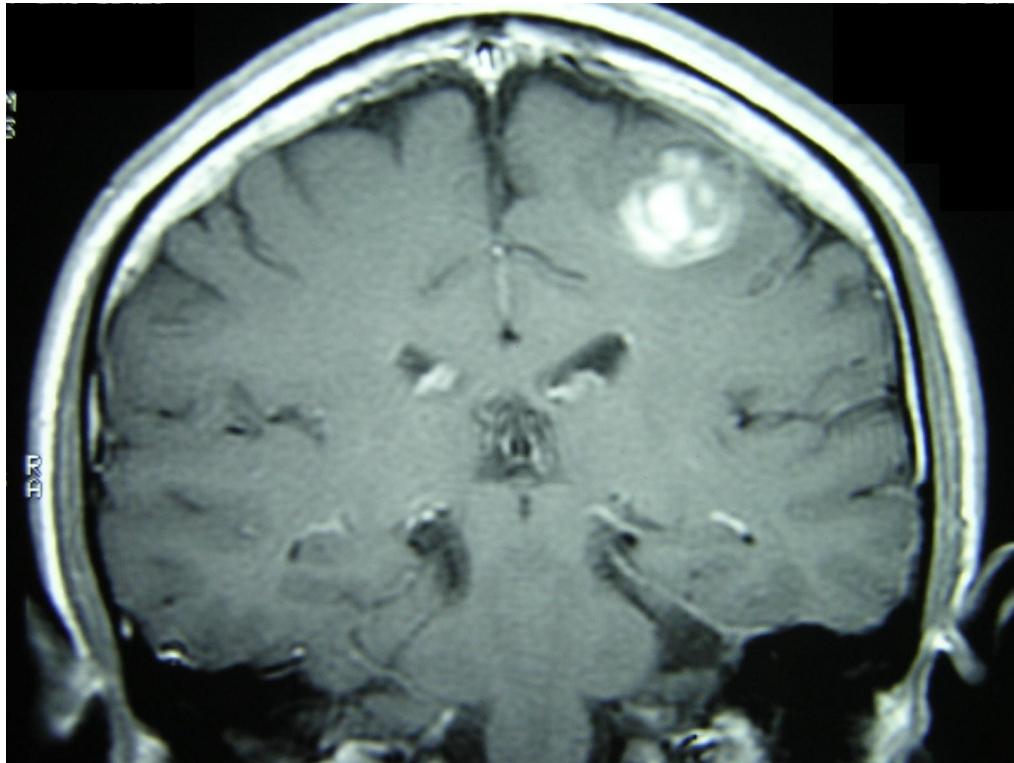
Un défi multidisciplinaire



- Hémorragie temporaire
- MAV (ACM gauche)

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Un défi multidisciplinaire

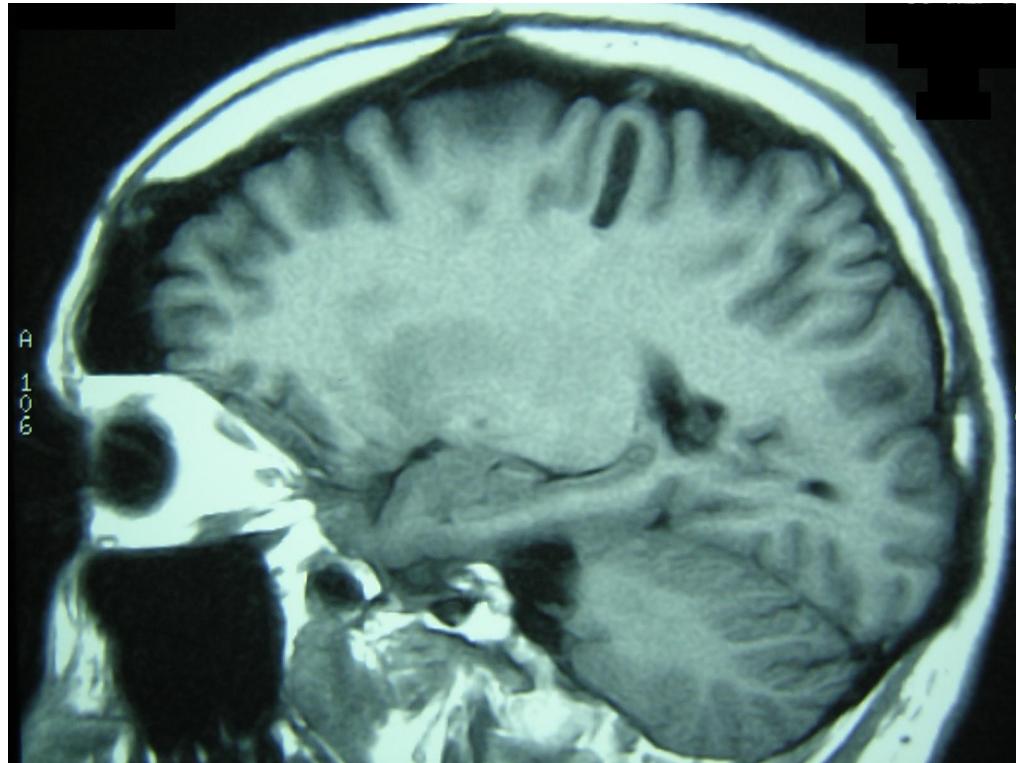


IRM initiale: hématome cortical

Angiographie initiale: normale

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Un défi multidisciplinaire

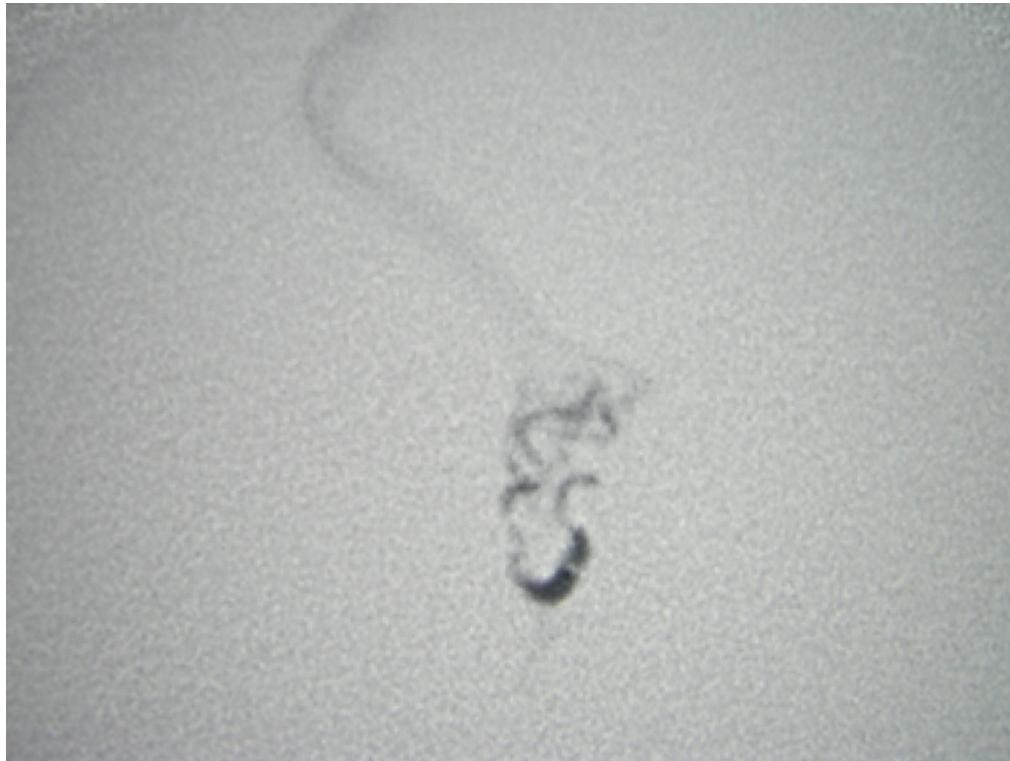


IRM à 3 mois: négative

Angiographie à 3 mois: MAV, branche ACM gauche

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Un défi multidisciplinaire



Embolisation endovasculaire

Angiographie à 3 mois: MAV, branche ACM gauche

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Approche fondée sur les données probantes

Prévalence	Incidence	Histoire Naturelle		Résultats interventionnels		
		Méta-analyse	Population	Population	Meta-analyse	Population

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Approche fondée sur les données probantes

Prévalence	Incidence	Histoire Naturelle		Résultats interventionnels		
		Méta-analyse	Population	Méta-analyse	Population	RCT
						

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

BMJ

n=19,559

Prévalence

Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2009;339:b3016

Study	Country	Total sample size	Mean (range) age (years)	% male
Wahlund 1989 ^{w2}	Sweden	101	NS (NS)	NS
Yue 1997 ^{w3}	USA	3672	NS (≥65)	NS
Katzman 1999 ^{w4}	USA	1000	29 (3-83)	55
Onizuka 2001 ^{w5}	Japan	4000	56 (24-85)	50
Lubman 2002 ^{w6}	Australia	98	27 (NS)	63
Kim 2002 ^{w7}	USA	225	11 (0-18)	44
Illes 2004 ^{w8}	USA	151	47 (18-90)	54
Goehde 2005 ^{w9}	Germany	298	50 (31-73)	83
Tsushima 2005 ^{w10}	Japan	1113	53 (22-84)	68
Weber 2006 ^{w11}	Germany	2536	21 (17-35)	100
Alphs 2006 ^{w12}	USA	656	61 (35-82)	100
Kumra 2006 ^{w13}	USA	60	NS (10-21)	NS
Baumgart 2007 ^{w14}	Germany	1007	55 (40-67)	71
Vernooij 2007 ^{w1}	Netherlands	2000	63 (46-97)	48
Lee 2008 ^{w15}	Taiwan	2164	52 (17-89)	57
Kumar 2008 ^{w16}	Australia	478	NS (60-64)	53

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

BMI

Prévalence

Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2009;339:b3016

	Number with abnormality	Number needed to scan	Prevalence (%) (95% CI)	Prevalence (%) (95% CI)
Any neoplastic incidental finding (n=19 559)	135	143	◆	0.70 (0.47 to 0.98)
Structural vascular abnormalities (n=15 559)				
Aneurysm	67	286	■	0.35 (0.13 to 0.67)
Cavernous malformation	23	625	■	0.16 (0.10 to 0.23)
Arteriovenous malformation	7	2000	■	0.05 (0.01 to 0.10)

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Approche fondée sur les données probantes

Prévalence	Incidence	Histoire Naturelle		Résultats interventionnels		
		Méta-analyse	Population	Meta-analyse	Population	RCT
						



