

# Současná role mechanické trombektomie v léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

(Current role of mechanical thrombectomy in the treatment of acute ischemic stroke)

Jan Křeček<sup>a</sup>, Boris Kožnar<sup>a</sup>, Jakub Sulženko<sup>a</sup>, Zdenko Stelmach<sup>a</sup>, Petr Widimský<sup>a</sup>, Ivana Štětkařová<sup>b</sup>, Tomáš Peisker<sup>b</sup>, Peter Vaško<sup>b</sup>, Petr Mikulénka<sup>b</sup>, David Lauer<sup>b</sup>, Dušan Kučera<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

<sup>b</sup> Neurologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

## INFORMACE O ČLÁNKU

### Historie článku:

Vložen do systému: 16. 9. 2022

Přiját: 28. 9. 2022

Dostupný online: 23. 5. 2023

### Klíčová slova:

Akutní ischemická cévní mozková příhoda

Mechanická trombektomie

Přímá aspirace

Stent-retriever

Systémová trombolýza

### Keywords:

Acute ischemic stroke

Direct aspiration

Mechanical thrombectomy

Stent-retriever

Systemic thrombolysis

## SOUHRN

Ischemická cévní mozková příhoda je závažný stav zatížený vysokou mortalitou a značně vysokým rizikem trvalých funkčních následků. Léčba akutní ischemické cévní mozkové příhody prodělala v posledních letech celou řadu zásadních změn – od systémové trombolýzy až po široké možnosti mechanické trombektomie. Studie MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME a další demonstrovaly lepší výsledky při využití mechanické trombektomie k rekanalizaci okluze velkých cév mozku v porovnání s nejlepší medikamentózní terapií zahrnující systémovou trombolýzu, a zásadně tak změnily dosud zavedené paradigma léčby. V současné době je k dispozici široký výběr endovaskulárních nástrojů pro mechanickou trombektomii a nové jsou ve vývoji. Tato práce si klade za cíl shrnout současné možnosti léčby akutní ischemické cévní mozkové příhody metodami mechanické trombektomie a nastínit i další aspekty terapie tohoto onemocnění.

© 2023, ČKS.

## ABSTRACT

Ischemic stroke is a severe condition with a high mortality and a serious risk of permanent functional disability. The treatment of acute ischemic stroke has undergone a number of major changes in recent years – from systemic thrombolysis to the wide range of current mechanical thrombectomy modalities. Studies such as MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME and others have demonstrated improved outcomes in patients with large vessel occlusion when mechanical thrombectomy was used compared with best medical treatment including systemic thrombolysis. These results have completely changed the treatment paradigm. Currently, a wide variety of endovascular tools are available for mechanical thrombectomy and new ones are still under development. This paper aims to summarize the current options for the treatment of ischemic stroke by mechanical thrombectomy and to outline other therapy aspects of this disease.

## Základní pojmy

**NIHSS** – National Institutes of Health Stroke Scale je standardizované neurologické vyšetření sloužící k popisu neurologického deficitu u pacientů s cévní mozkovou příhodou (CMP) na základě 11 proměnných, které hodnotí specifické schopnosti pacienta na škále 0–4 bodů, kdy hodnota 0 náleží pacientovi s normální funkcí vyšetřované proměnné. NIHSS se pohybuje v rozmezí 0 až 42 bodů, kdy 0 značí žádné příznaky CMP, 1–4 menší CMP, 5–15 střední CMP a 16–20 bodů střední až těžkou CMP a více než 21 bodů těžkou CMP.<sup>1</sup>

**ASPECTS** – Alberta Stroke Program Early CT Score je škála hodnotící časné známky ischemie při ischemické CMP v povodí arteria cerebri media, jejíž teritorium dělí na deset čas-

tí. Skóre 10 bodů značí CT mozku bez ischemických změn, zatímco 0 bodů ukazuje difúzní ischemické postižení v povodí sledované tepny. K hodnocení vertebrobasilárních ischemických CMP slouží skóre PC-ASPECTS (the Posterior Circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score).<sup>2</sup>

**mTICI** – Modified Treatment In Cerebral Ischemia Scale je nástroj posuzující charakter toku a reperfuze při angiografii. 0 značí žádnou reperfuzi, 1 pomalý tok kontrastní látky za místo okluze bez plnění distálních větví, 2a reperfuzi méně než jedné poloviny povodí vyšetřované tepny, 2b reperfuzi více než jedné poloviny povodí vyšetřované tepny, 3 kompletní reperfuzi celého povodí vyšetřované tepny včetně distálních větví.<sup>3</sup> Revidovaná verze TICI zahrnuje ještě stupeň 2c, kdy je takřka kompletně obnoven

**Adresa pro korespondenci:** MUDr. Jan Křeček, Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, e-mail: jan.krecke@fnkv.cz

**DOI:** 10.33678/cor.2022.105

průtok postiženou oblastí, ale průtok v několika distálních kortikálních tepnách je zpomalen či je přítomna malá distální embolizace kortikálních větví.<sup>4</sup>

**mRS** – modified Rankin Scale je hodnotící nástroj sloužící k určení rozsahu funkčních následků a soběstačnosti pa-

cienta po prodělané CMP. Rozsah funkčního omezení se pohybuje na škále 1–6 bodů, kdy 0 značí žádné omezení a 6 smrt. Za výborný výsledek léčby se obvykle považuje mRS 0–2 b, kdy je pacient plně soběstačný.<sup>5</sup>

## Úvod

V roce 2019 bylo celosvětově registrováno 12,2 milionu případů cévní mozkové příhody, v důsledku nemoci bylo ztraceno 143 milionů let života (disability-adjusted life-years, DALYs) a 6,55 milionu pacientů tomuto onemocnění podlehl. Cévní mozková příhoda představuje druhou nejčastější příčinu úmrtí po ischemické chorobě srdeční a třetí nejčastější příčinu úmrtí a invalidity dohromady.<sup>6</sup>

V českých nemocnicích bylo v roce 2019 hospitalizováno 32 949 pacientů s diagnózou mozkového infarktu či s cévní mozkovou příhodou neurčenou jako krvácení nebo infarkt. Na tyto diagnózy ten samý rok zemřelo 2 692 osob. Průměrný věk hospitalizovaných osob s diagnózou mozkového infarktu na neurologickém oddělení byl 72,6 roku a ošetrovací doba činila v průměru 6,6 dne (Hospitalizovaní v nemocnicích ČR 2019, ÚZIS 2021).

Náklady spojené s léčbou CMP představují značnou zátěž pro zdravotnické systémy rozvinutých zemí – léčba CMP celosvětově pohltí přibližně 34 % z celkové sumy určené pro zdravotnictví.<sup>7</sup> Náklady obvykle dělíme na přímé – spojené s prevencí, diagnostikou, léčbou, rehabilitací, edukací apod., a nepřímé – spojené se ztrátou produktivity postižené populace (invalidizace apod.).

