

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Dizertační práce



Praha 2023

MUDr. Jana Křivánková

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Dizertační práce

**Vliv mechanické trombektomie na osud nemocných po ischemické cévní
mozkové příhodě**

Outcome of patients after acute ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy.

Školitel: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 19. září 2023

MUDr. Jana Křivánková

Podpis

Identifikační záznam:

KŘIVÁNKOVÁ, Jana. *Vliv mechanické trombektomie na osud nemocných po ischemické cévní mozkové příhodě [Outcome of patients after acute ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy]* Praha, 2023. Počet stran 129, počet příloh: 11. Dizertační práce. Kardiologická klinika FNKV a 3.lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze.

Školitel: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.

Klíčová slova: ischemická cévní mozková příhoda, mechanická trombektomie, stent retriever, reperfuční léčba

Keywords: ischemic stroke, mechanical thrombectomy, stent retrievers, reperfusion therapy

Poděkování

Ráda bych tímto poděkovala všem, kteří se podíleli na vytvořené této práci. Na prvním místě patří mé poděkování školiteli mého doktorandského studia prof. MUDr. Petru Widimskému, DrSc. za odborné vedení po celou dobu studia, za jeho cenné rady a zkušenosti, a také za trpělivost a čas, který mi ochotně věnoval. Děkuji také všem svým kolegům a spoluřešitelům studie PRAGUE-16 za pomoc při sběru dat.

Můj velký dík patří také mé rodině, manželovi Martinovi a oběma synům – Kryštofovi a Jakubovi, za jejich podporu a trpělivost po celou dobu mé práce. V neposlední řadě děkuji svým rodičům, bez kterých bych dnes nebyla tam, kde jsem.

Obsah

Prohlášení	3
Identifikační záznam, klíčová slova	4
Poděkování	5
Obsah	6
Seznam použitých zkratk	7
1. Úvod	8
1.1 Definice CMP	8
1.2 Epidemiologie CMP	8
2. Ischemická CMP	10
2.1 Etiologie iCMP	10
2.2 Patofyziologie	12
2.3 Příznaky	13
2.4 Diagnostika	14
2.5 Rekanalizační terapie	16
2.5.1 Intravenózní trombolýza	16
2.5.2 Intraarteriální trombolýza	24
3. Mechanická trombektomie	25
3.1 Úvod	25
3.1.1 Výhody a nevýhody MT	25
3.1.2 Indikace MT	26
3.1.3 Kontraindikace MT	28
3.1.4 Komplikace MT	28
3.1.5 MT v ČR	30
3.2 Přehled publikovaných studií zabývajících se intervenční léčbou iCMP	31
3.3 Klinické výsledky dle léčebných strategií akutních iCMP. Studie HERMES	34
4. Studie PRAGUE-16	35
4.1 Zavedení MT ve FNKV	35
4.2 Protokoly a jejich vývoj v čase.	36
4.3 Faktory ovlivňující výsledek mechanické trombektomie	42
4.4 Společné publikace s výsledky studie PRAGUE-16. Spoluautorství.	47
4.5 Původní práce	50
5. Shrnutí závěrů práce	65
6. Summary	66
7. Seznam použité literatury	67
8. Přílohy	75
č.1 NIHSS klasifikace	75
č.2 Modifikovaná Rankinova škála	76
č.3 Informovaný souhlas studie PRAGUE-16	77
č.4 Protokol PRAGUE-16, verze z roku 2012	79
č.5 Protokol PRAGUE-16, verze z roku 2014	84
č.6 Originální článek – spoluautorství	92
č.7 Originální článek – spoluautorství	99
č.8 Originální článek – spoluautorství	101
č.9 Originální článek – 1. autor	108
č.10 Originální článek – spoluautorství	117
č.11 Originální článek – 1. autor, bez IF	125

Seznam použitých zkratek

ACA	arteria cerebri anterior
ACM	arteria cerebri media
ACP	arteria cerebri posterior
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
AB	arteria basilaris
AV	arteria vertebralis
BMI	body mass index
CA	celková anestezie
CBT	catheter based thrombectomy
CMP	cévní mozková příhoda
CTP	perfúzní CT
FNKV	Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
IAT	intraarteriální trombolýza
ICA	arteria carotis interna
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
iCMP	ischemická cévní mozková příhoda
IVT	intravenózní trombolýza
LMA	leptomeningeální anastomózy
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
MRI	magnetic resonance imaging
MRI DWI	magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging
mRS	modifikovaná Rankinova stupnice
MT	mechanická trombektomie
sICH	symptomatické intrakraniální krvácení
TIA	transientní ischemická ataka
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction
t-PA	tkáňový aktivátor plazminogenu
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VB	vertebrobazilární

1. Úvod, epidemiologie

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou skupinou onemocnění zatíženou vysokou morbiditou a mortalitou, čímž představují v současné době velký medicínský a socioekonomický problém.

1.1 Definice

Cévní mozková příhoda je definována jako syndrom charakterizovaný rychle se rozvíjejícími klinickými známkami ložiskové (nebo globální) poruchy mozkové funkce, se symptomy trvajícími déle než 24 hodin nebo vedoucími ke smrti, bez jiné zjevné příčiny než cévního původu¹. Dle mechanismu vzniku se cévní mozkové příhody dělí na ischemické a hemoragické, přičemž ty ischemické tvoří 80-85 % všech CMP. Příčinou zbylých 15-20 % CMP je krvácení, a to buď intracerebrální, subarachnoideální nebo intraventrikulární². Zhruba 0,5 % připadá na trombózu žilních splavů.

1.2 Epidemiologie CMP

Dle Světové zdravotnické organizace je cévní mozková příhoda druhou nejčastější preventabilní příčinou smrti a hlavní příčinou závažné a dlouhodobé invalidity³. Je také považována za druhou nejčastější příčinu demence, vůbec nejčastější příčinu epilepsie ve stáří a za častý důvod depresivních stavů^{4,5}.

V České republice se incidence cévních mozkových příhod v 80. a 90. letech zvyšovala, a od roku 2003 začala setrvale klesat. V roce 2010 byla incidence všech CMP 340 na 100 000 obyvatel. Incidence CMP u obou pohlaví výrazně narůstá s věkem, u osob starších 80 let je 75krát vyšší než u osob mladších 49 let. K 85 % CMP dochází u osob starších 69 let. Nejnižší průměrný věk měli pacienti se subarachnoidálním krvácením, nejvyšší pacienti s ischemickou CMP (iCMP). Čtvrtina iCMP jsou příhody opakované. Riziko recidivy je nejvyšší v prvních týdnech po prodělané příhodě, rekurence dosahuje 15 % v prvním roce a asi 4 % ročně v letech následujících. Je vyšší u starších pacientů a po těžších příhodách. Prevalenci CMP lze v ČR odhadnout podle dat o dispenzarizaci na 1900 / 100 000 obyvatel. Zhruba třetina těchto pacientů je závislá na další zdravotní a sociální péči⁶.

Mortalita cévních mozkových příhod klesla mezi lety 1990 a 2010 ve vyspělých zemích o 37% a o 22% v zemích rozvojových. V roce 2010 byl celosvětový poměr mezi incidencí a mortalitou CMP 0,35⁷. Dle dostupných dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) je tento klesající trend patrný i v Česku, kdy mortalita cévních nemocí mozku (dg. I60-69) v roce 2018 činila 75/100 000 obyvatel ve srovnání s mortalitou 110/100 000 v roce 2010 a 223/100 000 v roce 1990⁸. V letech 2003–2010 se hospitalizační fatalita CMP se snížila ze 14,5 na 11,1 na 100 hospitalizací; celková fatalita ze 28,15 na 23,3 na 100 případů CMP ⁶. Dle ÚZIS bylo v roce 2018 hospitalizováno 28 tisíc pacientů s diagnózou I63 (mozkový infarkt), přičemž průměrná hospitalizace trvala 12 dní.

2. Ischemická CMP

2.1 Etiologie ischemické CMP

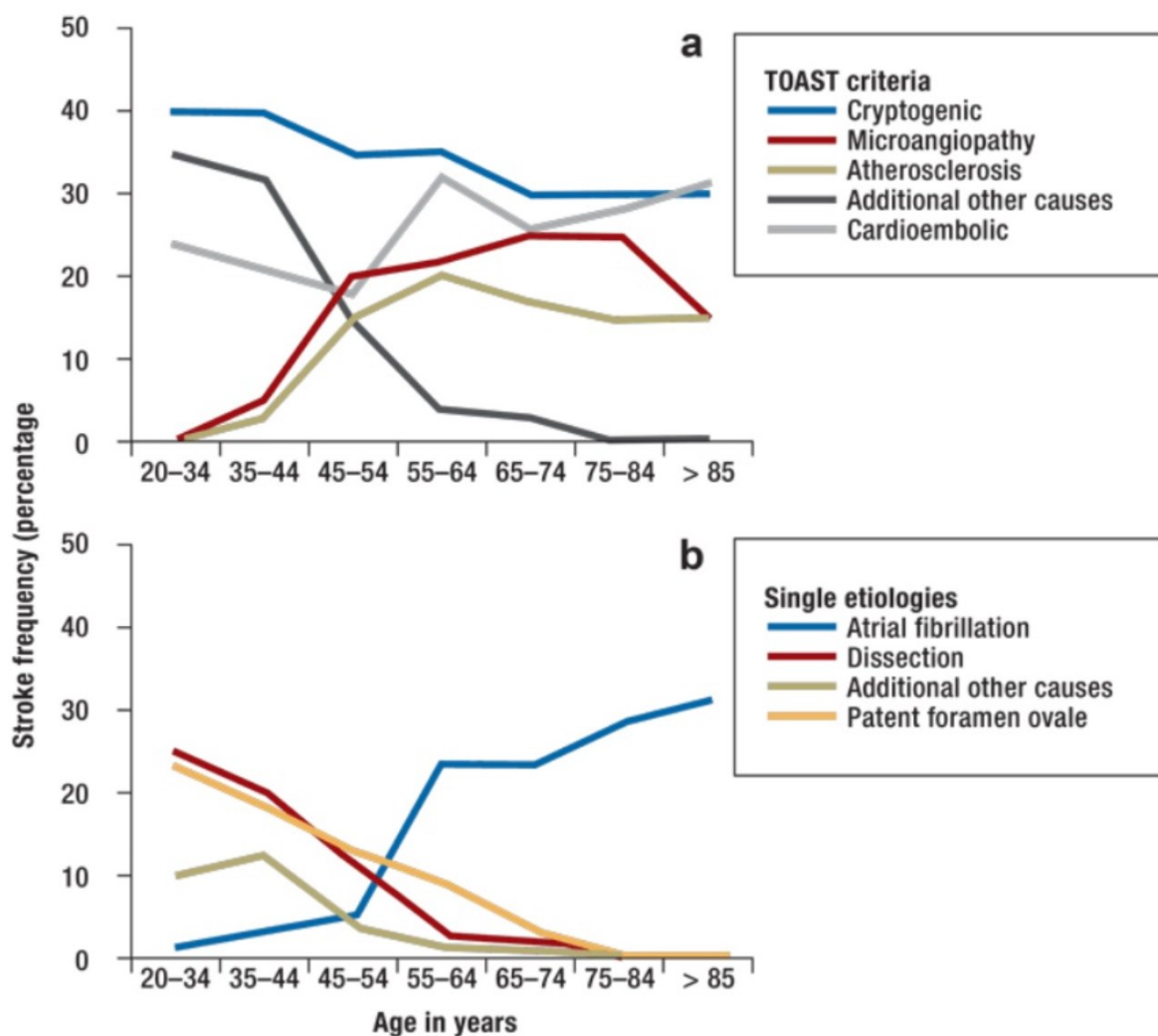
Ischemická cévní mozková příhoda je následkem celé řady patologických stavů a onemocnění, které se u pacientů často kombinují. V praxi se k určení pravděpodobné příčiny používají klasifikační systémy, které na základě provedených vyšetření pomáhají určit u daného pacienta pravděpodobnou etiologii iCMP, prognózu a zahájit adekvátní sekundární prevenci. V klinické praxi je nejvíce rozšířená klasifikace TOAST⁹, resp. přepracovaná SSS-TOAST klasifikace¹⁰.

Dle TOAST klasifikace jsou příčiny iCMP rozděleny do 5 podtypů:

1. makroangiopatie (20-45%) - definována jako okluze nebo stenóza ($\geq 50\%$ nebo $< 50\%$ s ulcerovaným plátem nebo trombózou) způsobená aterosklerózou v relevantních intrakraniálních nebo extrakraniálních tepnách;
2. kardioembolismus (25-30%) – průkaz vysoce rizikového zdroje embolizace (fibrilace či flutter síní, intrakardiální trombus, chlopenní náhrada, infekční endokarditida, myxom levé síně, papilární fibroelastom, ..);
3. mikroangiopatie (25-30%) - tzn. lakunární infarkty definované jako jediná klinicky odpovídající akutní ischemie o velikosti menší než 20 mm na zobrazovacích metodách v teritoriu perforátoru a současně absence jiné vysvětlující příčiny;
4. další určená příčina (5%) – vaskulitidy, disekce, vasospazmy, hyperkoagulační stavy;
5. kryptogenní ikty (až 30%) – kombinace více možných etiologických faktorů, nekompletní vyšetření.

Procentuální zastoupení jednotlivých etiologických podtypů iCMP se v různých literaturách liší. Rozložení je závislé zejména na věku pacientů. U mladších převažují kryptogenní ikty ev. TOAST 4, u starších pacientů dominují kardioembolizační ikty zejm. v souvislosti s přítomností fibrilace síní¹¹.

Obrázek č.1. Rozložení jednotlivých typů iCMP v závislosti na věku



Obrázek **a** dle TOAST klasifikace. Obrázek **b** dle konkrétních příčin.

Zdroj: Schöberl F, Ringleb PA, Wakili R, Poli S, Wollenweber FA, Kellert L. Juvenile Stroke. Dtsch Arztebl Int. 2017 Aug 7;114 (31-32):527-534.

2.2 Patofyziologie mozkové ischemie

Až 80% ischemických CMP vzniká uzávěrem mozkové tepny na podkladě trombózy či embolizace. Výsledkem je pokles perfúzního tlaku a mozkového průtoku v povodí postižené tepny, který může být zpočátku korigován autoregulačními mechanismy. Normální hodnota perfúze mozku je 50-60ml krve na 100g tkáně za minutu. Progrese poklesu mozkového průtoku na hodnoty 12-18ml/100g/min vede ke vzniku tzv. ischemického polostínu (penumbry). Při této hodnotě perfúze vyhasíná informační funkce neuronů a dochází ke klinické manifestaci akutní cévní mozkové příhody dle postižené artérie. Neurony penumbry zůstávají vitální minuty až hodiny po okluzi tepny, proto jsou při včasné reperfúzi ischemické změny reverzibilní. Při poklesu perfúze mozkové tkáně pod 10ml/100g/min vzniká tzv. nekrotické jádro a postižení je ireverzibilní. Odhaduje se, že každou minutou zaniká 2 miliony neuronů. V jádře podléhá nekróze více než 95 % neuronů. Toto jádro je obklopeno oblastí ischemického polostínu, kde má naopak až 95 % neuronů naději na plnou strukturální i funkční úpravu. V této potencionálně vitální zóně jsou buňky ohroženy prolongovanou hypoxií a mohou podlehnout nejen nekróze, ale zejména programované buněčné smrti – apoptóze. Cílem léčby je tedy včasná rekanalizace uzavřené tepny a záchrana potencionálně viabilní penumbry^{12,13}.

Prognosticky příznivým faktorem je přítomnost kolaterál. Dobře vyvinuté a funkční kolaterály mohou dočasně nahradit funkci uzavřené tepny, a tím výrazně zlepšit prognózu pacienta při včasné reperfúzi. Metaanalýza 23 studií publikovaných mezi lety 2000 až 2015 zabývajících se endovaskulární léčbou akutních ischemických iktů (celkem zařazeno více než 2 600 pacientů) prokázala, že je dobrý kolaterální stav před léčbou spojen se signifikantně lepšími 90ti denními klinickými výsledky, menší periproceduální četností symptomatického intracerebrálního krvácení a menší tříměsíční mortalitou¹⁴. Funkčnost a kompenzační schopnost leptomeningeálních anastomóz (LMA) jsou ovlivněny individuální anatomickou variabilitou, krevním tlakem (tlakový gradient retrográdního toku mezi cévami postižené a nepostižené oblasti), dynamikou okluze (postupná stenotizace postižené tepny zvyšuje kapacitu LMA) a věkem pacienta (kompenzační kapacita LMA s věkem klesá, na druhou stranu má řada starších pacientů chronické stenózy a mohou profitovat z postupné stenotizace). Rozsah kolateralizace v praxi hodnotíme pomocí CT/MR angiografie, digitální subtrakční angiografie (DSA) či neurosonograficky¹⁵.

2.3 Příznaky ischemické CMP

Průběh akutní iCMP je velmi variabilní – od asymptomatického až po fatální. Klinický obraz akutní iCMP závisí na lokalizaci postiženého teritoria mozkové tkáně v povodí uzavřené mozkové tepny. Mezi typické příznaky patří hemiparéza, hemihypestezie, hemianopsie, monokulární porucha vízu, hemiparestesie, afázie, dysartrie, dysfonie, vestibulární a cerebelární syndrom a okohybné poruchy. Méně častým projevem iCMP je izolovaná diplopie, izolovaná dysfagie, izolovaný tinnitus či porucha sluchu, vertigo anebo zmatenost.

K usnadnění rozpoznání CMP se v praxi používá celá řada přednemocničních testů, přičemž tím nejrozšířenějším je **FAST** test (Face – Arm – Speech – Time). Původně byl pozitivní test definován jako přítomnost jednoho hlavního nebo dvou vedlejších příznaků, nyní dle Ministerstva zdravotnictví ČR stačí přítomnost jednoho klinického příznaku ¹⁶.

Hlavní příznak:

- Náhle vzniklá hemiparéza event. monoparéza
- Náhle vzniklá centrální paréza n. facialis
- Náhle vzniklá porucha řeči (afázie, dysartrie)

Vedlejší příznak:

- Náhle vzniklá porucha vědomí
 - Kvantitativní – somnolence, sopor, kóma
 - Kvalitativní – delirium, amentní stav
- Náhle vzniklé poruchy zraku (výpadky zorných polí na obou očích, náhlá ztráta zraku na 1 oku, diplopie)
- Náhle vzniklé poruchy rovnováhy s poruchou chůze
- Náhle vzniklá porucha cití na jedné straně těla (hypestesie, anestesie, parestesie)

Pacient s podezřením na uzávěr velké mozkové tepny (kandidát mechanické trombektomie) může být identifikován pomocí testu Face Arm Speech Test Plus (FAST PLUS), který posuzuje přítomnost těžké hemiparézy a predikuje možný symptomatický uzávěr velké mozkové tepny. Test je hodnocen jako pozitivní, pokud horní nebo dolní končetina po nastavení padá na podložku a následně je zaznamenán pouze minimální nebo žádný pohyb

¹⁷.

2.4 Diagnostika iCMP

Iktus je emergentní stav. Časná identifikace pacienta s CMP, jeho promptní transport do Centra vysoce specializované cerebrovaskulární péče (dříve Komplexní cerebrovaskulární centrum [KCC]) nebo Centra vysoce specializované péče o pacienty s iktem (dříve Iktové centrum [IC]) a časně zahájení adekvátní terapie rozhoduje nejen o životě pacienta, ale i o jeho následné kvalitě. Zde platí pravidlo „time is brain“. Každý pacient s rychle rozvinutými klinickými příznaky ložiskového poškození mozku během posledních 24 hodin má být hodnocen jako pacient s možným akutním iktem a kandidát rekanalizační léčby iCMP až do okamžiku, kdy je tato léčba na základě anamnestických, klinických, zobrazovacích a laboratorních dat indikována nebo vyloučena.

Esenciální diagnostika a podpůrná terapie CMP jsou zahájeny již při prvním kontaktu pacienta se zdravotnickým systémem, což bývá v Česku nejčastěji zdravotník Rychlé záchranné služby. Jsou zajištěny základní životní funkce vč. jejich monitorace a pacient je po předchozím telefonickém avízu transportován do nejbližšího specializovaného zdravotnického zařízení.

Cílem vstupního klinického vyšetření zkušeným neurologem je zhodnocení stavu vědomí a tíže neurologického deficitu pomocí NIHSS klasifikace (National Institute of Health Stroke Scale) (*Příloha č.1*). Pacienti s ischemickými ikty způsobenými uzávěrem velké mozkové tepny zřídka dosahují NIHSS menšího než 10 bodů. Dále se stanovuje míra soběstačnosti před iktem pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS), kdy 0 znamená plnou soběstačnost a 5 znamená imobilitu s plnou závislostí na druhé osobě. Detailněji je mRS rozepsána v *příloze číslo 2*. Současně probíhá laboratorní diagnostika (biochemický rozbor, krevní obraz, koagulační faktory), monitorace základních životních funkcí a ev. korekce jejich patologických hodnot (krevní tlak, glykémie).

Klinické vyšetření může předpovědět typ iktu, ale definitivní diagnóza a rozsah iktu jsou stanoveny až na základě zobrazovacího vyšetření, nejčastěji CT. CT vyšetření mozku je široce dostupné, rychlé a má vysokou senzitivitu k vyloučení intrakraniálního krvácení jako jedné z možných příčin probíhající neurologické symptomatiky. Přítomnost „high-density sign“ v místě velké mozkové tepny na nativním CT potvrzuje její trombotický uzávěr s vysokou senzitivitou. Nativní CT vyšetření mozku se využívá také pro zobrazení časných ischemických změn, které se klasifikují pomocí ASPECT skóre (Alberta stroke program early CT)¹⁸. Přítomnost časných ischemických změn ve více než 4 regionech (z celkových

deseti) zvyšuje riziko hemoragické transformace a je kontraindikací k podání trombolýzy. Součástí diagnostického protokolu iCMP je i CT/MRI angiografie, která až u 60% pacientů s akutním iCMP potvrdí uzávěr velké mozkové tepny. Výsledek CT/MRI angiografie je jedním ze vstupních kritérií používaných ve všech recentních studiích, které prokázaly benefit mechanické trombektomie u pacientů s uzávěrem velké mozkové tepny. Pomocí CT angiografie můžeme také zobrazit kolaterální zásobení, jehož přítomnost snižuje rozsah a rychlost infarktu a zvyšuje šance na příznivější prognózu daného pacienta. U pacientů s neznámou dobou vzniku nebo po více než 6 hodinách od vzniku CMP se doporučuje v rámci určení léčebné strategie zhodnotit časné ischemické změny, resp. přítomnost penumbry pomocí CT perfúzního vyšetření nebo difuzního váženého MRI mozku, což se ale v současnosti pro omezenou dostupnost a časovou náročnost daných vyšetření rutinně neprovádí¹⁹.

Všechny tyto úkony musí probíhat koordinovaně a nesmí vést k oddálení rekanalizační léčby²⁰.

2.5 Rekanalizační terapie iCMP

Ischemické CMP způsobené akutním uzávěrem velkých mozkových tepen jsou asociované s těžkou morbiditou a vysokou mortalitou. Zhruba jedna třetina iCMP je způsobena uzávěrem arteria cerebri media. Akutní uzávěry vertebrobazilárního povodí tvoří sice jen cca 5-6% všech iCMP, ale prognóza těchto pacientů je často fatální²¹. Časná a kompletní rekanalizace uzavřené tepny a reperfúze se záchranou penumbry jsou klíčovými faktory pro příznivou prognózu pacienta.

2.5.1 Intravenózní trombolýza

Intravenózní trombolýza (IVT) je jedinou na důkazech založenou systémovou reperfúzní terapií akutního ischemické CMP. Na základě výsledků studie European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS 3) z roku 2008 bylo časové okno pro provedení IVT prodlouženo z 3 hodin na 4,5 hodiny od vzniku příznaků^{22,23}. Toto striktní terapeutické okno bylo více než 10 let pokládáno za nepřekročitelnou hranici. Výjimkou byl akutní uzávěr arteria basilaris, v jehož případě bylo akceptováno provedení IVT po 4,5 hod od začátku příznaků jako život zachraňující léčba²⁴. V letech 2018 a 2019 byly publikovány multicentrické randomizované placebem kontrolované klinické studie, které přinesly důkazy o klinické účinnosti a bezpečnosti IVT v léčbě iCMP u vybraných pacientů v časovém okně delším než 4,5 hodiny či u pacientů s neznámou dobou vzniku²⁵⁻²⁹. Tyto poznatky jsou promítnuty do aktuálních doporučení postupů k aplikaci IVT, viz podkapitola 2.5.1.4 *Indikace IVT*.

2.5.1.1 Trombolytika

V současné době se k systémové reperfúzní terapii akutních iCMP používají dva preparáty – altepláza (fibrinolytikum 2. generace) a tenektepláza (fibrinolytikum 3. generace).

Altepláza (Actilyse) je doposud nejvíce používaným selektivním trombolytikem. Jedná se o rekombinantní lidský tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA) s krátkým poločasem rozpadu (4-6 min), proto je nutné podání formou kontinuální hodinové infuze s úvodním bolusem v celkové dávce 0,9mg/kg, maximálně 90mg.

Tenektepláza (Metalyse) je geneticky modifikovaný t-PA. Jedná se fibrinolytikum 3.generace s vyšší fibrinovou afinitou. Jeho delší poločas rozpadu (17 ± 7 min) umožňuje bolusové podávání v doporučené dávce 0,25mg/kg, maximálně 25mg.

Dle současných doporučení^{30,31} má být zváženo podání tenekteplázy jako trombolitikum první volby u pacientů s akutní iCMP na podkladě okluze velké mozkové tepny, kteří jsou indikováni k provedení mechanické trombektomie a u nichž je indikována IVT před provedením mechanické trombektomie v časovém okně do 4,5hod od začátku příznaků. Toto doporučení vychází z výsledků studie Extend-IA TNK, kdy bylo kompletní reperfúze dosaženo u 22% pacientů ve větvi s tenekteplázou versus u 10% pacientů ve větvi alteplázou³². V ostatních případech je léčbou první volby podání alteplázy^{30,31}.

2.5.1.2 Výhody a nevýhody IVT

Výhodou IVT je její široká dostupnost, rychlá administrace a nízká cena. Nevýhodami je úzké terapeutické okno (obecně do 4,5hodin), nízká účinnost u větších trombů, riziko intracerebrálního či systémového krvácení a četné kontraindikace (postupně se ale řada z nich stala relativními). Údaje o úspěšnosti rekanalizace se v literatuře liší. Nicméně platí, že čím větší je trombus, tím nižší je účinnost. Intravenózní trombolýza sama o sobě dosáhne kompletní rekanalizace jen u cca čtvrtiny iCMP^{33,34}. U T-uzávěrů (terminální uzávěr arteria carotis interna) je plné rekanalizace pomocí IVT dosaženo jen v 10%³⁵, u M1 segmentu ACM v 20-30%³⁶, u M2 segmentu až v 60%³⁷ a u M3 segmentu až v 90% případů.

2.5.1.3 Komplikace IVT

Jako nejčastější komplikace intravenózní trombolýzy jsou uváděny tyto:

1. **Menší krvácení** v místě vpichu, z dásní, z gastrointestinálního traktu či z urogenitálního traktu.
2. **Symptomatické intrakraniální krvácení (sICH)**. Stanovení incidence této závažné komplikace je obtížné, jelikož existuje celá řada definic sICH používaných ve studiích (ECASS 3, NINDS, SITS-MOST, Heidelberg). Obecně je ale sICH definováno jako hemoragie prokázaná na CT či MRI mozku asociovaná s klinickou deteriorací celkového stavu (Δ NIHSS ≥ 4 či smrt), přičemž tuto hemoragii lze považovat za příčinu

zhoršení klinického stavu. Incidence sICH v souvislosti s podáním IVT se pohybuje mezi 3-8% případů^{38,39}. Incidence jakéhokoli intrakraniálního krvácení je až 30%³⁸.

3. **Systémové extrakraniální krvácení.** Incidence systémového krvácení v souvislosti s podáním IVT se pohybuje dle dostupné literatury kolem 1,5%^{40,41}.
4. **Orolingvální angioedém.** Incidence této komplikace je 1-5%. Častěji se vyskytuje u pacientů užívajících ACEi a u pacientů s lézí frontálního laloku a operkulo-inzulární oblasti^{42,43}. Často bývá postižena jen polovina jazyka (kontralaterálně k lézi) nebo pouze ret. Nežádka tento stav končí orotracheální intubací.
5. **Méně časté komplikace** jsou nevolnost, zvracení, třesavka, vzestup teploty, kopřivka, mírná bolest hlavy, křeče, zmatenost. Léčba je symptomatická.