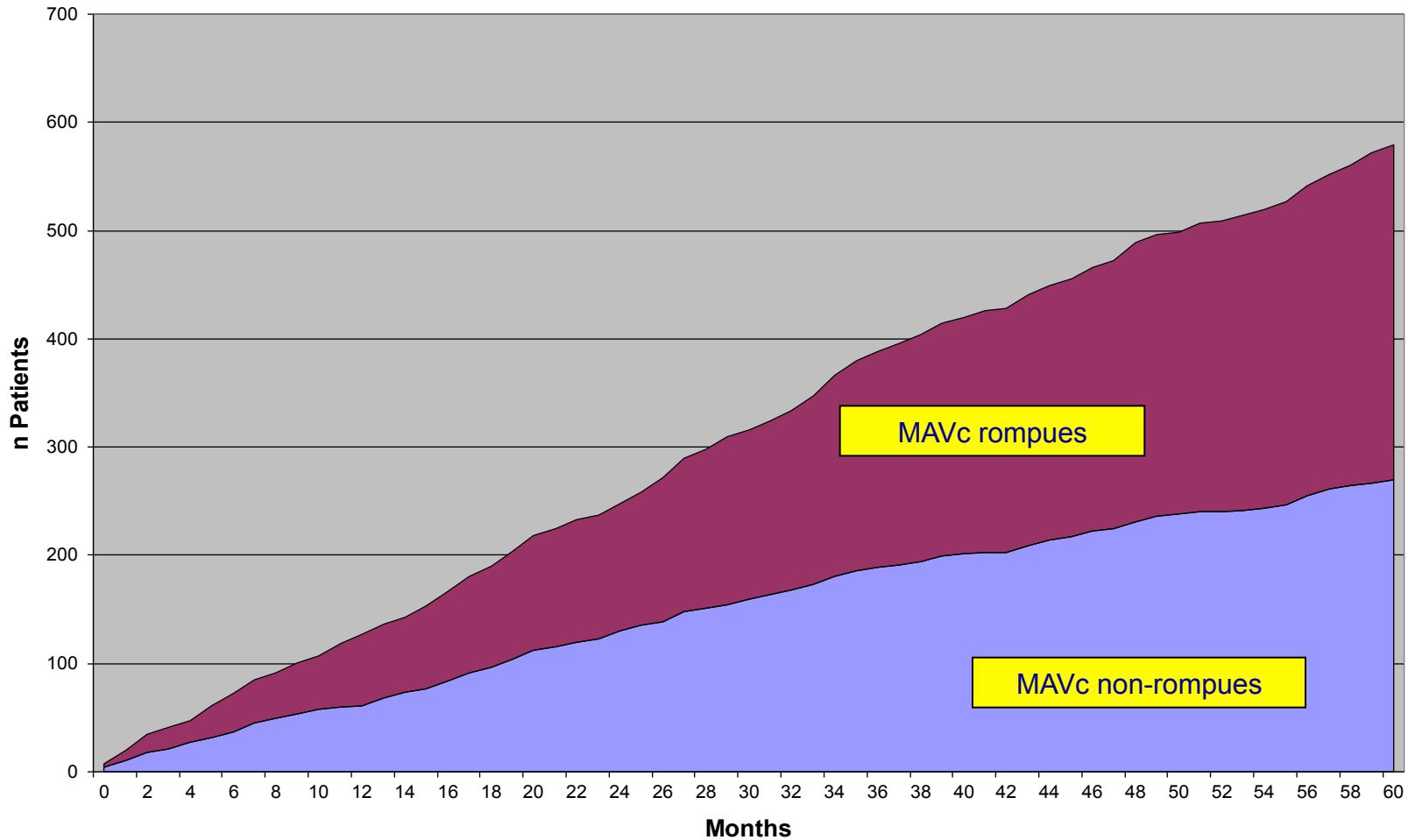
The New York Islands AVM Study



The New York Islands AVM Study

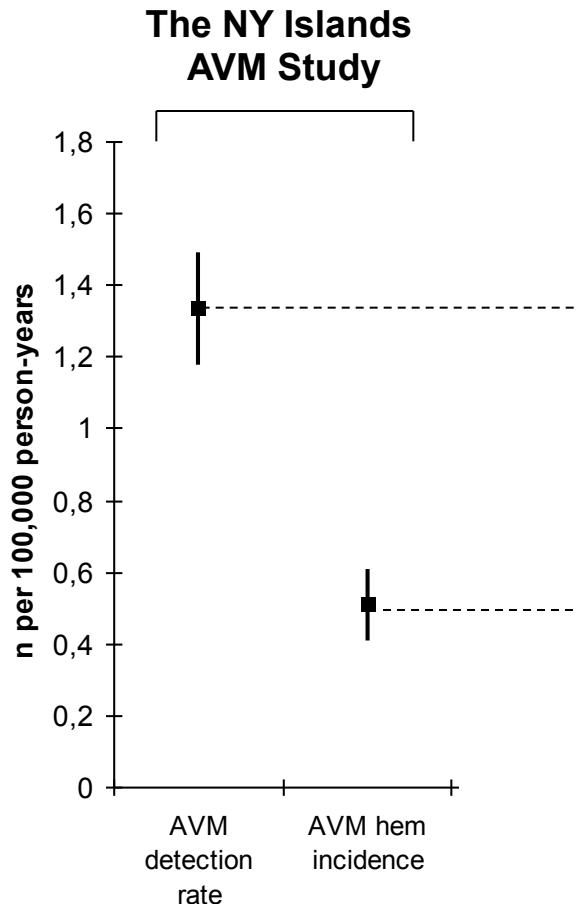
Enquête populationnelle prospective

Recruitment Curve



The New York Islands AVM Study

Enquête populationnelle prospective



Données à 5 ans

Taux de detection (toute MAV)

1.35 / 100,000 pers-ans (95% IC 1.25-1.46)

Taux de detection, MAV non rompue

0.84 /100,000 pers-yrs (95% IC 0.72-0.90)

Incidence, rupture de MAV

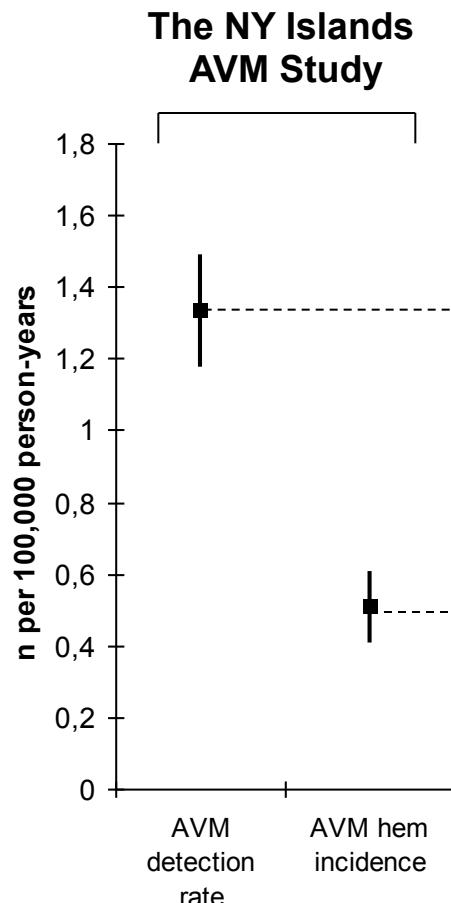
0.52 / 100,000 pers-ans (95% IC 0.46-0.59)

Stapf C et al. *Stroke* 2003; 34: E29-33



Projections Nord-américaines

Canada et États-Unis



(354,000,000 population)

Nouveau diagnostic : **5000 cas/an**

MAV non-rompues : **3000 cas/an**

MAV rompues : **2000 cas/an**

$$\frac{\text{Non-rompue}}{\text{Rompue}} = \frac{15 \text{ patients}}{10 \text{ patients}}$$

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

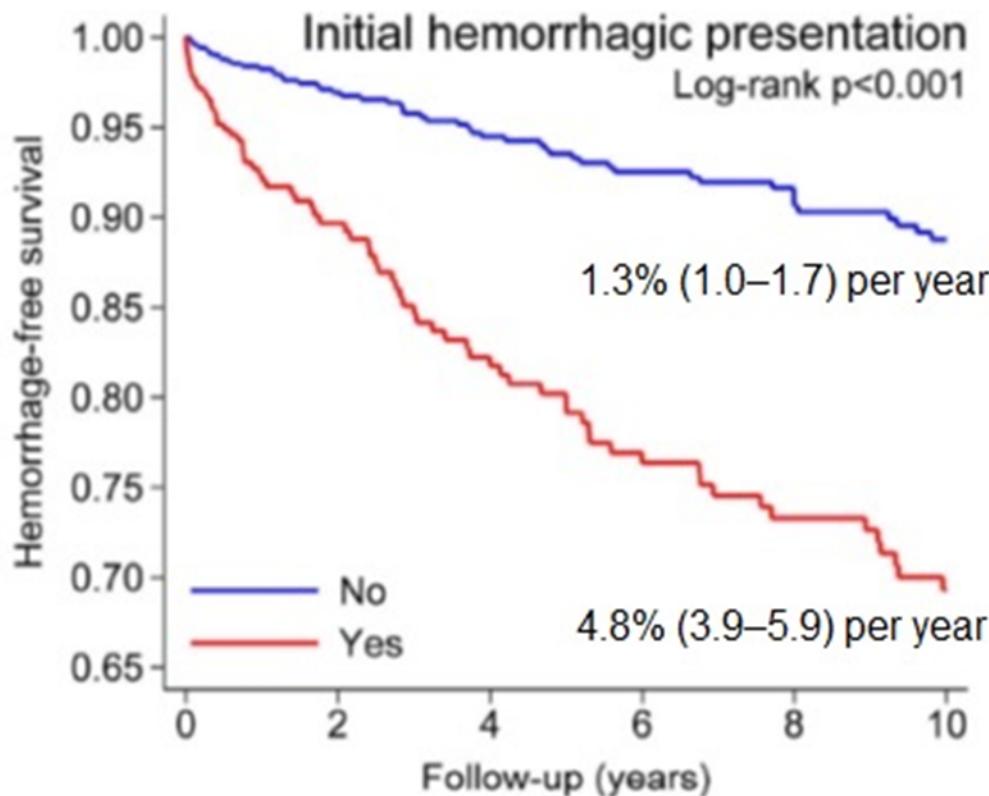
Approche fondée sur les données probantes

Prévalence	Incidence	Histoire Naturelle		Résultats interventionnels		
Méta-analyse	Population	Méta-analyse	Population	Meta-analyse	Population	RCT
						

MAV cérébrales non-traitées

Méta-analysis de prédicteurs hémorragiques (données individuelles)