Van Eeden ve své studii z roku 2015 udává, že pacient s CMP v Nizozemsku průměrně strávil v nemocnici 7,8 noci, dalších 11,5 v rehabilitačním zařízení a měl průměrně 20 konzultací s různými specialisty (fyzioterapeut, sociální pracovník...). Celkové průměrné náklady za pacienta činily 29 484 eur – z toho 61 % činily náklady za zdravotnickou péči. Náklady za zdravotnickou péči tvořila zejména položka za fyzioterapii a rehabilitaci, nezdravotnické výdaje tvořila placená domácí péče a edukační služby. Čtyřiasmdesát procent všech nákladů za pacienta postiženého CMP vzniká v průběhu prvního půl roku po cévní mozkové příhodě.<sup>8</sup> Celkové přímé roční náklady v Evropské unii spolu s Islandem, Norskem a Švýcarskem v roce 2010 spojené s ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) byly odhadnuty na 26 miliard eur.<sup>9</sup> Průměrné celoživotní náklady spojené s iCMP u konkrétního jedince (hospitalizace, následná péče, rehabilitace apod.) jsou v USA odhadovány na 140 048 dolarů.<sup>10</sup> V roce 2008 činily přímé náklady spojené s léčbou CMP v USA 18,8 miliardy dolarů, zatímco nepřímé náklady dalších 15,5 miliardy USD.<sup>11</sup> Dle American Heart Association dojde k nárůstu celkových, tedy přímých i nepřímých nákladů spojených s CMP až na hranici 240 miliard dolarů v roce 2030.<sup>12</sup> Dewilde a spol. uvádějí, že náklady spojené s léčbou CMP v prvním roce po příhodě dosahují průměrně 33 147 dolarů a finanční zátěž je úměrná rozsahu postižení danému škálou mRS – v rozmezí od 2 921 dolarů u pacientů s mRS 0 po 83 236 dolarů u pacientů s mRS 5.<sup>13</sup>

Předchozí výčet ekonomických nákladů léčby CMP zřetelně demonstruje potřebu nových, efektivních nástro-

jů v léčbě cévní mozkové příhody, které budou mít vliv nejen na zdraví pacienta, ale i na zdravotnické rozpočty jednotlivých zemí.

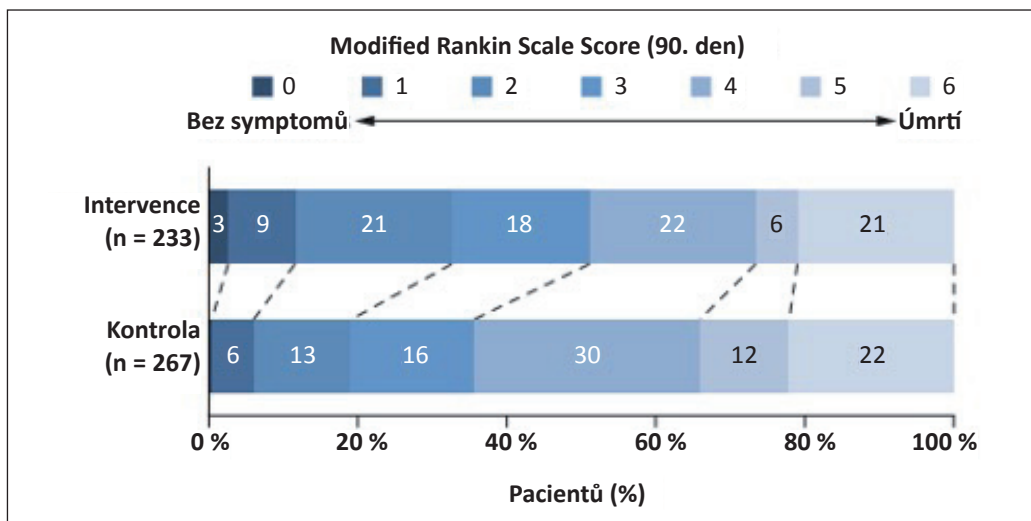
Tato přehledová práce se zabývá zejména endovaskulární léčbou CMP – mechanickou trombektomií, která je v nejnovějších doporučených postupech American Heart Association / American Stroke Association z roku 2019 indikována (třída doporučení Ia) u pacientů s dobou od vzniku příznaků kratší šesti hodin, se zobrazovací metodou popsanou okluzí velké mozkové tepny v předním povodí, ASPECT  $\geq 6$  (bez rozsáhlých ischemických změn při CT vyšetření), NIHSS  $\geq 6$ , mRS před současnou příhodou 0–1 a věkem  $\geq 18$  let.<sup>14</sup>

## Historie léčby

Od doby, kdy se léčba cévní mozkové příhody omezovala na důslednou ošetrovatelskou péči, dostatečný příjem potravy, omezení velkých výkyvů arteriálního tlaku, podávání fenobarbitalu k tlumení neklidu nemocného, analgetické terapie a eventuálně zahájení antikoagulační terapie při podezření na kardioembolizační etiologii iktu,<sup>15</sup> uplynula již řada let. Zásadní milník v léčbě ischemických cévních mozkových příhod přinesla v roce 1995 studie National Institute of Neurological Disorders and Stroke využívající systémové podávání rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA),<sup>16</sup> které zásadně zlepšilo výsledky léčby.

Začátek využívání endovaskulárních revaskularizačních technik v terapii iCMP se datuje do konce 80. let minulého století a souvisel s intraarteriálním, superselektivním podáváním trombolytických přípravků přímo do krevní sraženiny, jak demonstrovali Del Zoppo a spol. ve své pilotní studii.<sup>17</sup> Výsledky ale nebyly ověřeny randomizovanými studiemi. První vlaštovkou v sérii randomizovaných klinických studií byla studie PROACT II,<sup>18</sup> která srovnávala efekt přímého intraarteriálního podání rekombinantní pro-urokinázy vůči placebo na vzorku 40 pacientů (urokináza 24, placebo 16 pacientů). V 90denním sledování 30,8 % pacientů s intraarteriálním podáním urokinázy dosáhlo mRS 0–1 oproti 21,4 % pacientů ve skupině s placebem.

Kromě snahy o farmakologické rozpuštění krevní sraženiny se začaly využívat metody mechanického rozrušení trombu, jako je rozrušení krevní sraženiny intervenčním vodičem či balonkovou angioplastikou. Další slibnou metodou bylo využití EKOS MicroLys US mikroinfuzního katétru (EKOS Corporation, Bothell, WA), který kombinoval lokální farmakologickou trombolýzu a ultrazvukovou trombotripsi, či využití endovaskulární fotoakustické rekanalizace (EPAR; Endovasix Inc., Belmont, CA, USA), při které docházelo k mechanické disrupci trombu přeměnou energie toku fotonů z laseru na akustickou energii.<sup>19</sup>

Obr. 1 – Výsledky MR CLEAN<sup>25</sup>

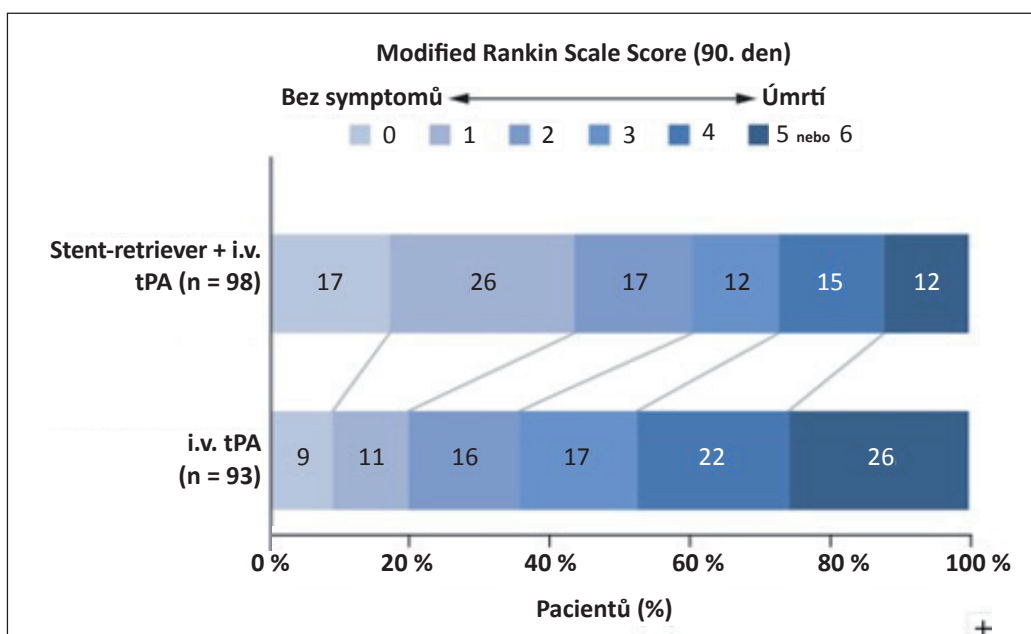
Prvním nástrojem schváleným americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) (v roce 2004) k endovaskulární léčbě ischemických iktů s okluzí velké intracerebrální tepny byl však až katétr MERCI retriever (Concentric Medical, Mountain View, CA).<sup>20</sup>

Další rozšíření terapeutických možností je spojeno s užitím aspiračního katétru Penumbra (Penumbra, Inc, Alameda, CA), který FDA schválil v roce 2008.<sup>21</sup>

Významným milníkem v léčbě ischemické cévní mozkové příhody je využití stent-retrieverů – stentů, které se v lumen cévy rozvinou pouze na tři až pět minut, integrují do sebe krevní sraženinu a následně se spolu s katétreem odstraní. Prvním stent-retrieverem schváleným FDA byl v roce 2012 Solitaire (Medtronic Neurovascular, Irvine, CA, USA), který se za tímto účelem off-label úspěšně využíval již delší dobu.<sup>22</sup> Lepší výsledky při užití Solitaire stent-retrieveru v porovnání s retrieverem Merci ověřila studie SWIFT,<sup>23</sup> a určila tak trend, který přetrvává do současnosti.