2.5.1.4 Indikace IVT

Indikační kritéria IVT rozdělit do čtyř okruhů.

1. **Věk.** Obecně je dolní hranicí k podání IVT 18 let. U dětí a dospívajících je jen omezená klinická zkušenost s použitím alteplázy v léčbě akutního iktu⁴⁴. Podle konsenzuálního odborného stanoviska Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti České lékařské společnosti J. E. P. lze IVT alteplázou podat v léčbě akutní iCMP i u dospívajících ve věku 16–17 let, přičemž musí být dodržena stejná vstupní kritéria i kontraindikace jako u dospělých pacientů. Je doporučeno postupovat individuálně a vždy zvážit přínos a rizika u konkrétního pacienta. IVT u dětí mladších 16 let je postupem „off – label“.
2. **Míra soběstačnosti** v předchorobí (mRS) a **funkční neurologický deficit** při přijetí (NIHSS). Pacient s akutním iCMP indikovaný k IVT má být v předchorobí schopen samostatné chůze a může vyžadovat asistenci druhé osoby při některých aktivitách, tj. odpovídá mRS 0-3. V případech iktů s delším časovým oknem než 4,5hod je vstupním kritériem mRS s maximální hodnotou 2, tj. pacient je plně soběstačný. Dolní hranice NIHSS u pacientů indikovaných k IVT je ≥ 2 , u hodnot NIHSS 2–4 se má jednat o funkčně významný nebo hendikepující neurologický deficit. Při průkazu oligosymptomatického uzávěru velké mozkové tepny se postupuje individuálně.
3. **Rozsah ischemických změn** na CT či MRI mozku. Toto kritérium je blíže specifikováno v dalším bodě.

4. **Časové okno od vzniku příznaků.** Na základě výsledků studií publikovaných v letech 2018 a 2019 se terapeutické okno pro podání IVT při splnění určitých kritérií významně prodloužilo. V klinické praxi rozlišuje 4 situace.

a. Příznaky trvající **méně než 4,5 hodiny**

Při splnění tohoto časového okna je IVT podána, pokud je nativní CT mozku negativní nebo prokazuje časné ischemické změny malého až středního rozsahu, tj. v rozsahu menším než třetina povodí ACM, nebo je hodnota Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) ≥ 7 . Bylo-li vstupně provedeno MRI mozku, nesmí být rozsah prokázané ischemie na difuzí vážených sekvencích (DWI) větší než třetina povodí ACM.

b. **Wake-up stroke do 4,5hodin od probuzení**, tj. příznaky byly přítomny už při probuzení a současně od probuzení neuplynulo více než 4,5 hodiny

Požadavky na výsledek nativního CT mozku jsou to stejné jako v případě iktů s příznaky trvajícími do 4,5hodiny (bod a). Při provedení MRI je přidán k rozsahu postižení ještě negativní FLAIR na T2 vážených sekvencích (inversion recovery s potlačením signálu likvoru)⁴⁵.

c. Trvání příznaků mezi **4,5 – 9hodinami** při známé době vzniku, nebo **wake-up stroke** po uplynutí **4,5 - 9hodin od probuzení**, tj. příznaky byly přítomny při probuzení a trvají mezi 4,5 až 9 h od probuzení. V tomto případě může být IVT provedena jen za základě průkazu ischemické penumbry na multimodálních zobrazovacích vyšetření (CT perfúze, MRI DWI). Nelze-li tato vyšetření provést, je podání IVT dovoleno jen u pacientů se symptomatickou okluzí arteria basilaris verifikovanou CT či MR angiografií po vyloučení rozsáhlé dokonané ischemie mozkového kmene jako život zachraňující výkon²⁵⁻²⁸. Detailní zobrazovací kritéria pro provedení IVT jsou uvedena v **tabulce č. 1**.

d. **Neznámá doba vzniku.** U pacientů, kde je doba vzniku nejasná nebo tento údaj nelze získat např. pro afázii, platí stejná indikační kritéria jako v předcházející situaci²⁴⁻²⁷. Není-li však dostupné multimodální neurozobrazení (MRI DWI/PWI nebo CT perfúze), může být IVT zvážena na základě provedení nativního CT s negativním nálezem nebo s nálezem časných ischemických změn malého až středního rozsahu ($< 1/3$ povodí ACM nebo ASPECTS ≥ 7), bez přítomnosti jasné hypodenzity (doporučení

Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti České lékařské společnosti J. E. P) ⁴⁵.

Tabulka č. 1: Zobrazovací kritéria pro provedení IVT ^{30,31,45}

Doba vzniku (hodiny)	0–4,5 (známá doba vzniku)	0–4,5 (Wake-up stroke – příznaky trvají od probuzení)	4,5–9 (známá doba vzniku nebo příznaky trvají od probuzení)	neznámá doba vzniku
Věk	≥16	≥18	≥18	≥18
mRS před iCMP	0-3	0-3	0-2	0-2
NIHSS vstupně	≥2 a/nebo hendikepující deficit	≥2 a/nebo hendikepující deficit	≥2 a/nebo hendikepující deficit a <25	≥2 a/nebo hendikepující deficit a <25
Rozsah časných ischemických změn dle nativního CT mozku	Negativní <i>nebo</i> <1/3 povodí ACM <i>nebo</i> ASPECTS ≥7	Negativní <i>nebo</i> <1/3 povodí ACM <i>nebo</i> ASPECTS ≥7	Negativní <i>nebo</i> <1/3 povodí ACM <i>nebo</i> ASPECTS ≥7	Negativní <i>nebo</i> <1/3 povodí ACM <i>nebo</i> ASPECTS ≥7
Objem ischemického jádra dle CTP			<70ml (regionální průtok krve mozkem < 30 %)	<70ml (regionální průtok krve mozkem < 30 %)
Objem ischemického jádra dle MRI DWI	<1/3 povodí ACM	<1/3 povodí ACM <i>a</i> negativní FLAIR	<70ml <i>a</i> negativní FLAIR	<70ml <i>a</i> negativní FLAIR
Poměr penumbry a ischemického jádra			> 1,2	> 1,2
Objem penumbry dle CTP nebo MRI DWI			> 10 ml	> 10 ml

ACM - arteria cerebri media, ASPECTS - Alberta Program Early CT Score, CTP - perfúzní CT, DWI - difúzně vážené zobrazení MR, mRS - modified Rankin Scale, NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale

2.5.1.5 Kontraindikace intravenózní trombolýzy

2.5.1.5.1 Absolutní kontraindikace IVT

Absolutní kontraindikací podání IVT je aktivní krvácení, tj. intrakraniální krvácení potvrzené na CT/MRI mozku či jiné vnitřní krvácení. IVT je také kontraindikována při rozsáhlých časných ischemických změnách ($\geq 1/3$ povodí ACM nebo ASPECTS < 7) na nativním CT mozku, nebo při průkazu rozsáhlé ischemie na MRI DWI (v rozsahu $\geq 1/3$ povodí ACM) s pozitivním nálezem v sekvencích FLAIR. IVT nesmí být také podána u nekontrolovatelné hypertenze nereagující na adekvátní léčbu (systolický krevní tlak nad 185 mmHg nebo diastolický krevní tlak nad 110 mmHg).

Velkou skupinou kontraindikací IVT tvoří anamnestické údaje a přítomná závažná onemocnění jako kraniocerebrální a spinální poranění v posledních 3 měsících, intrakraniální krvácení v posledních 6 měsících, manifestní nebo silné či nebezpečné krvácení v posledních 21 dnech, vč. krvácení do hrudníku, gastrointestinálního nebo urogenitálního traktu, známá hemoragická diatéza, známá arteriovenózní malformace a známé symptomatické aneuryzma, známé aneuryzma hrudní aorty, břišní aorty nebo periferních tepen, intrakraniální nebo intraspinální operace v posledních 4 týdnech, arteriální punkce na nekomprimovatelném místě v posledních 7 dnech, porod v posledních 10 dnech nebo třetí trimestr s iminentním porodem, známá infekční endokarditida, disekce tepen aortálního oblouku, intrakraniální (intraaxiální) tumor nebo metastatické tumory CNS.

Z laboratorních nálezů je IVT kontraindikována u INR $> 1,7$ (platí i pro pacienty užívající Warfarin), trombocytopenie s hodnotou $< 100\ 000/\mu\text{l}$ a aPTT nad horní limit laboratoře.

U pacientů užívajících přímá perorální antikoagulancia lze IVT zahájit po podání dostupného antidota po kontrole koagulačních parametrů (aPTT, TT)⁴⁵.

2.5.1.5.2 Relativní kontraindikace IVT

Dle dostupných vědeckých studií je IVT účinná a bezpečná i u vybraných pacientů s akutním iktem s jednou či více relativními kontraindikacemi. Nutno však pečlivě posuzovat individuální rizika a klinický prospěch.

- NIHSS > 25 bodů a časové okno do 4,5hodiny. Iktus s takto těžkým neurologickým deficitem je významným prediktorem horšího výsledného klinického výsledku a je

spojen s vyšším rizikem intrakraniálního krvácení. Pomocnými kritérii k rozhodnutí o indikaci IVT jsou předchozí funkční stav ($mRS \leq 2$), věk (≤ 80 let) a nepřítomnost závažné komorbidity (mimo jiné pokročilá demence nebo onkologického onemocnění s předpokládanou dobou přežití < 6 měsíců).

- Disabilita s $mRS \geq 4$ v předchorobí.
- Epileptický záchvat na počátku rozvoje příznaků s přetrvávajícím ložiskovým neurologickým deficitem. IVT má být provedena, pokud má ložiskový neurologický deficit vztah k akutní mozkové ischemii, zejména při průkazu symptomatické okluze intrakraniální tepny nebo při nálezu ischemie mozku na DWI-MR či při CT perfúzi, a není podezření na závažné poranění hlavy.
- Glykemie $< 2,7$ mmol/l. Naopak při hyperglykémii ($> 22,2$ mmol/l) má být při IVT současně podáván inzulin³⁰.
- Infarkt myokardu (IM) v posledních 3 měsících. U pacienta s nedávným IM lze IVT provést v případě infarktu bez elevace ST (NSTEMI). V případě IM s elevací ST (STEMI) lze IVT zvážit při zohlednění časového odstupu od IM (> 7 dnů), velikosti nekrózy, aktuálních echokardiografických nálezů a toho, zda byla provedena perkutánní koronární intervence (koronární angioplastika). U pacienta s akutním IM může být IVT zvážena vč. následné koronární angioplastiky.
- Lumbální punkce v posledních 10 dnech.
- Těhotenství. Dle publikovaných případů těhotných žen nebyla u nich IVT spojena s vyšším rizikem ICH a úmrtí oproti ženám, které nebyly těhotné a neměly kontraindikace pro léčbu IVT. Dle publikovaných dat je riziko abortu související s léčbou IVT < 10 %. Při zohlednění míry závažných krvácivých komplikací a vzhledem k faktu, že rt-PA neprochází placentou, není těhotenství absolutní kontraindikací léčby IVT. Těhotné ženy schopné dát souhlas s provedením IVT mají právo léčbu odmítnout na základě informací, že v publikovaných případech byla ojediněle zaznamenána uterinní krvácení a úmrtí plodu.
- Intrakraniální extraaxiální tumor (mimo jiné meningeom, neurinom). IVT může být bezpečně provedena u pacientů s těmito tumory.
- Oční onemocnění. U pacienta s anamnézou hemoragické retinopatie nebo s jinou hemoragickou oční komorbiditou může být IVT provedena, pokud klinický prospěch z léčby IVT jasně převyšuje riziko progresu poruchy visu při hemoragických očních komplikacích⁴⁵.

2.5.1.6 Management IVT

Jestliže pacient s akutní iCMP po iniciálních vyšetřeních splní patřičná vstupní kritéria a nemá žádnou závažnou kontraindikaci, musí být IVT podána co nejdříve od příjezdu do nemocnice - cílová hodnota mediánu „door-to-needle time“ je 20 minut.

Pacient léčený IVT má být hospitalizován na JIP po dobu minimálně 24 hodin. Je doporučeno pravidelné sledování klinického stavu pacienta a kontinuální monitorování fyziologických a vitálních funkcí včetně stavu vědomí pomocí Glasgow Coma Scale a neurologického deficitu pomocí škály NIHSS. Za 22-36 hod od IVT se doporučuje provedení kontrolního CT či MRI mozku. Podávání antitrombotické či antikoagulační terapie má být zahájeno až dle výsledku zobrazovacího vyšetření, které vyloučí krvácení.

Dle současných doporučení má být IVT podána i u pacientů indikovaných k mechanické trombektomii, pokudliže pacient splňuje indikační kritéria a nemá kontraindikaci k podání IVT. Současně však nemá podání IVT oddálit zahájení mechanické trombektomie u pacientů s potvrzeným symptomatickým uzávěrem velké intrakraniální tepny.

2.5.2. Intraarteriální trombolýza (IAT)

Použití intraarteriální trombolýzy v léčbě akutní iCMP bylo již prakticky opuštěno. V klinické praxi se IAT může použít jako doplňková metoda k mechanické trombektomii např. k léčbě distální embolizace nebo při nedostupnosti trombu pro nástroje mechanické trombektomie. Jako trombolytikum první volby je doporučena altepláza.

3. Mechanická trombektomie

3.1 Úvod

Až do roku 2014 byla intravenózní trombolýza jedinou dostupnou reperfúzní terapií. Přístup k léčbě iCMP způsobených uzávěrem velkých mozkových tepen se radikálně změnil v roce 2015 zveřejněním pěti velkých randomizovaných multicentrických klinických studií (MR CLEAN, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, ESCAPE, REVASCAT)⁴⁶⁻⁵⁰. Na základě výsledků těchto studií je mechanická trombektomie považována na efektivní léčbu iCMP způsobených uzávěrem velkých mozkových tepen⁵¹⁻⁵⁶.

3.1.1 Výhody a nevýhody mechanické trombektomie

Výhodou MT je obecně delší terapeutické okno a vysoký rekanalizační potenciál ve srovnání s monoterapií IVT. Současně je MT jedinou možnou léčebnou metodou u pacientů, u kterých je IVT absolutně kontraindikovaná nebo kde IVT selhala.

Nevýhodou jsou vysoké náklady a požadavky na přístrojové a personální vybavení. Výsledky intervence závisí na trénovanosti a zkušenostech intervenujícího lékaře. Nevýhodou oproti podání IVT může být pozdější zahájení terapie s ohledem na přípravu pacienta. Mohou se vyskytnout komplikace spojené s endovaskulárním výkonem (disekce, perforace, fragmentace trombu s vícečetnou distální embolizací).

I přestože má mechanická trombektomie v léčbě akutních ischemických iktů způsobených uzávěrem velké mozkové tepny doporučení IA dle platných guidelines, je dostupnost této terapie velmi omezená. Nedostupnost MT je způsobena buď nedostatkem vyškoleného zdravotnického personálu (neurointervenční specialisté), anebo nedostatečnou motivovaností zajistit nepřetržitou dostupnost této léčby (24/7). Podle analýzy dat randomizovaných studií a národních registrů se odhaduje, že až 16% všech pacientů hospitalizovaných s iktem je indikováno k MT⁵⁷. Analýza léčby iCMP napříč evropskými státy ale zjistila, že pouze 1,9% pacientů s iktem bylo mechanickou trombektomií léčeno⁵⁸.

3.1.2 Indikace mechanické trombektomie

Mechanická trombektomie je klíčovou reperfuční terapií u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou na podkladě uzávěru velké mozkové tepny. Současná indikační kritéria MT vychází z guidelines vydaných European Stroke Organisation (ESO) z roku 2019⁵¹ a guidelines American Heart Association/American Stroke Association z roku 2019⁵⁴. Základním faktorem, který ovlivňuje indikační kritéria k provedení MT je časový interval od začátku příznaků k zahájení neurointervence. Dle časového okna rozdělujeme indikační kritéria do 2 skupin: 0-6 hodin a 6-24 hodin.

3.1.2.1 Časové okno 0 až 6 hodin

U pacientů starších 18let s premorbidním mRS 0-1, s NIHSS ≥ 6 , s ASPECT skóre ≥ 6 , příp. s ischemickým jádrem o objemu $< 70\text{ml}$ dle MRI-DWI (to ale není vyžadováno), je mechanická trombektomie indikována u CT angiograficky verifikované okluze ICA a M1 úsek ACM (I/A), M2/3 úsek ACM (IIb/B) a ACA, AV, AB, ACP (IIb/C). MT může být prospěšná a může být zvažena i u pacientů s akutní iCMP na podkladě uzávěru ACI a/nebo M1 úseku ACM s premorbidním mRS > 1 , ASPECT skóre < 6 a NIHSS < 6 (IIb/B). U pacientů s NIHSS 2-5 může být MT zvažena v případě, že se jedná o funkčně významný neurologický deficit (postižení motoriky, afázie, hemianopsie) ^{50,53}.

3.1.2.2 Časové okno 6 až 24 hodin

U vybraných pacientů s akutním iCMP v přední cirkulaci (uzávěr ACI, ACM, tandemová okluze ACI a ACM) v časovém okně 6 až 24 hodin od začátku příznaků, kteří splňují indikační kritéria studie DEFUSE 3⁵⁶ (časové okno 6-16 hodin) či studie DAWN⁵⁵ (6-24 hodin), je mechanická trombektomie indikována s doporučením třídy IA⁵⁴. Pro hodnocení objemů ischemického jádra a penumbry je nutné použít certifikovaný automatizovaný software, který umožňuje automatický výpočet objemu jádra ischemie a penumbry.

Detailní indikační kritéria mechanické trombektomie jsou uvedena v **tabulce č. 2**.

Tabulka č. 2. Indikační kritéria pro mechanickou trombektomii dle současných doporučení

51,54

Časové okno od vzniku příznaků	0-6 hodin	6-16 hodin DEFUSE-3	6-24 hodin DAWN
Věk	≥18 let	18-90 let	≥ 18 let
mRS před iCMP	0-3	≤ 2	≤ 1
NIHSS při přijetí	≥ 2 body	≥ 6 bodů	≥10 bodů
Rozsah ischemických změn na CT	ASPECTS ≥ 6		<1/3 povodí ACM
CT/ MRI angiografie	uzávěr: a) ICA b) proximální části ACM (segment M1) nebo jejího větvení (M2) c) AB	uzávěr: a) ICA b) ACM (segment M1)	uzávěr: a) ICA b) ACM (segment M1)
Objem ischemického jádra dle CTP		<70 ml	
Objem ischemického jádra dle DWI MRI			<80 let + <31 ml; <80 let + 31-51 ml + NIHSS ≥20; ≥80 let a velikost infarktu <21 ml.
Objem ischemické penumbry		≥15ml	
Poměr objemu penumbry a jádra		≥1,8	

AB - arteria basilaris, ICA - arteria carotis interna, ACM - arteria cerebri media, ASPECTS - Alberta Program Early CT score, CTP - perfúzní CT, DWI - difúzně vážené zobrazení MR, mRS - modified Rankin Scale, NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale

3.1.3 Kontraindikace mechanické trombektomie

3.1.3.1 Absolutní kontraindikace MT

Mechanická trombektomie je absolutně kontraindikována ve dvou případech – přítomnost intrakraniálního krvácení anebo jiného onemocnění mozku způsobující akutní neurologický deficit (např. tumor).

3.1.3.2 Relativní kontraindikace MT

Jako relativní kontraindikace MT jsou uváděny: hodnota NIHSS <2 , glykémie $<2,7$ mmol/l nebo $>22,2$ mmol/l, předchozí disabilita definována jako mRS > 3 , těhotenství pro riziko radiačního poškození plodu (chybí data) a intrakraniální tumor (chybí data). U dětí a mladistvých mladších 18 let chybí randomizované klinické studie, nicméně opakovaně publikovaná data naznačují, že by tato léčba mohla být prospěšná i v této věkové kategorii.

3.1.4 Komplikace mechanické trombektomie

Samotná diagnostická DSA (digitální subtrakční angiografie) má riziko komplikací ve smyslu neurologického deficitu velmi nízké, dle literatury 0,1-0,5 %. Komplikace spojené s intervenčními výkony můžeme rozdělit do 3 skupin – centrální, periferní a systémové.

3.1.2.1 Centrální komplikace

Mezi centrální komplikace vznikající v souvislosti s intervenovanou tepnou řadíme její disekci, rupturu vedoucí k intrakraniálnímu krvácení a vasospasmus vyvolaný jejím mechanickým podrážděním (spíše u mladších pacientů, zpravidla odezní po odstranění katetru). Během MT může také dojít k embolizaci nástěnných trombů či plátu do periferie. Tuto komplikaci lze řešit ad hoc další mechanickou intervencí nebo využitím lokální trombolýzy. Další závažnou centrální komplikací je hemoragická transformace ischemie, která se vyskytuje především po reperfúzi v terénu rozsáhlejších časných známek ischemie. Tato transformace může být klinicky asymptomatická či symptomatická v závislosti na rozsahu krvácení (petechie versus hematoma). Obávanou centrální komplikací u rozsáhlejších iktů je maligní mozkový infarkt, kdy je dekompresní kraniektomie život zachraňujícím výkonem.

3.1.2.2 Periferní komplikace

Mezi periferní komplikace řadíme krvácení v místě vpichu (tříslo), retroperitoneální hematom, trombózu femorální arterie s eventuální embolizací do periferie končetiny, pseudoaneurysma femorální artérie nebo vznik arteriovenózního zkratu.

3.1.2.3 Systémové komplikace

Jako systémové komplikace označuje stavy související s podáním kontrastní látky – akutní či pozdní anafylaktoidní reakce, kontrastem indukovaná nefropatie nebo encefalopatie.

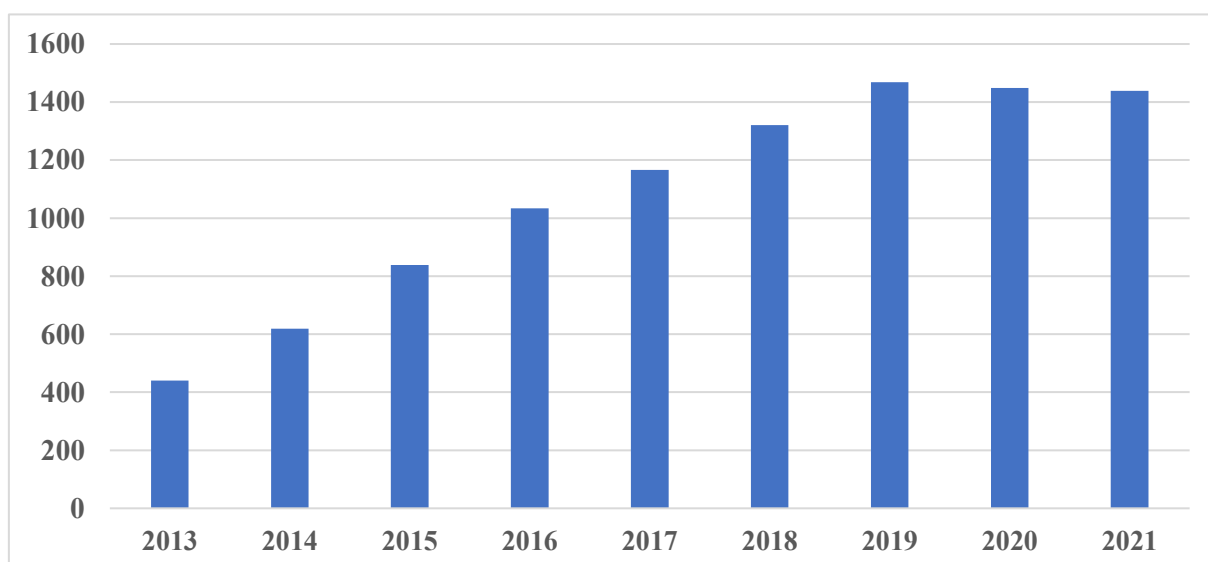
3.1.5 Mechanická trombektomie v České republice

Od roku 2013 do roku 2019 počet pacientů s iCMP léčených mechanickou trombektomií v České republice postupně narůstal. Bohužel pandemie Covid-19 tento příznivý trend zastavila a počet výkonů až do roku 2021 stagnoval^{60,61}. V rámci kontroly a srovnávání úrovně a úspěšnosti léčby jsou periproceduální data ze 13 komplexních cerebrovaskulárních center zaznamenávána do příslušného registru České neurologické společnosti.

U všech MT jsou sledovány, zdokumentovány a vyhodnocovány tyto parametry⁵⁹:

1. Účinnost – periproceduální NIHSS a mRS s odstupem 3 měsíců
2. Bezpečnost – výskyt komplikací a mortality
3. Časové intervaly – začátek příznaků – příjezd do nemocnice – zobrazovací vyšetření – punkce třísla – čas rekanalizace
4. Délka trvání vlastní intervence
5. Stupeň dosažené rekanalizace pomocí škály TIC1

Obrázek č. 2. Počet mechanických trombektomií provedených v ČR v letech 2013-2021^{60,61}



3.2 Přehled publikovaných studií zabývajících se intervenční léčbou iCMP

Již ve studiích s intraarteriální trombolýzou byly popsány pozitivní účinky použitých mikrokatetrů při mechanickém rozrušení trombů. V roce 2004 byl Merci™ retriever schválen FDA (Food and Drug Administration) jako první device použitelný pro léčbu iCMP v USA. Ve dvou provedených studiích MERCI⁶² a Multi-MERCI⁶² bylo dosaženo rekanalizace u 48% a 57% pacientů, dobrý klinický výsledek u 28% a 36% pacientů a výskyt sICH v 7,8% a 9,8% případech.

V roce 2009 byla publikována prospektivní multicentrická studie Penumbra Stroke Trial⁶⁴, kde bylo pomocí aspiračního katetru dosaženo kompletní či parciální rekanalizace (TIMI 2-3) u 82% výkonů, dobrý klinický výsledek měla čtvrtina nemocných a u 11% pacientů se vyskytla sICH.

První studie s použitím retrahovatelného samoexpandibilního Solitaire stentu k léčbě iCMP byla publikována v roce 2010. Léčeno bylo celkem 20 pacientů, z nichž u 90% bylo dosaženo úspěšné rekanalizace. Dobrého klinického výsledku ($mRS \leq 2$) dosáhlo 45% pacientů⁶⁵.

V roce 2010 začíná také příprava projektu PRAGUE-16 s cílem zavedení přímé mechanické trombektomie v léčbě akutních iktů ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady.

V roce 2012 byly publikovány 2 randomizované studie, které potvrdily vysokou technickou i klinickou efektivitu tzv. stent-retrieverů. Randomizovaná studie SWIFT⁶⁶ srovnávala Solitaire stent-retriever s Merci retrieverem použitých k intervenční léčbě 113 pacientů s iCMP. V této studii byla prokázána vyšší technická efektivita stent-retrieveru (61% versus 24%), lepší klinický výsledek (58% versus 33%) i významně nižší mortalita oproti skupině s použitím Merci retrieveru (17% versus 38%). Druhá multicentrická randomizovaná studie TREVO 2⁶⁷ srovnávala Trevo stent-retriever s Merci retriever a také prokázala vyšší efektivitu a lepší klinický efekt stent-retrieveru. V říjnu 2012 byla do studie PRAGUE-16 zařazena první pacientka s akutním iktem léčená mechanickou trombektomií.

V roce 2013 byly publikovány 3 velké randomizované multicentrické studie (IMS III⁶⁸, SYNTHESIS⁶⁹, MR RESCUE⁷⁰). Výsledky endovaskulárních intervencí byly nepřesvědčivé, podpořily skepsi k endovaskulární terapii a v řadě zemí zastavily slibný rozvoj endovaskulárních technik⁷¹. Design studií byl následně podroben velké kritice pro významné metodologické nedostatky. V rámci protokolu zobrazovacích metod nemusela být

provedena CT angiografie k potvrzení či vyloučení uzávěru velké mozkové tepny. Navíc v těchto studiích byly použity z dnešního pohledu obsolentní intervenční postupy – ve studii IMS III byl stent-retriever použit jen u 1,5% pacientů, ve studii SYNTHESIS u 11% pacientů a ve studii MR RESCUE vůbec. Ve studii IMS III bylo léčeno 14% pacientů s rozsáhlými ischemickými změnami dle CT (ASPECTS 0-4 body). Úspěšná rekanalizace (TICI 2b/3) byla dosažena jen u poloviny pacientů v IMS III a jen u 27% v MR RESCUE. SYNTHESIS studie dokonce stupeň rekanalizace neuvádí vůbec.