A



n=2525

4 bases de donnée

6074 Patients-années

Number at risk

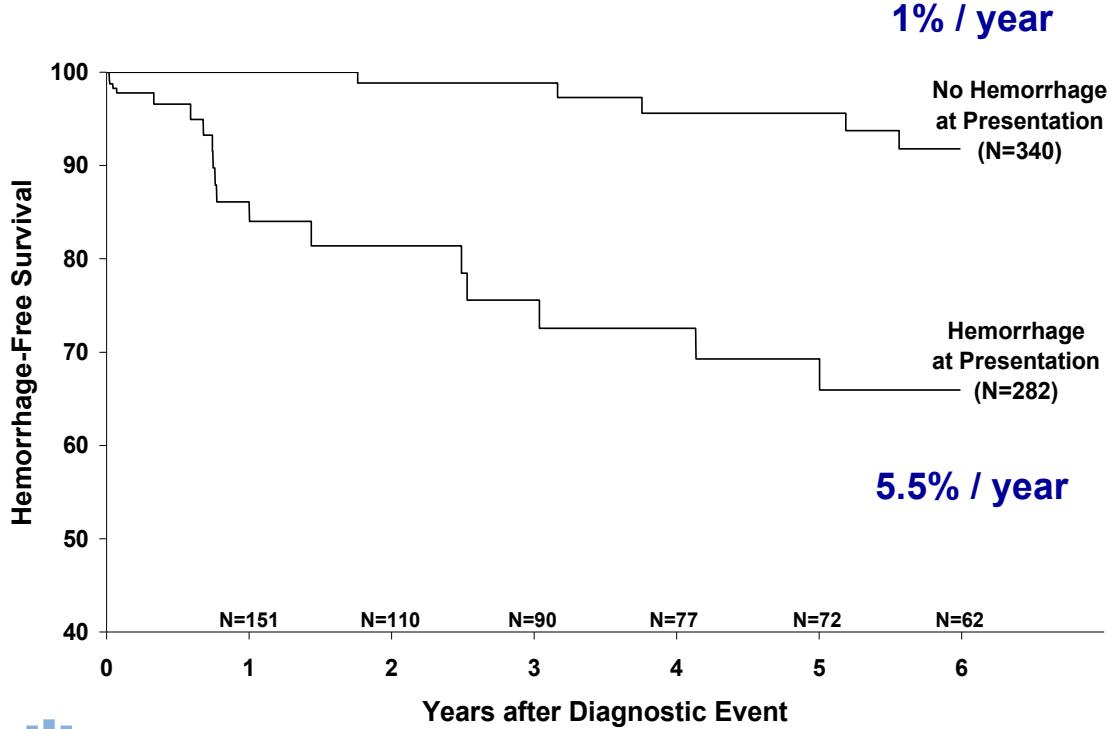
	No	1389	542	419	347	276	222
	Yes	1136	204	166	133	116	100

Kim H, Al-Shahi Salman R, McCulloch CE, Staph C, Young WL
Neurology 2014; 83:590-597

Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation

C. Stapf, MD; H. Maset, MD; R.R. Sciacca, EngScD; J.H. Choi, MD; A.V. Khaw, MD; E.S. Connolly, MD; J. Pile-Spellman, MD; and J.P. Mohr, MD

Figure 1



Neurology 2006;66:1350-1355

Cohorte prospective

N=622

Analyse de sous-groupes

Effect of Demographic, Clinical, and Morphological Variables on Follow-up AVM Hemorrhage (n=622)

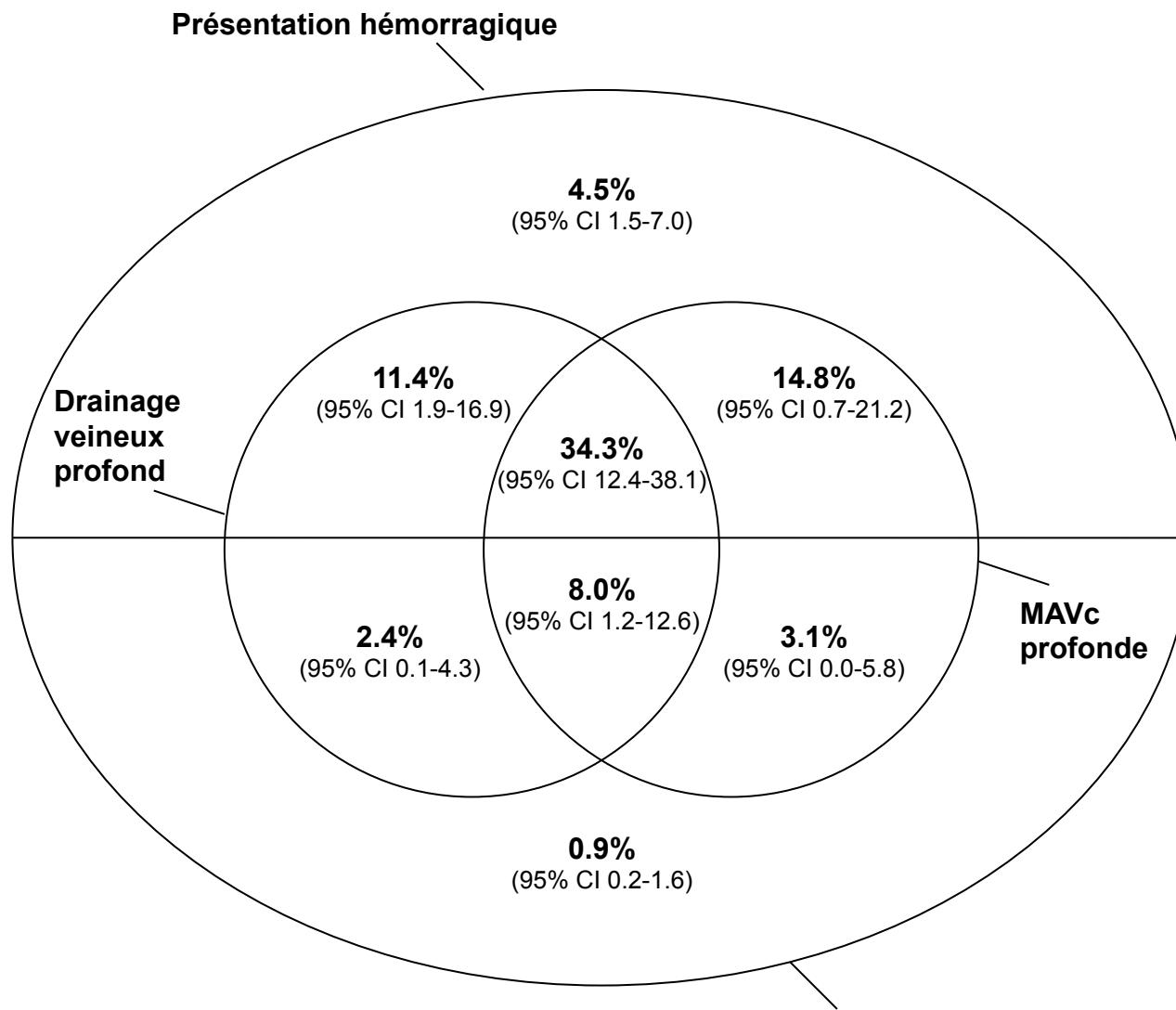
Multivariate Cox proportional hazard model

	HR	95% CI	P
Âge (ans)	1.05	1.03 to 1.08	<0.0001
Sexe féminin	0.64	0.32 to 1.28	0.21
Hémorragie initiale	5.38	2.64 to 10.96	<0.0001
Localisation profonde	3.25	1.30 to 8.16	0.01
Taille maximale (mm)	0.99	0.97 to 1.01	0.34
Drain. vein. prof. exclusif	2.39	1.01 to 5.67	0.04
Anévrismes associés	1.62	0.82 to 3.19	0.17

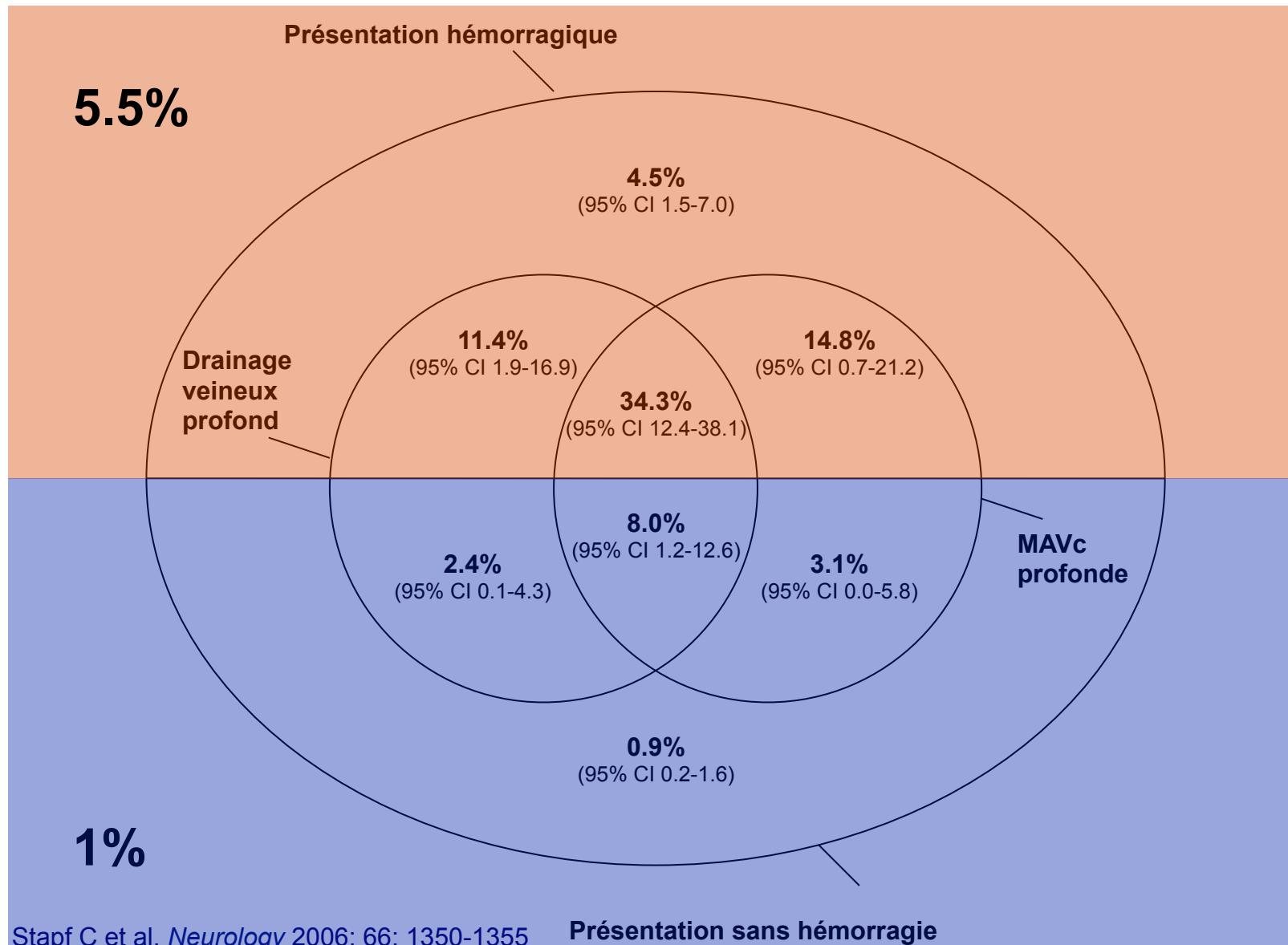
Effect of Demographic, Clinical, and Morphological Variables on Follow-up AVM Hemorrhage (n=622)

Multivariate Cox proportional hazard model		
	HR	P
Âge (ans)	1.05	<0.0001
Sexe féminin	0.64	0.21
Hémorragie initiale	5.38	<0.0001
Localisation profonde	3.25	0.01
Taille maximale (mm)	0.99	0.34
Drain. vein. prof. exclusif	2.39	0.04
Anévrismes associés	1.62	0.17