Podobných závěrů, které prokazují lepší rekanalizační efekt při užití stent-retrieverů, dosáhla i studie srovnávající stent-retriever TREVO (Stryker Neurovascular, Mountain View, CA, USA) s retrieverem Merci.<sup>24</sup>

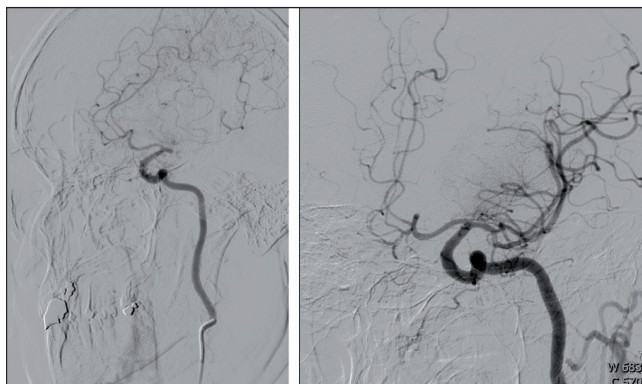
Dobré výsledky endovaskulární mechanické trombektomie pomocí stent-retrieverů a jejich pozitivní dopad na funkční nezávislost pacientů po iktu v porovnání s výlučným použitím systémové trombolýzy demonstrovala již celá řada studií jako MR CLEAN<sup>25</sup> (medián 90denní mRS u kohorty mechanické trombektomie 3, u kontrol 4, poměr šancí [OR] 1,67, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,2–2,30, výsledky viz obrázek 1), EXTEND-IA<sup>26</sup> (90denní mRS 0–2 u 71 % pacientů léčených mechanickou trombektomií, 40 % u pacientů léčených pouze systémovou trombolýzou, OR 4,2, 95 % CI 1,4–12), ESCAPE<sup>27</sup> (90denní mRS 0–2 u 53 % pacientů kohorty mechanické trombektomie, 29,3 % u kontrol, poměr rizik [RR] 1,7, 95% CI 1,3–2,2), SWIFT PRIME<sup>28</sup> (90denní mRS 0–2 u kohorty mechanické

Obr. 2 – Výsledky SWIFT PRIME<sup>28</sup>

trombektomie spolu se systémovou trombolýzou 60 %, u samotné trombolýzy 35 %, RR 1,7, 95% CI 1,23–2,33, výsledky viz obrázek 2), REVASCAT<sup>29</sup> (mechanická trombektomie byla protokolem umožněna do osmi hodin od vzniku příznaků, 90denní mRS 0–2 u kohorty mechanické trombektomie 43,7 %, u kontrol 28,2 %, OR 2,1, 95% CI 1,1–4,0) a v neposlední řadě metaanalýza těchto studií the HERMES Study<sup>30</sup> (mRS 0–2 za 90 dní u kohorty mechanické trombektomie ve 46 % případů, u kontrol ve 26,5 % případů, OR 2,35, 95% CI 1,85–2,98, viz tabulku 1), což vedlo ke změně zavedené terapeutické praxe a učinilo z mechanické trombektomie léčbu CMP podpořenou aktuálními doporučenými postupy.

Portfolio dostupných endovaskulárních technik dále rozšířilo zavedení aspiračních katétrů s velkým vnitřním průměrem a jejich využití v tzv. Direct Aspiration First Pass Technique (ADAPT), kdy je katétr umístěn do těsné blízkosti trombu, načež je podtlakem do katétru sáán a společně s katérem následně odstraněn.<sup>31</sup>

Za velmi efektivní způsob extrakce krevní sraženiny se v současné době považuje užití aspirace a stent-retrieveru během jedné intervence, a to buď přechodem z aspirace ke stent-retrieveru jako „rescue“ metody, či použití obou metod simultánně (tzv. Solumbra Technique).<sup>32</sup>



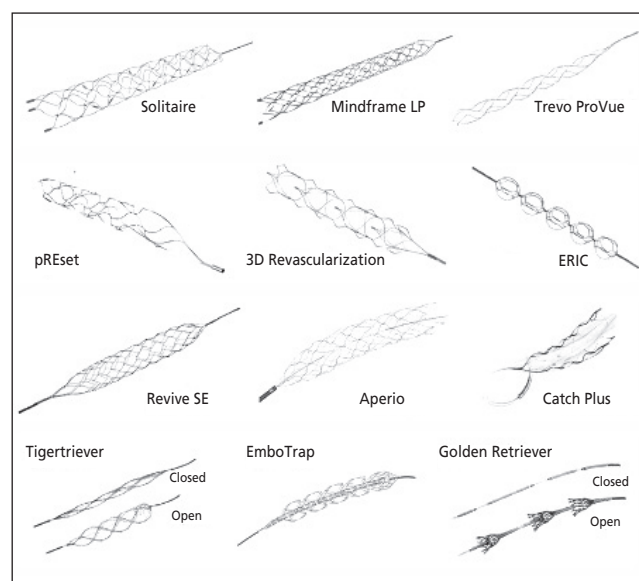
**Obr. 3 – Uzávěr arteria cerebri media a její rekanalizace;** zdroj: Kardiologická klinika FNKV

## Techniky mechanické trombektomie

Mechanická trombektomie využívá v léčbě iCMP nástroje jako balonkovou angioplastiku, implantaci stentu, stent-retrievery a aspirační katétr s cílem dosáhnout úplné rekanalizace. Ukázka úspěšné mechanické trombektomie při uzávěru arteria cerebri media (ACM) viz obrázek 3.

## Stent-retriever

Do oblasti vnitřní karotidy, většinou pod bází lební, je zaveden obturační vodící katétr (balloon-guiding catheter, BGC). Za angiografické kontroly je následně systémem intervenční vodič a mikrokatétr proniknuto uzávěrem. Ná-



**Obr. 4 – Příklady stent-retrieverů.** Zdroj obrázku 4: G, Sharath & Nagesh, Chinmay. (2018). Acute Ischemic Stroke: A Review of Imaging, Patient Selection, and Management in the Endovascular Era. Part II: Patient Selection, Endovascular Thrombectomy, and Postprocedure Management. Journal of Clinical Interventional Radiology ISVIR. 02. 10.1055/s-0038-1675882.