Přístup k léčbě akutních iCMP způsobených uzávěrem velkých mozkových tepen se radikálně změnil v říjnu 2014, kdy byla na Světovém kongresu o iktech v Istanbulu prezentována přelomová studie MR-CLEAN⁴⁶. Začátkem roku 2015 následovaly publikace dalších 4 velkých randomizovaných multicentrických studií, které podpořily nový směr léčby akutních iCMP (SWIFT PRIME, EXTEND-IA, ESCAPE, REVASCAT)⁴⁷⁻⁵⁰. Ve všech těchto studiích byl k rekanalizace uzávěru v přední mozkové cirkulaci použit zejména Solitaire™ stent retriever, popř. jiný mechanický extraktor s nebo bez podání systémové trombolýzy. MR CLEAN byla také jediná studie, která dokončila nábor pacientů dle původního plánu (celkem 500, z toho 233 ve větvi s MT). Všechny ostatní studie byly po zveřejnění výsledků MR CLEAN předčasně ukončeny, protože bylo považováno za neetické dále zařazovat pacienty do kontrolní neléčené skupiny.

Ve všech studiích byl klinický efekt pacientů léčených MT výrazně lepší v porovnání s výsledky pacientů léčených standardní terapií vč. IVT. Rovněž incidence sICH a tříměsíční mortalita byly nízké a významně se nelišily oproti kontrolní skupině. Detailní srovnání všech studií je uvedeno v **tabulce č.3**. Na základě výsledků těchto studií je mechanická trombektomie považována na efektivní léčbu iCMP způsobených uzávěrem velkých mozkových tepen⁵¹⁻⁵⁴.

Dalším významným posunem v léčbě akutních iCMP byla v roce 2018 publikace studií DAWN⁵⁵ a DEFUSE-3⁵⁶, které u přísně selektovaných pacientů významně rozšířily terapeutické okno až na 24 hodin. Do studie DEFUSE-3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke-3) byli zařazeni pacienti s akutním iktem v časovém okně 6 až 16 hodin na základě objemu ischemického jádra a penumbry. Po 90 dnech dosáhlo funkční nezávislosti (mRS 0-2) 45% pacientů ve srovnání s 17% v kontrolní skupině. U třetiny pacientů byla známá doba vzniku. Studie DAWN používá tzv. klinicko-zobrazovací mismatch, což v praxi znamená kombinaci tíže neurologického deficitu (NIHSS ≥ 10) a rozsahu ischemických změn dle zobrazovacího vyšetření (difúzně vážené MRI nebo

perfúzním CT). Po 90 dnech dosáhlo funkční nezávislosti (mRS 0-2) 49% pacientů ve srovnání s 13% v kontrolní skupině. Jen 12% všech iktů mělo známou dobu vzniku.

Tabulka č. 3. Srovnání pěti klíčových studií úspěšnosti mechanické trombektomie

	MR CLEAN ⁴⁶	EXTEND -IA ⁴⁸	ESCAPE ⁴⁹	SWIFT PRIME ⁴⁷	REVASCAT ⁵⁰
Celkový počet pacientů; MT větev	502; 233	70;35	316; 165	196; 98	206;106
Věk (medián)	65,8	68,6	71	65	65,7
NIHSS (medián)	17	17	16	17	17
Zobrazovací kritéria	Proximální uzávěr v přední mozkové cirkulaci	Okluze ICA či MCA, průkaz penumbry, ischemické jádro < 70 ml	Proximální uzávěr v přední mozkové cirkulaci, menší až střední ischemické jádro, přítomnost kolaterál	Okluze intrakraniální ICA nebo M1 MCA, menší až střední ischemické jádro	ASPECTS >6 dle CT nebo >5 dle MRI DWI
Časové okno (hodiny)	Punkce třísla do 6 hodin od začátku příznaků	Punkce třísla do 6 hodin od začátku příznaků	Indikace MT do 12 hodin od začátku příznaků	Do 6 hodin od začátku příznaků, 90 minut mezi CT a punkcí třísla	Do 8 hodin od začátku příznaků
Medián časových intervalů v minutách	260 (začátek iktu – punkce třísla)	210 (začátek iktu – punkce třísla), 248 (začátek iktu – reperfúze)	134 (začátek iktu – CT), 51 (CT – punkce třísla), 241 (začátek iktu – reperfúze)	224 (začátek iktu – punkce třísla)	269 (začátek iktu – punkce třísla), 355 (začátek iktu – revaskularizace)
Klinické výsledky (intervenční versus kontrolní skupina)					
mRS 0-2 po 90 dnech	32,6% vs. 19,1%	71% vs. 40%	53% vs 29,3%	60% vs. 35%	44% vs. 28%
Symptomatické intrakraniální krvácení	7,7% vs 6,4%	0% vs. 6%	3,6% vs 2,7%	0% vs. 3%	1,9% vs. 1,9%
Mortalita	18,9% vs. 18,4%	9% vs. 20%	10,4% vs 19%	9% vs. 12%	19% vs. 16%

ACM - arteria cerebri media, ASPECTS - Alberta Program Early CT score, DWI - difuzně vážené zobrazení MR, ICA – arteria carotis interna, IVT - intravenózní trombolýza, MT – mechanická trombektomie, mRS - modified Rankin Scale, NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale

3.3 Klinické výsledky dle léčebných strategií akutních iCMP, metaanalýza HERMES

72.

Již dříve zmíněná metaanalýza HERMES zanalyzovala data celkem 1287 pacientů s akutní iCMP v přední cirkulaci. Pacienti byli randomizováni do 2 větví. Do první, neurointervenční větve bylo zařazeno celkem 634 pacientů, a do druhé, kontrolní větve 653 pacientů. V neurointervenční větvi bylo 526 pacientů (83%) předléčeno intravenózní trombolýzou, a zbytek, tj. 108 pacientů (17%), byl léčen přímou MT. V kontrolní skupině byla u 569 pacientů (87%) administrována IVT, a 84 pacientů (13%) bylo léčeno konzervativně, tj. farmakologicky, ale bez jakékoliv rekanalizační terapie. Devět pacientů bylo ztraceno ze tříměsíčního sledování.

Tříměsíční klinické výsledky hodnoceny pomocí mRS všech 4 léčebných strategií jsou uvedeny v **tabulce č.4**. Z výsledků je zřejmé, že mechanická trombektomie s či bez předléčení IVT významně zvyšuje šanci pacientů s akutním iktem k dosažení dobrých klinických výsledků.

Tabulka č.4. Klinické výsledky dle léčebných strategií akutních iCMP, metaanalýza HERMES

	Počet pacientů	mRS 0-2	mRS 3-6
Konzervativní léčba	80	18 (22,3%)	62 (77,7%)
Jen IVT	565	153 (27%)	412 (73%)
MT + IVT	525	244 (46,5%)	281 (53,5%)
Přímá MT	108	47 (43,5%)	61 (56,5%)

IVT - intravenózní trombolýza, MT – mechanická trombektomie, mRS - modified Rankin Scale

4. Studie PRAGUE-16

4.1 Zavedení mechanické trombektomie ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady

O zahájení neurointervenčního programu léčby akutních ischemických iktů ve FNKV bylo rozhodnuto už v roce 2010. Do tohoto roku nebyla katetrizační léčba iktů v naší nemocnici dostupná vůbec. Lékaři různých specializací (neurologové, kardiologové, radiologové a další) se spojili a připravili společný mezioborový projekt PRAGUE-16, jehož cílem bylo vypracovat logistiku akutní intervenční léčby ischemických CMP a posoudit účinnost a bezpečnost katetrizační intervence prováděné intervenčními kardiology a neuroradiology v podmínkách pavilonové nemocnice FNKV. Důraz byl kladen zejména na časový faktor, tj. maximální zkrácení časových prodlev od příjezdu pacienta do FNKV do poskytnutí adekvátní léčby. Protokol studie PRAGUE-16 byl schválen multicentrickou Etickou komisí FNKV. Veškeré výkony a léčebné postupy byly a jsou prováděny se standardně dostupnými a řádně registrovanými léky i materiálem, v projektu se nezkouší žádné nové léky ani materiály.

První pacientka podstoupila MT ve FNKV v říjnu 2012. Tomu předcházela celá řada kroků od personálních změn (změna vedení Neurologické kliniky, rozšíření kardiologického týmu o atestovaného intervenčního radiologa) přes přípravu interních protokolů, zaškolení zdravotnického personálu až po měsíční stáž tří klíčových lékařů ve specializovaném iktovém centru v Buffalu (USA).

V září 2013 jsem nastoupila na místo sekundárního lékaře a postgraduálního studenta Kardiologické kliniky. V rámci svého doktorandského studia jsem sbírala a vyhodnocovala data o intervenovaných pacientech, účastnila se některých intervenčních výkonů, interních seminářů řešitelů studie PRAGUE-16, aktivně i pasivně se účastnila iktových kongresů a stážovala na Neurologické klinice. Současně jsem se jako lékař – kardiolog podílela na optimalizaci farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění našich pacientů, organizovala kardiologické kontroly a případně indikovala další vyšetření (jícnovou echokardiografii, vícedenní Holterovskou monitoraci EKG) za účelem dovyšetření etiologie iktů. Naším cílem byla mimo jiné snaha o maximalizaci sekundární prevence recidivy iktu.

4.2 Protokoly a jejich vývoj v čase.

Prvotní léčebný protokol k intervenční léčbě akutních iCMP ve FNKV byl vypracován v prosinci 2012. Zpočátku byla jako primární rekanalizační terapie preferována tzv. direktní neurointervence, tj. endovaskulární terapie akutních iktů bez vstupní podání trombolýzy.

Prvotní protokol vycházel z následujících faktů a předpokladů:

1. Studie IMS III srovnávající IVT vs. IVT s MT byla předčasně ukončena v roce 2012 pro absenci rozdílu mezi oběma skupinami.
2. Ze 7 publikovaných studií zabývajících se léčbou iCMP pomocí trombolýzy byly jen 2 pozitivní a 5 jich bylo negativních.
3. Samotná mechanická trombektomie dosahuje významně vyššího procenta rekanalizací (75-90%) ve srovnání s trombolytickou léčbou (25-50%).
4. Dalším důležitým faktorem ovlivňující úspěšnost léčby je časnost rekanalizace. Pokud je IVT úspěšná, dochází k rozpuštění trombu nejdříve za 45 minut po administraci. Na druhou stranu katetrizační intervence zpravidla vede k rekanalizace za 30-60 minut od vpichu do tepny.
5. Dalším faktem, který nás vedl k upřednostnění přímé MT bez IVT byla zkušenost z léčby akutních infarktů myokardu, kdy podání IVT nevedlo k lepším výsledkům. Naopak trombolýza pouze zvýšila riziko krvácivých komplikací.

U přísně selektovaných pacientů, které postihla akutní iCMP během hospitalizace na jednom z oddělení pavilonu S/ S1 byla zvažována možnost pacienta rovnou transportovat na katetrizační sál k diagnostické angiografii bez předchozího CT mozku. Tím se ušetřil významný čas, který by se ztratil transportem pacienta na CT pracoviště a zpět. Za předpokladu, že se nepodává IVT či jiná antikoagulační léčba, je riziko komplikací diagnostické angiografie malé (0,1-0,5%) a pacient by měl ze zkrácení rekanalizačního času o minimálně 30minut spíše profitovat. V případě klinické suspekce na intrakraniální krvácení se CT mozku provedlo vždy (vznik CMP při antikoagulační či trombolytické léčbě, nedávný úraz hlavy, známá porucha koagulace apod).

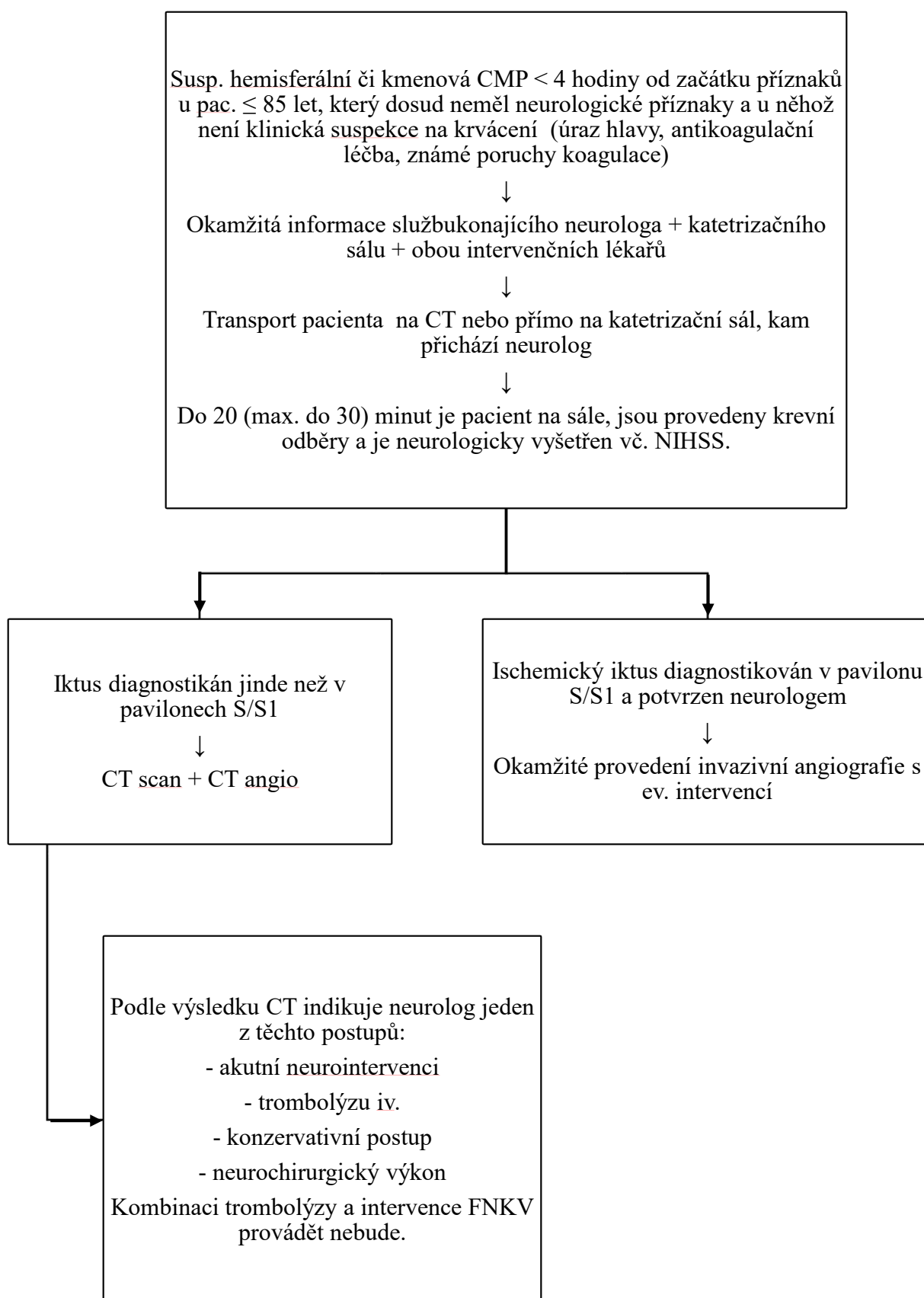
Vstupními kritérii bylo klinické podezření na náhle vzniklou hemisferální CMP (susp. uzávěr ACM) nebo kmenovou CMP (susp. uzávěr a. basilaris) do 4 hodin od začátku příznaků (tj. předpoklad rekanalizace do 6 hodin), známý čas začátku příznaků, premorbidní mRS 0 a možnost zahájení diagnostické angiografie do 30 minut od stanovení suspekce, tj. okamžitá dostupnost sálu a zdravotnického personálu.

Vylučujícími kritérii byl věk ≥ 85 let, neurologické příznaky aktuálně přítomné i před začátkem současných potíží a významná klinická suspekce na intrakraniální krvácení, resp. její přítomnost na CT mozku.

Logistické schéma studie PRAGUE-16 je zobrazeno na **obrázku č.3**. Originální protokol je součástí příloh, konkrétně č. 4.

Celkem bylo v období říjen 2012 až říjen 2014 zařazeno do projektu 37 pacientů s akutní iCMP, přičemž 29 z nich podstoupilo přímou neurointervenci bez podání IVT.

Obrázek č. 3. Logistické schéma studie PRAGUE-16. Verze z roku 2012.



V říjnu 2014 byly na Světovém iktovém kongresu v Istanbulu prezentovány výsledky holandské studie MR CLEAN. Tato studie prokázala, že přidání mechanické trombektomie ke standardní terapii akutních iCMP (včetně IVT, pokud byla indikována) zdvojnásobí šanci takto léčených pacientů na dosažení dobrého klinického výsledku s odstupem 3 měsíců. Další obdobná studie ESCAPE byla dokonce předčasně ukončena pro jasně příznivější výsledky kombinované léčby. Výsledky těchto dvou studií a dalších, co následovaly, vedly k přepracování studijního a léčebného protokolu PRAGUE-16. Naším „novým“ cílem bylo posoudit účinnost a bezpečnost akutní intervenční léčby CMP s nebo bez podání trombolýzy v podmínkách multioborové spolupráce FNKV a dosažení ještě kratších sledovaných časových intervalů oproti citovaným studiím v naší pavilonové nemocnici. Pokud pacient splňoval kritéria k podání trombolýzy, muselo tak být učiněno bezprostředně po CT vyšetření, ale její administrace nesměla vést k prodlevě zahájení katetizační léčby. Všichni zúčastnění zdravotničtí pacienti museli vyvinout maximální úsilí k tomu, aby mezi příjezdem pacienta do FNKV a zahájením neurointervence neuplynulo více než 60-75 minut. Vstupní kritéria byla nově upravena jako:

- Nově vzniklé neurologické příznaky suspektní ze středně závažné nebo závažné (NIHSS ≥ 6) akutní ischemické CMP (při kontraindikaci trombolýtické léčby může neurolog zvážit indikaci intervence i při NIHSS v rozmezí 3-5).
- Čas od začátku příznaků do prvního CT vyšetření <8 hodin (časový limit neplatí pro povodí a. basilaris) nebo vznik CMP během spánku (pokud je CT provedeno do 2 hodin po probuzení – resp. po zjištění CMP).
- Možnost začít angiografií do 60 minut po provedení CT.
- Věk 18 – 80 let. U pacientů starších 80ti let byl přístup individuální a o indikaci k MT rozhodoval vždy neurolog s intervenčním lékařem.

Vylučující kritéria byla stanovena následovně:

- Závažné neurologické příznaky chronicky přítomné i před začátkem současných potíží.
- Rozsáhlé známky časné ischemie na CT mozku (ASPECTS < 6).
- Suspekce na intrakraniální krvácení (vznik CMP při antikoagulační či trombolýtické léčbě, nedávný úraz hlavy, známá porucha koagulace apod.) či jeho průkaz na CT.
- Prokázaná těžká hypoglykémie.
- Těhotenství.

Pacienti se známou poruchou koagulace (INR nad 1,7, trombocyty pod 60 tisíc) nebyli ze studie automaticky vyloučeni. I pacienti s INR nad 1,7 při chronické warfarinizaci mohou dostat akutní iCMP a mechanická trombektomie je v tomto případě jejich jedinou nadějí. U těchto pacientů byla léčebná strategie stanovena individuálně dle klinického stavu a CT nálezu.

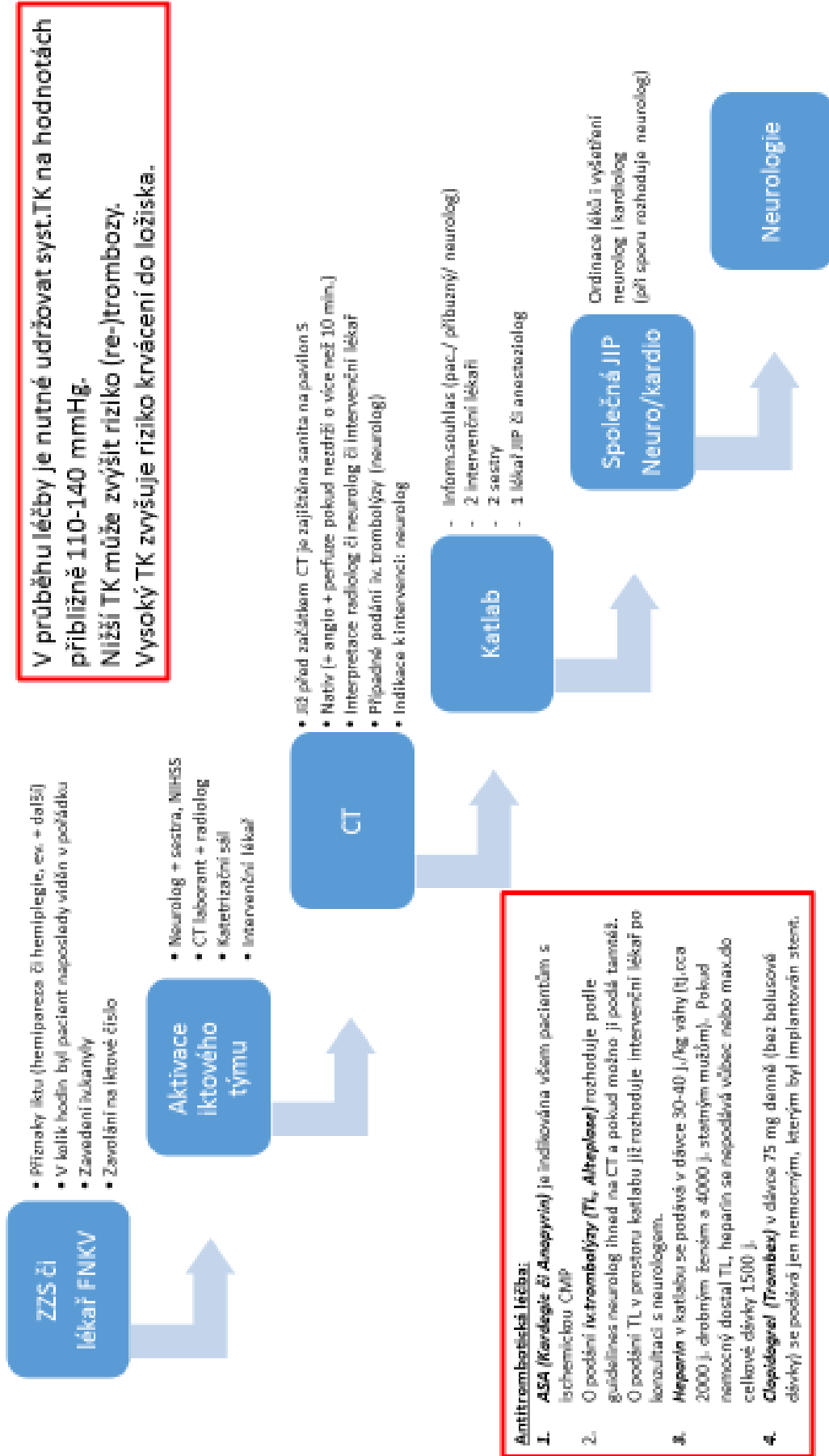
I v inovované verzi protokolu platil speciální diagnostický a ev. současně terapeutický přístup pro pacienty, u kterých byla stanovena suspekce na iCMP během hospitalizace v pavilonech S/S1 FNKV. U přísně selektovaných pacientů s typickou přední symptomatologií mohla být provedena primárně diagnostická angiografie, pokud její zahájení bylo možno do 60 minut od začátku příznaků. CT mozku by bylo v těchto případech provedeno až poté. V situaci, kdy nebude podána IVT či jiná antikoagulační léčba, je riziko diagnostické angiografie malé (0,1-0,5%) a potenciální benefit z úspory minimálně 30 minut ztracených transportem pacienta na CT a zpět nesporný. Typickým příkladem z praxe byli pacienti s periproceduálním iktem vzniklým během srdeční katetrizace.

Sledovanými výstupy pro zjištění efektivity léčby byli: angiografická úspěšnost rekanalizace (TICI 2b/3), dynamika neurologického nálezu (Δ NIHSS za 24 a 72 hodin), mRS 90.den, mortalita 90.den a CT nálezu za 24 hod od intervence.

Sledovanými výstupy pro zjištění bezpečnosti byla incidence symptomatického intrakraniálního krvácení (zvýšení hodnoty NIHSS o ≥ 4 body) a jiné komplikace intervenčního výkonu.

Inovované schéma logistického postupu a periproceduální farmakoterapie jsou zobrazeny na obrázku 4. Originální druhá verze protokolu je součástí příloh, konkrétně č. 5.

Má účast na studii PRAGUE-16 byla přerušena v červnu 2018, kdy jsem nastoupila na mateřskou dovolenou. Publikace studií DAWN a DEFUSE 3 vedla k další inovaci protokolu s úpravou vstupních a vylučujících kritérií. Během mého působení ve studii bylo do studie zařazeno celkem 214 pacientů léčených MT s nebo bez podání IVT. Výsledky studie byly publikovány v několika publikacích, viz dále.



V průběhu léčby je nutné udržovat syst.TK na hodnotách přibližně 110-140 mmHg. Nižší TK může zvýšit riziko (re-)trombozy. Vysoký TK zvyšuje riziko krvácení do ložiska.

- Antitrombotická léčba:**
1. **ASA (Kardiegie či Aspirin)** je indikována všem pacientům s ischemickou CHM
 2. O podání **iv.trombolýzy (TL, Alteplase)** rozhoduje podle guidelines neurolog ihned na CT a pokud možno i podá tamtéž. O podání TL v prostoru katlabu již rozhoduje intervenční lékař po konzultaci s neurologem.
 3. **Heparin** v katlabu se podává v dávce 30-40 j./kg váhy (tj.cca 2000 j. drobným ženám a 4000 j. středním mužům). Pokud nemocný dostal TL, heparin se nepodává vůbec nebo max.dlo celkové dávky 1500 j.
 4. **Clopidogrel (Trombax)** v dávce 75 mg denně (bez bolusové dávky) se podává jen nemocným, kterým byl implantován stent.

Obrázek č. 4. Logistika a periproceduální farmakoterapie PRAGUE-16. Verze z roku 2014.

4.3 Faktory ovlivňující výsledek mechanické trombektomie

Faktory mající vliv na klinický výsledek MT můžeme rozdělit do 2 skupin – ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi ty neovlivnitelné patří věk a přítomnost komorbidit, NIHSS při přijetí a typ uzávěru, stav kolaterál a ASPECTS. Mezi ovlivnitelné faktory patří rekanalizační čas a stupeň rekanalizace hodnocený škálou TIC1, periproceduální krevní tlak, glykémie a použití celkové anestezie versus sedace.

Věk

Vysoký věk představuje obecně významný prediktor horšího klinického výsledku po iktech. Starší pacienti mají celou řadu komorbidit (fibrilace síní, generalizovaná ateroskleróza, renální insuficience, diabetes, atd.) a jsou často náchylnější k rozvoji deliria a infekčním komplikacím (uroinfekce, pneumonie,..). Dalším významným faktorem spojeným s věkem je častá dekonidice pacientů přítomná již premorbidně a v kombinaci s poruchami kognice i omezená compliance při rehabilitaci. Metaanalýza HERMES⁷² ukázala, že ve skupině pacientů starších 80 let (celkem 91 pacientů) dosáhlo dobrého klinického výsledku jen 29,8% pacientů, která podstoupili MT. V tříměsíčním horizontu byla mortalita v této skupině 28%.

Na našem pracovišti jsme od roku 2015 začali provádět MT +/- IVT i u pacientů starších 80let. O léčebné strategii rozhodoval neurolog s intervenujícím lékařem na základě komplexního zhodnocení zdravotního stavu pacienta a zvážení přínosu versus rizika, které MT pro pacienta může znamenat. Z celkového počtu 214 pacientů, jich 26 (12%) bylo starších 80 let. Ve skupině pacientů starších 80let dosáhlo 7 pacientů (27%) funkční nezávislosti (mRS 0-2) a 15 pacientů (57,7%) zemřelo během 3měsíčního sledování. Naopak ve skupině pacientů do 80let dosáhlo dobrého klinického výsledku 94 pacientů (50,5%) a zemřelo 53 z nich (28,5%). Naše téměř dvojnásobná mortalita ve skupině 80+ je nejspíše důsledkem rozdílné vstupní charakteristiky pacientů vč. zařazení pacientů se zadními ikty.