The Columbia AVM Hemorrhage Risk Model



The Columbia AVM Hemorrhage Risk Model



Malformations Artérioveineuses Cérébrales

5.5% risque hémorragique annuel

Traiter

ou

Prévention
secondaire

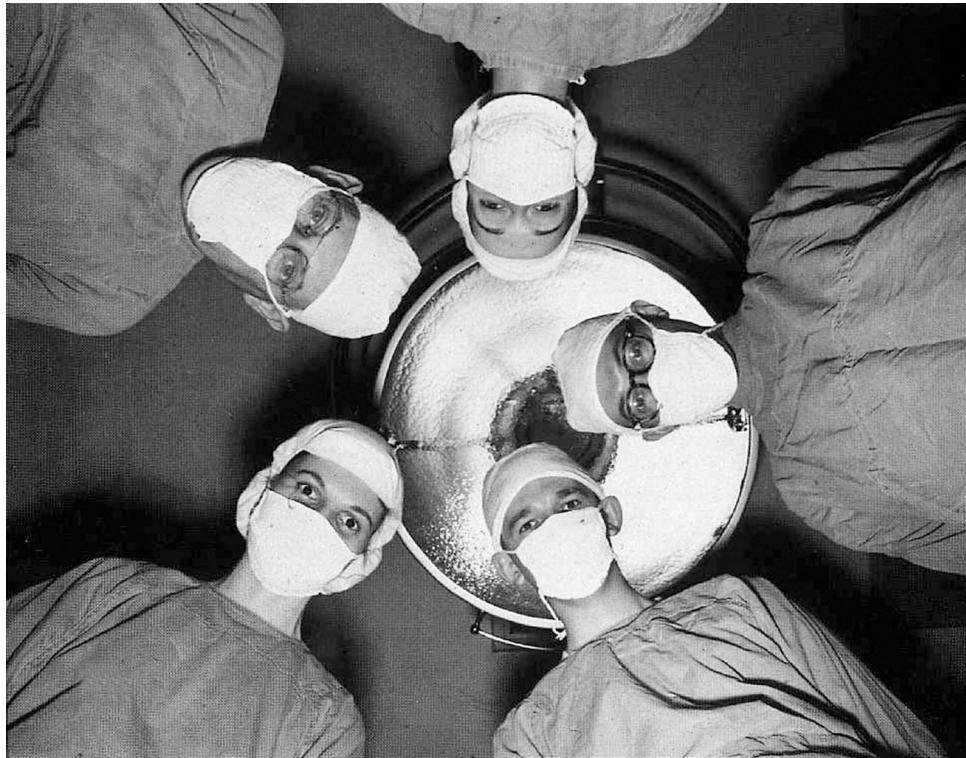
Prévention
 primaire

ne pas traiter?

1% risque hémorragique annuel

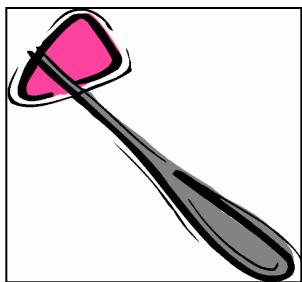
Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Prise en charge multidisciplinaire



- AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke*. 2001;32:1458-71.
- Al-Shahi R, Stapf C. The prognosis and treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Practical Neurology* 2005;5:194–205.

Malformations Artérioveineuses Cérébrales



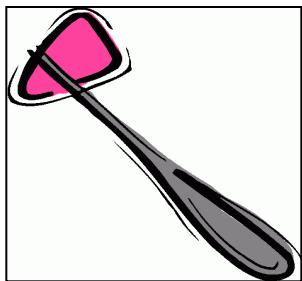
Prise en charge multidisciplinaire

Neurological management

- Epilepsy
- Headaches
- Functional Deficits

- AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke*. 2001;32:1458-71.
- Al-Shahi R, Stapf C. The prognosis and treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Practical Neurology* 2005;5:194–205.

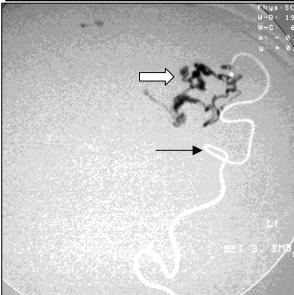
Malformations Artérioveineuses Cérébrales



Prise en charge multidisciplinaire

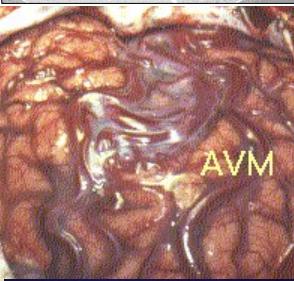
Neurological management

(Epilepsy, headaches, deficits,...)



Interventional Neuroradiology

(AVM, aneurysm, imaging)



Microneurosurgery

(AVM, aneurysm)



Stereotactic Radiotherapy

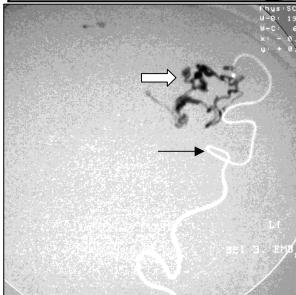
(Gammaknife, Cyberknife, LINAC)

Malformations Artérioveineuses Cérébrales



Taux de guérison

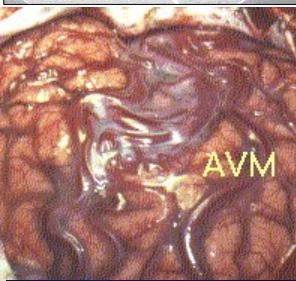
Neurological management



Endovascular Embolization

Microneurosurgery

Stereotactic Radiotherapy



Malformations Artérioveineuses Cérébrales

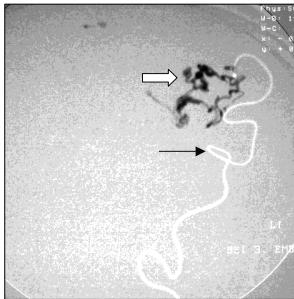
Approche fondée sur les données probantes

Prévalence	Incidence	Histoire Naturelle		Résultats interventionnels		
Méta-analyse	Population	Méta-analyse	Population	Meta-analyse	Population	RCT
						

Treatment of Brain Arteriovenous Malformations

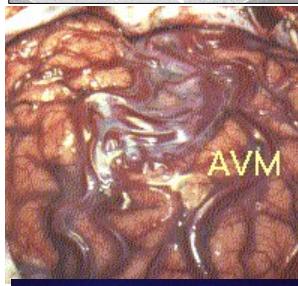
A Systematic Review and Meta-analysis

Complications



Embolisation endovasculaire

25 % (7.6-55)



Neurochirurgie

29 % (1.5-54)



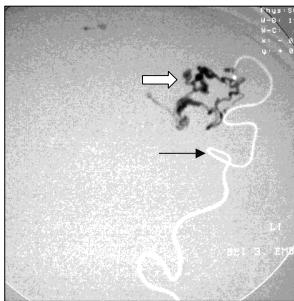
Radiothérapie stéréotaxique

13 % (0-63)

Treatment of Brain Arteriovenous Malformations

A Systematic Review and Meta-analysis

Complications



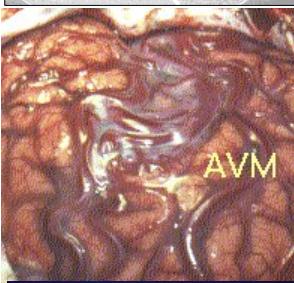
Embolisation endovasculaire

25 % (7.6-55)

Complications sévères*

6.6 % (0-28)

Neurochirurgie



29 % (1.5-54)

7.4 % (0-40)

Radiothérapie stéréotaxique



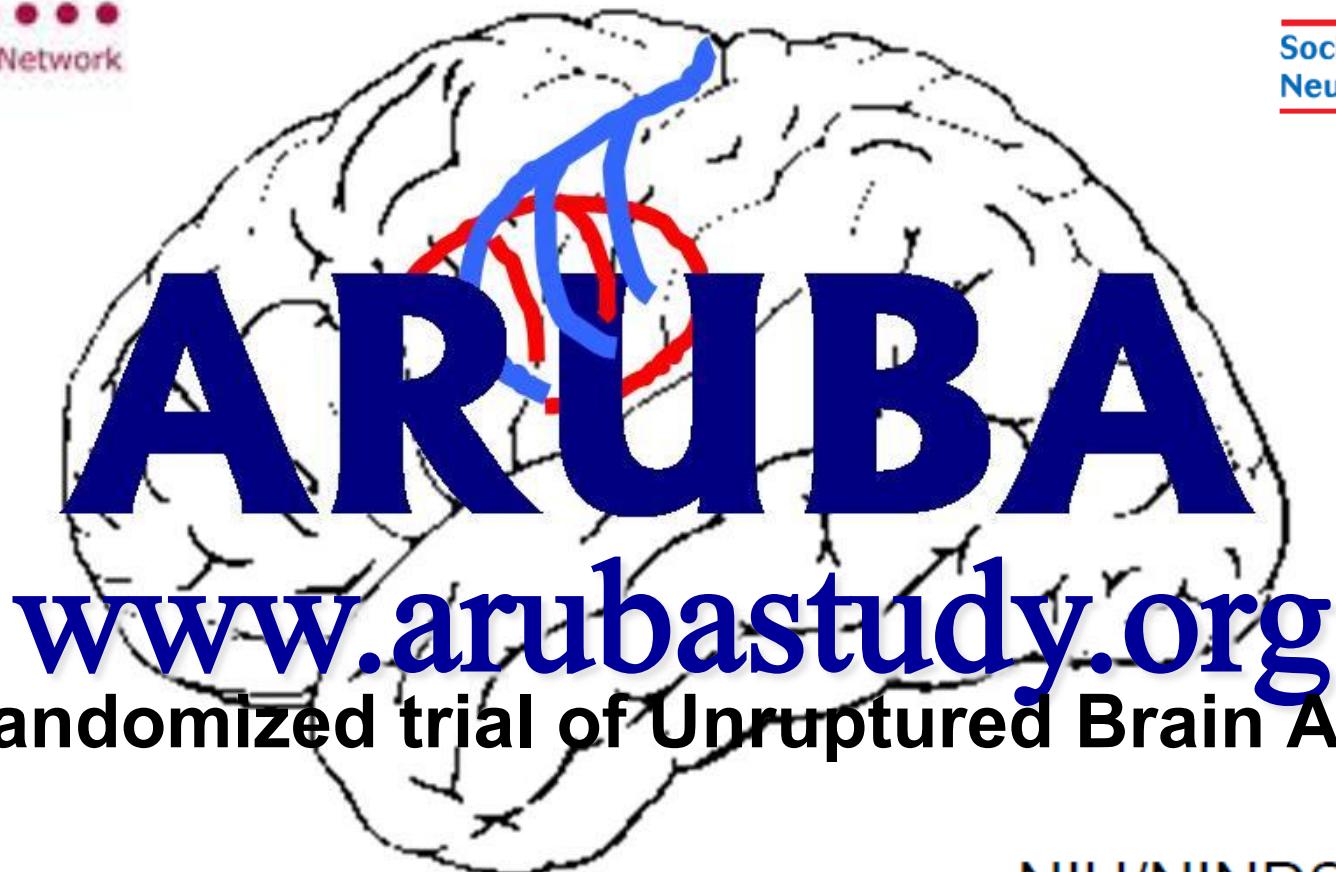
13 % (0-63)

5.1 % (0-21)

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Approche fondée sur les données probantes

Prévalence	Incidence	Histoire Naturelle		Résultats interventionnels		
Méta-analyse	Population	Méta-analyse	Population	Meta-analyse	Population	RCT
						

A grayscale illustration of a human brain in profile, facing right. Superimposed on the brain are two vascular malformations: a red circle representing an arteriovenous malformation (AVM) and a blue ribbon-like structure representing a venous angioma. Overlaid on the brain is the title "ARUBA" in large, bold, blue capital letters, and below it is the website "www.arubastudy.org" in a slightly smaller blue font.