**Tabulka 1 – Výsledky metaanalýzy HERMES, zdroj: HERMES<sup>30</sup>**

	Intervenovaná populace	Kontrolní populace	Poměr četnosti výskytu (%)	Relativní riziko (95% CI)	Poměr šancí (95% CI)	Adjustované relativní riziko (95% CI)	Adjustovaný poměr šancí (95% CI)
Redukce skóre mRS (analýza posunu, primární cílový ukazatel)	..	..	..	..	2,26 (1,67–3,06); $p < 0,0001$	..	2,49 (1,76–3,53); $p < 0,0001$
Skóre mRS 0–1 90. den	26,9 % (170/633)	12,9 % (83/645)	14,0	2,00 (1,54–2,60); $p < 0,0001$	2,49 (1,84–3,35); $p < 0,0001$	2,06 (1,59–2,69); $p < 0,0001$	2,72 (1,99–3,71); $p < 0,0001$
Skóre mRS 0–2 90. den	46,0 % (291/633)	26,5 % (171/645)	19,5	1,7 (1,41–2,05); $p < 0,0001$	2,35 (1,85–2,98); $p < 0,0001$	1,73 (1,43–2,09); $p < 0,0001$	2,71 (2,07–3,55); $p < 0,0001$
Skóre NIHSS 0–2 ve 24 h	21,0 % (129/615)	8,3 % (52/630)	12,7	2,47 (1,79–3,41); $p < 0,0001$	2,91 (2,06–4,12); $p < 0,0001$	2,66 (1,92–3,67); $p < 0,0001$	3,77 (2,49–5,71); $p < 0,0001$
Časné neurologické zlepšení ve 24 h	50,2 % (309/616)	21,2 % (134/633)	29,0	2,34 (1,91–2,87); $p < 0,0001$	4,04 (2,75–5,93); $p < 0,0001$	2,34 (1,91–2,87); $p < 0,0001$	4,36 (3,03–6,27); $p < 0,0001$

sleduje kontrolní nástřik z mikrokatétu, který verifikuje jeho intraluminální uložení a zobrazuje povodí za uzávěrem. Následně je do místa uzávěru zaveden stent-retriever tak, aby pokrýval pokud možno celou krevní sraženinu. Optimální umístění stent-retrieveru je vhodné angiograficky ověřit. Po 2–3 minutách, kdy by měly vzpěry stentu proniknout do embolu a zachytit ho, je nafouknut balonek obturačního vodičího katétu a při podtlaku aspirační stříkačkou, je stent-retriever spolu s embolem extrahován z tepny. Uzávěrem vnitřní karotidy obturačním katétreem za současné aspirace se otočí tok ve vnitřní karotidě, čímž se zvýší pravděpodobnost extrakce embolu a zmenší se riziko jeho ztráty a embolizace do nepostiženého povodí. Seznam dostupných stent-retrieverů ukazuje tabulka 2. Vybrané stent-retrievery jsou obsahem obrázku 4.

## Aspirace

Při aspiraci je zaveden dlouhý zavaděč či obturační vodičí katétr opět do oblasti vnitřní karotidy pod bazi lební. Následně je zkompletován systém intervenční vodič, mikrokatétr a aspirační katétr. Vodič a mikrokatétr v této fázi fungují jako navigátor, kterým se dostáváme k místu uzávěru, a zároveň jako podpora pro současné zavádění aspiračního katétu. Vodičem a mikrokatétreem pronikneme vlastním uzávěrem, ověříme stav povodí za uzávěrem, aspirační katétr zavedeme na úroveň uzávěru, nafoukneme BGC katétr abychom podpořili úspěšnost aspirace a zabránili periferní embolizaci a systém napojíme na automatické sání či podtlak vytvoříme manuálně aspirační stříkačkou. Pro úspěšné zachycení embolu svědčí absence

**Tabulka 2 – Dostupné stent-retrievery**

Stent-retriever	Výrobce
Trevo ProVue, XP ProVue, Baby Trevo	Stryker
Solitaire FR	Medtronic
ReVive	Codman and Shurtleff
MindFrame Capture	Medtronic
Catch	Balt Extrusion
pREset	Phenox
Aperio	Acandis
EmboTrap II	Neuravi
3 D Separator revascularization device	Penumbra
ERIC (Embolus Retriever with Interlinked Cages)	MicroVention
Mindframe Capture LP	Medtronic
Golden Retriever	Amnis Therapeutics
Tigertriever	Rapid Medical
NeVa	Vesalio
eNVi-SR	NeuroVasc
ThromBite	Zyloxon TonBridge
RECO FR	Minitex Medical
Skyflow	Skynor medical
Jrecan	Rui Kang Tong



Obr. 5 – Aspirační katétr ACE68, zdroj: penumbrainc.com



Obr. 6 – Aspirační pumpa Penumbra ENGINE, zdroj: penumbrainc.com

nasávání krve do systému. Pokud se nám během aspirace obnoví tok krve systémem, je to povětšinou signál úspěšné aspirace embolu či trombotických hmot. Pokud se do dvou minut tok krve v aspiračním katétu neobnovuje, svědčí to pro větší zachycený embolus na konci aspiračního katétu, který nelze do systému nasát a aspirační katétr je nutné vyjmout. Při odsávání je většinou aplikován konstantní tlak, některé průkopnické studie ale naznačují, že užití střídavého, tzv. cyklického podtlaku by mohlo v budoucnu přinášet lepší výsledky.<sup>33</sup> Některá pracoviště neužívají při aspiraci obturační BGC katétr, který vyžaduje v třísle přístup 8–9 F, ale dlouhý 6F či 7F zavaděč. Při technicky správně provedené aspiraci je pravděpodobnost distální embolizace minimální i při absenci obturačního vodičího katétu, což je i zkušenost našeho pracoviště. Seznam dostupných aspiračních katétrů je uveden v tabulce 3, na obrázku 5 a 6 je k vidění aspirační systém – podtlaková pumpa Penumbra ENGINE a katétr ACE64.

**Tabulka 3 – Dostupné aspirační katétry**

Aspirační katétr	Výrobce
Penumbra GOMCO	Penumbra
Penumbra ACE 3, 4, 5MAX	Penumbra
Penumbra ACE 60, 64, 68	Penumbra
Sofia, Sofia plus	MicroVention
ARC	Medtronic
AXS Catalyst	Stryker
Riptide	Medtronic
Super Q (není schválen FDA)	MIVI Neuroscience

## Kombinace stent-retrieveru a aspirace

Metoda současného využití stent-retrieveru a aspiračního katétru, tzv. Solumbra, byla poprvé v literatuře popsána v léčbě iCMP při okluzi karotid.<sup>34</sup> Podstatou je zavedení stent-retrieveru skrze aspirační katétr s velkým průměrem do sraženiny, rozvinutí stent-retrieveru a jeho následná extrakce do aspiračního katétru za současné aspirace, čímž se snižuje riziko distální embolizace. Rozvinutí stent-retrieveru v intrakraniálním řečišti navíc umožňuje snadnější zavedení aspiračního katétru do oblasti uzávěru.

## Stent-retriever versus aspirace krevní sraženiny

Studii srovnávajících současné metody mechanické trombektomie je celá řada. Studie the Contact Aspiration vs. Stent Retriever for Successful Revascularization (ASTER) randomizovala 381 pacientů s průměrným věkem 69,9 roku s okluzí velké tepny v přední cirkulaci, přijatých do nemocnice během šesti hodin od vzniku příznaků, k provedení mechanické trombektomie aspirací (192 pacientů) či stent-retrieverem (189 pacientů). Průměrná NIHSS byla 16,2 bodu a průměrný čas od začátku symptomů po punkci tepny činil 227 minut. Primárním výsledným ukazatelem byla úspěšná revaskularizace hodnocená jako mTICI 2 b/3 a nebyla signifikantně odlišná mezi jednotlivými technikami, signifikantní rozdíl nebyl ani v nutnosti „rescue“ výkonů při selhání prvotní metody léčby. Průměrný počet pokusů během jednoho zákroku byl dva pro obě skupiny. Průměrný čas revaskularizace činil 38 minut u aspirace a 45 minut u stent-retrieveru. Časné zlepšení klinického stavu, hodnocené poklesem NIHSS 24 h od příhody, bylo mezi porovnávanými skupinami bez signifikantního rozdílu (−4,8 b ve skupině kontaktní aspirace, −5,2 b ve skupině stent-retriever,  $p = 0,68$ ), stejně jako sledování funkčních následků ve smyslu funkční nezávislosti (mRS < 2).<sup>35</sup> Subanalýza studie ASTER zaměřená na porovnání obou metod při rekanalizaci izolované okluze M2 segmentu arteria cerebri media (ACM) nepřinesla rozdílné výsledky.<sup>36</sup>