NIHSS při přijetí a typ uzávěru

Hodnota NIHSS odráží tíži neurologického deficitu při iCMP. Pacienti s uzávěrem velké mozkové tepny, tj. kandidáti mechanické trombektomie mají těžší vstupní neurologický

deficit a jejich NIHSS je zpravidla vyšší než 10 bodů. V naší studii dosahovali signifikantně nejvyššího NIHSS při přijetí pacienti s iktem ve VB povodí ($18,6 \pm 12,1$), naopak nejnižší hodnoty NIHSS měli pacienti s ikty způsobenými izolovanou okluzí či těsnou stenózou vnitřní karotické tepny ($12,3 \pm 6,5$). Tomu odpovídají i 90denní klinické výsledky. Pacienti s izolovanou okluzí/těsnou stenózou ICA dosáhli funkční nezávislosti (mRS 0-2) ve více než polovině případů (55,6%) a 90ti denní mortalita v této skupině byla 14,8%. Naopak pacienti s VB uzávěrem dosáhli mRS 0-2 ve 27% případů a polovina z nich (50%) během 90ti denního sledování zemřela.

Stav kolaterál

Přítomnost kolaterál je prognosticky příznivým faktorem. Metaanalýza 23 studií publikovaných mezi lety 2000 až 2015 zabývajících se endovaskulární léčbou akutních ischemických iktů (celkem zařazeno více než 2 600 pacientů) prokázala, že je dobrý kolaterální stav před léčbou spojen se signifikantně lepšími klinickými výsledky v tříměsíčním sledování, menší periproceduální četností symptomatického intracerebrálního krvácení a menší tříměsíční mortalitou¹⁴. Ve své práci jsem stav kolaterální cirkulace nehodnotila.

ASPECTS

ASPECT skóre hodnotí přítomnost a rozsah časných ischemických změn na nekontrastním CT mozku. Obecně mají pacienti s vyšším ASPECTS lepší prognózu a MT má při hodnotách ASPECT ≥ 6 bodů doporučení třídy IA dle guidelines. Nicméně se ukázalo, že i pacienti s nižším skóre (ASPECTS < 6 bodů), kteří podstoupí MT do 6 hodin od vzniku iktu v předním povodí mohou z této léčby profitovat (doporučení třídy IIb/B). V naší studii byla do roku 2018 hodnota ASPECTS < 6 kontraindikací k provedení MT.

Rekanalizační čas a stupeň rekanalizace

Délka intervalu od začátku příznaků k dosažení rekanalizace symptomatického uzávěru je významným nezávislým prediktorem dobrého klinického výsledku intervenovaných pacientů. Je proto velmi žádoucí, aby byla MT zahájena co nejdříve po potvrzení okluze

velké mozkové tepny pomocí CT či MRI. Podání IVT nesmí zdržet zahájení neurointervence. Dle registru STRATIS představuje každá hodina navíc od začátku příznaků k rekanalizací pokles šance k dosažení dobrého klinického výsledku o 5,5%⁷³. Dalším významným prediktorem dobrého klinického výsledku je dosažení stupně rekanalizace 2b/3 ve škále Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI).

V našem studijním vzorku bylo dosaženo úspěšné rekanalizace u 163 pacientů (76,2%) z celkových 214. Průměrný čas od začátku iktu do úspěšné rekanalizace byl 232 ± 91 min (ze 163 pacientů byl známý začátek u 125 z nich a 38 pacientů mělo tzv. wake-up iktus). Průměrný čas od prvního kontaktu s neurologem do úspěšné rekanalizace byl 151 ± 67 min. Z celkových 214 výkonů bylo 126 (58,9%) výkonů provedeno bez podání IVT, tj. přímou MT. U těchto pacientů bylo dosaženo rekanalizace průměrně za 135 ± 56 min. U kombinované léčby (IVT+MT) bylo dosaženo rekanalizace za 167 ± 74 min od prvního kontaktu s neurologem.

Druh anestezie

Mechanickou trombektomií je možno provádět v sedaci nebo v celkové anestezii (CA), přičemž obě metody mají své benefity i komplikace. Výhodou sedace je možnost periproceduální monitorace neurologického stavu a větší hemodynamická stabilita pacienta. Naopak nevýhodou je riziko vnímání bolestí, agitovanost a nespolupráce při výkonu, riziko aspirace a hypoxie⁵⁶. Výhodou CA je naopak úplně omezení pohybu pacienta a zajištění optimální ventilace. Naopak nevýhodou je hemodynamická nestabilita vč. hypotenzí indukovaného selhání kolaterálního oběhu v postižené oblasti, časová prodleva zahájení MT a obtížnější následná extubace zejména starších pacientů^{74,75}. Recentní randomizovaná studie SIESTA neprokázala superioritu ani jedné z metod vůči druhé⁷⁶. Z dalších dosud publikovaných zkušeností však vyplývá větší prospěch z použití sedace a CA je proto doporučována pouze v nejnutnějších případech^{59,77}. V praxi se doporučuje použít CA u pacientů s respirační insuficiencí či s rizikem aspirace (bulbární syndrom), u pacientů s těžkým deficitem s poruchou vědomí (např. okluze AB) a velmi neklidných a nespolupracujících pacientů⁷⁸.

V našem sledovaném vzorku byla celková anestezie použita v 32 případech (15%), zbytek výkonů byl proveden v analgosedaci. Ukázalo se, že pacienti intervenovaní v sedaci

dosahovali klinicky příznivých výsledků třikrát častěji než pacienti intervenováni v celkové anestezii.

Krevní tlak

Monitorace a korekce krevního tlaku časně po provedení MT umožňuje minimalizovat riziko reperfučního poškození a špatného klinického výsledku. Dle aktuálních doporučení³¹ je tolerovatelný horní limit krevního tlaku stanoven na 185/110 mmHg a jeho agresivní snížení může negativně ovlivnit kompenzační kolaterální cirkulaci. Retrospektivní multicentrická studie Anadaniho et al.⁷⁹ zkoumala vliv hodnot TK při přijetí a během prvních 24 hodin na tříměsíčním klinický výsledek, mortalitu, incidenci sICH a nutnost provedení hemikraniectomie. Celkem bylo do studie zahrnuto 1245 pacientů s předními ikty léčených angiograficky úspěšnou MT. Výsledkem studie bylo zjištění, že pacienti s průměrným systolickým krevním tlakem vyšším než 160 mmHg během 24hodinové monitorace po MT měli vyšší riziko vzniku sICH a menší šanci k dosažení mRS 0-2 v tříměsíčním sledování. Vliv hodnot systolického krevního tlaku během prvních 24 hodin od provedení MT na klinický výsledek potvrdila i studie Černíka et al⁸⁰. Ta analyzovala krevní tlaky u 690 pacientů a jejich vliv na výsledné mRS a incidenci sICH. Prokázala, že pacienti s mRS 0-2 v tříměsíčním sledování měli statisticky významně nižší hodnoty systolického TK ve srovnání s pacienty s klinicky horším výsledkem (131 versus 140 mmHg, $p < 0.0001$). Ke stanovení optimálního krevního tlaku po reperfúzi bude potřeba dalšího výzkumu a randomizované kontrolované studie.

Náš cíl byl udržovat periproceduální hodnotu systolického tlaku mezi 110 - 140 mmHg. Hodnoty systolického krevního tlaku při příjezdu do nemocnice se mezi skupinami mRS 0-2 a mRS 3-6 nelišily (159 ± 29 mmHg a 158 ± 28 mmHg). Avšak hodnoty systolického TK při překladi na jipové lůžko byly nižší u pacientů s dobrým klinickým výsledkem (143 ± 21 mmHg) ve srovnání s pacienty s mRS 3-6 v 90tidenním sledování (151 ± 28 mmHg).

Glykémie

Dle aktuálně platných doporučení AHA/ASA z roku 2018 je doporučeno udržovat v prvních 24hodinách od vzniku iktu hodnotu glykémie v rozmezí 7,8-10mmol/l. Hyperglykémie v prvních 24hodinách od vzniku iktu je prognosticky negativním faktorem ovlivňující

klinický výsledek. Tuto cílovou hodnotu glykémie potvrdila i metaanalýza studie HERMES z roku 2019⁸¹, která se zabývala souvislostí mezi hladinou glukózy a klinickým výsledkem u 1764 pacientů. Medián glykémie u pacientů s 90denní mRS 0-2 byl $6,87 \pm 3,04$ mmol/l, kdežto u pacientů s horším výsledkem $7,58 \pm 4,14$ mmol/l. Nižší hladiny nejsou doporučovány z důvodu rizika hypoglykemie, glykémie 3,3 mmol/l a nižší je indikací k podání glukózy^{31,60,61}.

4.4 Společné publikace s výsledky studie PRAGUE-16. Spoluautorství.

První výsledky studie PRAGUE-16 byly publikovány v roce 2014 v článku s názvem „Direct catheter-based thrombectomy in acute ischaemic stroke performed collaboratively by cardiologists, neurologists and radiologists: the single-centre pilot experience (PRAGUE-16 study)“. V tomto článku jsou prezentovány výsledky léčby 23 pacientů (průměrný věk 64,8, ženy 48 %, průměrné NIHSS 17 bodů) hospitalizovaných ve FNKV v období od 10/2012 do 1/2014 s akutní iCMP v předním povodí. Všichni tito pacienti splnili vstupní kritéria první verze protokolu studie PRAGUE-16, tj. dokončení CT mozku do 6 hodin od vzniku iktu a vyloučení nitrolebního krvácení či rozsáhlé mozkové ischemie. Primární strategií sice bylo provést MT bez předchozí administrace IVT, nicméně pěti pacientům byla vstupně podána. Téměř polovina (48%) pacientů dosáhla s odstupem 3 měsíců dobrého klinického (mRS ≤ 2), naopak 5 pacientů (22%) během tříměsíčního sledování zemřelo. Průměrné mRS všech pacientů bylo po 90 dnech 3,19 a u přeživších 2,31. Skupina pacientů, kteří podstoupili MT do 120 minut od vzniku iktu, měla průměrné mRS 1,17. MT byla angiologicky úspěšná (TICI 2b/3) v 19 případech (83%). U 2 pacientů byla hospitalizace komplikována významným intrakraniálním krvácením. Prvotní výsledky ukázaly slibnou roli primární mechanické trombektomie zejména u pacientů, u kterých byla MT zahájena do 2 hodin od vzniku iktu. Současně tyto výsledky potvrdily proveditelnost neurointervenční léčby i v naší pavilonové nemocnici a zdůraznily nutnost zefektivnit logistiku léčby s cílem maximálního zkrácení časových intervalů. Prvotní výsledky ve sledovaných end-pointech byly srovnatelné s velkými randomizovanými studiemi (IMS III⁶⁸, SYNTHESIS⁶⁹, MR RESCUE⁷⁰). Originální článek je součástí příloh, konkrétně č. 6.

V roce 2015 jsme spolu s dalšími 2 zahraničními kardiocentry publikovali výsledky přímé MT v léčbě akutních iCMP. Práce vyšla v Journal of the American College of Cardiology pod názvem „Direct Catheter-Based Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. Outcomes of Consecutive Patients Treated in Interventional Cardiology Centers in Close Cooperation With Neurologists“. Zanalyzovali jsme data 84 pacientů léčených přímou MT, tj. bez podání IVT v období leden 2012 - listopad 2014. Cílem naší analýzy bylo vyhodnotit klinické výsledky pacientů pomocí mRS s tříměsíčním odstupem, kteří byli léčeni jen MT, bez podání IVT. Všechny mechanické trombektomie byly provedeny na kardiologických katetrizačních sálech v nemocnicích bez dostupného neurointervenčního programu. Originální článek je přiložen jako příloha č. 7.

V roce 2017 byl publikován další článek s názvem „Feasibility and safety of direct catheter-based thrombectomy in the treatment of acute ischaemic stroke. Cooperation among cardiologists, neurologists and radiologists. Prospective registry PRAGUE-16“. V této publikaci jsou prezentovány výsledky léčby akutních iktů v předním i zadním povodí mezi říjnem 2012 a zářím 2016. Cílem této subanalýzy bylo vyhodnotit roli přímé MT v léčbě akutních iCMP a vyhodnotit bezpečnost a proveditelnost MT na půdě zaběhlého kardiocentra s dostupnou intervenční službou v režimu 24/7. Z celkových 115 pacientů jich 84 podstoupilo přímou MT (bez IVT) a 31 pacientů MT, které předcházelo podání IVT. Příznivého klinického výsledku (mRS 0-2 po 90 dnech od iktu) bylo dosaženo ve 41% případů. Přímá MT vedla k dosažení funkční nezávislosti (mRS 0-2) u třetiny případů (36%), kdežto MT s IVT až v polovině případů (52%). Prognosticky nejlepším nálezem byl izolovaný uzávěr ACM, kdy bylo dosaženo příznivého klinického výsledku v 51% u přímé MT a 71% u MT s IVT. Při použití přímé MT byla úspěšná rekanalizace (TICI flow 2b/3) dosažena u 69% pacientů, kdežto kombinací MT s IVT u 81% pacientů. Naopak dle předpokladu byla incidence symptomatického nitrolebního krvácení nižší u přímé MT (3,6%) než u kombinace MT s IVT (6,5%). Protokol studie PRAGUE-16 byl vytvořen a schválen multicentrickou Etickou komisí FNKV v roce 2012. Tehdy jsme předpokládali, že by přímá MT bez použití IVT mohla dosáhnout lepších klinických výsledků než kombinovaná léčba (MT + IVT). Realita v našem vzorku však byla taková, že pacienti s kombinovanou léčbou dosáhli v absolutních číslech lepších klinických výsledků. Nutno však poznamenat, že náš studijní vzorek pacientů je velmi různorodý, bez výrazné selekce, odrážející běžnou klinickou praxi. Srovnávané skupiny (MT versus. MT + IVT) se lišily v základní charakteristice. Výsledkem této dílčí analýzy je potvrzení myšlenky, že MT může být bezpečně prováděna i v Kardiocentru za předpokladu úzké spolupráce zkušeného zdravotnického personálu kardiologické, neurologické a radiologické kliniky. Současně je MT nenahraditelnou léčebnou rekanalizační strategií u pacientů, kde je IVT z jakýchkoli důvodů kontraindikována. Originální článek je přiložen jako příloha č. 8.

V roce 2021 byla publikována práce v názvem „Stable Clinical Outcomes When a Stroke Thrombectomy Program Is Started in an Experienced Cardiology Cath Lab“ v Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Intervention. Tato práce sleduje a srovnává meziroční výsledky našeho iktového programu v období říjen 2012 až listopad 2019. Během této doby podstoupilo MT pro iktus v přední i zadní cirkulaci celkem 333 pacientů. Klinické

výsledky těchto pacientů kvantifikovány pomocí mRS se meziročně signifikantně nelišily. Incidence symptomatického intrakraniálního krvácení byla 5,7% a komplikace v podobě periferní embolizace postihla 6 pacientů (1,8%). Originální článek je přiložen jako příloha č. 9.

4.5 Původní práce

Má studijní práce vycházela z výše zmíněného registru PRAGUE -16, na jehož realizaci jsem mimo jiné aktivně participovala sběrem dat, kardiologickým vyšetřováním pacientů a sledováním jejich dlouhodobých osudů. Práce byla vedena jako prospektivní observační studie. Celkem bylo do registru zařazeno 214 pacientů od října 2012 do června 2018.

4.5.1 Cíl

Cílem mé subanalýzy bylo sledovat pacienty s akutní cévní mozkovou příhodou léčenou mechanickou trombektomií ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady a porovnat jejich klinické výsledky v závislosti na lokalizaci okluze a etiologii iktu.

4.5.2 Statistické zpracování dat

Věk, BMI a NIHSS skóre byly jako spojité proměnné popsány průměrem včetně standardní směrodatné odchylky. Všechny ostatní dichotomické proměnné byly vyjádřeny počtem a procentuálním zastoupením. Normální distribuce spojitých proměnných umožnila jejich porovnávání mezi jednotlivými typy uzávěrů mozkových tepen pomocí jednocestné ANOVA s Tukeyho testem vícenásobného srovnání. Rozdíl ve skóre NIHSS při přijetí a propuštění byl hodnocen párovým t-testem. Dále byly pomocí χ^2 testu staticky vyhodnoceny dichotomické proměnné jednotlivými typy uzávěrů mozkových tepen. Všechny testy byly dvoustranné a hladina významnosti byla stanovena na 0,05. Statistické analýzy byly provedeny pomocí softwaru Prism 8 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, Kalifornie, USA) a softwaru STATA verze 16 (StatCorp, Lakeway Drive, Texas, USA). Veškerá statistická analýza byla provedena statistikem se zkušeností v biomedicínské statistice.

4.5.3 Výsledky

4.5.3.1 Základní charakteristika sledovaného souboru pacientů

Celkem jsem do svého výzkumu zařadila 214 pacientů v období říjen 2012 - červen 2018. Průměrný věk zúčastněných byl $67,4 \pm 12,2$ let. Pacienti s iktem ve vertebrobazilárním povodí byli signifikantně starší ($71,9 \pm 8,8$) než pacienti s jiným typem tepenného uzávěru. Prevalence nikotinizmu, arteriální hypertenze, diabetu mellitu, dyslipidémie, renální insuficience, anamnézy pacientů (iktu/TIA a ICHS/ICHDK) se signifikantně mezi jednotlivými typy tepenných uzávěrů nelišila. Intravenózní trombolýza jako bridge

k mechanické trombektomii byla administrována u 88 pacientů (41,1%). U 32 pacientů byla neurointervence prováděna v celkové anestezii, přičemž signifikantně častěji byla indikována u pacientů s T-uzávěrem a u vertebrobasilárních iktů ($p = 0,031$). Detailní charakteristika pacientů je uvedena v **tabulce č.5**.

4.5.3.2 Uzávěr velké mozkové tepny

Četnost výskytu jednotlivých typů tepenných závěrů nebyla rovnoměrná. Devadesát tři pacientů (43,5%) mělo iktus způsobený uzávěrem střední mozkové tepny (ACM), 28 pacientů (13,1%) izolovaným uzávěrem/těsnou stenózou vnitřní karotické tepny (ICA), 27 pacientů (12,6%) tandemovým uzávěrem (kombinace okluze ICA a ACM), 39 pacientů (18,2%) proximálním uzávěrem ICA (tzv. T-typ okluze), 26 pacientů (12,1%) uzávěrem ve vertebrobasilárním povodí (VB) a jen jeden pacient dostal iktus způsobený izolovanou okluzí přední mozkové tepny (ACA).

Tabulka č.5. Detailní charakteristika pacientů a etiologie iktu v závislosti na typu uzávěru velké mozkové tepny

	Celkem n = 214	Izolovaný uzávěr ACM n = 93	Izolovaný uzávěr ICA, n = 28	Tandemová okluze, n = 27	T-uzávěr, n = 39	VB uzávěr n = 26	p- hodnota
Muži	115 (53.7%)	49 (52.7%)	15 (53.6%)	19 (70.4%)	16 (41%)	15 (57.7%)	NS
Věk (roky)	67.4±12.2	68.7±12.5	62.9±11.1	65.1±12.8	66.5±12.6	71.9±8.8	<0.05
Nikotinismus	69 (32.2%)	28 (30.1%)	10 (35.7%)	10 (37%)	11 (28.2%)	9 (34.6%)	NS
BMI (kg/m²)	29.7±22.5	27.6±5.6	26.5±3.9	29.9±5.9	28.4±8.1	28.3±4.2	NS
Arteriální hypertenze	150 (70.1%)	63 (67.7%)	20 (71.4%)	19 (70.4%)	26 (66.7%)	22 (84.6%)	NS
Diabetes mellitus	53 (24.8%)	18 (19.4%)	11 (39.3%)	8 (29.6%)	8 (20.5%)	8 (30.8%)	NS
Dyslipidemie	72 (33.6%)	29 (31.2%)	10 (35.7%)	9 (33.3%)	12 (30.8%)	12 (46.2%)	NS
Chronické onemocnění ledvin	50 (23.4%)	22 (23.7%)	7 (25%)	5 (18.5%)	10 (25.6%)	6 (23.1%)	NS
Iktus/TIA anamnéze	39 (18.2%)	20 (21.5%)	6 (21.4%)	2 (7.4%)	8 (20.5%)	3 (11.5%)	NS
Známa ICHS/ischemické onemocnění periferních tepen	59 (27.6%)	25 (26.9%)	8 (28.6%)	9 (33.3%)	9 (23.1%)	8 (30.8%)	NS
Fibrilace síní – známá, de novo	98 (45.8%)	55 (59.1%)	6 (21.4%)	8 (29.6%)	20 (51.3%)	9 (34.6%)	<0.001
Chronická antitrombotická medikace	101 (47.2%)	51 (54.8%)	10 (35.7%)	11 (40.7%)	18 (46.2%)	10 (38.5%)	NS
NIHSS při přijetí	15.6±6.5	15.2±5.4	12.3±6.5	16.0±5.3	16.5±4.6	18.6±12.1	<0.05
IVT předlčení	88 (41.1%)	38 (40.9%)	11 (39.3%)	13 (48.1%)	12 (30.8%)	13 (50%)	NS
Celková anestezie	32 (15%)	8 (8.6%)	4 (14.3%)	2 (7.4%)	10 (25.6%)	8 (30.8%)	<0.05
Etiologie iktu							
Aterotrombogenní	69 (32.2%)	13 (14%)	13 (46.4%)	17 (63%)	11 (28.2%)	15 (57.7%)	<0.0001
Kardioembolizace	109 (50.9%)	64 (68.8%)	4 (14.3%)	8 (29.6%)	24 (61.5%)	9 (34.6%)	<0.0001
Ostatní	13 (6.1 %)	1 (1.1%)	9 (32.1%)	1 (3.7%)	1 (2.6%)	(0%)	<0.0001
Kryptogenní	23 (10.7%)	15 (16.1%)	2 (7.1%)	1 (3.7%)	3 (7.7%)	2 (7.7%)	NS

BMI - body mass index, ICA – arteria carotis interna, IVT – intravenózní trombolýza, ACM – arteria cerebri media, NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale, TIA – transientní ischemická ataka, VB – vertebrobasilární arterie

4.5.3.4 Etiologie iktu

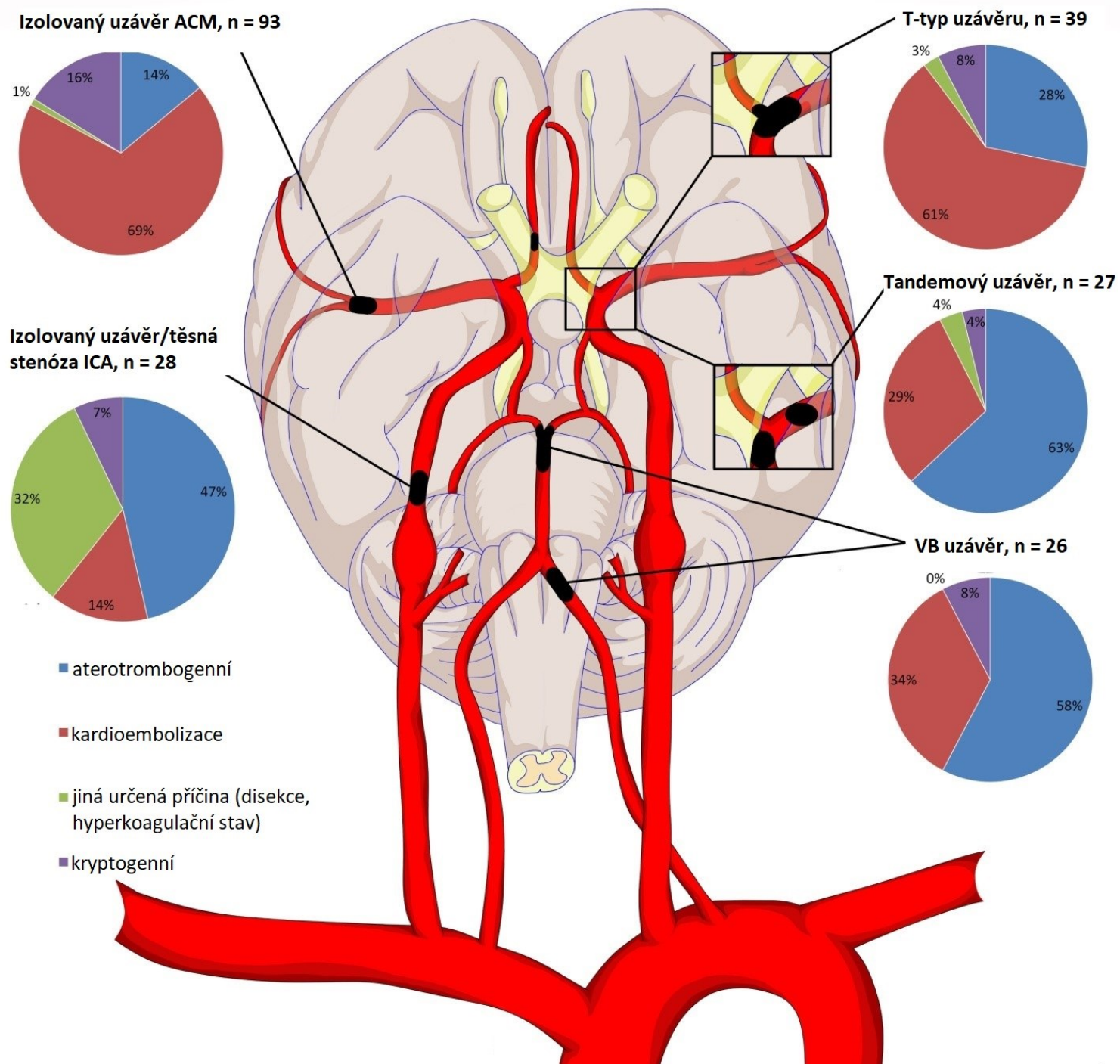
Ve sledovaném vzorku pacientů byla akutní iCMP způsobena kardioembolizací u poloviny z nich (50,9%). U třetiny pacientů (32,2%) byla etiologie iktu uzavřena jako aterotrombogenní, u 10,7% jako kryptogenní a zbylých 6,1% spadalo do skupiny „další určená příčina“ dle používané TOAST klasifikace⁹.

Izolovaný uzávěr ACM a T-typ uzávěru byly signifikantně častěji způsobené kardioembolizací (68,8% a 61,5%), což se projevilo i čtenějším výskytem fibrilace síní u těchto pacientů (59,1% a 51,3%). Naopak ikty ve VB povodí, ikty způsobené tandemovým uzávěrem a izolovaným uzávěrem či těsnou stenózou ICA byly převážně aterotrombogenní etiologie (57,7%, 63,0% a 46,4%). Detailní zastoupení jednotlivých etiologií iktu dle typu tepenného uzávěru je zobrazeno na **obrázku č.5**.

V naší studijní skupině mělo 51 pacientů v anamnéze fibrilaci či flutter síní, pro kterou byli, resp. spíše nebyli adekvátně léčeni. Jen 20 z nich užívalo některou z forem antikoagulační terapie. Sedmnáct pacientů užívalo Warfarin, jeden pacient nové perorální antikoagulancium a dva pacienti si aplikovali v době iktu nízkomolekulární heparin. Pouze 3 z 20 warfarinizovaných pacientů mělo v době iktu INR hodnotu v účinném rozmezí. U 36 pacientů byla fibrilace či flutter síní zjištěny při přijetí anebo během hospitalizace. Během našeho tříměsíčního sledování jsme následně dodiagnostikovali fibrilaci síní u dalších 11 pacientů a zahájili u nich lege artis terapii k prevenci recidivy kardioembolizační příhody.

Obrázek č.5. Etiologie iktu dle typu tepenného uzávěru

Izolovaný uzávěr ACM byl nejčastěji způsobem kardioembolizací, naopak proximální ICA a VB léze byly častěji způsobené aterotrombózou.