ARUBA

www.arubastudy.org

A Randomized trial of Unruptured Brain AVMs

Trial identifiers:

NCT 00389181

ISRCTN 44013133

NIH/NINDS



ARUBA

- **Etude internationale**
 - Amériques
 - Europe
 - Australie
 - Asie
- **Multidisciplinaire**
 - Neuroradiologie
 - Neurochirurgie
 - Radiothérapie
 - Neurologie
- **Prospective**
- **Accès Internet**
 - Temps réel
 - Monitoring online
- **Randomisée**
 - 1:1
 - 400 patients
- **Suivi**
 - 5 à 10 ans
- **NIH/NINDS**
 - Funding
 - DSMB



ARUBA

- Etude internationale
 - Amériques
 - Europe
 - Australie
 - Asie
- Prospective
- Accès Internet
 - Temps réel
 - Monitoring online

**Meilleur traitement curatif
versus
Suivi non-interventionnel**



ARUBA

- Etude internationale
 - Amériques
 - Europe
 - Australie
 - Asie
- Prospective
- Accès Internet
 - Temps réel
 - Monitoring online

Prise en charge standard

Meilleur traitement curatif

versus

Suivi non-interventionnel



ARUBA

- Etude internationale
 - Amériques
 - Europe
 - Australie
 - Asie
- Prospective
- Accès Internet
 - Temps réel
 - Monitoring online

Prise en charge standard

Meilleur traitement curatif

versus

Suivi non-interventionnel



ARUBA

- Etude internationale
 - Amériques
 - Europe
 - Australie
 - Asie
- Prospective
- Accès Internet
 - Temps réel
 - Monitoring online

Prise en charge standard

Meilleur traitement curatif

versus

Suivi non-interventionnel

Bras expérimental



ARUBA

Inclusion:

- MAVc non rompue (IRM cérébrale)
- Âge > 18 ans
- Consentement signé

Exclusion:

- MAVc avec signes d'hémorragie ancienne
- MAVc partiellement traitée
- MAVc considérée non traitable
- ...

ARUBA

Critère d'évaluation primaire:

- Risque de décès et d'AVC symptomatique
 - hémorragie ou infarctus symptomatique
 - TDMc ou IRMc

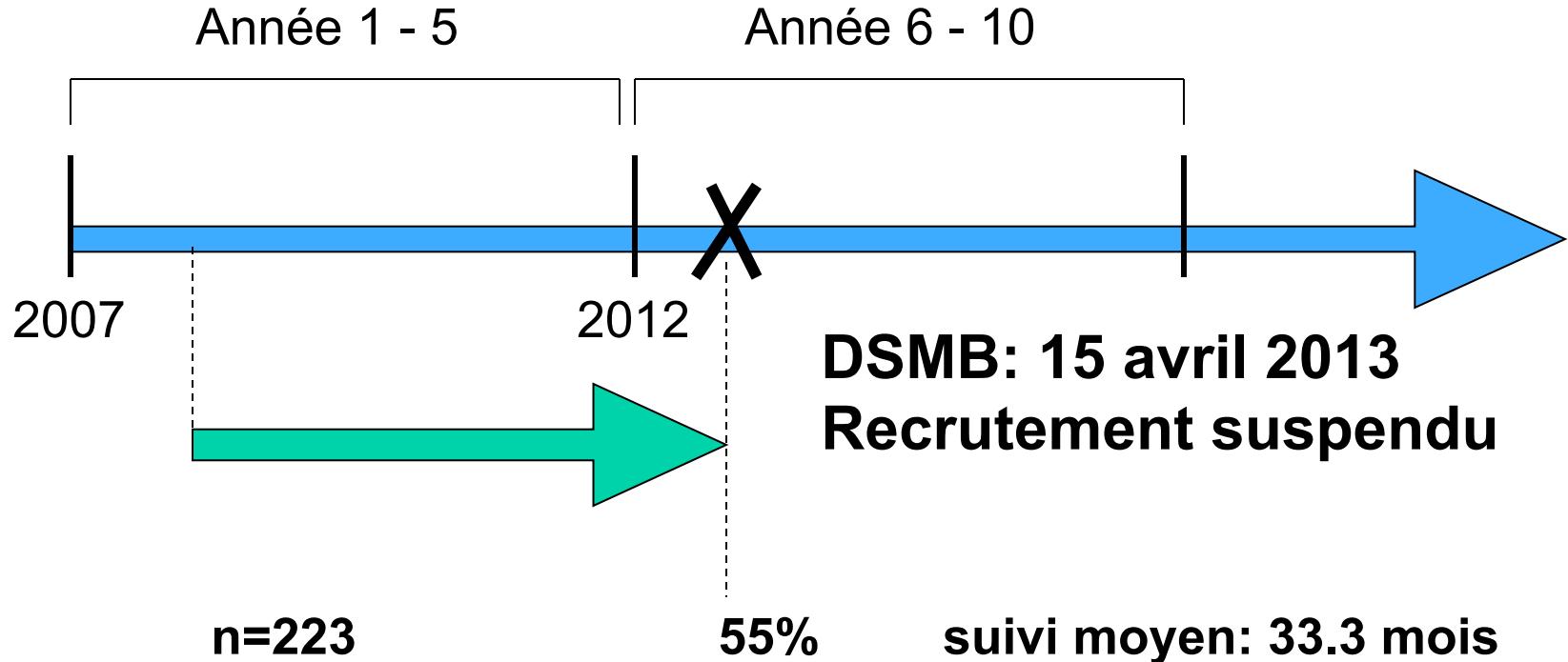
Critère d'évaluation secondaire:

- Risque de déficit neurologique
 - Rankin ≥ 2
 - 5 ans post randomisation



ARUBA

A Randomized trial of Unruptured Brain AVMs



Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial

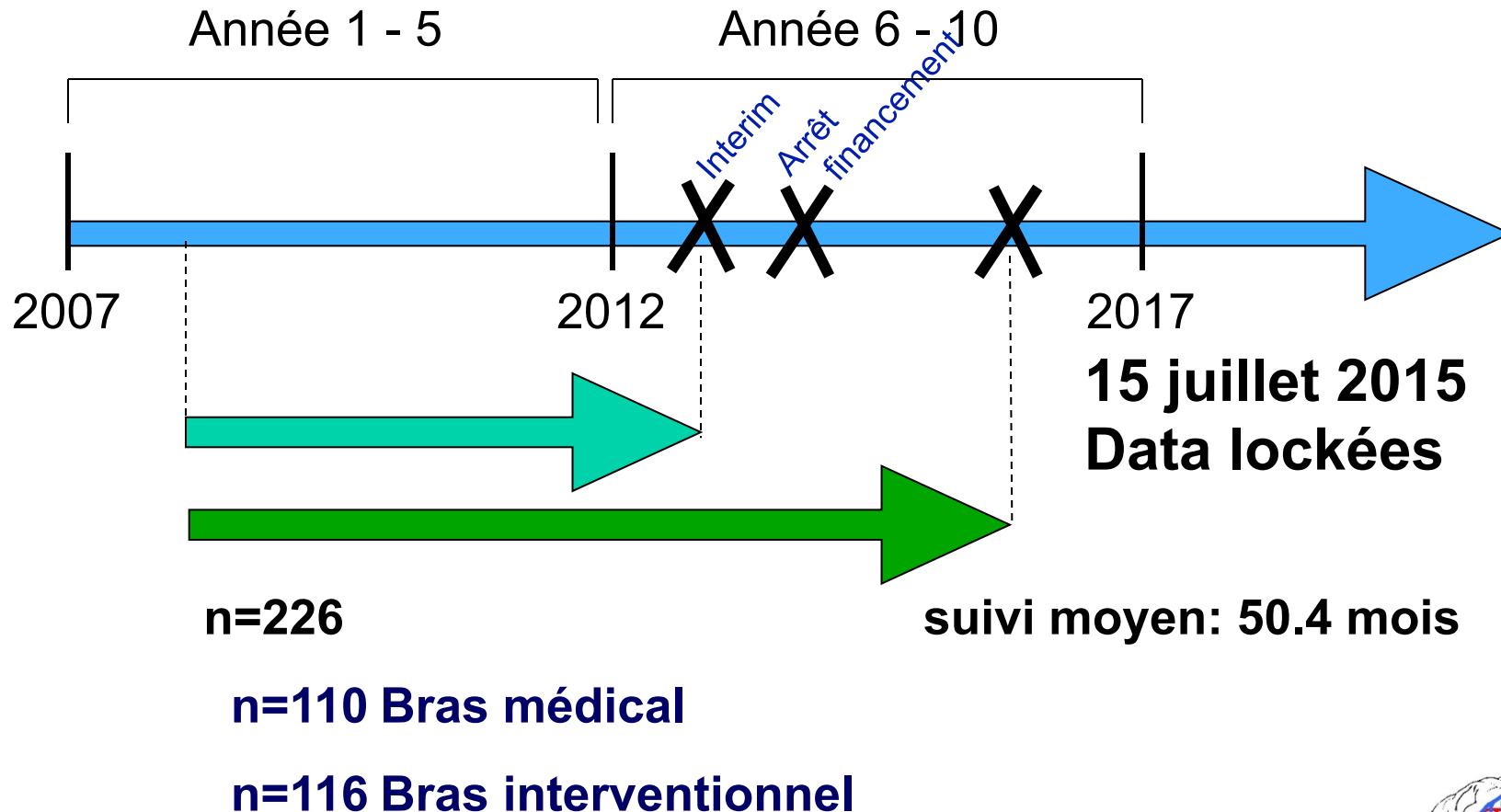


Lancet 2014; 383: 614-21

J P Mohr*, Michael K Parides*, Christian Stumpf*, Ellen Moquette, Claudia S Moy, Jessica R Overby, Rustam Al-Shahi Salman, Eric Vicaut, William L Young†, Emmanuel Houdart, Charlotte Cordonnier, Marco A Stefani, Andreas Hartmann, Rüdiger von Kummer, Alessandra Biondi, Joachim Berkefeld, Catharina J M Klijn, Kirsty Harkness, Richard Libman, Xavier Barreau, Alan J Moskowitz, for the international ARUBA investigators‡