Bernsen a spol. ve studii z roku 2019 porovnávali přímou aspirací versus stent-retriever na vzorku 1 175 pacientů (17,6 % aspirace, 82,4 % stent-retriever). Studie neprokázala rozdíl v klinickém ukazateli funkčního stavu, úspěšnosti reperfuze či v periprocedurálních komplikacích u pacientů s iCMP léčených jednou z výše jmenova-

ných metod. Rozdílem byl pouze kratší čas výkonů využití různých aspirací (57 min vs. 70 min).<sup>37</sup>

Stejná hlavní autorka a její tým v roce 2021 z dat nizozemského registru MR CLEAN porovnávala efekt aspirace vs. stent-retrieveru na funkční výsledky pacientů (mRS) jako hlavní cílový ukazatel a úspěšnost reperfuze (mTICI), četnost periprocedurálních komplikací, mortalitu a čas do reperfuze jako druhotné cílové ukazatele v rámci jednotlivých segmentů arteria cerebri media. Ze vzorku 2 282 pacientů (73 % léčeno stent-retrieverem, 27 % aspirací) mělo 462 okluzí intrakraniální etáže arteria carotis interna (ACI), 1 349 okluzí proximální části ACM a 471 okluzí v distálních segmentech ACM. Analýza neprokázala rozdíl v mRS či periprocedurálních komplikacích u pacientů léčených stent-retrieverem či aspirací s ohledem k lokalizaci okluze. Angiograficky lepších výsledků reperfuze a průměrného času do dosažení reperfuze (50 min aspirace vs. 65 min stent-retriever) dosahovala aspirace.<sup>38</sup>

Qin a spol. ve svém systematickém přehledu a metaanalýze z roku 2018, do které bylo zařazeno devět studií publikovaných mezi lety 2016 až 2018, ukázal shodné počty úspěšných rekanalizací (mTICI 2b a více) při porovnání aspirace vs. stent-retrieveru, ale lepší funkční výsledky (mRS 0–2) byly při užití aspirace, s kratším trváním aspiračních výkonů a s méně periprocedurálními komplikacemi, a to zejména symptomatického nitrolebního krvácení a menšího počtu embolizací do nepostižených cévních oblastí.<sup>39</sup>

Metaanalýza autorů Zhang a spol. z roku 2020, která porovnávala efekt aspirace vs. stent-retrieveru při okluzi proximálních částí velkých nitrolebních tepen na vzorku 1 614 pacientů z celkem 13 studií, neprokázala rozdílné výsledky v reperfuzi (mTICI 2b a 3) či funkčních výsledcích a mortalitě. Periprocedurální komplikace s výjimkou symptomatického nitrolebního krvácení (méně časté u aspirace) byly v obou skupinách bez rozdílu. Při výkonech ve vertebrobasilárním povodí je metoda aspirace dle autorů o něco lepší než stent-retriever, co se týče úspěšnosti reperfuze.<sup>40</sup>

Zatím nejrozsáhlejší metaanalýza Negida a spol. z roku 2021 zahrnující 30 studií a vzorek 7 868 pacientů ukázala vyšší množství úspěšných rekanalizací (RR 1,06), kompletních rekanalizací (RR 1,20), ale častější potřebu využití „rescue therapy“ (RR 1,81) ve skupině osob léčených aspirací. Nebyl shledán významný rozdíl v mortalitě při dimisi, mortalitě v 90. den, změně v NIHSS a zejména ve funkčních výsledcích léčby (mRS 0–2). Také četnost periprocedurálních komplikací byla bez signifikantních rozdílů.<sup>41</sup>

Pozornost výzkumníků se v posledních letech zaměřila i na porovnávání stent-retrieverů s kombinovanou technikou stent-retriever + aspirace (Solumbra).

Lapergue a spol. ve studii ASTER2 neshledali signifikantní zlepšení v reperfuzi (mTICI 2c/3) za využití kombinované techniky v porovnání se stent-retrieverem samotným.<sup>42</sup> Stejných výsledků se dočkala i studie autorů Mohammaden a spol. z roku 2021, kde autoři popisují i shodné funkční výsledky mRS.<sup>43</sup>

Schartz a spol. ve své práci z roku 2022, jež porovnává kombinovanou techniku (Solumbra) se stent-retrieverem, popisují úspěšnou revaskularizaci (mTICI 2b/2c/3) při prvním revaskularizačním pokusu u 40,8 % výkonů za využití kombinované techniky a 32,6 % při využití stent-retrie-

veru. Při porovnání výsledné úspěšnosti reperfuze ale nebyl shledán významný rozdíl (72,8 % Solombra vs. 70,8 % stent-retriever samotný), stejně tak porovnání 90denní funkční nezávislosti (mRS 0–2) neprokázalo zásadní rozdíly.<sup>44</sup>

### Přímý transport pacienta na katetrizační sál a rozšíření dostupnosti péče

Kromě snahy o dosažení vyšší technické úspěšnosti endovaskulárních výkonů při akutní iCMP jsme svědky snahy o maximální zkrácení doby mezi prvním kontaktem s pacientem a úspěšnou rekanalizací uzavřené intrakraniální tepny, která má zásadní vliv na prognózu pacienta podle hesla „time is brain“. Z tohoto důvodu v poslední době narůstá počet klinických studií testujících přínos přímého transportu pacienta na katetrizační sál, který z diagnostického algoritmu vynechává (u selektované skupiny pacientů s akutní iCMP) standardní diagnostické multi-slice CT vyšetření – tzv. direct transport to angiography suite (DTAS). Tento přístup, který má za cíl maximálně urychlit zprůchodnění uzavřené intrakraniální tepny, však vyžaduje speciální vybavení angiografického přístroje, jenž musí disponovat modalitou FDCT (flat-detector computed tomography), která je schopna v akceptovatelné kvalitě detekovat intrakraniální krvácení či již přítomnou rozsáhlou mozkovou maláci, podobně jako standardní CT.

Observační studie autorů Psychogios a spol. porovnávala v letech 2016–2018 výsledky 230 pacientů ve skupině DTAS s 43 pacienty léčenými standardním protokolem. Obstrukce magistralních tepen mozku byla diagnostikována pomocí bifázické angiografie FDCT u 166 pacientů, kterým byla následně podána i.v. trombolýza a poté podstoupili mechanickou trombektomii. Čas potřebný k rekanalizaci byl ve skupině DTAS snížen o 34 minut (68 vs. 102 minut ve standardním protokolu). Dobrých klinických výsledků (mRS ≤ 2) bylo ve skupině DTAS dosaženo u 58 % pacientů, oproti 33 % ve standardním protokolu.<sup>45</sup>

V prospektivní, randomizované klinické studii Requena a spol. při užití protokolu DTAS bylo reportováno zkrácení intervalu od příjmu pacienta po zajištění cévního přístupu o 24 minut (18 vs. 42 minut) a zkrácení času rekanalizace o 27 minut (57 vs. 82 minut). Rychlejší rekanalizace dle autorů vedla k vyššímu počtu pacientů s dobrým klinickým výsledkem léčby (90denním mRS < 2 43,6 % vs. 27,8 % u pacientů podstupujících standardní protokol), a to bez zvýšeného počtu komplikací.<sup>46</sup>

Metaanalýza osmi studií z roku 2022 porovnávající DTAS se standardním protokolem potvrzuje benefit DTAS z hlediska rychlejšího zajištění cévního vstupu a časnější rekanalizace (medián zkrácení doby k zajištění cévního přístupu 29 minut a medián zkrácení doby rekanalizace 32,1 minuty), ale neprokazuje statisticky významný rozdíl ve výsledném funkčním stavu pacienta (dle mRS). V obou skupinách nebyl nalezen rozdíl v počtu symptomatických intracerebrálních krvácení a 90denní mortality.<sup>47</sup>

Důležitým aspektem efektivní léčby CMP je také dostatečná dostupnost endovaskulární terapie. Studie autorů Sulzenko a spol. z roku 2021 hodnotila výsledky léčby CMP mechanickou trombektomií v rukou intervenčních kardiologů v úzké spolupráci s neurology a radiology.