ACM - arteria cerebri media, ICA – arteria carotis interna, VB – vertebrobasilární artérie

4.5.3.5 Klinické výsledky

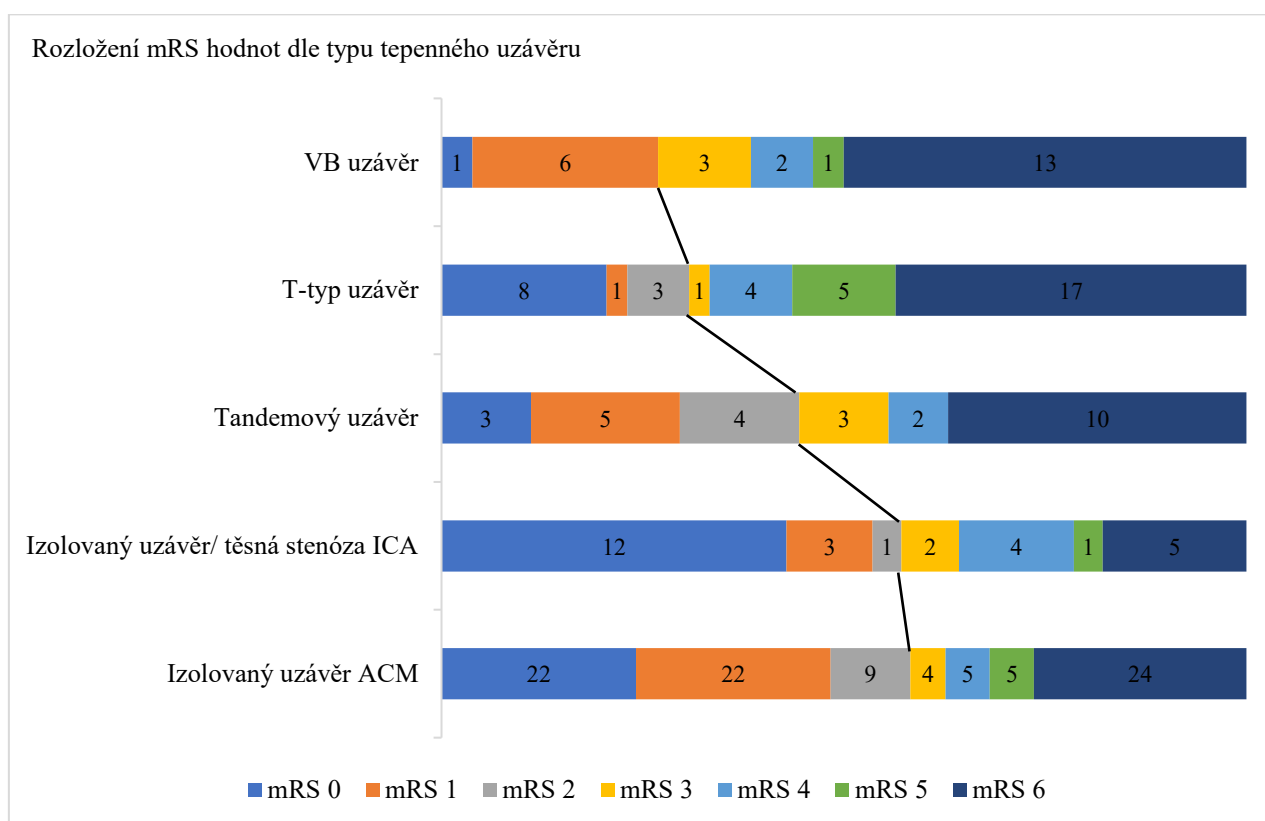
Primárním sledovaným parametrem studie byla míra soběstačnosti vyhodnocena 90.den po iktu. Za klinicky příznivý výsledek se považovalo dosažení funkční nezávislosti definované jako mRS 0-2 body. Toho bylo dosaženo u 47,6% intervenovaných pacientů (101 z 212). Ze zařazených 214 pacientů jsme ztratili z 90tidenního sledování 2 pacienty – zahraniční turisty. Neurologické následky iktu se mezi jednotlivými typy tepenných uzávěrů významně lišily. Příznivých klinických výsledků bylo dosaženo signifikantně častěji u pacientů s uzávěrem ACM (56,7%) a s izolovanou okluzí/těsnou stenózou ICA (55,6%) ve srovnání s ostatními typy tepenných uzávěrů ($p = 0,010$). Navíc pacient bez anamnézy diabetu mellitu měl dvakrát větší šanci dosáhnout příznivého klinického výsledku než diabetik. Dalším významným prognosticky pozitivním faktorem bylo provedení neurointervence v sedaci, kdy tito pacienti dosahovali klinicky příznivých výsledků třikrát častěji než pacienti intervenováni v celkové anestezii.

Celková 90tidenní mortalita sledovaného vzorku pacientů byla 32,1%, přičemž signifikantně nejvyšší byla u pacientů s T-typem uzávěru a VB okluzí (46,2% a 50%, $p = 0,015$). Rozložení mRS hodnot dle typu tepenného uzávěru je zobrazeno na **obrázku č. 6**.

Hodnoty NIHSS při přijetí se mezi jednotlivými typy uzávěrů výrazně lišily. Signifikantně nejvyšších hodnot NIHSS při přijetí dosahovali pacienti s iktem ve vertebrobasilárním povodí

($18,6 \pm 12,1$), na druhou stranu nejnižší hodnoty NIHSS měli pacienti s iktu způsobenými izolovanou okluzí či těsnou stenózou vnitřní karotické tepny ($12,3 \pm 6,5$). Pokles hodnot NIHSS určených při přijetí do nemocnice a při dimisi byl statisticky významný u všech iktů vyjma iktů ve vertebrobasilárním povodí. Bohužel byly tyto dvě hodnoty zkompletované jen u 121 pacientů. Detaily o dynamice a hodnotách NIHSS jsou zobrazeny v **tabulce č. 6**.

Obrázek č.6. Rozložení mRS hodnot dle typu tepenného uzávěru



ACM – arteria cerebri media, ICA – arteria carotis interna, mRS – modifikovaná Rankinova škála, VB – vertebrobasilární arterie

Tabulka č.6. Dynamika NIHSS hodnoty od příjmu k dimisi, 121 pacientů

	n = 121	Izolovaný ACM uzávěr, n = 60	Izolovaný uzávěr/ těsná okluze ICA, n = 15	Tandemový uzávěr, n = 20	T-typ uzávěru, n = 20	VB uzávěr, n = 5	p-hodnota
NIHSS při přijetí	14.8±5.6	14.7±5.5	13.1±6.0	15.9±5.7	16.6±4.3	9.2±6.4	0.0526
NIHSS při dimisi	6.9±7.4	6.4±7.4	5.8±7.6	7.8±7.1	7.7±7.5	10.4±9.3	0.6906
Δ NIHSS	7.9±7.0	8.3±5.9	7.3±9.8	8.1±6.3	8.9±7.2	1.2±9.0	0.0552
p-hodnota (před a po) *	<0.0001	<0.0001	0.0120	<0.0001	<0.0001	0.7807	

*) párový t-test

ACM – arteria cerebri media, ICA – arteria carotis interna, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, VB – vertebrobasilární arterie

4.5.3.5 Angiografické výsledky

Celkově byla rekanalizace úspěšná (TICI 2b/3) u 76,2% neurointervencí. Podíl úspěšných rekanalizací byl signifikantně vyšší u uzávěru ACM (81,7%), ICA (89,3%) a tandemových okluzí (96,3%) ve srovnání s T-typem uzávěru (56,4%) a o kluzi ve VB povodí (50%) ($p < 0,001$). U 13 pacientů byla následná hospitalizace komplikována symptomatickým intrakraniálním krvácením. Četnost výskytu této komplikace se napříč všemi typy tepenných uzávěrů nelišila. Detailní primární a sekundární end-pointy jsou uvedeny v **tabulce č.7**.

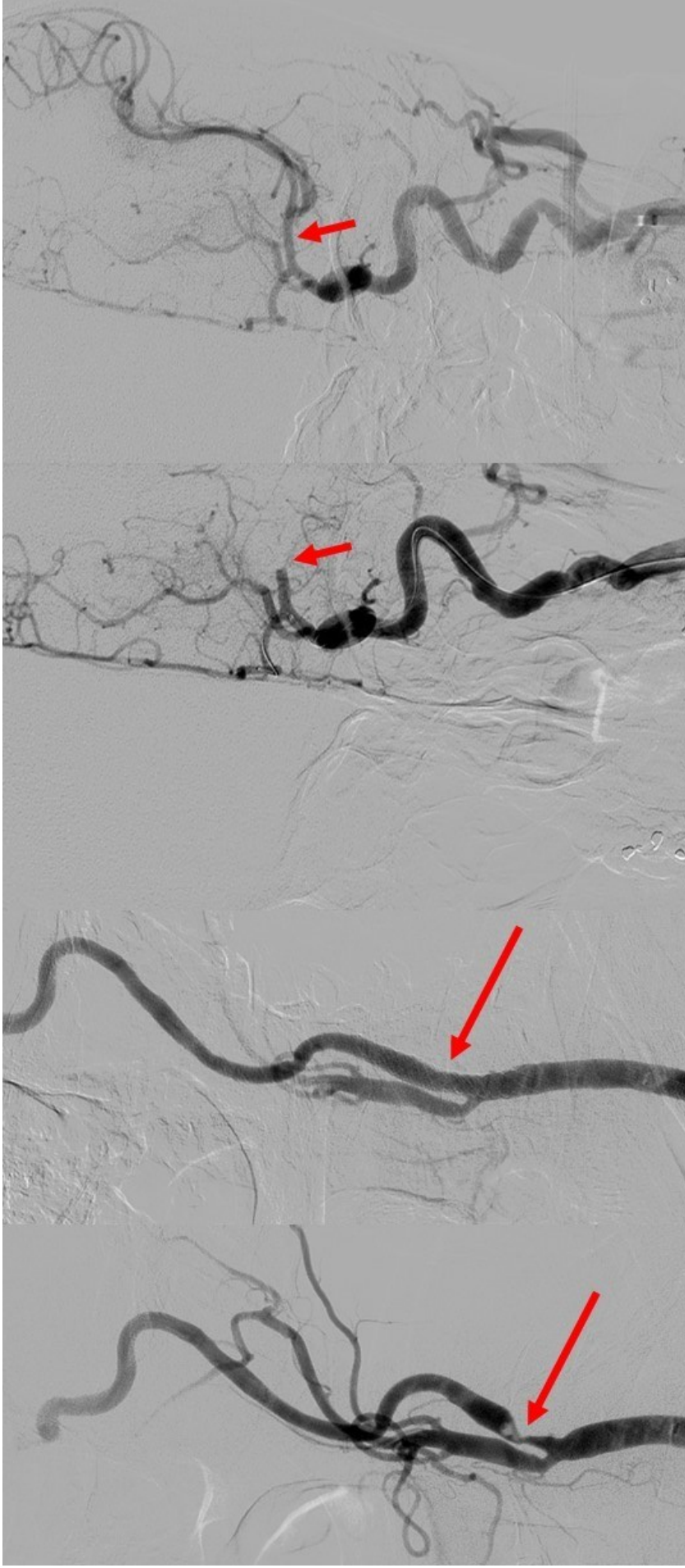
Příklady úspěšných mechanických trombektomií z katetrizačního sálu FNKV jsou přiloženy na **obrázcích č.7-9**.

Jediný pacient s izolovaným uzávěrem přední mozkové tepny byl padesátiletý muž, kuřák. Hodnota NIHSS klesla z 12 při přijetí na 0 při dimisi. Finální průtok postiženou tepnou po intervenci byl TICI3 a pacient dosáhl po 90dnech plného zotavení (mRS 0), Tento iktus byl v největší pravděpodobnosti následkem známého hyperkoagulačního stavu pacienta.

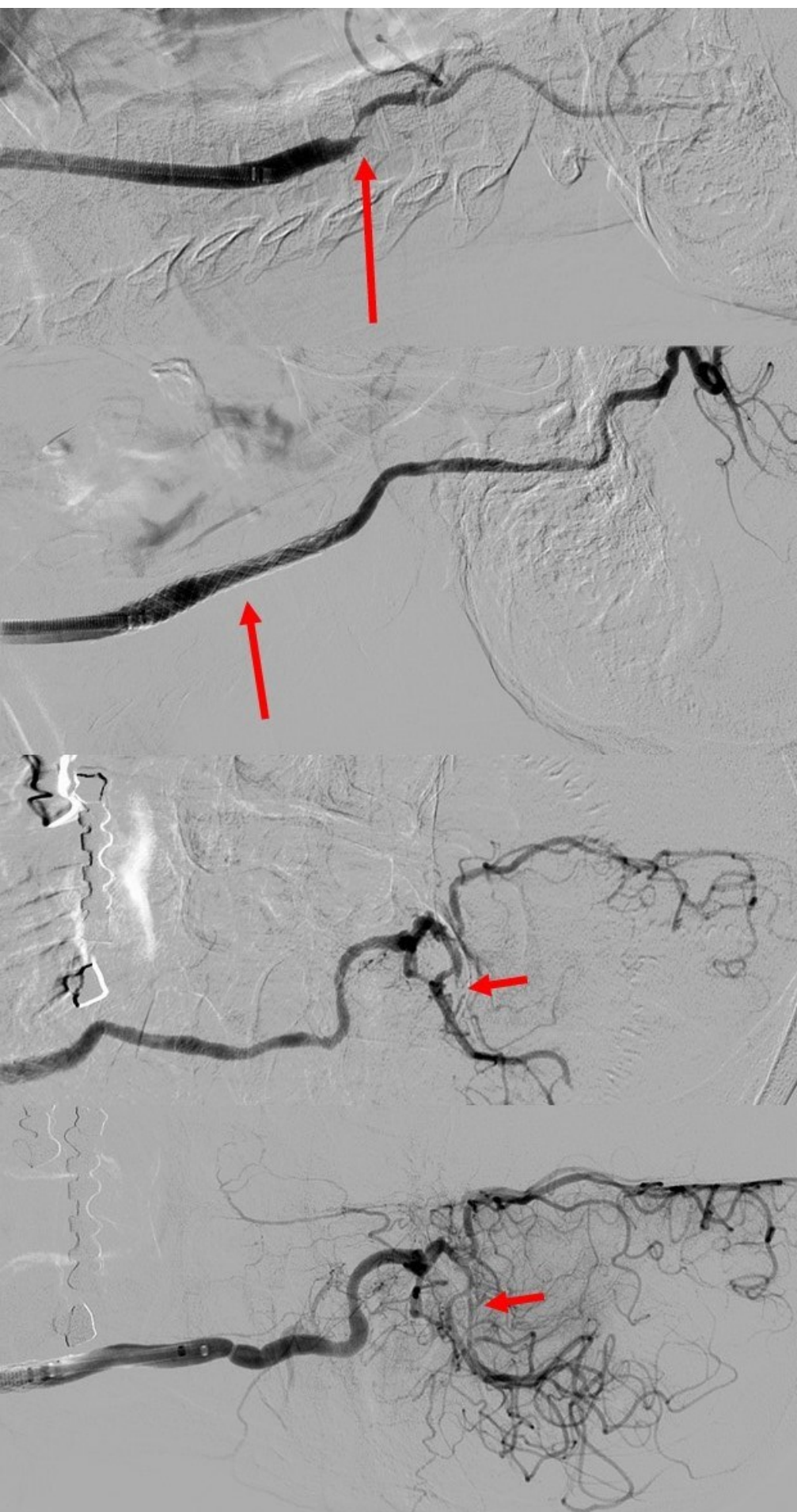
Tabulka č.7. Primární a sekundární sledované výsledky

	Celkem n = 212	Izolovaný uzávěr ACM, n = 92	Izolovaný uzávěr/ těsná stenóza ICA, n = 27	Tandemový uzávěr, n = 27	T-typ uzávěru, n = 39	VB uzávěr, n = 26	p- hodnota
mRS 0-2 po 90 dnech	101 (47.6%)	53 (57.6%)	15 (55.6%)	13 (48.1%)	12 (30.8%)	7 (26.9%)	<0.01
Mortalita po 90 dnech	68 (32.1%)	24 (26.1%)	4 (14.8%)	9 (33.3%)	18 (46.2%)	13 (50%)	<0.05
Angiograficky úspěšná rekanalizace (TICI 2b-3, %)	163 (76.2%)	76 (81.7%)	25 (89.3%)	26 (96.3%)	22 (56.4%)	13 (50%)	<0.0001
Symptomatické intrakraniální krvácení	13 (6.1%)	3 (3.3%)	1 (3.7%)	2 (7.4%)	4 (10.3%)	3 (11.5%)	NS

ACM – arteria cerebri media, ICA – arteria carotis interna, mRS – modifikovaná Rankinova škála VB – vertebrobasilární arterie

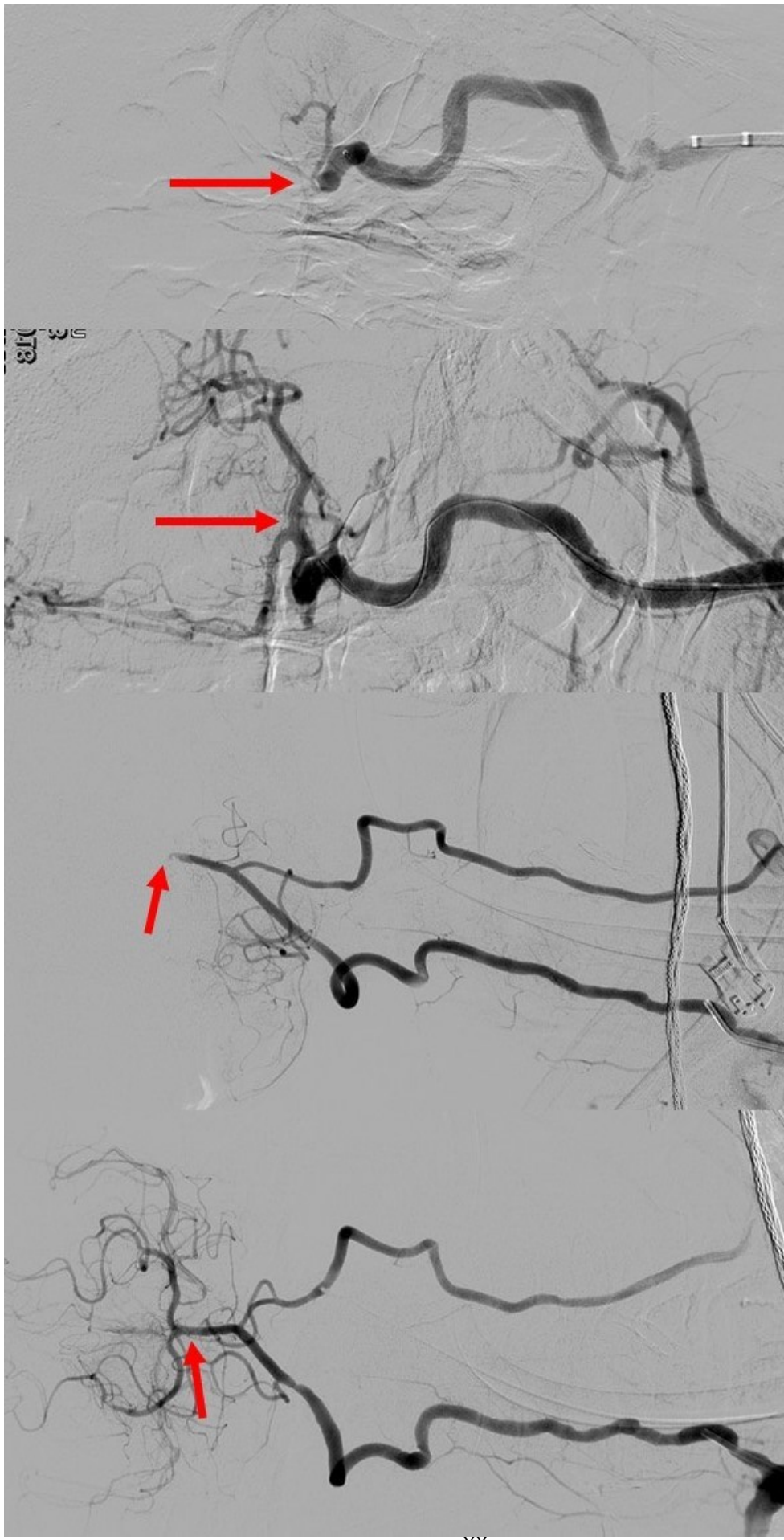


Obrázek č.7. Typický angiografický nález izolované těsné stenózy arteria carotis interna a izolované okluze arteria cerebri media
Zleva do prava: (1) proximální těsná stenóza ICA s intraluminálním trombemproximální ICA, (2) stav po implantaci stentu, (3) uzávěr ACM, (4) stav po trombektomii.1



Obrázek č.8. Typický angiografický nález tandemové okluze (proximální ICA a ACM).

Zleva do prava: (1) proximální uzávěr ICA, (2) stav po implantaci stentu, (3) uzávěr ACM, (4) stav po trombektomii



Obrázek č.9. Typický angiografický nález T uzávěru a uzávěru arteria basilaris

Zleva do prava: (1) terminální uzávěr ICA (T-typ), (2) stav po trombektomii, (3) uzávěr arteria basilaris, (4) stav po trombektomii.

4.5.4 Diskuze

Srovnání s registrem TREVO 2000⁸². Trevo Retriever Registr je multicentrická mezinárodní prospektivní studie, která do svého registru zařadila 2008 pacientů s akutním ischemickým iktem na podkladě různých typů tepenných uzávěrů: ICA (17,8%), ACM (73,5%), VB povodí (7,1%) a distální uzávěry (1,6%). Sledovanými end-pointy byli úspěšná revaskularizace (TICI 2b/3), 90denní mRS a mortalita, zhoršení neurologického stavu za 24hodin a závažné komplikace spojené s intervencí. V naší studii pacientů s ikty v přední i zadní mozkové cirkulaci léčených mechanickou trombektomií bylo dosaženo příznivého klinického výsledku ($mRS \leq 2$ za 3 měsíce) v 47,6% případů (101 z 212 pacientů). I přesto, že ve studii Trevo 2000 bylo více angiograficky úspěšných výkonů (92,8%) než v té naší (76,2%), byly výsledné příznivé klinické výsledky ($mRS \leq 2$) srovnatelné (55,3% v Trevo studii versus 47,6% ve studii PRAGUE-16). Tento rozdíl může být vysvětlen rozdílnou četností jednotlivých typů uzávěrů. Základní charakteristika pacientů (věk, diabetes mellitus, fibrilace síní, NIHSS při přijetí) se v obou skupinách výrazně nelišila. Detailní srovnání je zobrazeno v **tabulce č. 8**.

Srovnání s pěti randomizovanými studii⁷². Metaanalýza 5 randomizovaných studií zabývajících se mechanickou trombektomií v léčbě předních iktů (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, and EXTEND IA) ukázala, že příznivého klinického výsledku (mRS 0-2 po 90 dnech) dosáhlo 46% pacientů a 71% neurointervencí skončilo angiografickým úspěchem. Subanalýza naší studie s ikty v přední cirkulaci (184 pacientů) ukázala, že příznivého klinického výsledku dosáhlo 50,5% pacientů a 79,6% výkonů skončilo angiografických úspěchem. Naše výsledky jsou srovnatelné s daty expertních neurointervenčních center. Mimo jiné i incidence symptomatického intrakraniálního krvácení v naší studii (5,4%) byla srovnatelná s daty metaanalýzy (4,4%). Základní charakteristika pacientů se mezi srovnávanými studii významně lišila přítomností fibrilace síní, která byla častější u pacientů v naší studii. Detailní srovnání je zobrazeno v **tabulce č. 8**.

Tabulka 8. Srovnání studie PRAGUE-16 s registrem TREVO 2000 a metaanalýzou

Hermes

	TREVO 2000	PRAGUE-16		Hermes	PRAGUE-16
Počet pacientů	2008	212		634	184
Lokalizace iktu	Přední + zadní	Přední + zadní		Jen přední	Jen přední
Věk (průměr ± SD; medián)	68,3 ± 14,4	67,4 ± 12,2		68	69
Diabetes mellitus	23,8%	24,8%		13,0%	24,2%
Fibrilace síní	36,1%	45,8%		33,0%	48,4%
NIHSS při přijetí (průměr ± SD; medián)	15,5 ± 6,8	15,6 ± 6,5		17	16
mRS 0-2 po 90 dnech	55,3%	47,6%		46,0%	50,5%
Angiograficky úspěšná rekanalizace (TICI 2b-3, %)	92,8%	76,2%		71,0%	79,6%
Symptomatické intrakraniální krvácení	1,7%	6,1%		4,4%	5,4%

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, TICI – Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale

Klinické výsledky dle typu tepenného uzávěru. Výrazně častěji bylo dosaženo příznivých klinických výsledků ($mRS \leq 2$ a mortalita za 3 měsíce) u pacientů s akutním iktem na podkladě izolovaného uzávěru ACM a izolované okluze či těsné stenózy ICA. U těchto pacientů bylo častěji dosaženo úspěšné rekanalizace (81,7%, 89,3%) a krevní průtok byl průměrně obnoven do 4 hodin od začátku příznaků. Také incidence symptomatického intrakraniálního krvácení byla v těchto 2 podskupinách nižší. Lepší klinické výsledky mohou být ovlivněny nižšími iniciačními hodnotami NIHSS, což je i dle dostupné literatury silný prediktor lepších dlouhodobých výsledků^{83,84}. Naopak nejhorší následky mají pacienti s ikty na podkladě T-závěru a ikty ve vertebrobasilárním povodí. Jelikož neléčené VB ikty znamenají v podstatě skoro jistou smrt, je endovaskulární léčba v těchto případech silně doporučována jako život zachraňující výkon. Podle metaanalýzy 45 klinických studií musí být s touto život ohrožující diagnózou léčeni tři pacienti, aby se zabránilo jednomu úmrtí nebo těžké invaliditě⁸⁵. V naší studii měli pacienti s T-uzávěrem a VB ikty vyšší iniciační hodnotu NIHSS, nižší rekanalizační úspěšnost a vyšší incidenci intrakraniálního krvácení. Skupina pacientů s VB ikty byla vůbec nejstarší. Podle NASA

registru (The North American Solitaire Stent Retriever Acute Stroke) jsou věk, typ uzávěru, vysoké NIHSS, diabetes, nepodání IVT a více než 3 pasáže instrumentářiem asociovány s horším 90denním klinickým výsledkem i přes výslednou úspěšnou rekanalizaci⁸⁶.

Klinické výsledky dle etiologie iktu. Fibrilace síní zvyšuje 4-5ti násobně riziko ischemického iktu⁸⁷. Je známo, že pacienti s kardioembolickými ikty mívají horší prognózu než ikty jiné etiologie, ať je léčebná strategie jakákoli⁸⁸. Obecně bývají pacienti s fibrilací síní starší s horší premorbidní kondicí. Často jsou jejich tepenné uzávěry v prognosticky horších lokalizacích a infarkt bývá rozsáhlejší⁸⁹. V naší studijní skupině byla více než polovina iktů kardioembolizačních (50,9%). Většina z nich byla způsobených známou nebo nově zjištěnou fibrilací síní (81,7%). Izolovaný uzávěr ACM a T-uzávěr byly většinou kardioembolizační (68,8% a 61,5%), naopak VB ikty, izolovaný uzávěr/těsná stenóza ICA a tandemové okluze byly hlavně aterotrombogenní etiologie (57,7%, 46,4% a 63%).

Klinické výsledky mechanické trombektomie prováděné na kardiologickém katetrizačním sále. Hlavní limitací dostupnosti mechanické trombektomie je nedostatek zkušených intervenčních lékařů napříč státy a regiony. Proto v některých oblastech úzce spolupracují neurologové s kardiology s cílem zajistit tuto léčbu co největšímu množství pacientů. První publikovaná data ukazují, že výsledky pacientů léčených zkušenými invazivními kardiology jsou srovnatelné s výsledky neurointervenčních specialistů^{77,90-94}. Naše studie prezentuje největší skupinu konsektivních pacientů s akutním ischemickým iktem léčených na kardiologickém katetrizačním sále.

4.5.5 Limitace

Hlavní limitací této studie je její single-center design. Na druhou stranu výsledky této práce odráží skutečný stav iktové problematiky na našem pracovišti. Do studie byli zařazeni všichni pacienti léčení MT pro ischemický iktus, nikdo nebyl se studie vyloučen. Nutno také upozornit, že tříměsíční klinické výsledky nebyly hodnoceny nezávislým neurologem a mohli podlehnout bias očekávání. Tato studie nesrovnává dvě metody léčby, ale porovnává mezi sebou různé etiologie a lokalizace iktu, které jsou léčeny stejným způsobem.

4.5.6 Závěr

Lokalizace tepenného uzávěru hraje důležitou roli v angiografických a klinických výsledcích pacientů s akutními ischemickými ikty léčenými mechanickou trombektomií. Mechanická trombektomie dosahuje výrazně lepších klinických a angiografických výsledků u pacientů s izolovaným uzávěrem ACM, izolovaným uzávěrem ICA a s tandemovým uzávěrem ve srovnání s pacienty s T-typem uzávěru a ikty v zadním povodí. Rekanalizační technika zadních iktů a T-uzávěrů by měla být dále rozvíjena a zdokonalována.