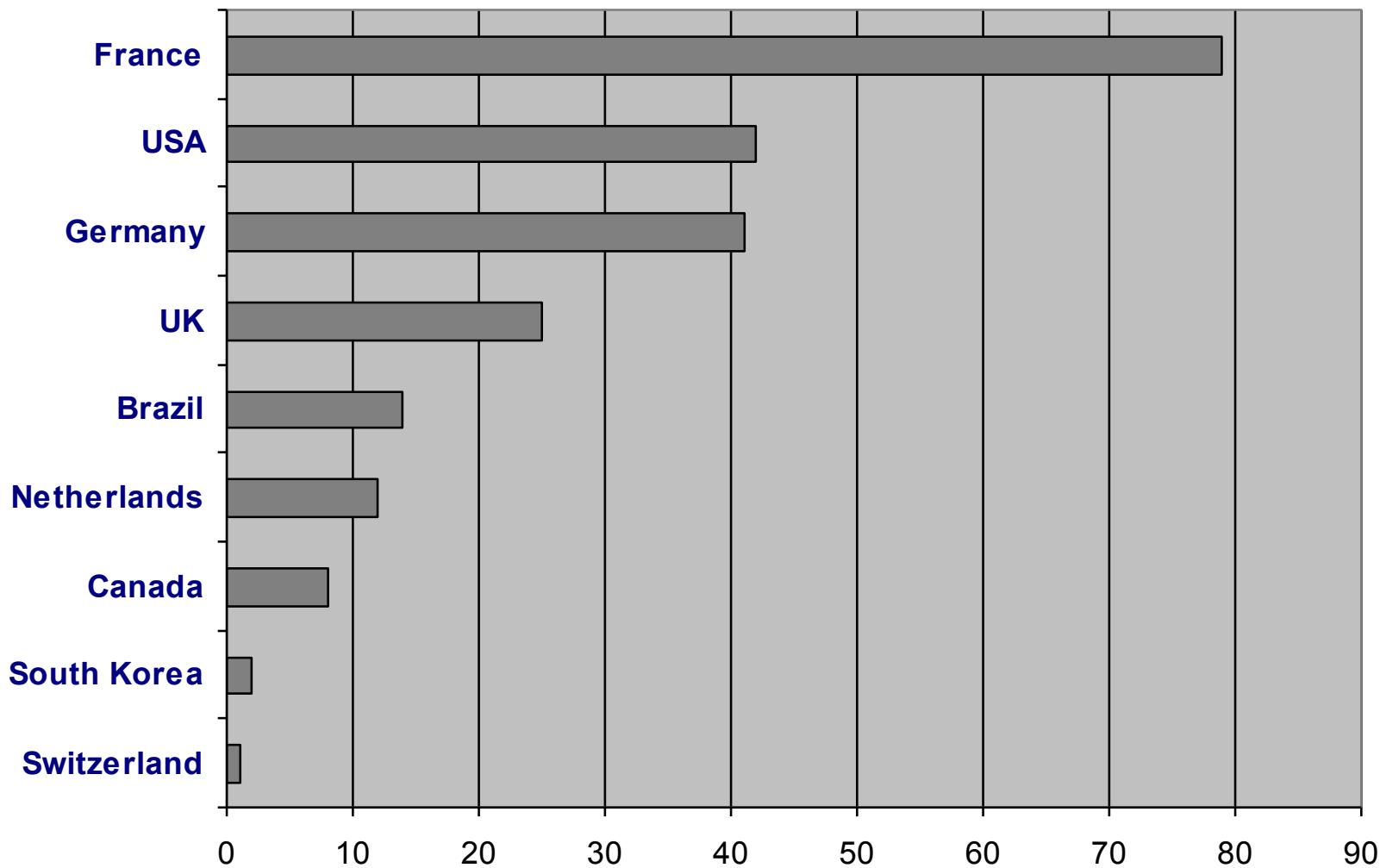
ARUBA

A Randomized trial of Unruptured Brain AVMs



ARUBA

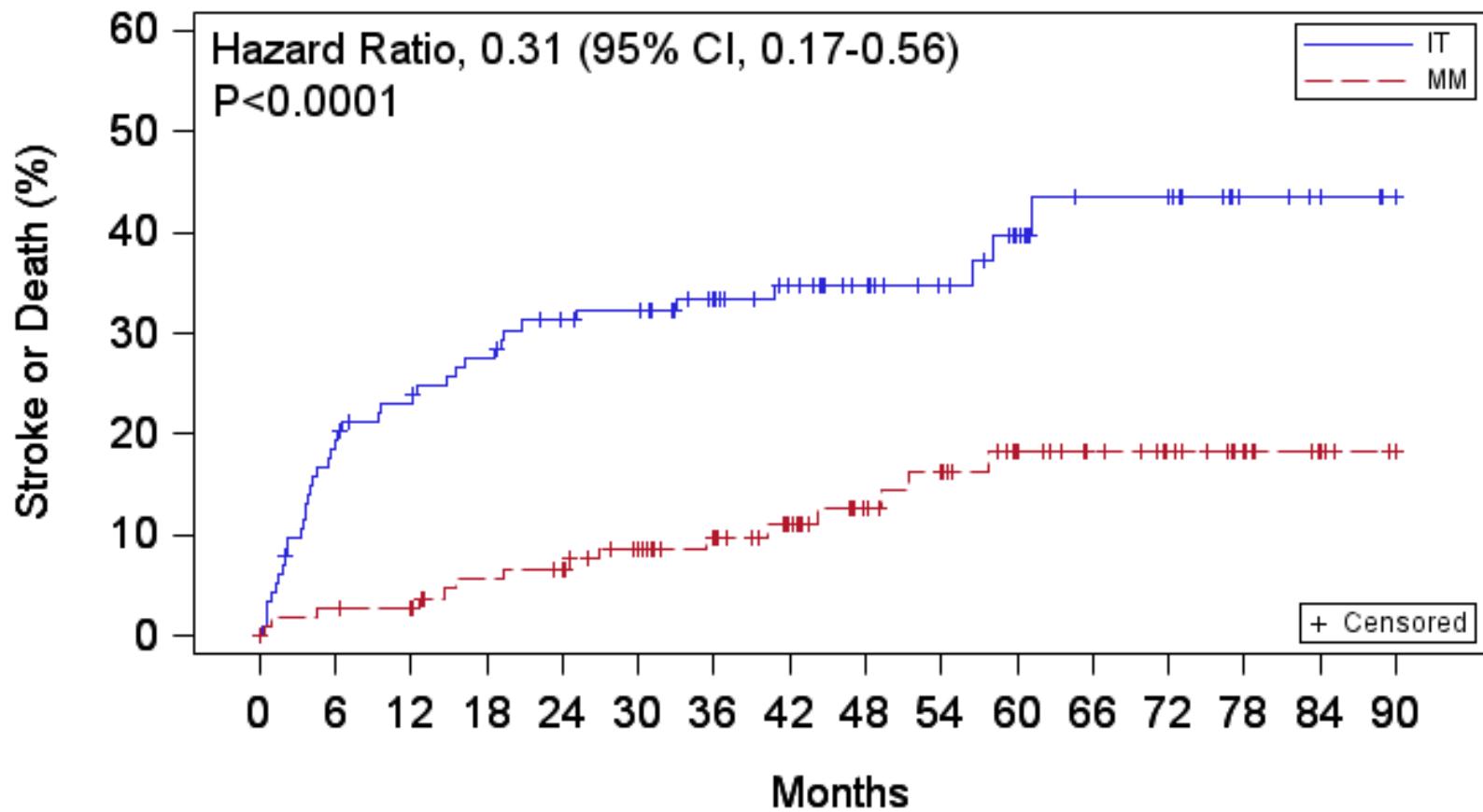
Randomisations par pays (n=226)



ARUBA

Critère d'évaluation primaire, n=226

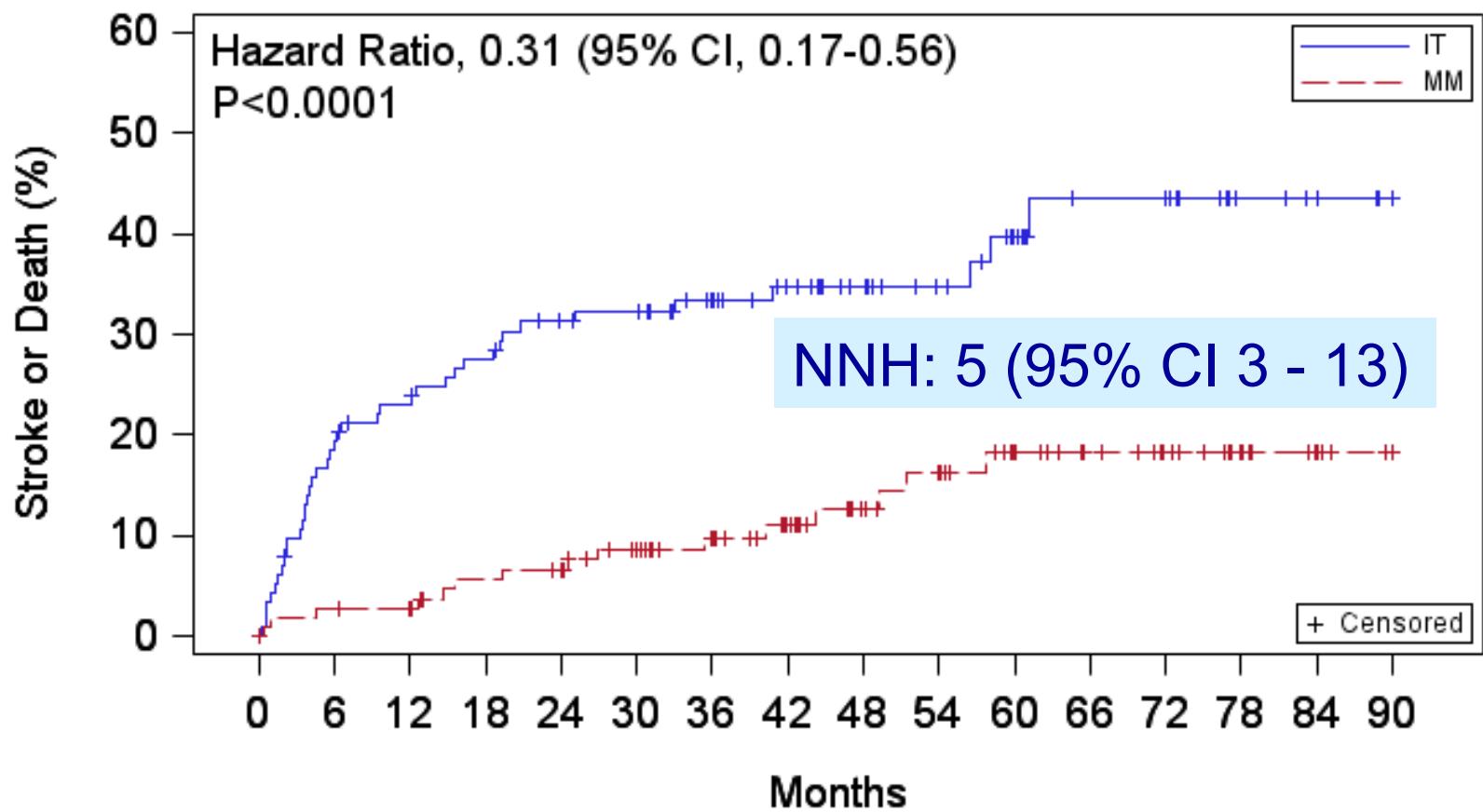
Selon « traitement reçu » (temps au 1er AVC ou décès)



IT	116	91	85	79	72	69	56	43	35	28	20	14	14	6	4	1
MM	110	105	103	97	95	86	77	65	51	46	36	28	21	14	8	4

ARUBA

Critère d'évaluation primaire, n=226
Selon « randomisation » (temps au 1er AVC ou décès)