Funkční nezávislosti (mRS 0–2) bylo při 90denním sledování dosaženo u 47,9 % pacientů, symptomatické krvácení bylo pozorováno u 5,7 % pacientů. Tyto výsledky se příliš neliší od metaanalýzy HERMES zahrnující data z randomizovaných studií prováděných v neurointervenčních centrech.<sup>48</sup>

### Otázka podání systémové trombolýzy před mechanickou trombektomií

Stále nevyřešenou otázkou je paušální aplikace systémové trombolýzy před vlastním endovaskulárním výkonem nebo v jeho průběhu. Pro užití systémové trombolýzy svědčí určitá možnost zprůchodnění tepny před započítím mechanické rekanalizace, její jednodušší aplikace i v předhospitalizační fázi a možné rozpuštění následně periferní embolizace po mechanické extrakci. Podání systémové trombolýzy také napomáhá mechanické trombektomii a snižuje počet pokusů o rekanalizaci. Z argumentů proti užití systémové trombolýzy je třeba zmínit vyšší riziko intrakraniálního krvácení či krvácení v místě cévního přístupu a riziko časové prodlevy před zahájením mechanické rekanalizace. Dalším rizikem je také rozpad trombu a distální embolizace těchto fragmentů, které činí následný endovaskulární výkon obtížnějším. Popsán byl i neurotoxický účinek trombolýzy a její negativní vliv na hematoencefalickou bariéru.<sup>49</sup>

Studie DIRECT-MT z roku 2020 na 656 pacientech (327 v kohortě mechanické trombektomie a 329 v kohortě kombinující systémovou trombolýzu s mechanickou trombektomií) prokázala noninferioritu endovaskulárního výkonu bez podání systémové trombolýzy z hlediska distribuce pacientů na škále mRS 90. den od výkonu. Autoři popisují nižší četnost úspěšné reperfuze před započítím endovaskulárního výkonu (2,4 % vs. 7,0 %) a nižší celkový počet úspěšných reperfuzí v rámci izolované endovaskulární terapie (79,4 % vs. 86,5 %). Celková mortalita kohorty kombinující endovaskulární léčbu s podáním systémové trombolýzy byla statisticky nevýznamně vyšší (18,8 % vs. 17,7 %).<sup>50</sup>

Studie SKIP z roku 2021 zařadila 204 pacientů, z nichž 59,4 % bylo 90. den od výkonu funkčně nezávislých (mRS 0–2) ve větvi mechanické trombektomie. Ve skupině mechanické trombektomie v kombinaci se systémovou trombolýzou tohoto cíle dosáhlo 57,3 % pacientů. Signifikantní rozdíl nebyl v 90denní mortalitě (7,9 vs. 8,7 %) ani v trvání intervalu randomizace – zajištění cévního vstupu (16 vs. 19 minut). Z nežádoucích účinků léčby autoři udávají vyšší incidenci asymptomatického krvácení ve skupině se systémovou trombolýzou (50,5 vs. 33,7 %), četnost symptomatického krvácení byla u obou skupin bez významného rozdílu.<sup>51</sup>

Odlišné výsledky nepřinesla ani studie DEVT, která byla předčasně ukončena pro dosažení cílové prahové hodnoty pro noninferioritu (–10 %) – 64 pacientů (54,3 %) ve větvi samotné mechanické trombektomie dosáhlo funkční nezávislosti (mRS 0–2) při 90denním sledování oproti 55 (46,6 %) v kombinované větvi mechanické trombektomie a systémové trombolýzy.<sup>52</sup>

Studie MR CLEAN – NO IV z listopadu 2021 na vzorku 539 pacientů s akutní iCMP randomizovaných 1 : 1 do

skupiny samotné endovaskulární léčby (EVT) a EVT po předchozím podání systémové trombolýzy neprokázala superioritu a zároveň ani noninferioritu samotné EVT. Ukazatel mRS 90. den sledování byl 3 ve skupině samotné EVT a 2 u EVT po podání systémové trombolýzy (adjustované OR posunu v mRS EVT vůči EVT se systémovou trombolýzou činilo 0,84, 95% CI 0,62–1,15,  $p = 0,28$ ).<sup>53</sup>

Studie autorů Fischer a spol. z roku 2022 zkoumala noninferioritu samotné EVT vůči EVT s předchozím podáním systémové trombolýzy u akutní iCMP a zařadila 408 pacientů. Ve skupině samotné EVT ( $n = 201$ ) dosáhlo funkční nezávislosti (mRS 0–2) v 90. den sledování 57 % pacientů, ve skupině EVT a systémové trombolýzy ( $n = 207$ ) 65 % pacientů (adjustovaný rozdíl rizika  $-7,3$  %, 95% CI  $-16,6$  až  $2,1$ , jednostranný 95% CI  $-15,1$  %, čímž byla překročena hranice noninferiority  $-12$  %) – nebyla tak prokázána noninferiorita samotné EVT.<sup>54</sup>

## Komplikace mechanické trombektomie – intrakraniální krvácení

Intrakraniální krvácení je závažnou komplikací výkonu a jeho vliv na prognózu pacienta je již delší dobu diskutovaným tématem. Zásadní je bezesporu rozsah intrakraniálního krvácení. Dle klasifikace European Cooperative Acute Stroke Study II (ECASS II) dělíme hemoragickou transformaci na hemoragickou infarzací typu 1 (HI1 – malé petechie na hranici zóny infarktu), typu 2 (HI2 – splývající petechie uvnitř zóny infarktu, bez expanzivního chování) a parenchymový hematom typu 1 (PH1 – krevní výron tvoří 30 % a méně infarktového ložiska, bez výrazného expanzivního chování) a typu 2 (PH2 – více než 30 % společně s expanzivním chováním).<sup>55</sup> V případech, kdy krvácení zhorší neurologický stav pacienta (zhoršení NIHSS o 4 a více bodů), hovoříme o tzv. symptomatickém intrakraniálním krvácení – obvykle se jedná o krvácení většího rozsahu, a proto nebyl asymptomatickému krvácení menšího rozsahu připisován zásadní význam. Studie autorů Berger a spol. poukazuje na fakt, že ke zhoršení neurologického stavu pacienta došlo pouze u parenchymového hematomu typu 2<sup>56</sup> a existují i práce, které hemoragické infarzaci připisují pozitivní vliv na prognózu pacienta, neboť ji považují za známku rané reperfuze.<sup>57</sup>

Jiné výsledky přinesla studie autorů Van Kranendork a spol. z roku 2019, která shledala asociaci libovolného rozsahu hemoragické transformace s horším funkčním výsledkem pacienta (dle mRS) ve vzorku 478 pacientů. Mortalita v jednotlivých skupinách činila – HI1 17 %, HI2 28 %, PH1 19 %, PH2 46 % a u skupiny bez hemoragické transformace činila mortalita 18 %. Autoři udávají, že žádný z pacientů s výsledným mRS 0 neměl zobrazovací metodou verifikované intrakraniální krvácení. PH2 a HI2 byly asociovány s horším 90denním mRS, trend pro HI1 a PH1 směřoval numericky také spíše k horšímu výsledku, ale data nebyla statisticky významná.<sup>58</sup>