5. Shrnutí závěrů práce

Prospektivní studie PRAGUE-16 zkoumala bezpečnost a efektivitu mechanické trombektomie v léčbě akutních ischemických iktů. Studie byla zahájena 3 roky předtím, než byly zveřejněny výsledky prvních randomizovaných studií a 3,5 roku předtím, než se tato léčba dostala do oficiálních doporučených postupů odborných společností. Za dobu mého působení ve studijním týmu bylo do studie zařazeno 214 nemocných se středně velkými a velkými ischemickými ikty. Z výsledků vyplývají tyto závěry:

1. Mechanická trombektomie je velmi efektivní léčebnou metodou, která má významný léčebný efekt u poloviny pacientů s akutní ischemickou CMP
2. U pětiny pacientů je její efekt okamžitý – dochází k velmi rychlé a úplné úpravě jinak ireverzibilně poškozených mozkových funkcí.
3. MT má významný efekt nejen z hlediska akutního léčebného efektu, ale zejména efekt preventivní – dokáže téměř u poloviny takto léčených osob předejít trvalé invaliditě nebo smrti. Právě ve snížení dlouhodobé invalidity je největší preventivní efekt této metody.
4. Více než polovina pacientů s ikty na podkladě izolovaného uzávěru ACM či izolovaného uzávěru ICA dosahuje díky MT funkční nezávislosti (mRS 0-2). U těchto typů uzávěrů je dosaženo úspěšné rekanalizace (TICI 2b/3) ve více než 80% případů. Naopak nejhorší prognózu mají pacienti s ikty na podkladě T-uzávěru a ikty ve vertebrobazilárním povodí, kdy příznivých klinických výsledků dosahuje méně než třetina pacientů, a až polovina z nich v 90ti denním sledování umírá. Nicméně i přesto je MT zejména u VB iktů život zachraňujícím výkonem, jelikož neléčený VB iktus znamená v podstatě skoro jistou smrt.
5. V podmínkách interdisciplinární spolupráce neurologů, kardiologů, radiologů a dalších oborů v nemocnici pavilonového typu lze docílit stejných výsledků jakých dosahují špičková zahraniční neuroradiologická pracoviště – a to, jak pokud jde o funkční neurologický výsledek, tak i pokud jde o výskyt komplikací.

6. Summary

The prospective study PRAGUE-16 investigated the safety and feasibility of mechanical thrombectomy in the treatment of acute ischemic strokes. The study had been started 3 years before the results of the first randomized trials were published, and 3.5 years before this treatment entered the official guidelines. During my time in the study team, 214 patients with moderate and large ischemic strokes were included in the study. The following conclusions are based on the results of the study:

1. Mechanical thrombectomy is a very effective treatment method that has a significant treatment effect in half of patients with acute ischemic stroke
2. The immediate effect is visible in a fifth of patients – there is a very rapid and complete adjustment of otherwise irreversibly damaged brain functions.
3. MT has a significant effect not only in terms of an acute treatment effect but especially a preventive effect - it can prevent permanent disability or death in almost half of the people treated in this way. The method's greatest preventive effect is precisely in the reduction of long-term disability.
4. More than half of stroke patients based on isolated ACM occlusion or isolated ICA occlusion achieve functional independence thanks to MT (mRS 0-2). With these types of closures, successful recanalization (TICI 2b/3) is achieved in more than 80% of cases. On the contrary, patients with strokes based on the T-capture and strokes in the vertebrobasilar basin have the worst prognosis, when less than a third of patients achieve favorable clinical results, and up to half of them die in the 90-day follow-up. Nevertheless, MT is a life-saving procedure, especially for VB strokes, since an untreated VB stroke essentially means almost certain death.
5. In the conditions of interdisciplinary cooperation of neurologists, cardiologists, radiologists, and other disciplines in a pavilion-type hospital, the same results as those achieved by top foreign neuroradiology workplaces can be achieved - both in terms of a functional neurological result and also in terms of the occurrence of complications.

7. Seznam použité literatury

1. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, et al. Merritt's neurology. 13th ed. Wolters Kluwer, Philadelphia 2016, 9336-7.
2. Mozzafarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133(4): 38–360.
3. WHO. The Global Burden of Disease: 2015 Update. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
4. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366: 1773-1783.
5. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 89-98.
6. Bruthans J: Epidemiologie a prognóza cévních mozkových příhod v ČR. *CMP journal* 2019; 2.
7. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 *Lancet*, 2014; 383: 245-254.
8. ÚZIS ČR: Zemřelí 2018.
9. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan; 24(1):35-41.
10. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):688-97.
11. Schöberl F, Ringleb PA, Wakili R, et al. Juvenile Stroke. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Aug 7;114 (31-32):527-534.
12. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999, 9: 193–201.
13. Kalita Z. Akutní ischemický iktus: diagnostika a léčba; *Interní Med*. 2002; 4(6): 18-21.
14. Leng X, Fang H, Leung TW, et al. Impact of collaterals on the efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 87 (2016), pp. 537-544.
15. Ginsberg MG. The cerebral collateral circulation: Relevance to pathophysiology and treatment of stroke, *Neuropharmacology* 2018; Vol. 134, 280-292.

16. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, srpen 2021
17. Václavík D, Bar M, Klečka L, et al. Prehospital stroke scale (FAST PLUS Test) predicts patients with intracranial large vessel occlusion. *Brain Behav* 2018; 8(9).
18. Demchuk AM, Coutts SB. Alberta stroke program early CT score in acute stroke triage; *Neuroimaging Clin Nam*, 15 (2005): 409-419.
19. Lee JS, Demchuk AM: Choosing a hyperacute stroke imaging protocol for proper patient selection and time efficient endovascular treatment: lessons from recent trials; *J Stroke*, 17 (2015): 221-228.
20. Peisker T, Koznar B, Stetkarova I, Widimsky P. Acute stroke therapy: A review. *Trends Cardiovasc Med*. 2017 Jan;27(1): 59-66.
21. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, et al. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 1002–1014.
22. European Stroke Organisation. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(5): 457–507.
23. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1317–1329.
24. Neumann J, Tomek A, Školoudík D, et al. Doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2014. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(3): 381–385
25. Campbell BC, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4,5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019; 394(10193): 139–147.
26. Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380(19).
27. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI guided thrombolysis for stroke unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018; 379(7): 611–622.
28. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2020; 396: 1574–1584.
29. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Malhotra K, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in the unwitnessed or extended therapeutic time window. *Neurology* 2020; 94(12): e1241–e1248.
30. Berge E, Whiteley W, Audabert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6(1): 1-62.

31. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50(12): e344–e410.
32. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009-18.
33. Volný O, Krajina A, Bar M, et al. Konsenzus a návrh k algoritmu léčby – mechanická trombektomie u akutního mozkového infarktu. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(1): 100–110.
34. Ding D. Endovascular mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: a new standard of care. *J Stroke* 2015; 17(2): 123–126.
35. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke, *Stroke*, 38 (2007): 948-954.
36. Ohara T, Menon BK, Al-Ajlan FS, et al. for INTERRSeCT Study Investigators. Thrombus Migration and Fragmentation After Intravenous Alteplase Treatment: The INTERRSeCT Study. *Stroke*. 2021 Jan;52(1):203-212.
37. Ospel JM, Menon BK, Demchuk AM, et al. Clinical Course of Acute Ischemic Stroke Due to Medium Vessel Occlusion With and Without Intravenous Alteplase Treatment. *Stroke*. 2020 Nov;51(11):3232-3240.
38. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13).
39. Gumbinger C, Gruschka P, Böttinger M et al. Improved prediction of poor outcome after thrombolysis using conservative definitions of symptomatic hemorrhage, *Stroke*, 43 (2012): 240-242.
40. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke*. 1997 Nov;28(11):2109-18
41. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.

42. Hill MD, Lye T, Moss H, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology*. 2003 May 13;60(9):1525-7.
43. Fröhlich K, Macha K, Gerner ST, et al. Angioedema in Stroke Patients With Thrombolysis. *Stroke*. 2019 Jul;50(7):1682-1687.
44. Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, et al. Guidelines for urgent management of stroke in children. *Pediatr Neurol* 2016; 56: 8-17.
45. Neumann J, Šaňák D, Tomek A, et al. Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2021, 84 (3), 291-299.
46. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al; the MR CLEAN Investigators. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2014 Dec 17.
47. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK; the ESCAPE Trial Investigators. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015 Feb 11.
48. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al, the EXTEND-IA Investigators. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015 Feb 11.
49. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. SWIFT PRIME Investigators. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015.
50. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-306.
51. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke, *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 2019; 11: 535-538.
52. Training Guidelines for Endovascular Ischemic Stroke Intervention: An International multi-society consensus document. *Journal of Neurointerventional Surgery*. 2016; 8: 989-991.
53. Widimsky P, Asil T, Abelson M, et al. Direct Catheter-Based Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke, *Journal of the American College of Cardiology*, 2015; 66: 487-488.
54. 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 Dec;50(12):e344-e418.
55. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21.
 56. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708-718.
 57. McMeekin P, White P, James MA, et al. Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. *Eur Stroke J* 2017; 2(4): 319-326.
 58. De Sousa DA, von Martial R, Abilleira S, et al. [ESO ESMINT EAN SAFE Survey on Stroke Care 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* 2019; 4(1): 13-28.
 59. Šaňák D, Mikulík R., Tomek A. et al. Doporučení pro mechanickou trombektomií akutního mozkového infarktu – verze 2019.
 60. Krajina A et al. Vývoj počtu endovaskulárních neurointervenčních metod v České republice v letech 2013–2020 a přehled publikací s účastí českých autorů z let 2017–2020. *Ces Radiol* 2021; 75(2): 117–122.
 61. Krajina A et al. Technika mechanické trombektomie při léčbě uzávěru velkých mozkových tepen v České republice v roce 2021. *Ces Radiol* 2022; 76(1): 14–17.
 62. Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(6): 1177-82.
 63. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39(4): 1205-12.
 64. 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(8): 2761-8.
 65. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 2010; 41(8).

66. Saver JL, Jahan R, Levy E, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 1241–9.
67. 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: 1231–40.
68. Broderick JP, Palesh YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(13): 893–903.
69. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1213701.
70. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 914–923.
71. Malik R, Kamal AK. State of endovascular therapy for acute ischaemic stroke. *J Pak Med Assoc* 2014; 64(4): 477-8.
72. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387:1723-31.
73. Mueller-Kronast NH, Zaidat OO, Froehler MT, et al. STRATIS Investigators. Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke: Primary Results of the STRATIS Registry. *Stroke* 2017; 48(10): 2760-2768.
74. Tinoco CSL, Santos PMCD. Anesthetic management of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Influences on outcome and complications. *Rev Bras Anesthesiol* 2018; 68(6): 613-623.
75. Berkhemer OA, van den Berg LA, Fransen PS, et al.; MR CLEAN investigators. The effect of anesthetic management during intra-arterial therapy for acute stroke in MR CLEAN. *Neurology* 2016; 87(7): 656-64.
76. Brinjikji W, Pasternak J, Murad MH, et al. Anesthesia-Related Outcomes for Endovascular Stroke Revascularization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48(10): 2784-2791.
77. Widimsky P, Koznar B, Peisker T, et al. Direct catheter-based thrombectomy in acute ischaemic stroke performed collaboratively by cardiologists, neurologists and radiologists: the single-centre pilot experience (PRAGUE-16 study). *EuroIntervention*. 2014 Nov;10(7):869-75

78. Schöenberger S, Uhlmann L, Hacke W, et al. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(19): 1986-1996.
79. Anadani M, Orabi MY, Alawieh A, et al. Blood Pressure and Outcome after Mechanical Thrombectomy With Successful Revascularization. *Stroke* 2019; 50(9): 2448–2454.
80. Černík D, Šaňák D, Divišová P, et al. Impact of blood pressure levels within first 24 hours after mechanical thrombectomy on clinical outcome in acute ischaemic stroke patients, *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 735–739.
81. Chamorro A, Brown S, Amaro S, et al. Glucose modifies the effect of endovascular thrombectomy in patients with acute stroke. A pooled- -data meta-analysis. *Stroke* 2019; 50(3): 690–696.
82. Binning MJ, Bartolini B, Baxter B, et al. Trevo 2000: Results of a Large Real-World Registry for Stent Retriever for Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(24): e010867.
83. Leigh R, Zaidat OO, Suri MF et al. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke.* 2004, 35: 1903-1907.
84. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, et al. Predictors of Good Clinical Outcomes, Mortality, and Successful Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Thrombectomy, Pooled Analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) and Multi MERCi Trials. *Stroke.* 2009; 40: 3777–3783.
85. Kumar G, Shahripour RB, Alexandrov AV. Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2015; 7: 868–874.
86. Linfante I, Starosciak AK, Walker GR, et al. Predictors of poor outcome despite recanalization: a multiple regression analysis of the NASA registry. *J Neurointerv Surg.* 2016; 8: 224-9.
87. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 2-9.
88. Gattellari M, Goumas C, Aitken R, Worthington JM. Outcomes for patients with ischaemic stroke and atrial fibrillation: the PRISM study (A Program of Research Informing Stroke Management). *Cerebrovasc Dis.* 2011; 32: 370–382.

89. Park KY, Kim YB, Chung PW, et al. Right-side propensity of cardiogenic emboli in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J*. 2014; 48: 335-338.
90. Widimsky P, Koznar B, Peisker T, et al. Feasibility and safety of direct catheter-based thrombectomy in the treatment of acute ischemic stroke. Cooperation among cardiologists, neurologists and radiologists. Prospective registry PRAGUE-16. *EuroIntervention*. 2017;13:131–136.
91. Hornung M, Bertog SC, Grunwald I, et al. Acute Stroke Interventions Performed by Cardiologists: Initial Experience in a Single Center. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 1703-1710.
92. Abelson M, Roos J, Rymer M. Mechanical thrombo-embolectomy in acute ischaemic stroke: a local experience. *Cardiovasc J Afr* 2008;19: 204–7.
93. Goktekin O, Tasal A, Uyarel H, et al. Endovascular therapy of acute ischaemic stroke by interventional cardiologists: single center experience from Turkey. *EuroIntervention*. 2014; 10: 876-83.
94. 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 Apr 12;14(7):785-792.

8. Přílohy

Příloha 1. NIHSS klasifikace (National Institute of Health Stroke Scale)

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Jméno pacienta		příjem	2 h	24 h	7 dní / prop
Rodné číslo					
1a. Úroveň vědomí zvolit takový testovací impuls, aby obešel případné překážky (orotrach, trauma, jazyk, bariéra, intubace), testuje se vždy.	0 - plně při vědomí, spolupracující 1 - spavý, po mírné stimulaci poslechne, odpoví 2 - opakovaná stimulace k pozornosti, sopor 3 - koma (reflexní či žádná odpověď)				
1b. Slovní odpovědi ptáme se na věk pacienta a měsíc++ počítá se první a pouze <u>zcela</u> správná odpověď, bez nápovědy.	0 - obě odpovědi zcela správně 1 - jedna správně, těžká dysarthrie či jiná bariéra (OTI) 2 - obě špatně, afázie, kóma				
1c. Vyhovnění výzvam požádat o otevření a zavření očí a stisknutí a otevření neparetické ruky, úkon lze pacientovi předvést.	0 - oba úkony správně 1 - jeden úkol správně 2 - žádný správně, kóma				
2. Okulomotorika testuje se pouze horizontální pohyb, pacient s bariérou (slepota, bandáž, trauma) je testován reflexními pohyby (ne kalorické testování!). Testujeme i pac. v komatu.	0 - bez patologie 1 - izol. paresa okohybného nervu, deviace či pohledová paresa potlačitelná OC manévry 2 - nepotlačitelná deviace či pohledová paresa				
3. Zorné pole vyšetřovat i simultánní pohyb prstů kvůli fenoménu extinkce. Testujeme i u pac. s poruchou vědomí pomocí mrkacího reflexu.	0 - bez postižení 1 - částečná hemianopsie, fenomén extinkce 2 - kompletní hemianopsie 3 - oboustranná hemianopsie (slepota, včetně kortikální slepoty)				
4. Faciální paresa Cenění zubů, zavření očí, elevace obočí.	0 - symetrický pohyb, bez postižení 1 - lehká paresa (např. asymetrie NL rýhy) 2 - úplná nebo částečná paréza dolní větve (centrální paresa) 3 - kompletní (perif.) paréza uni- či bilaterální, koma				
5. a 6. Motorika HKK do 90 st v sedě resp. 45 st. vleže DKK do 30 st., kolísání na HKK je tehdy, pokud klesá dříve než za 10 sekund a na DKK dříve než za 5 sekund. Testují se všechny končetiny, 9 se uděluje při jiném postižení končetiny – vysvětlit.	0 - bez kolísání 1 - kolísání nebo pokles, bez úplného pádu na podložku 2 - určitý pohyb proti gravitaci, neudrží nad podložkou 3 - pohyb po podložce 4 - plegie, bez pohybu, koma (pro všechny konč.) 9 - amputace, ankylóza aj. příčiny patolog. nálezu nesouvisející s příhodou	LHK PHK LDK PDK			
7. Ataxie končetin testování prst-nos-prst na HKK a na DKK pála-koleno. Nehodnotí se u pac., který nerozumí. U slepých: nos-natažená HK. V komatu, při plegii atd. se hodnotí 0.	0 - nepřítomna, nebo jen důsledek paresy. Koma. 1 - na jedné končetině 2 - přítomna na více končetinách 9 - amputace, ankylóza aj.				
8. Senzitivita zkouší se ostřejším předmětem, u nespoupracujících algickým podnětem (úniková reakce, grimasa). Koma hodnotíme 2.	0 - bez poruchy čití 1 - lehká a střední porucha sense (hypestezie, hypalgezie) 2 - těžká porucha sense až anestezie uni, či bilat. Kóma.				
9. Řeč testovací slova: MÁMA, PÍSEK, TRÁVA DĚKUJI, ELEKTRINA, FOTBALOVÝ MÍČ Vite jak, Dolů na zem, Jsem už z práce doma. Popis obrázku.	0 - bez afázie 1 - lehčí fatická porucha, lze porozumět 2 - těžká fatická porucha 3 - globální afázie, mutismus, kóma				
10. Dysarthrie Při fatické poruše hodnotíme výslovnost. Při hodnocení 9 vysvětlit (např. OTI).	0 - nepřítomna 1 - setřelá řeč, je mu rozumět 2 - výrazně setřelá výslovnost, není rozumět, mutismus, kóma 9 - intubace, jiná bariéra				
11. Neglect Použij simultánní stimulaci zraku a sense. Hodnotí se pouze, pokud přítomen.	0 - nepřítomen 1 - neglectuje 1 kvalitu, anosognoze 2 - neglectuje více jak 1 kvalitu, kóma.				
Celkové NIHSS					
Podpis					

Příloha 2. Modifikovaná Rankinova škála (mRS)

0 – žádné symptomy
1 – bez zřetelného omezení, schopen běžných denních aktivit
2 – lehké omezení, pacient není schopen zvládnout všechny předchozí v aktivitu, je však plně soběstačný bez cizí pomoci
3 – středně těžká nemohoucnost, pacient vyžaduje pomoc, ale je schopen chůze bez pomoci
4 – středně těžká až těžká nemohoucnost, pacient je schopen chůze jen s pomocí, není schopen bez cizí pomoci zvládnout své tělesné potřeby
5 – bezmocnost, pacient je inkontinentní, upoután na lůžko a vyžaduje trvalou péči
6 – smrt

Příloha 3. Informovaný souhlas s účastí ve studii PRAGUE-16

Informace pro nemocné s mozkovou cévní příhodou či pro příbuzné v situaci, kdy pacient není v důsledku mozkové příhody schopen informaci vnímat. Pokud příbuzní nejsou okamžitě k dispozici, místo nich se podepíše na souhlas indikující neurolog + jeden další svědek.

Vážená paní, vážený pane,

potíže, se kterými jste přijat do nemocnice, jsou způsobeny tzv. ischemickou akutní mozkovou cévní příhodou (tzv. mozkovou mrtvicí). Jedná se o jedno z nejzávažnějších onemocnění vůbec s vysokou úmrtností a s vysokým výskytem závažné invalidity u těch pacientů, kteří mrtvici přežijí. Ischemická mozková mrtvice je způsobena náhlým ucpaním mozkové tepny krevní sraženinou. Část mozku, která nemůže dostávat touto ucpanou tepnou krev rychle odumírá. Jedinou nadějí pro záchramu této části mozku je obnovení průchodnosti ucpané tepny.

Tepnu lze zprůchodnit dvěma různými postupy: (a) tzv. trombolýzou, což je infuze silného léku, který rozpouští krevní sraženiny, nebo (b) tzv. katetizační intervencí, což je mechanické proš'touchnutí ucpaného místa velmi tenkým ohebným katetrem s miniaturní pavučinovou sít'kou (tzv. stent – retriever) na konci s následným vytažením krevní sraženiny ven z těla. Trombolýza je starší a více rozšířená metoda, protože je poměrně jednoduchá. Má však řadu nevýhod: (1) její účinnost je pouze asi třetinová (tzv. že u dvou třetin pacientů s mrtvicí je podán silný lék a tento lék nedocílí požadovaného efektu – sraženinu nedokáže rozpustit, (2) přibližně u jedné desetiny pacientů může situaci zhoršit vznikem krvácení. Katetizační intervence je novější metoda, která má vyšší účinnost (dokáže zprůchodnit více než tři čtvrtiny ucpaných mozkových tepen) a nižší riziko krvácení do mozku (přibližně o polovinu menší riziko proti trombolýze). Její nevýhodou je technická náročnost (přístroje, špičkově vyškolení lékaři) a malé riziko mechanických komplikací (poškození cév katetrem). Na špičkových pracovištích v zahraničí a v ČR se v posledních letech stále více prosazuje katetizační léčba. Tato léčba je dnes naprosto samozřejmá při akutním srdečním infarktu a nyní se v praxi dostává i do léčby mozkové mrtvice. Tuto moderní katetizační léčbu nabízíme nyní i Vám. V případě, že nejste schopen(schopna) v důsledku mrtvice této informaci porozumět a vědomě ji podepsat, dala etická komise FNKV souhlas k tomu, že informaci za Vás může podepsat svědek (příbuzný -pokud Vás doprovází- nebo svědek z řad zdravotnického personálu) a neurolog (který mrtvici diagnostikoval a intervenci doporučil).

Informaci poskytl katetrizující lékař:

..... (jméno, podpis)

Dne V hodin

Informovaný souhlas pacienta:

Byla mi vysvětlena podstata onemocnění i možnosti léčby, byl(a) jsem seznámen(a) s účinky i riziky katetrizační intervence a všemu jsem dobře porozuměl(a). Měl(a) jsem možnost položit lékařům otázky a mé otázky mi byly uspokojivě odpovězeny. Dobrovolně souhlasím s provedením katetrizační intervence.

Příjmení, jméno a podpis pacienta:

Příjmení, jméno a podpis svědka:

Příjmení, jméno a podpis neurologa:

Datum a čas:

Příloha 4. Protokol studie PRAGUE-16. Verze z roku 2012.

Direktní perkutánní neurointervence (d-PNI) při léčbě akutních mozkových cévních příhod (akutní neurointervenční program FNKV / 3.LF UK)

Návrh protokolu pilotního výzkumného projektu „PRAGUE 16“

verze ze dne 27. 12. 2012

Vypracovali: P. Widimský, I. Štětkářová, T. Peisker, P. Vaško, B. Kožnar, F. Bednář, Z. Mořovská

Cévní mozkové příhody (CMP) s hemisferálním či kmenovým postižením patří mezi nejzávažnější onemocnění v medicíně vůbec. I přes velké pokroky v diagnostice a léčbě zůstávají osudy těchto nemocných celosvětově velmi smutné: úmrtnost 20-30% (v největší publikované studii IST-3 byla mezi 3035 pacienty mortalita 27%) a přežití se závažnou invaliditou 30-40% (ve studii IMS-3 mělo 37% nemocných závažný trvalý neurologický deficit). Celkově tedy (a to i při včas podané trombolytické léčbě!) prakticky dvě třetiny pacientů se závažnou CMP buď zemřou anebo zůstanou vážně invalidní. V posledních letech jistou nadějí pro tyto nemocné znamená rozvoj katetrizační (intervenční) léčby. Lékaři různých specializací (neurologie, kardiologie, radiologie a další) se spojili v úsilí zlepšit výsledky léčby CMP ve FNKV a připravili tento pilotní projekt katetrizační intervence (bez trombolýzy) pro léčení vhodných nemocných.

Navržený postup vychází z následujících faktů a předpokladů:

- Ze sedmi dosud publikovaných studií s trombolytickou léčbou akutního iktu jen dvě byly pozitivní a pět jich bylo negativních (neutrální výsledky největší takové studie jsou uvedeny výše)
- Studie srovnávající trombolýzu vs. trombolýzu + intervenci (IMS-3) byla předčasně ukončena v roce 2012 pro absenci rozdílu mezi oběma skupinami. Jinak řečeno: kombinace trombolýzy + intervence není lepší než samotná trombolýza
- Výsledky registrů katetrizačních intervencí ukazují velmi významně vyšší procento rekanalizací (75-90%) ve srovnání s trombolytickou léčbou (25-50%), randomizovaná studie srovnávající trombolýzu a katetrizační intervenci bez trombolýzy dosud nebyla provedena (několik takových se v zahraničí plánuje)
- Pro příznivý klinický efekt není důležité pouze procento rekanalizací, ale zejména jejich včasnost. Z tohoto pohledu poskytuje rychle zahájená intervence (podle níže navrženého protokolu) přibližně stejný čas do zprůchodnění tepny jako trombolýza. Trombolýza rozpustí trombus přibližně za 45 minut po podání (pokud ho vůbec rozpustí), katetrizační intervence zpravidla vede k rekanalizaci za 30-60 minut po vpichu do tepny. Pokud tedy mezi oběma postupy není časový rozdíl, pak má jasnou přednost katetrizační rekanalizace
- Nikdo dosud neprokázal, že podávání trombolýzy během katetrizační rekanalizace zlepšuje celkové výsledky. Kardiologické zkušenosti u akutních infarktů naopak ukazují, že výsledky katetrizačních intervencí jsou lepší, provádějí-li se bez trombolýzy (trombolýza pouze zvyšuje riziko krvácivých komplikací). Proto plánujeme provádět katetrizační intervence bez trombolýzy (tak to např. provádí prof. L.N. Hopkins v jednom z největších iktových center v USA – University of Buffalo nebo prof. A. Abou-Chebl na univerzitě v Louisville, USA).

- Tradiční postup je ten, že po zjištění akutního iktu se nejprve provede CT mozku a poté se indikuje ev. katetrizační intervence. V podmínkách FNKV (nutný převoz pacienta sanitou na CT a znovu zpět na sál) to znamená zdržení 20-50 minut, což u rozvíjejícího se ischemického iktu může být kritická doba, která rozhodne o tom, zda nemocný přežije a zda přežije s těžkým nebo s lehkým (případně žádným) postižením. Proto navržený protokol počítá s tím, že u selektovaných nemocných (např. těch, u nichž je diagnostikován iktus v pavilonu S nebo S1 v době, kdy tamní CT není v provozu a pro něž je tedy dostupná angiografie rychleji než CT) prvním vyšetřením při suspekci na ischemický iktus může být katetrizační angiografie a CT bude provedeno u těchto selektovaných nemocných až poté (buď okamžitě pokud bude angiografie negativní nebo sporná anebo s odstupem cca 1-2 hodin, tj. po skončení katetrizační intervence). V situaci, kdy nebudeme používat ani trombolýzu ani antikoagulaci tento postup přinese jen malé (0,1 – 0,5%) riziko diagnostické katetrizace, ale neměl by ohrozit ani nemocné s případným intrakraniálním krvácením a zejména má potenciál přispět k lepším klinickým výsledkům léčby úsporou uvedených 30-60 minut ischemie mozku. Nemocní, u kterých je iktus diagnostikován jinde (ZZS, neurologie, jiné pavilony FNKV) anebo u nichž lze provést okamžité CT v pavilonu S1 budou podstupovat klasický diagnostický algoritmus (tj. nejprve CT a poté invazivní angiografie s intervencí).