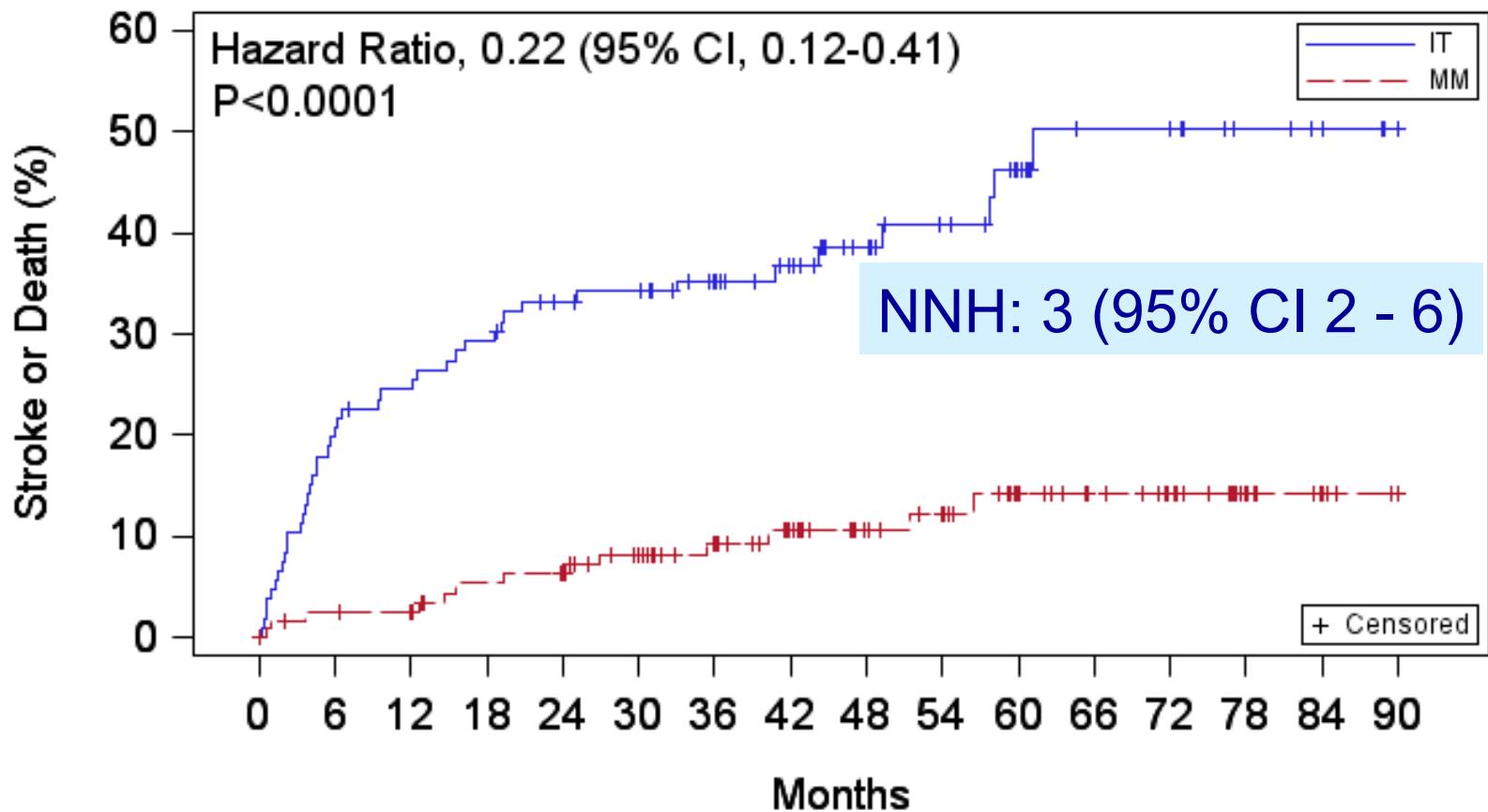


IT	116	91	85	79	72	69	56	43	35	28	20	14	14	6	4	1
MM	110	105	103	97	95	86	77	65	51	46	36	28	21	14	8	4

ARUBA

Critère d'évaluation primaire, n=226

Selon « traitement reçu » (temps au 1er AVC ou décès)



IT	106	84	79	74	67	65	53	40	30	24	17	11	11	6	4	1
MM	120	112	109	102	100	90	80	68	56	50	39	31	24	14	8	4

Critère d'évaluation primaire par sous-groupe (selon randomisation)

Variable	No. of Events/No. of Patients (%)		Hazard Ratio (95% CI) MM : IT
	MM	IT	

Age

<40 Yrs
>=40 Yrs

Sex

Male
Female

AVM Presentation

Symptomatic
Asymptomatic

Spetzler-Martin

I
II
III
IV

AVM Size

<3 cm
>=3 cm

AVM Location

Eloquent
Non-Eloquent

Venous Drainage

Superficial Only
Any Deep

Associated Aneurysms

No
Yes

Treatment Location

ARUBA-West
ARUBA-Europe

Overall

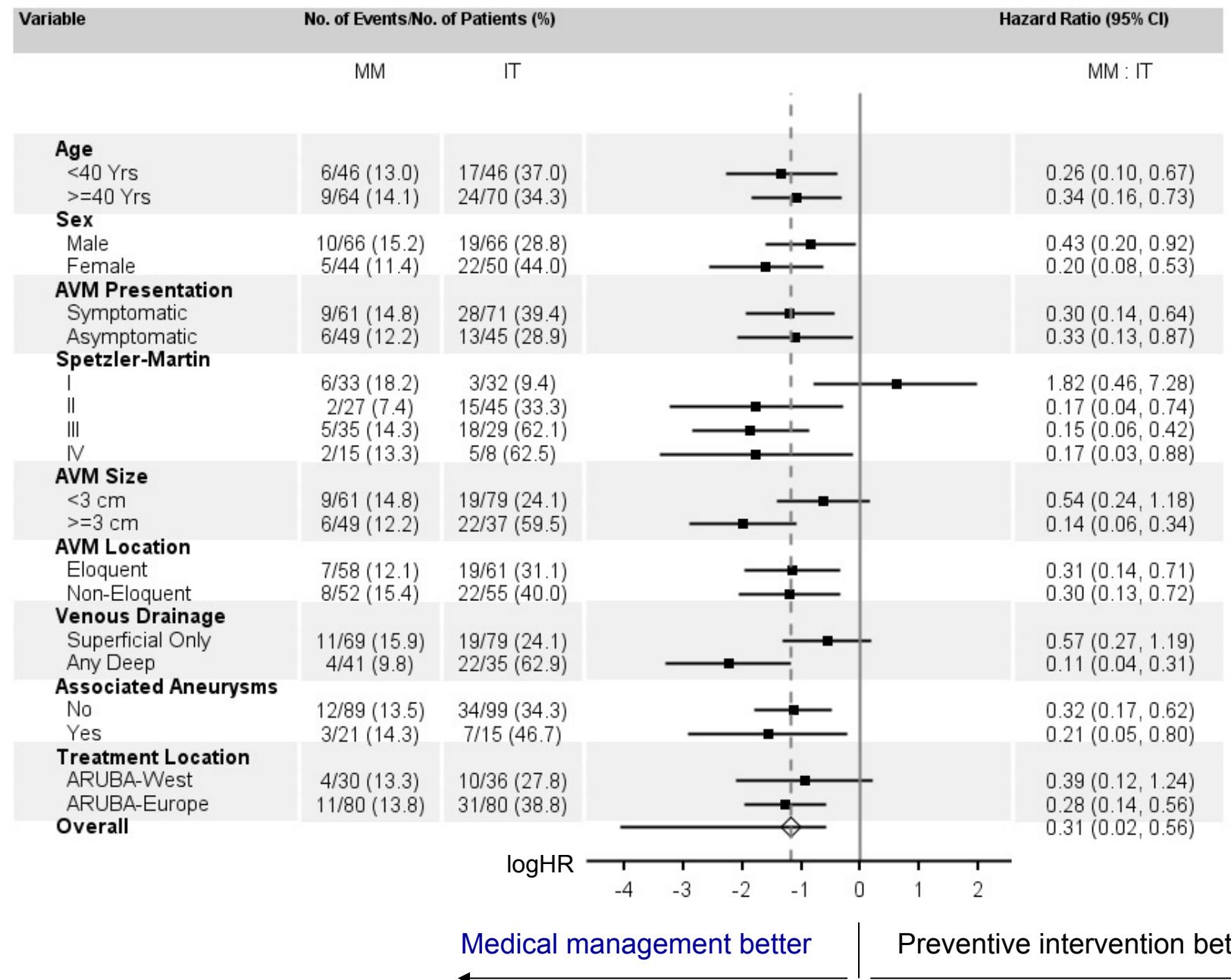
logHR

-4 -3 -2 -1 0 1 2

Medical management better

Preventive intervention better

Critère d'évaluation primaire par sous-groupe (selon randomisation)



ARUBA

Dommages, n=226

Effets indésirables graves (selon randomisation)

Type Évènement	Bras Interventionnel (n=116)		Bras Médical (n=110)		p
	N Incidents	Taux par pat/an	N Incidents	Taux par pat/an	
AVC					
Tout	52	11.0945	16	3.3338	<0.001
Hémorragique	39	8.3209	11	2.2920	<0.001
Ischémique	13	2.7736	5	1.0418	0.054
Déficit Focal*					
Tout	20	4.2671	3	0.6251	<0.001
Persistant	7	1.4935	1	0.2084	0.032
Réversible	13	2.7736	2	0.4167	0.004
Crises épileptiques					
	95	20.2688	68	14.1686	0.023
Céphalées					
	116	24.7493	111	23.1282	0.609

* sans signe d'AVC ni d'épilepsie

ARUBA

Secondary analyses: outcome by treatment modality

Traitement interventionnel reçu n=106 patients	Critère primaire n (ligne %)	Guérison angiographique** n (ligne %)
Stratégie thérapeutique globale		
Avec intervention endovasculaire (n=66)	33 (50.0)	34 (51.5)
Avec intervention neurochirurgicale (n=22)	9 (41.0)	21 (95.5)
Avec intervention radiothérapique (n=57)	21 (36.8)	12 (21.1)
Traitement monomodal (n=68)		
Endovasculaire (n=28)	14 (50.0)	14 (50.0)
Chirurgie (n=7)	2 (28.6)	7 (100.0)
Radiothérapie (n=33)	8 (24.2)	6 (18.2)
Multimodal treatment (n=38)		
Endovasculaire et Chirurgie (n=14)	6 (42.9)	14 (100.0)
Endovasculaire et Radiothérapie (n=23)	12 (52.2)	6 (26.1)
Endovasculaire et Chirurgie et Radiothérapi (n=1)	1 (100.0)	0 (0.0)

** Guérison prouvée par angiographie, selon protocol. Chez n=16 (15%) patients, l'état de guérison était inconnu, n=43 (41%) avait un reliquat de MAV documenté sur le dernier contrôle d'imagerie.