Důležitou roli při vzniku intrakraniálního krvácení téměř jistě hraje poškození hematoencefalické bariéry působením metaloproteináz, a to zejména matrixové metaloproteinázy MMP-9,<sup>59</sup> jejíž zvýšená aktivita je pozorována v ložisku ischemie a zvyšuje se při podání systémové trombolýzy.<sup>60</sup> Podání látek tlumících aktivitu MMP-9,

a tím snižujících riziko vzniku intrakraniálního krvácení (a obecně neurotoxicity trombolýzy) je nyní předmětem výzkumu. V experimentálních modelech snižuje aktivitu MMP-9, a tím přispívá k ochraně hematoencefalické bariéry cilostazol,<sup>61</sup> nadějně jsou také inhibitory MMP-9 minocyklin<sup>62</sup> a BB-94.<sup>63</sup> Studie bez randomizace MINOCA z roku 2013 pozorovala na vzorku 60 pacientů pokles plazmatické koncentrace MMP-9 při současném podání trombolýzy a minocyklinu – na daném, velice omezeném vzorku se pokles projevil v lepším NIHSS při dimisi u pacientů, kteří byli léčeni minocyklinem.<sup>64</sup>

## Péče po mechanické trombektomii

Je třeba si však uvědomit, že nejen úspěšná reperfuze uzavřené tepny rozhoduje o následném klinickém průběhu a konečném funkčním stavu pacienta. Pouze dobře organizovaná iktová péče, zahrnující rychlou a kvalitní diagnostiku, 24 hodin/7 dní v týdnu dostupnou trombolýtickou a intervenční léčbu, s následnou intenzivní léčbou na jednotce akutní iktové péče s navazující rehabilitací může zajistit odpovídající výsledky u pacientů s akutní CMP. Systém jednotek akutní iktové intenzivní péče by měl zabezpečit především komplexní monitoraci pacienta s důrazem na kontrolu krevního tlaku, zajištění dýchacích cest, monitoraci vnitřního prostředí, prevenci aspirace a zahájení časně rehabilitační a logopedické péče. Důležitým aspektem péče o nemocné po iCMP je optimální kontrola krevního tlaku bezprostředně po úspěšné reperfuzi. Zvýšený krevní tlak má až 60 % pacientů s CMP na urgentním příjmu<sup>65</sup> a vysoký systolický krevní tlak (konkrétně vysoká zátěž  $sTK > 180$  mm Hg a více) je spojen s rizikem zvětšení parenchymálního hematomu a s neurologickou deteriorací (u pacientů s iCMP lokalizovaným supratentoriálně),<sup>66</sup> kontrolou krevního tlaku u pacientů s akutní CMP se zabývá například studie BP-TARGET.<sup>67</sup>

Dalším cílem intenzivního výzkumu je problematika kontroly glykemie (GRASP)<sup>68</sup> či časná dekomprese kraniotomie (DECIMAL).<sup>69</sup>

Časná a důsledná rehabilitační péče má dozajista zásadní vliv na prognózu pacientů. Diskutována je především otázka načasování začátku rehabilitační péče. Argumenty pro časnou rehabilitaci zahrnují negativní vliv pobytu na lůžku na muskuloskeletální, respirační a imunitní systém,<sup>70</sup> vznik komplikací při imobilitě<sup>71</sup> a krátkou dobu zvýšené neuroplasticity mozku po iktu.<sup>72</sup> Opačně lze argumentovat potenciálním poškozením nervové tkáně snížením perfuzního tlaku při elevaci hlavy,<sup>73</sup> zvýšeným krevním tlakem při fyzické aktivitě se všemi jeho důsledky<sup>74</sup> a v neposlední řadě také vyšším rizikem úrazu při pádu. Data z průlomové studie AVERT naznačují, že intenzivní časná rehabilitace započatá do 24 h po příhodě může prognózu pacientů dokonce i zhoršit.<sup>75</sup>

Metaanalýza devíti studií na vzorku 2 958 pacientů autorů Langhorne a spol. porovnávala velmi brzkou rehabilitaci (rehabilitace započatá co nejdříve, a ne později než 48 h od počátku příznaků) se standardním postupem. Velmi brzká rehabilitace nezvýšila počet pacientů, kteří přežili či dosáhli dobrých funkčních výsledků, ale snížila délku hospitalizace o jeden den (ačkoli to bylo dle autorů podloženo nízkou úrovní důkazů).<sup>76</sup>

Studie autorů Wang a spol. z roku 2022 na vzorku 103 pacientů porovnávala brzkou mobilizaci (medián začátku rehabilitace 42 h) se standardním postupem (medián začátku rehabilitace do 101 h) u pacientů po ischemickém iktu a mechanické trombektomii. U pacientů s brzkou rehabilitací činila průměrná délka pobytu v nemocnici 11 dnů a medián celkového trvání rehabilitace 350 minut. Pacienti se standardním postupem strávili v nemocnici 15 dní a medián trvání rehabilitace činil 240 minut. Ve standardním protokolu po jednom roce sledování zemřel jeden pacient, v protokolu brzké rehabilitace nezemřel pacient žádný. Zastoupení pacientů s dobrým funkčním výsledkem (mRS 0–2) po třech měsících bylo vyšší u protokolu brzké intervence (73,1 vs. 56,9 %), rozdíl přetrval i po jednom roce (82,7 vs. 66 %), výsledky ale nebyly statisticky signifikantní. Tříměsíční sledování prokázalo signifikantní rozdíl mezi skupinami v nefatálních komplikacích (28,8 % v protokolu brzké rehabilitace vs. 56,9 % ve standardním protokolu). Signifikantní rozdíl byl zaznamenán také v aktivitách běžného denního života (měřeno škálou Barthelové – BI, hodnoty 0–100, 100 značí 100% funkční nezávislost). Během tříměsíčního sledování byl medián BI u pacientů v protokolu brzké rehabilitace 100 (medián 100 po ročním sledování), u pacientů ve standardním protokolu 87,5 (medián 90 po ročním sledování). Dle autorů brzká rehabilitace nezvýšila pravděpodobnost lepší prognózy pacientů po mechanické trombektomii, ale snížila riziko výskytu komplikací při imobilitě, zkrátila délku hospitalizace a zlepšila funkčnost pacientů v aktivitách denního života.<sup>77</sup>

## Závěr

Ischemická cévní mozková příhoda zůstává i ve 21. století terapeutickým oříškem, který klade extrémní nároky nejen na pacienta a jeho blízké, ale i na celý zdravotnický systém a v neposlední řadě také na veřejné finance. I přes značné pokroky v léčbě, které v poslední době představuje zejména možnost endovaskulárních intervencí, zůstává stále mnoho otázek nezodpovězeno. Jasně je, že k dosažení optimálních výsledků léčby je zásadní důsledná edukace populace v časném rozpoznání příznaků akutní CMP, rychlé provedení diagnostiky, optimální selekce pacientů vhodných k intervenční terapii a bezprostřední transport na katetrizační sál s využitím všech dostupných možností reperfuze terapie. K dosažení těchto cílů je zcela zásadní úzká mezioborová spolupráce všech zúčastněných mediálních specializací.