Vstupní kritéria:

- Klinické podezření na náhle vzniklou hemisferální (susp. uzávěr a. cerebri media) nebo kmenovou (susp. uzávěr a. basilaris) CMP do 4 hodin od začátku příznaků (tj. předpoklad rekanalizace do 6 hodin)
- Čas začátku příznaků je znám
- Pacient před začátkem současných příznaků neměl žádné neurologické příznaky
- Možnost zahájit diagnostickou angiografií do 30 minut od stanovení suspekce na akutní CMP (tj. je k dispozici sál i personál)

Vylučující kritéria:

- Věk nad 85 let
- Neurologické příznaky aktuálně přítomné i před začátkem současných potíží
- Významná klinická suspekce na intrakraniální krvácení (vznik CMP při antikoagulační či trombolytické léčbě, nedávný úraz hlavy, známá porucha koagulace apod.).

V těchto případech se provede vždy (tj. i pokud je iktus diagnostikován v pavilonu S či S1) nejprve okamžité CT mozku a další postup se řídí výsledkem CT (může být samozřejmě indikována i katetrizační intervence)

Postup:

1. **Klinické podezření na ischemickou hemisferální nebo kmenovou CMP** (tj. náhle vzniklá hemipareza či hemiplegie, náhle vzniklá porucha vědomí s dalšími neurologickými příznaky) vyslovené do 4 hodin od začátku příznaků vyjádřené lékařem ZZS nebo kterýmkoli lékařem FNKV u nemocné(ho) splňujícího všechna vstupní kritéria při absenci všech vylučujících kritérií.
2. Lékař, který první vyslovil toto podezření **IHNED volá vedoucího neurologa** služby (pager 5696, při volání ZZS tel. č. 722577899) a současně nemocného ihned odesílá na CT nebo (při diagnóze iktu v pavilonech S / S1) na katetrizační sál Kardiocentra (telefony 3791, 3792 nebo 2701, 2766). Sálková sestra ihned volá oba intervenční lékaře (radiologa B.K. tel. 732429399 + kardiologa P.W. tel 603435514).
3. Pacient a neurolog se musejí sejít nejpozději na CT do 20 minut od stanovení diagnózy. Pacient, neurolog i oba intervenční lékaři se musí sejít na katetrizačním sále v pracovní době do 20 minut od zavolání (v mimopracovní době do 30 minut).
4. Neurolog na CT nebo na katetrizačním sále před zahájením výkonu vyšetří nemocného a stanoví NIHSS a rozhodne o dalším postupu (indikuje intervenci).
5. Angiografie mozkových tepen.
6. Pokud angiografie neprokáže jednoznačný trombotický uzávěr mozkové tepny vhodné k intervenci (a anatomicky odpovídající příznakům – tj. zpravidla a. cerebri media či a. basilaris), o dalším postupu rozhodne neurolog podle standardních kritérií. Pokud uzavřenou tepnou je a. carotis či a. vertebralis, může být další postup konzultován též s cévním chirurgem či s neurochirurgem.
7. Pokud angiografie jednoznačně prokáže trombotický uzávěr výše uvedených intrakraniálních tepen, je neprodleně zahájena katetrizační intervence směřující k rekanalizaci této tepny.
8. Při výkonu na sále je přítomen kardiolog z KJ nebo anesteziolog a je-li to nutné, pacient je mírně analgosedován. Celková anestezie s intubací se provádí jen ve výjimečných případech (těžký neklid s rizikem pádu nemocného se stolu apod.).
9. Po skončení intervence je provedeno CT mozku: buď ihned (pokud nebylo před intervencí) anebo za 24 hodin.
10. Krevní odběry (vitální indikace) se provedou buď před odjezdem na sál nebo přímo na sále (podle toho zda je sál okamžitě volný), se zahájením výkonu se však nečeká na jejich výsledek: KO vč. trombocytů, INR, APTT, biochemie (glykemie, Na,K,Cl,urea, kreat, CRP, jaterní testy, troponin). Se zahájením katetrizačního výkonu (tj. samotné angiografie) se nemusí čekat na výsledek INR či APTT, před intervencí však již tento výsledek by měl být znám.
11. Pokud není provedena katetrizační intervence, pacient je dále v péči Neurologické kliniky. Pokud byla provedena katetrizační intervence, pacient je do zajištění plné stability třísla (nejméně 3 hodiny po odstranění komprese či nejméně 6 hodin po katetrizačním uzávěru vpichu do tepny) hospitalizován na KJ Kardiologické kliniky.
12. **Kontrolní CT (nativ)** se provede přibližně za 24 hodin po skončení výkonu (mezi 18.-36. hodinou) cestou na neurologii, pacient se po kontrolním CT již nevrací na kardiologii (viz dále).
13. Antitrombotická léčba. V době mezi stanovením diagnózy a začátkem angiografie se žádná antitrombotická léčba nedává. Jakmile angiografie prokáže jednoznačný trombotický uzávěr

mozkové tepny vhodný k intervenci, podá se 50 j. Heparinu / kg váhy jako bolus iv. V průběhu výkonu může katetrizující lékař rozhodnout o přidání dalších 20 j. Heparinu / kg váhy iv. (maximální povolená dávka Heparinu během výkonu tedy je 70 j. / kg). Po následném CT mozku je rozhodnuto o další antitrombotické medikaci: zpravidla velmi nízká preventivní dávka Clexanu + Anopyrin 100 mg, pokud byl do intrakraniální tepny implantován stent, pak místo Clexanu dávat Trombex 75 mg denně (bez úvodního bolusu).

Pacienti se susp. ischemickým iktem, u nichž může být invazivní angiografie zahájena do 60 minut od vzniku iktu a kteří nemají klinické varovné signály intrakraniálního krvácení (cefalea, nitrolební hypertenze, hypertenzní krize, recentní kraniotrauma) mohou být transportováni přímo na angiografii (bez vstupního CT).

Histologie: Extrahované tromby / emboly budou odesílány na histologické vyšetření do Ústavu patologie.

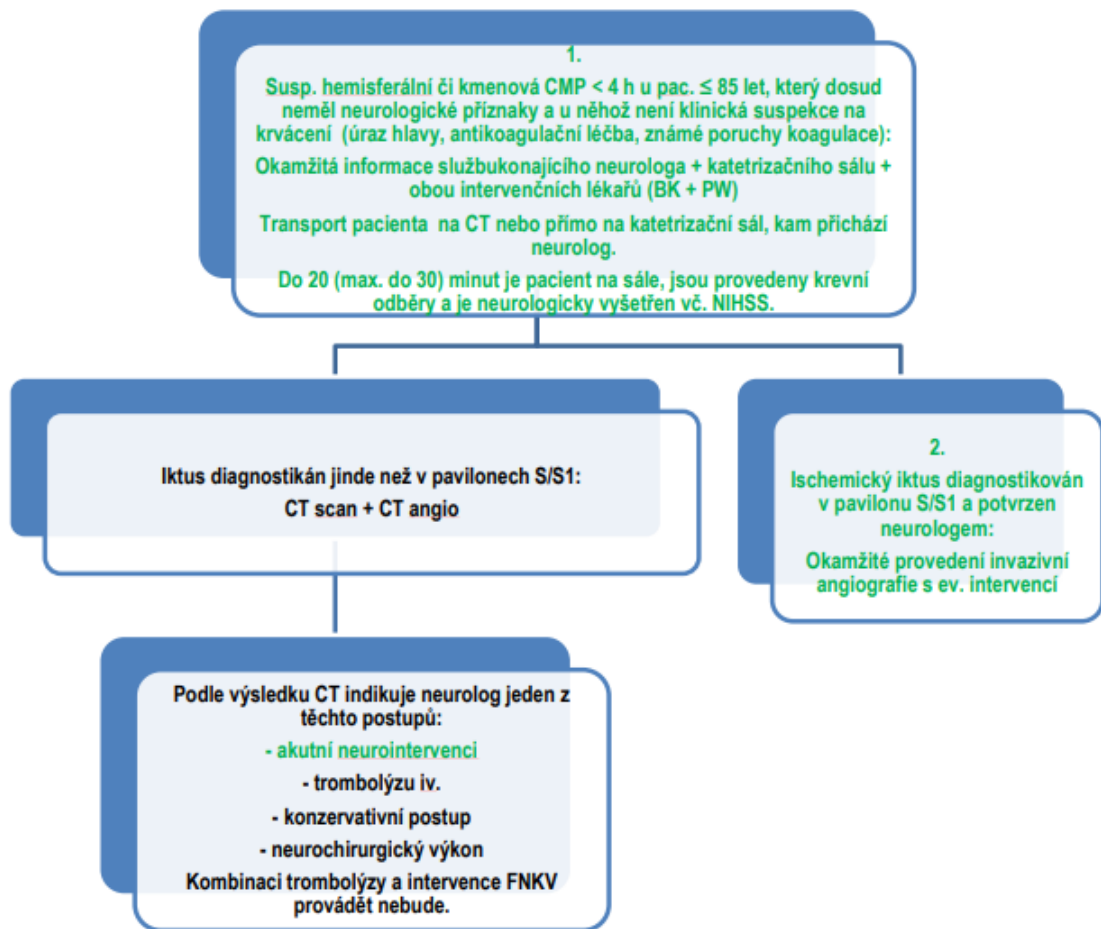
Cílové a maximální časové prodlevy:

Cíl	Maximum	
0:00	----	Vyslovení suspekce na CMP. Telefonický kontakt neurologa, CT, katetrizačního sálu, obou intervenčních lékařů.
0:15	0:30	Neurolog vidí na CT (nebo na katetr. sále) nemocného a potvrdí dg susp ischemické CMP. Intervenční kardiolog (ev. radiolog) zkontroluje vstupní a vylučovací kritéria. Intervenční radiolog (ev. kardiolog) současně vybere materiál pro případnou intervenci.
0:20	0:40	Vpich do tepny, začátek angiografie
0:30	0:50	Výsledek angiografie, rozhodnutí o intervenci
0:45	2:00	Rekanalizace uzávěru, obnovení perfuze mozku, konec výkonu
1:00	2:20	Odjezd nemocného na KJ (nebo na CT mozku pokud nebylo před intervencí)

Při neúspěšném katetrizačním výkonu trvajícím déle než 90 minut od vpichu do tepny musí katetrizující lékař zvážit další pokračování výkonu s ohledem na celkovou délku ischemie mozku (kromě uzávěru a. basilaris, kde se o rekanalizaci může pokoušet déle). Pokud při hemisferálním ischemickém iktu v průběhu katetrizace již uplyne více než 6 hodin od začátku ischemie, může to být důvodem k ukončení výkonu, protože případná pozdější rekanalizace již nemá valné vyhlídky na klinický benefit a může znamenat vyšší riziko komplikací.

Kdy lze provést invazivní angiografii jako první vyšetření (před CT):

1. Ischemický iktus vzniklý u nemocných v pavilonech S / S1 v době kdy CT v S1 není okamžitě dostupné.
2. Ischemický iktus vzniklý přímo na katetrizačním sále (pacient je okamžitě intervenován na tomtéž sále)
3. Ischemický iktus zjištěný velmi časně s možností zahájení angiografie do 60 minut od vzniku iktu.



Příloha 5. Protokol studie PRAGUE-16. Verze z roku 2014.

1

Katetrizační trombektomie (catheter-based thrombectomy, CBT) při léčbě akutních mozkových cévních příhod (akutní neurointervenční program FNKV / 3.LF UK)

Studie PRAGUE-16.

Verze protokolu č. 2 ze dne 15. 12. 2014

Výzkumný tým a pracoviště:

Hlavní řešitelé ve FNKV (bez titulů): Petr Widimský (Kardiologická klinika, petr.widimsky@fnkv.cz), Ivana Štětkařová (Neurologická klinika, ivana.stetkarova@fnkv.cz)

Spoluřešitelé ve FNKV (bez titulů): Boris Koznar (boris.koznar@seznam.cz), Tomáš Peisker (peisker@fnkv.cz), Peter Vaško (pevecko@yahoo.co.uk), Petr Toušek (tousek@email.cz), Jiří Knot (jiri.knot@fnkv.cz), Zuzana Mořovská (zuzana.motovska@fnkv.cz), Jana Vavrová (j.vavrova87@gmail.com).

Preambule:

Veškeré výkony a léčebné postupy jsou prováděny se standardně dostupnými a řádně registrovanými léky i materiálem, v projektu se nezkouší žádné nové léky ani materiály. Rovněž projekt nevyklučuje žádnou léčbu doporučenou guidelines – tedy ani léčbu trombolytickou (podrobnosti viz dále). Cílem projektu je na bázi spolupráce několika medicínských oborů (multioborový přístup) rozpracovat logistiku akutní intervenční léčby cévních mozkových příhod (CMP) a posoudit účinnost a bezpečnost katetrizační intervence v podmínkách FNKV, kde tato léčba do roku 2012 nebyla vůbec dostupná. Důraz je kladen zejména na časový faktor – maximální zkrácení časových prodlev od příjezdu pacienta do FNKV do poskytnutí léčby.

Financování:

Náklady na intervenční výkony a další léčbu jsou standardně hrazeny ze zdravotního pojištění (cestou FNKV), k výkonům se používá výhradně standardní CE-registrovaný materiál. Náklady související se sběrem a analýzou dat budou hrazeny z výzkumných prostředků Kardiocentra 3.LF UK a Neurologické kliniky 3.LF UK.

Zdůvodnění a cíle projektu:

Dlouhodobě nejčastějšími příčinami smrti v rozvinutých zemích jsou kardiovaskulární choroby – zejména infarkt myokardu (IM) a cévní mozková příhoda (CMP). Zatímto léčba IM prošla v uplynulých 15 letech převratnými změnami (díky zavedení systému časných katetrizačních intervencí se mortalita IM snížila z původních 25-30% na současných 4-7%), léčba akutních CMP v tomto směru pokulhává. To je způsobeno celou řadou objektivních faktorů (méně alarmující akutní příznaky u CMP

způsobují, že pacienti volají pomoc pozdě, odumírání mozkových buněk při ischemii naopak postupuje rychleji než odumírání ischemického myokardu, anatomie mozkových tepen je většinou obtížnější pro intervence nežli anatomie tepen koronárních, krvácivé komplikace v mozku jsou častější a horší, atd.). Lze bez nadsázky říci, že CMP patří mezi nejméně úspěšné oblasti medicíny: 90-denní úmrtnost akutních CMP (těch, které se indikují k intervenční léčbě, tj. středně závažných a závažných) je cca 30%, dalších cca 40% těchto nemocných (pokud nedostali včas reperfuční léčbu) je po CMP trvale závažně invalidních, odkázaných na pomoc druhých osob. I nejmodernější současné léčebné postupy (trombolýza, kombinace trombolýzy s intervencí) měly donedávna (přibližně do roku 2011-12) neuspokojivé výsledky: více než polovina nemocných s CMP i přes tuto léčbu zemřela nebo zůstala invalidních, riziko intrakraniálního krvácení jako komplikace léčby se pohybovalo mezi 4-13%, atd.

V roce 2013 byly publikovány tři studie (IMS-III, MR-RESCUE, SYNTHESIS) s nepřesvědčivými výsledky „endovaskulárních intervencí“ u akutních iktů. Tyto studie však byly designovány přibližně o 7-8 let dříve – tedy v době, kdy moderní materiály pro katetizační trombektomie (tzv. stent-retrievery) ještě vůbec neexistovaly a v těchto studiích byly používány z dnešního pohledu obsolentní intervenční postupy. Na Světovém kongresu o iktech v Istanbulu byla 25.10.2014 prezentována přelomová holandská studie MR CLEAN (Dippel DWJ et al.), která prokázala, že přidání moderní katetizační trombektomie ke standardní léčbě (vč. případné trombolýzy pokud byla indikována) zdvojnásobí oproti standardní léčbě (vč. trombolýzy) počet „zachráněných“ nemocných s akutním iktem – tedy těch, kteří po 3 měsících po iktu jsou plně soběstační. Další obdobná studie – kanadská ESCAPE (Hill MD et al.) - byla dokonce 7.11.2014 předčasně ukončena pro jasně lepší výsledky katetizační léčby oproti standardní léčbě (vč. trombolýzy).

Cílem tohoto projektu tedy je posoudit účinnost a bezpečnost akutní intervenční léčby CMP (katetizační tromboektomií - CBT) v podmínkách multioborové spolupráce ve FNKV / 3.LF UK a docílit kratších časů (oproti citovaným studiím) od vstupu pacienta do nemocnice do poskytnutí léčby, což by mělo vést k lepším výsledkům než v uvedených studiích.

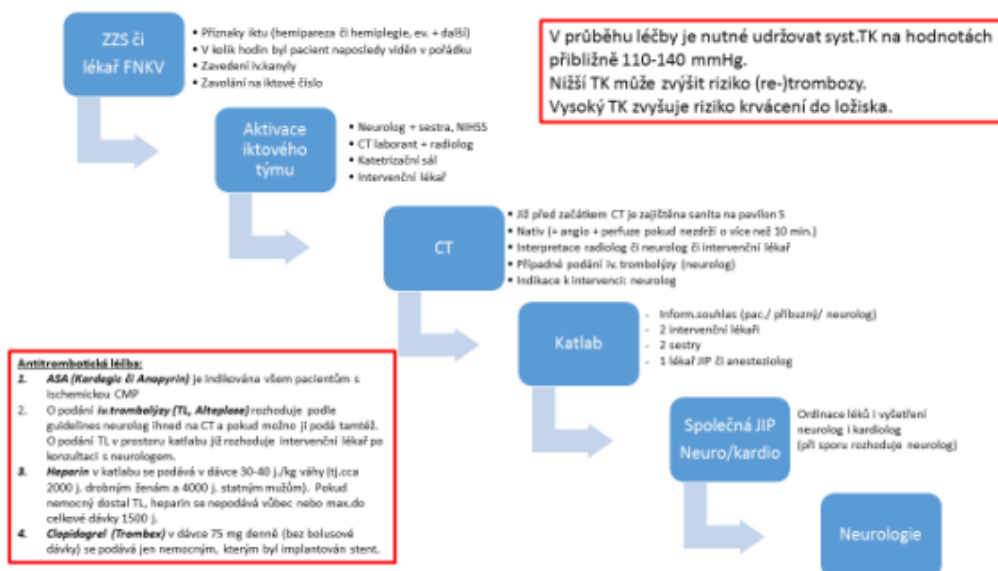
Je známou skutečností, že mozkové buňky při akutní ischemii odumírají velice rychle. Část mozku s totální ischemií podlehně malacii, okolní oblasti se subtotální ischemií mohou nějaký čas přežít (tzv. penumbra). Proto při akutních CMP hraje čas roli ještě významnější než při IM. Standardní léčba spočívá v tom, že po stanovení suspekce na akutní CMP je nemocný převezen na CT, které má za cíl především vyloučit krvácení nebo nitrolební expanzi. Poté je nemocný transportován na neurologický JIP a dostává trombolýzu. Efekt trombolýzy při uzávěrech středně velkých a velkých tepen (a. carotis interna, a. cerebri media) nastává u necelé třetiny nemocných a navíc se časově projeví až za 30-60 minut po jejím intravenózním podání. V oficiálních dokumentech se doporučuje, aby čas diagnóza – začátek trombolýzy byl při CMP pod 60 minut, což znamená, že i v nejlépe fungujících centrech se efekt trombolýzy dostaví nejdříve za 90 minut od první diagnózy CMP. Obvyklý scénář je tedy takový, že u dvou třetin nemocných po podání trombolýzy zůstane tepna kompletně uzavřená a u jedné třetiny se tepna zrekanalizuje – avšak přibližně za 90-120 minut od příjezdu do nemocnice.

I přes velké pokroky v diagnostice a léčbě zůstávají osudy těchto nemocných celosvětově velmi smutné: v největší publikované studii IST-3 byla mezi 3035 pacienty mortalita 27%, ve studii IMS-3 mělo 37% přeživších nemocných závažný trvalý neurologický deficit. I při včas podané trombolýtické léčbě tak prakticky dvě třetiny pacientů se závažnou CMP buď zemřou nebo zůstanou

vážně invalidní. V posledních letech jistou naději pro tyto nemocné znamená rozvoj katetrizační (intervenční) léčby. Lékaři různých specializací (neurologie, kardiologie, radiologie a další) se spojili v úsilí zlepšit výsledky léčby CMP ve FNKV a připravili tento pilotní projekt katetrizační intervence (bez trombolýzy) pro léčení vhodných nemocných.

Tradiční postup je ten, že po zjištění akutního iktu se nejprve provede CT mozku a poté se indikuje ev. katetrizační intervence. V podmínkách kdy dojde k iktu na lůžku ve FNKV (nutný převoz pacienta sanitou na CT a znovu zpět na sál) to znamená zdržení 20-50 minut, což u rozvíjejícího se ischemického iktu může být kritická doba, která rozhodne o tom, zda nemocný přežije a zda přežije s těžkým nebo s lehkým (případně žádným) postižením. Proto navržený protokol počítá s tím, že u přísně selektovaných nemocných (u nichž je diagnostikován iktus v pavilonu S nebo S1 v době, kdy tamní CT není okamžitě dostupné a pro něž je tedy dostupná angiografie podstatně rychleji než CT) prvním vyšetřením při suspekci na ischemický iktus s typickou přední symptomatologií (nově vzniklá hemipareza či hemiplegie) může být katetrizační angiografie a CT bude provedeno u těchto selektovaných nemocných až poté (buď okamžitě pokud bude angiografie negativní nebo sporná anebo po skončení katetrizační intervence). V situaci, kdy nebudeme používat ani trombolýzu ani antikoagulaci tento postup přinese jen malé (0,1 – 0,5%) riziko diagnostické katetrizace, ale neměl by ohrozit ani nemocné s případným intrakraniálním krvácením a zejména má potenciál přispět k lepším klinickým výsledkům léčby úsporou uvedených 30-60 minut ischemie mozku. Nemocní, u kterých je iktus diagnostikován jinde (ZZS, neurologie, jiné pavilony FNKV) anebo u nichž lze provést okamžitě CT v pavilonu S1 budou podstupovat klasický diagnostický algoritmus (tj. nejprve CT a poté invazivní angiografie s intervencí).

Schema logistického postupu:



Nejčastěji intervenované tepny: a. cerebri media a proximální úseky jejích větví, a. carotis interna, a. basilaris.

Schema vyšetření (flow chart).

	Den 1	Den 2	Den 7	Den 30	Den 90	Rok 1
Standardní klinická ev. laboratorní vyš.	+	+	+	+	+	+
NIHSS	+	+	+			
mRS	+			+	+	+
CT	+	+	(+)	(+)	-	-
Sonografie	-	+	-	-	+	-
Angiografie	+	-	-	-	-	-
Echokardiografie	(+)	+	-	-	-	-
EKG	+	+	-	-	-	-

Vstupní kritéria (všechna musí být splněna):

- Nově vzniklé neurologické příznaky suspektní ze středně závažné nebo závažné (NIHSS ≥ 6) akutní ischemické CMP (při kontraindikaci trombolytické léčby může neurolog zvážit indikaci intervence i při NIHSS v rozmezí 3-5)
- Čas od začátku příznaků do prvního CT vyšetření <8 hodin (časový limit neplatí pro povodí a. basilaris) nebo vznik CMP během spánku (pokud je CT provedeno do 2 hodin po probuzení – resp. po zjištění CMP).
- Možnost začít angiografii do 60 minut po provedení CT. *V případě akutního iktu diagnostikovaného v jiném zdravotnickém zařízení může být tento čas delší (max. 120 minut) o nutný transport pacienta, ale k vykompenzování této prodlevy může být do studie zařazen v jiné nemocnici pouze pacient s provedeným CT do 4 hodin od začátku příznaků (a nelze akceptovat „wake-up stroke“ s nutností mezinemocničního transportu).*
- Věk 18 – 80 let

Vylučovací kritéria (žádné nesmí být přítomno):

- Věk nad 80 let
- Závažné neurologické příznaky chronicky přítomné i před začátkem současných potíží
- Suspekce na intrakraniální krvácení (vznik CMP při antikoagulační či trombolytické léčbě, nedávný úraz hlavy, známá porucha koagulace apod.) či jeho průkaz na CT.
- Prokázaná těžká hypoglykémie
- Těhotenství

Znamé poruchy koagulace (INR nad 1,7, trombocyty pod 60 000) **nejsou vylučovacím kritériem**, neboť mohou nastat situace, že např. warfarinizovaný nemocný má INR nad 1,7 a dostane přesto ischemický iktus. Takový nemocný nemůže dostat trombolýzu a katetrizační tromboektomie pro něj může být jedinou nadějí. V takovém případě o provedení intervence rozhodne podle klinického stavu a CT nálezu neurolog (intervence indikována klinicky jako „ultimum“). Pokud hodnoty INR a

trombocytů nejsou známe (většina pacientů přivážených ZZS), pacient je do studie zařazen. Případná porucha zjištěná během hospitalizace se odrazí na léčebných postupech, pacient ale zůstává ve studii. Zařazení do studie (zejména aktivace CT a sálu) nesmí být zdrženo laboratorním vyšetřováním.

Kontraindikace angiografie / intervence:

- jakékoli krvácení CNS na vstupním CT mozku
- plně rozvinuté známky časně ischemie na CT mozku

End-pointy pro zjištění efektivity:

- Úspěšnost rekanalizací (angiograficky)
- Dynamika neurologického nálezu (Δ NIHSS za 24 a 72 hodin po odpojení od UPV)
- mRS 90. den
- Mortalita 90. den
- CT nález za 24 hodin

End-pointy pro zjištění bezpečnosti:

- Symptomatické krvácení do CNS (se zhoršením NIHSS o ≥ 4)
- Jiné komplikace intervenčního výkonu

Periprocedurální farmakoterapie:

Viz schema na str. 3. Maximální dávka Heparinu podaná v průběhu prvních 6 hodin od provedení CT tedy smí být 40 j. / kg váhy. Inhibitory P2Y12 ani nízkomolekulární hepariny (LMWH) se v prvních 6 hodinách po CT nepodávají vůbec, později podle rozhodnutí neurologa.

Na korekci případné hypertenze lze použít urapidil (Ebrantil®):

- **Bolus** 10 mg / 20 vteřin (tj. 5 ml roztoku z 50 ml stříkačky dávkovače - 50 ml stříkačka se 100 mg Ebrantilu obsahuje 2 mg v každém mililitru)
- za 5 minut kontrola TK, pokud není efekt bolusy lze opakovat v 5 min. intervalech do celkové dávky 50 mg (= 25 ml)
- Začínat léčbu lze též rovnou kontinuálně rychlostí 120 mg/hod. bez podání uvodního bolusu s následným snížením dávky (rychlosti infuze) při poklesu TK
- **Udržovací kontinuální léčba** 2–10 mg/h podle stavu a TK. Maximální doporučená dávka pro dlouhodobější podávání je 30 mg/h.

Použití trombolýzy:

O podání trombolýzy rozhoduje podle platných doporučených postupů neurolog. Pokud se rozhodne trombolýzu podat, musí tak učinit neprodleně po skončení CT vyšetření.

Postup:

Postup stanovuje schema na str. 3 a níže uvedené rozhodovací schema ve vztahu k CT vyšetření.

**Cílové a maximální časové prodlevy:**

Klíčové časy a další vstupní informace se zaznamenávají do tabulky:

Protokol isch. CMP ve FNKV (část 1 – časy, TK, NIHSS)	Čas / číselná hodnota	Slovní komentář
Kdy byl naposledy pacient viděn bez příznaků iktu:		
Kdy a kým bylo vysloveno podezření na iktus		
Čas prvního kontaktu pacienta s personálem FNKV		
Čas prvního neurologického vyšetření		
Vstupní hodnota NIHSS		
První změřená hodnota TK		
Čas příjezdu pacienta na CT		
Čas odjezdu pacienta z CT		
Čas podání trombolýzy (nebo důvod nepodání)		
Čas příjezdu do katiabu (nebo důvod neindikování intervence)		
Čas zavedení sheathu		
První invazivně změřený TK		
Čas první rekanalizace		

Všichni zúčastnění zdravotničtí pracovníci musí vyvinout maximální úsilí o zkrácení všech časových prodlev. Cílové časy by měly v naprosté většině případů být takové, aby mezi příjezdem pacienta do nemocnice a začátkem intervence (zavedení sheathu do tepny) uplynulo přibližně 60-75 minut:

Protokol isch. CMP ve FNKV (část 1 – časy, TK, NIHSS)	Čas / číselná hodnota	Slovní komentář
Kdy byl naposledy pacient viděn bez příznaků iktu:	Čas 0:00	
Kdy a kým bylo vysloveno podezření na iktus	1:00 ZZS	
Čas prvního kontaktu pacienta s personálem FNKV	1:30	
Čas prvního neurologického vyšetření	1:35	
Vstupní hodnota NIHSS		
První změřená hodnota TK		
Čas příjezdu pacienta na CT	1:45	
Čas odjezdu pacienta z CT	2:10	
Čas podání trombolýzy (nebo důvod nepodání)	2:00	
Čas příjezdu do katlabu (nebo důvod neindikování intervence)	2:30	
Čas zavedení sheathu	2:45	
První invazivně změřený TK		
Čas první rekanalizace	3:30	

Při neúspěšném katetrizačním výkonu trvajícím déle než 90 minut od vpichu do tepny musí katetrující lékař zvážit další pokračování výkonu s ohledem na celkovou délku ischemie mozku (kromě uzávěru a. basilaris, kde se o rekanalizaci může pokoušet déle).