ARUBA

Critère d'évaluation secondaire

Décès ou invalidité (mRS ≥2) à 5 ans



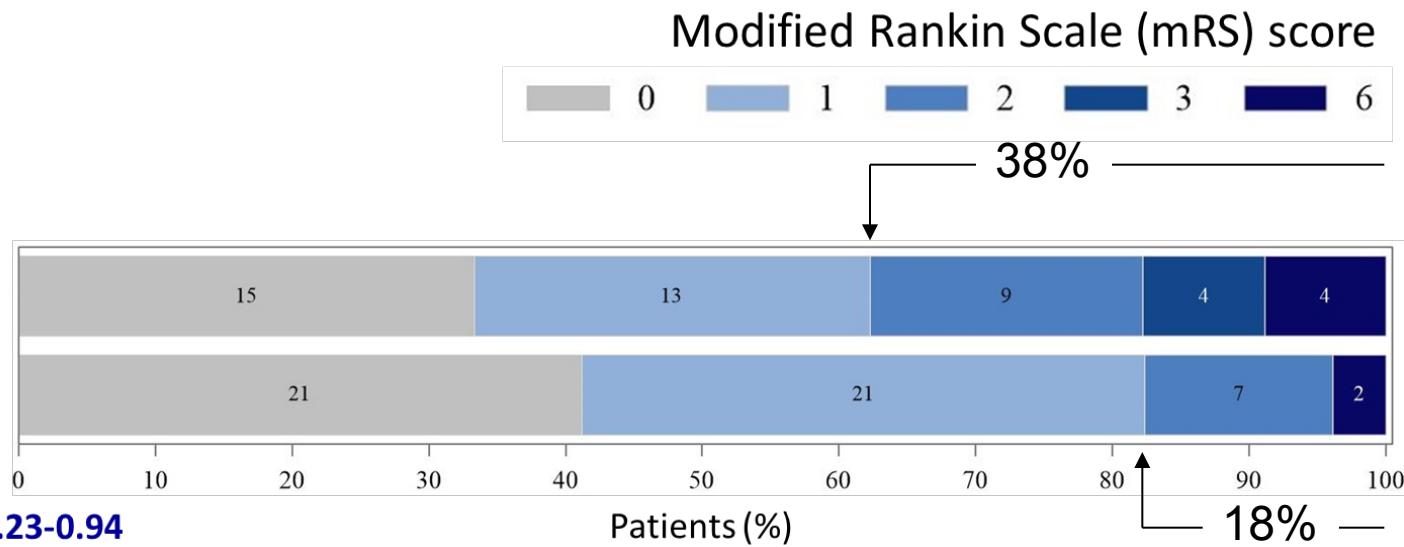
ARUBA

Critère d'évaluation secondaire Décès ou invalidité (mRS ≥ 2) à 5 ans

A) As Randomized

Interventional Therapy
(n=45)

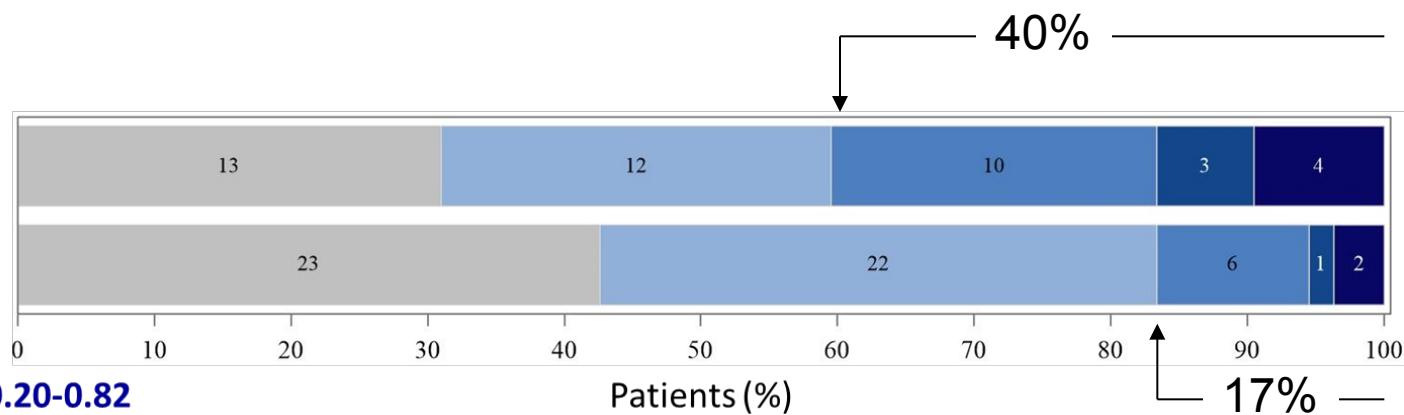
Medical Management
(n=51)



B) As Treated

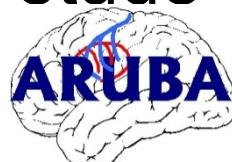
Interventional Therapy
(n=42)

Medical Management
(n=54)



ARUBA

- Première étude pragmatique évaluant la prise en charge de patients avec MAV non-rompue
- Effet interventionnel défavorable pour toute modalité interventionnelle et tous les sous-groupes de MAV
- Aucun bénéfice pour: Épilepsie, céphalées
- Plus grand effet jamais vu dans une étude de prévention primaire d'AVC:
Réduction de risque de 78% (AVC symptomatique ou décès)
- Résultats à partager avec les patients
- Résultats indépendamment reproduits par une étude de population prospective



Outcome After Conservative Management or Intervention for Unruptured Brain Arteriovenous Malformations

Rustum Al-Shahi Salman, PhD; Philip M. White, FRCR; Carl E. Counsell, MD; Johann du Plessis, FRCR; Janneke van Beijnum, MD; Colin B. Josephson, MD; Tim Wilkinson, MRCP; Catherine J. Wedderburn, MBChB; Zoe Chandy, MB, ChB; E. Jerome St. George, FRCS, SN; Robin J. Sellar, FRCR; Charles P. Warlow, FRCP; for the Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations Collaborators

JAMA. 2014;311(16):1661-1669. doi:10.1001/jama.2014.3200

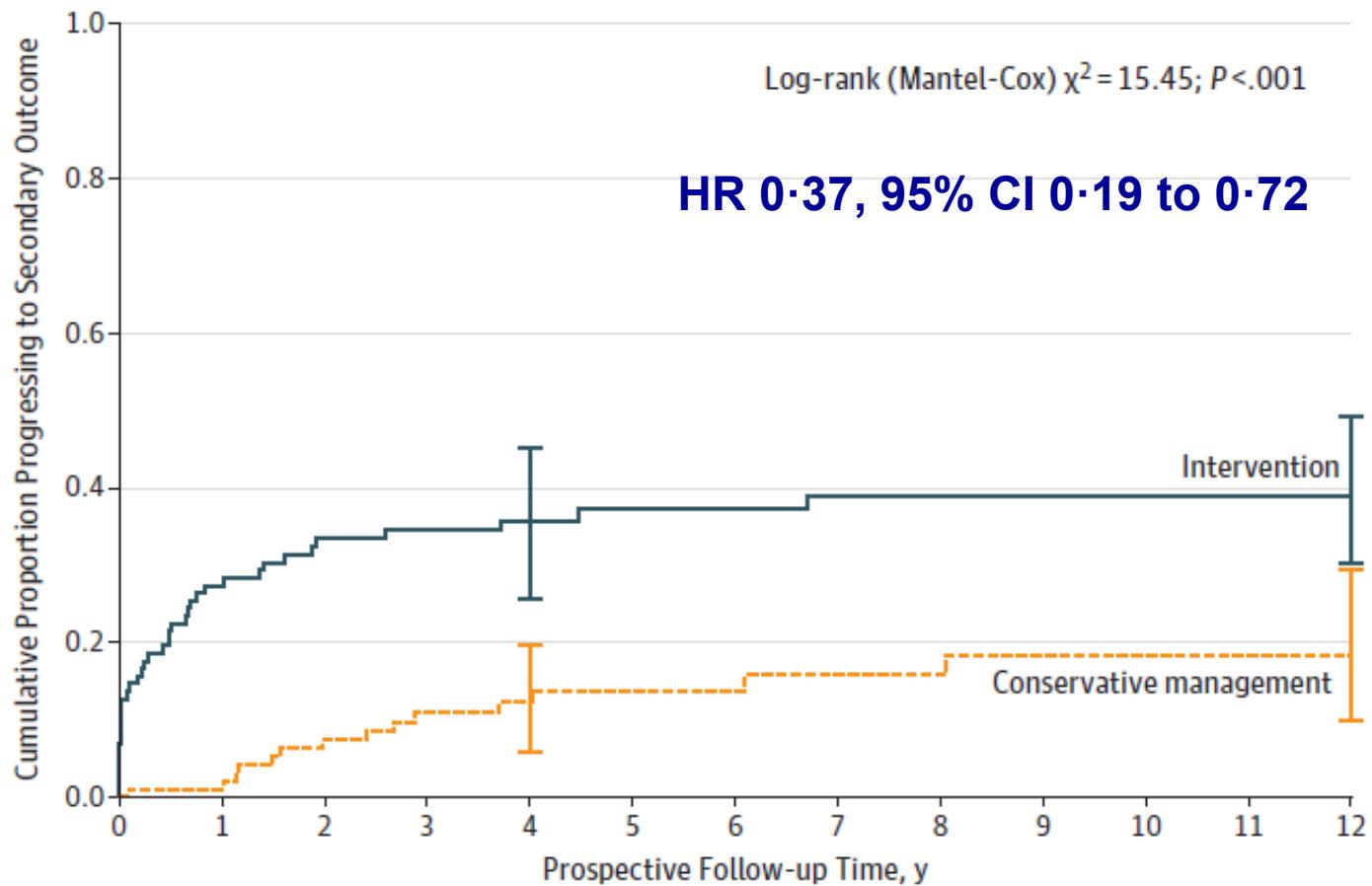
Étude de population

Suivi prospectif

N=206 patients avec MAV non-rompue (50% sans intervention)

Suivi </= 12 ans

Risque d'AVC symptomatique, déficit neurologique ou mortalité durant 12 années d'observation longitudinale prospective.



No. at risk (No. of events
in preceding year)

Intervention	103	73 (28)	64 (6)	57 (1)	50 (1)	45 (1)	41 (0)	37 (1)	34 (0)	30 (0)	22 (0)	18 (0)	8 (0)
Conservative management	101	96 (1)	86 (6)	73 (3)	61 (1)	53 (1)	42 (0)	36 (1)	33 (0)	28 (1)	21 (0)	15 (0)	11 (0)

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Approche fondée sur les données probantes

Prévalence	Incidence	Histoire Naturelle		Résultats interventionnels		
Méta-analyse	Population	Méta-analyse	Population	Meta-analyse	Population	RCT
						

Malformations Artérioveineuses Cérébrales

Malformations non-rompues - Leçons tirés de l'étude ARUBA -

Prévalence	Incidence	Histoire Naturelle		Résultats interventionnels		
Méta-analyse	Population	Méta-analyse	Population	Meta-analyse	Population	RCT
						



Absence de bénéfice pour
toute intervention
préventive

Merci beaucoup!



CENTRE DE RECHERCHE
Centre hospitalier
de l'Université de Montréal



Centre hospitalier
de l'Université de Montréal

PIRANHAS

PreventIve InteRvention TriAls in Neurovascular HemorrhAgic diseaseS Network

- Anévrismes intracrâniens non-rompus
- Cavernomes cérébraux non-rompus
- MAV cérébrales (Spetzler-Martin I) non-rompues



christian.stapf@umontreal.ca

Canadian Stroke Trials for Optimized Results
(CaSTOR)