## Literatura

- Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864–870.
- Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000;355:1670–1674.
- Wintermark M, Albers GW, Broderick JP, et al. Acute stroke imaging research roadmap II. *Stroke* 2013;44:2628–2639.
- Dargazanli C, Fahed R, Blanc R, et al. Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction 2C/Thrombolysis in Cerebral Infarction 3 reperfusion should be the aim of mechanical thrombectomy: Insights from the ASTER trial (contact aspiration versus stent retriever for successful revascularization). *Stroke* 2018;49:1189–1196.
- Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–607.
- Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20:1–26.
- Katan M, Luft A. Global Health Neurology. *Semin Neurol* 2018;38:208–211.
- Van Eeden M, Van Heugten C, Van Mastrigt GAPG, et al. The burden of stroke in the Netherlands: Estimating quality of life and costs for 1 year poststroke. *BMJ Open* 2015;5:e008220.
- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:718–779.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:399–410.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2–e220.
- Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, et al. Forecasting the future of stroke in the United States: A policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2361–2375.
- Dewilde S, Annemans L, Peeters A, et al. Modified Rankin scale as a determinant of direct medical costs after stroke. *Int J Stroke* 2017;12:392–400.
- 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:e344–e418.
- Kelly MA. Stroke: a modern history. *Am J Ther* 2011;18:51–56.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–1588.
- Del Zoppo GJ, Furlan AJ, Otis S, et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke: A pilot study. *Stroke* 1988;19:307–313.
- Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998;29:4–11.
- Berlis A, Lutsep H, Barnwell S, et al. Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. *Stroke* 2004;35:1112–1116.
- Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, et al. MERCI 1: A phase 1 study of mechanical embolus removal in cerebral ischemia. *Stroke* 2004;35:2848–2853.
- Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761–2768.
- Pierot L, Soize S, Benaissa A, Wakhloo AK. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke: From intra-arterial fibrinolytics to stent-retrievers. *Stroke* 2015;46:909–914.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: Protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015;10:439–448.
- Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *Lancet* 2012;380:1231–1240.

25. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11–20.
26. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009–1018.
27. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019–1030.
28. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285–2295.
29. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296–2306.
30. 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* 2016;387:1723–1731.
31. Turk AS, Frei D, Fiorella D, et al. ADAPT FAST study: A direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2014;6:260–264.
32. Kang DH, Park J. Endovascular stroke therapy focused on stent retriever thrombectomy and direct clot aspiration: Historical review and modern application. *J Korean Neurosurg Soc* 2017;60:335–347.
33. Simon S, Grey CP, Massenzo T, et al. Exploring the efficacy of cyclic vs static aspiration in a cerebral thrombectomy model: An initial proof of concept study. *J Neurointerv Surg* 2014;6:677–683.
34. Deshaies EM. Tri-axial system using the Solitaire-FR and Penumbra Aspiration Microcatheter for acute mechanical thrombectomy. *J Clin Neurosci* 2013;20:1303–1305.
35. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: The ASTER randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:443–452.
36. Gory B, Lapergue B, Blanc R, et al. Contact aspiration versus stent retriever in patients with acute ischemic stroke with M2 occlusion in the aster randomized trial (contact aspiration versus stent retriever for successful revascularization). *Stroke* 2018;49:461–464.
37. Bernsen MLE, Goldhoorn RJB, Van Oostenbrugge RJ, et al. Equal performance of aspiration and stent retriever thrombectomy in daily stroke treatment. *J Neurointerv Surg* 2019;11:631–636.
38. Bernsen MLE, Goldhoorn RJB, Lingsma HF, et al. Importance of Occlusion Site for Thrombectomy Technique in Stroke: Comparison between Aspiration and Stent Retriever. *Stroke* 2021;52:80–90.
39. Qin C, Shang K, Xu SB, et al. Efficacy and safety of direct aspiration versus stent-retriever for recanalization in acute cerebral infarction. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12770.
40. Zhang X, Guo X, Yi Y, et al. First-Line Contact Aspiration vs Stent Retriever for Proximal Occlusion in Acute Ischemic Stroke: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:1–9.
41. Negida A, Ghaith HS, Gabra MD, et al. Should the direct aspiration first pass technique be advocated over the stent-retriever technique for acute ischemic stroke? A systematic review and meta-analysis of 7692 patients. *Surg Neurol Int* 2021;12:1–13.
42. Lapergue B, Labreuche J, Blanc R, et al. Combined use of contact aspiration and the stent retriever technique versus stent retriever alone for recanalization in acute cerebral infarction: The randomized ASTER 2 study protocol. *J Neurointerv Surg* 2020;12:471–476.
43. Mohammaden MH, Haussen DC, Pisani L, et al. Stent-retriever alone vs. aspiration and stent-retriever combination in large vessel occlusion stroke: A matched analysis. *Int J Stroke* 2022;17:465–473.
44. Scharzt DA, Ellens NR, Kohli GS, et al. A Meta-analysis of Combined Aspiration Catheter and Stent Retriever versus Stent Retriever Alone for Large-Vessel Occlusion Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol* 2022;43:568–574.
45. Psychogios MN, Maier IL, Tsogkas I, et al. One-stop management of 230 consecutive acute stroke patients: Report of procedural times and clinical outcome. *J Clin Med* 2019;8:1–13.
46. Requena M, Olivé-Gadea M, Muchada M, et al. Direct to Angiography Suite without Stopping for Computed Tomography Imaging for Patients with Acute Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021;78:1099–1107.
47. Brehm A, Tsogkas I, Ospel JM, et al. Direct to angiography suite approaches for the triage of suspected acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2022;15:1–11.
48. Sulženko J, Kožnar B, Peisker T, et al. Stable Clinical Outcomes When a Stroke Thrombectomy Program Is Started in an Experienced Cardiology Cath Lab. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:785–792.
49. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Mehta BP, et al. Does the use of IV tPA in the current era of rapid and predictable recanalization by mechanical embolectomy represent good value? *J Neurointerv Surg* 2016;8:443–446.
50. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2020;382:1981–1993.
51. 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;325:244–253.
52. 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;325:234–243.
53. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, et al. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *N Engl J Med* 2021;385:1833–1844.
54. Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2022;400:104–115.
55. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245–1251.
56. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001;32:1330–1335.
57. Kablau M, Kreisel SH, Sauer T, et al. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:334–341.
58. Van Kranendonk KR, Treurniet KM, Boers AMM, et al. Hemorrhagic transformation is associated with poor functional outcome in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg* 2019;11:464–468.
59. Lakhan SE, Kirchgessner A, Tepper D, Leonard A. Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2013;4:1–15.
60. Wang X, Lee SR, Arai K, et al. Lipoprotein receptor-mediated induction of matrix metalloproteinase by tissue plasminogen activator. *Nat Med* 2003;9:1313–1317.
61. Takagi T, Hara H. Protective effects of cilostazol against hemorrhagic stroke: Current and future perspectives. *J Pharmacol Sci* 2016;131:155–161.
62. Murata Y, Rosell A, Scannevin RH, et al. Extension of the Thrombolytic Time Window With Minocycline in Experimental Stroke. *Stroke* 2008;39:3372–3377.
63. Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. *Stroke* 2002;33:831–836.
64. Switzer JA, Hess DC, Ergul A, et al. MMP-9 in an Exploratory Trial of Intravenous Minocycline for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2011;42:2633–2635.
65. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Prevalence of Elevated Blood Pressure in 563,704 Adult Patients Presenting to the Emergency Department with Stroke in the United States. *Am J Emerg Med* 2007;25:32–38.

66. Rodriguez-Luna D, Piñeiro S, Rubiera M, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol* 2013;20:1277–1283.
67. Mazighi M, Labreuche J, Richard S, et al. Blood pressure target in acute stroke to reduce hemorrhage after endovascular therapy: The randomized bp target study protocol. *Front Neurol* 2020;11:1–7.
68. Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, et al. Glucose regulation in acute stroke patients (grasp) trial: A randomized pilot trial. *Stroke* 2009;40:3804–3809.
69. Lu XC, Huang BS, Zheng JY, et al. Decompressive craniectomy for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery. *Sci Rep* 2014;4:1–9.
70. Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: A potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999;354:1229–1233.
71. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:105–118.
72. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: From synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:861–872.
73. Olavarria VV, Arima H, Anderson CS, et al. Head position and cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2014;37:401–408.
74. Ankolekar S, Bath P. Blood pressure management in acute ischemic stroke. *Crit Care Stroke Patient* 2013;311:243–254.
75. Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): A randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:46–55.
76. Langhorne P, Collier JM, Bate PJ, Thuy MNT, Bernhardt J. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018:CD006187.
77. Wang W, Wei M, Cheng Y, et al. Safety and Efficacy of Early Rehabilitation After Stroke Using Mechanical Thrombectomy: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Front Neurol* 2022;13:1–7.