Kdy lze provést invazivní angiografii jako první vyšetření (před CT):

1. Ischemický iktus vzniklý u nemocných v pavilonech S / S1 v době kdy CT v S1 není okamžitě dostupné a angiografie by mohla být zahájena okamžitě (lékař je přítomen v nemocnici, sál je volný).
2. Ischemický iktus vzniklý přímo na katetrizačním sále (pacient je okamžitě intervenován na tomtéž sále)

Farmakoterapie.

Pro správnou léčbu je zásadní informace o podávané medikaci. Proto součástí protokolu je i tato tabulka:

Protokol Isch. CMP ve FNKV (část 2 – léky)	Během posl. 7 dnů před touto příhodou (doma či ve zdrav.zařízení)	Podané ZZS	Podané ve FNKV během prvních 24 hodin
Kyselina acetylsalicylová			
Heparin			
Trombolytikum			
Warfarin či jiné p.o.antikoagulans			
Clopidogrel či jiný inh.P2Y12			
Betablokátor			
Diuretikum			
ACE-inhibitor (-pril)			
ARB (-sartan)			
Blokátor Ca-kanálu			
Jiné antihypertenzivum			

Informovaný souhlas.

Informovaný souhlas schválený Etickou komisí FNKV je přílohou tohoto protokolu.

Příloha 6. Direct catheter-based thrombectomy in acute ischaemic stroke performed collaboratively by cardiologists, neurologists and radiologists: the single-centre pilot experience (PRAGUE – 16 study).

Direct catheter-based thrombectomy in acute ischaemic stroke performed collaboratively by cardiologists, neurologists and radiologists: the single-centre pilot experience (PRAGUE-16 study)

Petr Widimsky^{1*}, MD, DrSc, FESC, FACC; Boris Koznar¹, MD; Tomas Peisker², MD; Peter Vasko², MD; Jana Vavrova¹, MD; Ivana Stetkarova², MD, PhD

1. Department of Cardiology, University Hospital Kralovske Vinohrady and the Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; 2. Department of Neurology, University Hospital Kralovske Vinohrady and the Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

KEYWORDS

- acute ischaemic stroke
- direct thrombectomy
- reperfusion therapy
- thrombolysis

Abstract

Aims: To assess the feasibility of direct catheter-based thrombectomy (d-CBT) performed jointly by cardiologists, neurologists and radiologists.

Methods and results: Computed tomography (CT) was completed within <6 hours from onset of acute ischaemic stroke and excluded bleeding or developed ischaemia in 23 patients who fulfilled pre-specified entry criteria. The mean NIHSS was 17 (8-24). Mechanical recanalisation was successful in 19/23 patients (83%). The mean symptom onset – CT time was 81 min, CT – sheath insertion 47 min, sheath – reperfusion 46 min. Three patients died within 30 days, two others within 90 days (overall three-month mortality 22%). The mean mRs at 90 days for the entire group was 3.19, among survivors 2.31 and among survivors treated within <120 minutes 1.17. Favourable functional outcome (mRs ≤2) was achieved in 48% of patients. Five patients (22%) had full (mRs=0) or nearly full (mRs=1) neurologic recovery. Seven patients were able to be discharged from neurology ICU directly home after a short (<7 days) hospital stay. Two patients had symptomatic intracranial haemorrhage.

Conclusions: Acute stroke treatment by d-CBT jointly by neurologists, cardiologists and radiologists provided promising results especially in patients reaching the cathlab within <2 hours from stroke onset.

*Corresponding author: Cardiocenter, Charles University, Ruska 87, 100 00 Prague 10, Czech Republic.
E-mail: petr.widimsky@fnkv.cz

Introduction

Direct mechanical reperfusion using catheter-based thrombectomy without thrombolysis (d-CBT) was first used in 2001¹ and there is, as yet, no randomised trial completed to date comparing mechanical reperfusion (without thrombolysis) versus intravenous thrombolysis. Thus, the latest official guidelines² do not yet recognise direct mechanical intervention as the accepted routine therapy for acute stroke.

While in-hospital mortality of acute myocardial infarction has been successfully decreased to a current level of 5-8%, mortality on account of acute stroke has remained almost unchanged. Thrombolysis has not been associated with reductions in mortality due to acute ischaemic stroke. After having fully developed ST elevation myocardial infarction (STEMI) networks in their regions, many cardiologists worldwide are increasingly interested in acute stroke treatment. However, the interventional treatment of acute stroke (unlike acute myocardial infarction) requires effective cooperation among several medical specialities. The leading neurologists, neurosurgeons and neuroradiologists recognise the possibilities of effective regional STEMI networks (enabling 24/7 service for acute interventions) and are opening their minds to future cooperation with cardiologists to improve patient access to this modern therapy.

The current evidence for a non-facilitated (without thrombolysis) primary mechanical revascularisation in acute ischaemic stroke is limited – there are no randomised trials comparing mechanical reperfusion alone versus pharmacologic reperfusion alone. All published trials are spoiled by combined use of both approaches, despite the fact that no randomised study has demonstrated the benefit of such a combination over simple intravenous thrombolysis. Even the published registries of CBT include a mixture of patients treated with facilitated intervention and with direct mechanical intervention. A multidisciplinary approach using the existing “fast track” for acute myocardial infarction patients might be beneficial if it leads to shortening of unacceptably long time delays between the first medical contact and catheter intervention. We consider it absurd that in acute myocardial infarction the recommended time for door-to-sheath (needle) is 30 minutes, while in acute stroke (with a much shorter time window for reperfusion treatment due to the faster progression of irreversible brain damage) it is 60 or even 90 minutes. Therefore we tested a multidisciplinary (neurology+radiology+cardiology) approach.

Editorial, see page 778

The aim of this pilot study was to assess the feasibility of d-CBT performed within a STEMI network in a multidisciplinary setting (close cooperation among cardiologists, neurologists and radiologists) in a single centre with no previously existing programme of acute stroke interventions.

Patients and methods

Patients were eligible if initial computed tomography (CT) demonstrated cerebral artery occlusion within <6 hours from onset of typical symptoms of an at least moderate (NIHSS ≥ 8) acute stroke, and if invasive angiography could be initiated after CT without

delay. Exclusion criteria were: previously known moderate-severe neurologic symptoms, known coagulation disorders, known severe hypoglycaemia, intracranial bleeding (including in the history) and CT evidence of developed large ischaemia. The two co-primary endpoints of the study were 1) angiographic recanalisation rate and 2) functional neurologic outcome (mRs) at three months. Secondary endpoints were Δ NIHSS (admission–discharge), overall mortality at 30 and 90 days and symptomatic intracranial bleeding (defined as Δ NIHSS ≥ 4). The 90-day outcomes were assessed by board certified neurologists who were (as per study design) not blinded to the treatment.

During the initial study period of 16 months (10/2012 to 1/2014) only 23 patients (out of 540 stroke patients admitted to this hospital during the same period) fulfilled the entry criteria (**Table 1**). The two main reasons for non-inclusion to this pilot study were smaller stroke size (NIHSS <8) and late (>6 hours) presentation. The mean age was 64.8 years (range 32-84), 48% were females, and all patients had an anterior stroke. The mean admission NIHSS was 17 (range 8-24). Two patients suffered acute stroke while hospitalised for other illnesses in our hospital and 21 were brought to our hospital by the emergency medical system (EMS) ambulance. The EMS informed the neurologist on duty during the transport, brought the patient to the CT room and the neurologist usually met the patient on the way to the CT room.

The primary strategy was to perform direct (primary) mechanical reperfusion (without lytics). Nevertheless, five patients received thrombolysis prior to mechanical intervention, and the remaining 18 patients received periprocedural heparin (mean dose 2,978 units, range 30-60 units/kg). The study protocol (specifically including abandoning of thrombolytics) was approved by the local ethical committee. The ethical committee recommended that, whenever written informed consent could not be signed by the patient (due to

Table 1. Patients' baseline characteristics.

Parameter	Value
Mean age (range)	64.8 (32-84)
Females	48%
Diabetes mellitus	35%
Hypertension	52%
Atherosclerosis in other locations (coronary, peripheral)	26%
Atrial fibrillation or flutter (any form, any time in the patient's history)	39%
Interatrial communication (atrial septal defect or patent foramen ovale)	17%
Prior cerebrovascular events	9%
Symptom onset during the night (between 22:00-06:00)	17%
Patients with sheath insertion within <2 hours from symptom onset	48%
Patients with CT - sheath time <30 minutes	43%

his/her actual mental status in the acute phase of stroke), it should be signed either by a close relative (if present) or by the indicating neurologist (who decided to perform the procedure).

INTERVENTIONS AND LOGISTICS

All patients were included based on the decision of a neurologist, who was present during the entry CT examination (Figure 1). After CT, patients were transferred to the catheterisation laboratory of a tertiary cardiac centre and intervention was performed jointly by an interventional radiologist (B.K.) and an interventional cardiologist (P.W.) via femoral access. Due to the low number of suitable patients (mean 1.5 patients per month) we decided not to involve more interventional specialists in acute stroke interventions in order to build and keep sufficient practical experience in those who performed the procedures. This strategy caused intervention unavailability in only one single case during the 16-month period, and five interventions were performed solely by the interventional radiologist (when P.W. was not available). The stent retrievers used were Trevo® (n=15) (Concentric Medical, Fremont, CA, USA), Solitaire® (n=10) (ev3, Plymouth, MN, USA), and Penumbra (n=3) (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA). In 18 patients a single stent retriever was used, and in five patients two stent retrievers were used. In four patients simultaneous carotid intervention was performed with the use of the Wallstent® (Boston Scientific, Natick, MA, USA).

Patients were admitted by a neurologist via CT and cathlab to a cardiology intensive care unit (ICU) and were transferred to a neurology ICU 12-24 hours after the intervention.

The cardiology ICU was used for the initial hours after intervention for logistical reasons (initial set-up phase of an acute stroke interventional programme, neurology ICU in another building within the hospital).

GENERAL ANAESTHESIA

The default strategy was to perform the intervention without anaesthesia/intubation. Intubation was requested by the interventional radiologist in six patients (26%) due to persisting severe unrest. In these cases, an anaesthesiologist or an intensivist was called during the intervention from the cardiology ICU or from the anaesthesiology ICU to perform the intubation.

Results

ANGIOGRAPHIC FINDINGS

Medial cerebral artery (MCA) alone was occluded in 13 patients, internal carotid artery (ICA)+MCA in four patients, ICA+MCA+anterior cerebral artery (ACA) in three, MCA+ACA in two and ICA alone in one patient. The 0.010" or 0.014" guidewire crossed the occlusion in 22/23 patients (96%). Mechanical recanalisation was successful in 19/23 patients (83%) after a mean of three thrombus retrieval attempts.

TIME DELAYS

The mean time delays (Table 2) were: symptom onset – CT 81 min, CT – arterial sheath insertion 47 min, sheath – reperfusion 46 min. Patients with symptom onset – cathlab time <2 hours had favourable outcome (mRs 0-2) in 55% versus 40% among those with time delay >2 hours.

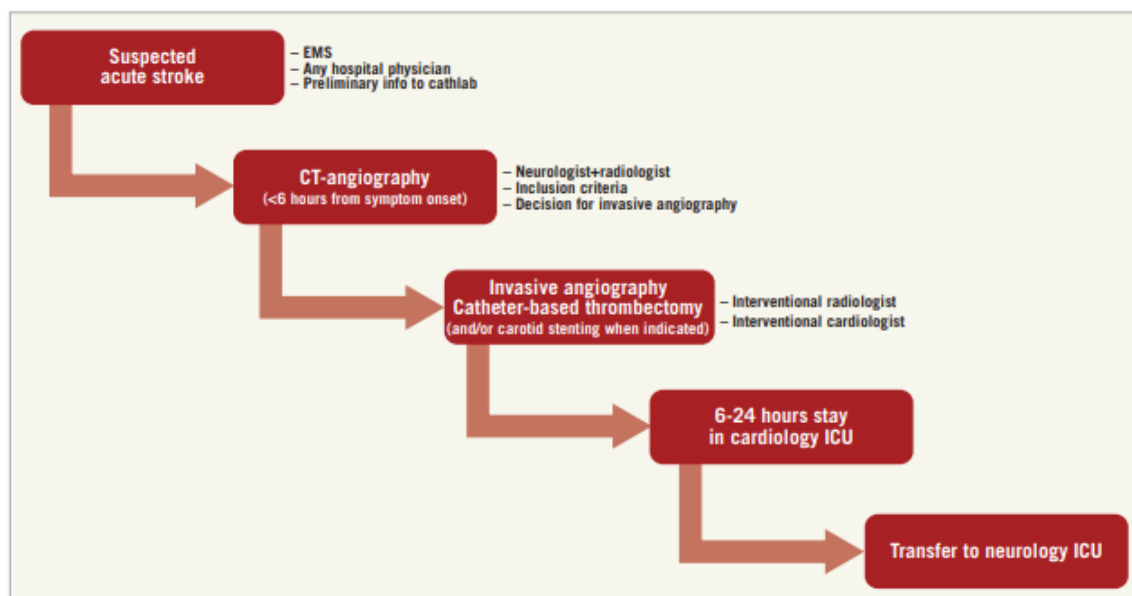


Figure 1. The logistics: sequence of actions in each patient with involved physicians' specialisations. CT: computed tomography; EMS: emergency medical service; ICU: intensive care unit

Table 2. The time delays and functional outcomes.

Interval	Mean (min)	Range (min)
Symptom onset - CT	81	39-337
CT - sheath	47	18-134
Sheath - reperfusion	46	17-75
Total ischaemic time (symptom onset - reperfusion)	211	111-437
Functional outcomes	Symptom - cathlab time <120 min	Symptom - cathlab time >120 min
Death or severe disability (mRs >2) at 90 days	45%	60%
Mean mRs at 90 days (all patients)	2.82	3.60
Mean mRs at 90 days (survivors only)	1.17	2.80

CLINICAL OUTCOMES

Three patients (13%) died within 30 days, and two others within 90 days (overall three-month mortality 22%). The mean mRs at 90 days for the entire group was 3.19, and among survivors it was 2.31 (Figure 2). Favourable functional outcome (mRs ≤2) was achieved in 48% of patients. Of note, five patients (22%) had full (mRs=0) or nearly full (mRs=1) neurologic recovery. Seven patients were discharged from neurology ICU directly home after a short (<7 days) hospital stay, while 13 patients were transferred to rehabilitation units for further treatment. Two patients had symptomatic intracranial haemorrhage (NIHSS increase ≥4): one of them received thrombolysis. One patient had a smaller intracranial haemorrhage.

OUTCOMES OF PATIENTS WITH INTERVENTION PERFORMED UNDER GENERAL ANAESTHESIA

The mean age of these six patients was 65 years (median 72). The mean admission NIHSS was 18.5 (range 14-24). Four of the six intubated patients died during the hospital stay, one remained severely limited (mRs=4) and one (32-year-old female with NIHSS 14 and with patent foramen ovale) fully recovered within 24 hours (mRs=0).

Discussion

POTENTIAL PRACTICAL IMPLICATIONS OF THIS STUDY

There are two key elements of this study which make it different from the previously published non-randomised trials: (a) default

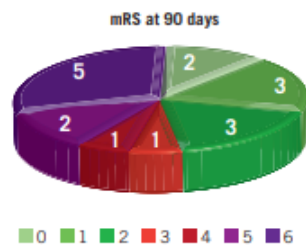


Figure 2. Functional outcomes as assessed by the modified Rankin scale (mRs) at 90 days. Green colour: good functional outcomes (mRs 0, 1, 2); red/violet colour: poor functional outcomes (mRs 3, 4, 5, 6).

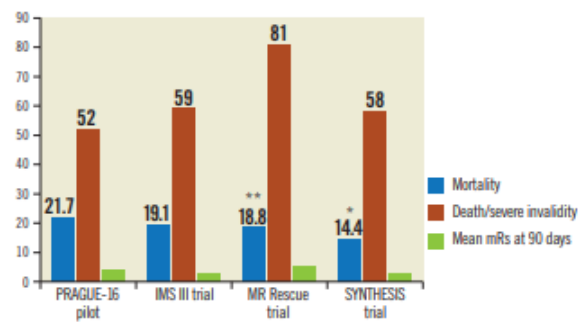
strategy for d-CBT, i.e., not to use thrombolytics, and (b) involvement of the cardiology catheterisation laboratory and the cardiology team jointly with an experienced neuroradiologist in order to minimise the time delays. In practical terms: 1) the cardiology nurse (who is present in the cathlab for acute myocardial infarction patients on the basis of 24/7 service) immediately after a phone alert initiates the cathlab equipment and prepares the materials for the procedure. Thus, the patient arrives from CT to a prepared cathlab, and 2) the interventional cardiologist may arrive before the radiologist and can start the procedure with the radiologist joining him a few minutes later.

TIME DELAYS

The time delays achieved in this study compare favourably with delays reported in most published studies. However, these delays could be considered unacceptable, leading one to postulate that an acceptable aim for the future is to achieve a mean CT – sheath time of around 30 minutes. Our group has considered modifying radically the patient flow to mirror the flow in acute myocardial infarction, i.e., to accept patients with an early (<2 hours from onset) and typical (hemiparesis/hemiplegia) acute stroke presentation directly to the cathlab. Such an approach might shorten the delays to reperfusion by at least 30 minutes. However, after discussions, the group elected to maintain the current patient flow via CT first. Future cathlabs equipped with combined CT/flat panel angiography could facilitate a reconsideration of the patient flow for acute stroke patients. The critical importance of time was recently reviewed by Sun et al³.

COMPARISON WITH RECENT LARGE RANDOMISED TRIALS

The results of this pilot study compare favourably with the endovascular arms of three recently published major randomised trials (IMS III, MR Rescue, SYNTHESIS)⁴⁻⁶, and in particular (Figure 3): similar 90-day mortality (19-22%, lower mortality in the SYNTHESIS trial was related to “softer” inclusion criteria



*SYNTHESIS included patients with small strokes (NIHSS ≥2)
 **MR Rescue included patients with NIHSS ≥6

Figure 3. Comparison of results of this pilot study with the endovascular treatment arms of the three largest randomised trials¹⁰⁻¹².

allowing NIHSS ≥ 2), similar three-month functional outcomes (good outcome with mRs ≤ 2 in 41-48%, the mean 90-day mRs ranging between 2.9 and 3.9). The Interventional Management of Stroke (IMS III) trial⁴ has suspended enrolment due to futility. A major limitation of the IMS III trial was that patients were selected on clinical grounds and only 47% had a CT angiogram (CTA). In a preplanned analysis of the patients with a documented arterial occlusion by CTA there was a significant benefit in favour of facilitated intervention ($p=0.01$). These trial data on combined pharmacoinvasive therapy demonstrate that there is no benefit from facilitated intervention (iv thrombolysis followed by ia thrombolysis±catheter intervention) over iv thrombolysis alone in acute stroke.

MODERN STENT RETRIEVERS AND DIRECT CATHETER-BASED THROMBECTOMY

Evidence from large randomised trials with d-CBT is still lacking in acute ischaemic stroke. In the last three to five years several new clot retrieval devices (stent retrievers) have been introduced and received the CE mark for use in European patients. These devices (e.g., Solitaire or Trevo) could be considered to be a hybrid between a self-expanding stent and a soft "spider-web-like" basket for clot removal, and the risk of complications with these latest-generation stent retrievers is much smaller, while their success rates are higher. The published trials on the use of stent retrievers⁷⁻¹¹ have demonstrated their feasibility and high recanalisation rates, but have no relevant implication to the question of whether reperfusion should be performed by mechanical means alone, pharmacological means alone or by a combined approach. The Penumbra pivotal stroke trial⁷ included 125 patients mostly pretreated by thrombolysis. The Solitaire With the Intention For Thrombectomy (SWIFT) trial⁸ testing the Solitaire stent retriever showed its superiority over an older predecessor, but also included a mixture of patients treated with and without thrombolysis. The TREVO 2 trial⁹ was similar to SWIFT and tested the Trevo stent retriever. In a single-centre study¹⁰ with the Solitaire stent retriever 75% of patients received thrombolysis before/during the intervention. A recent large multicentre retrospective review¹¹ included 237 patients with acute anterior circulation occlusion, in whom endovascular treatment was initiated >8 hours (mean 15 hours) from the time last seen well. Successful revascularisation was achieved in 74%. Parenchymal haematoma occurred in 9%. The 90-day mortality rate was 21.5%, and there was an unfavourable outcome (mRs 3-6) in 55%.

The most recent meta-analysis¹² of CBT registries identified 16 eligible published studies. Successful recanalisation was achieved in 59.1% (Merci), 86.6% (Penumbra) and 92.9% (stent retrievers). Functional independence (mRs ≤ 2) was achieved in 31.5% (Merci), 36.6% (Penumbra) and 46.9% (stent retrievers). The three-month mortality rate was 37.8% in the Merci studies, 20.7% in the Penumbra studies, and 12.3% in stent retriever studies. This study demonstrated improved outcomes after CBT when performed with the latest generation of stent retrievers. A major limitation of this

and any other meta-analysis or comparison between stroke trials is the heterogeneity of the stroke patients enrolled and the criteria for patient selection. This heterogeneity stems from the multitude of causes of ischaemic stroke (e.g., atherosclerotic occlusion, cardioembolism, spontaneous dissection, etc.) as well as the variable sizes and locations of thrombi and occlusions. In addition, the status of collaterals, the severity of the ischaemic penumbra, and the size of the ischaemic core pretreatment all have an effect on prognosis and outcomes.

THE USE OF GENERAL ANAESTHESIA

Interventional techniques and periprocedural management are highly variable. Patients undergoing catheter-based interventions for acute ischaemic stroke receive either general anaesthesia (GA) or conscious sedation. GA may delay time to treatment, whereas conscious sedation may result in patient movement and compromise the safety of the procedure. Analysis of 980 patients who underwent intervention for acute anterior circulation stroke at 12 stroke centres between 2005 and 2009 found an overall recanalisation rate of 68% and symptomatic haemorrhage rate of 9.2%. GA was used in 44% of patients with no differences in intracranial haemorrhage rates when compared with the conscious sedation group. The use of GA was associated with poorer neurologic outcome at 90 days (odds ratio=2.33; 95% CI: 1.63-3.44; $p<0.0001$) and higher mortality (odds ratio=1.68; 95% CI: 1.23-2.30; $p<0.0001$) compared with conscious sedation. For example, it is becoming increasingly more likely that the use of general anaesthesia has a significant deleterious effect on outcomes and an increased mortality^{13,14}.

INTERNAL CAROTID OCCLUSIONS

A recent study¹⁵ demonstrated that even stroke caused by the acute occlusion of the internal carotid artery (with only 8-17% recanalisation rate and 55% mortality rate when treated by thrombolysis) can be effectively treated by CBT: successful revascularisation of the extracranial internal carotid artery with acute stent implantation was achieved in 95% of patients. Intracranial recanalisation was achieved in 61% of patients who had simultaneous intracranial artery occlusion. The mortality rate was 13.6% at 90 days and there was a favourable outcome (mRs ≤ 2) in 41%.

Study limitations

This study has several important limitations. It is a small single-centre study. Although our centre has extensive experience in the routine treatment of all acute myocardial infarction patients with primary PCI, our centre has no prior experience in interventional treatment of acute stroke. The interventional radiologist involved (B.K.) had some experience in acute stroke interventions from his previous hospital. The absence of a randomised design and thus the absence of a control group is an obvious limitation. The study was designed with the expectation of 50-100 acute stroke interventions per year. The inclusion was lower and impacted on staff training. This issue is commonly faced in most other acute stroke

centres in Europe – an inclusion of 10-50 acute stroke interventions per year is not unusual. The discussion as to why only a small proportion of acute stroke patients is suitable for CBT is beyond the scope of this paper, but two main reasons should be mentioned in brief: (a) most stroke patients arrive at the hospital late (when reperfusion would be rather deleterious), and (b) only about 30-40% of acute ischaemic stroke patients have a major cerebral artery (e.g., medial cerebral artery, basilar artery or internal carotid artery) occlusion demonstrated on the CT. Another limitation of our study is that we did not systematically measure final infarct volumes, which may be an interesting surrogate endpoint for similar small studies and which may have an important impact on patient outcomes¹⁶.

Future improvements

Different reperfusion methods in acute stroke compared to their use in acute myocardial infarction were described recently in a comprehensive review written jointly by interventional cardiologists and interventional neurologists¹⁷. We believe that d-CBT might be the best currently available treatment for acute ischaemic stroke, but only if a “military-like” organisation and “ultra-fast” patient flow through the system of medical care can be achieved. There are several options for shortening the delays: 1) the cathlab and the interventional specialist (radiologist, cardiologist or any other specialist with sufficient experience with acute vascular interventions in life-threatening situations) should be alerted as soon as the diagnosis of acute stroke is suspected (before CT scan!) even if this results in a few unnecessary alerts (no intervention indicated after CT scan) and a futile journey to the cathlab; 2) CT scanner and flat panel angiograph may be combined in one setting (ideally in the cathlab) to allow direct patient admission from the EMS ambulance to cathlab as is routinely done in acute myocardial infarction; and 3) the use of existing STEMI services may shorten the time delays (staff are in the hospital, cathlab can be prepared in a few minutes, cardiology centres have several cathlabs, thus at any time one can be free and ready immediately, etc.). It is likely that d-CBT (without thrombolysis) will be a preferred option in future for those patients with acute ischaemic stroke in whom the intervention can be started almost immediately (e.g., within <30 minutes) after CT scan, while the facilitated approach (intravenous thrombolysis directly at the CT room followed by CBT) may be good for situations with longer delays between CT and cathlab (e.g., transferred patients).

Thus, despite the limited experience (learning curve), the results of acute stroke treatment by direct catheter-based thrombectomy jointly by neurologists+cardiologists+radiologists are comparable to outcomes of patients randomised to endovascular therapy in the largest randomised trials. The latest generation of stent retrievers is able to recanalise 80-90% of occluded intracranial arteries – far more as compared to thrombolysis. However, it is not yet known whether this translates to better clinical outcomes. Sufficient data on outcomes after d-CBT

(without thrombolysis) are still missing and trials comparing iv thrombolysis versus d-CBT are needed.

Impact on daily practice

Direct catheter-based thrombectomy is a promising reperfusion therapy for acute ischaemic stroke if it can be initiated within less than 45 minutes from CT scan. Collaboration of cardiologists, neurologists and radiologists offers the opportunity to shorten the time delays and thus to improve patient outcomes. If cardiology cathlab staff are present 24/7 on-site and are alerted even before computed tomography is done, the intervention can begin very soon after CT. Patients treated by this approach within <3 hours had excellent outcomes. The modern stent retrievers are very effective in achieving high recanalisation rates. Randomised trials are needed to show whether such fast-track direct catheter-based thrombectomy is more effective than intravenous thrombolysis.

Acknowledgements

This study is supported by the Charles University projects P35, P34 and 260045/SVV/2014.

Conflict of interest statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Bellon RJ, Putman CM, Budzik RF, Pergolizzi RS, Reinking GF, Norbash AM. Rheolytic thrombectomy of the occluded internal carotid artery in the setting of acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:526-30.
2. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870-947.
3. Sun CH, Bhatt DL, Nogueira RG, Gupta R. Endovascular therapy for stroke: getting to the “heart” of the matter. *Circulation.* 2014;129:1152-60.
4. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:893-903.

5. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:914-23.
6. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:904-13.
7. 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;40:2761-8.
8. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO; SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;380:1241-9.
9. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS; TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet.* 2012;380:1231-40.
10. Dorn F, Stehle S, Lockau H, Zimmer C, Liebig T. Endovascular treatment of acute intracerebral artery occlusions with the solitaire stent: single-centre experience with 108 recanalization procedures. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:70-7.
11. Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, Rymer M, Rai A, Zaidat OO, Abou-Chebl A, Baxter B, Levy EI, Barreto A, Nogueira RG. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke.* 2011;42:2206-11.
12. Almekhlafi MA, Menon BK, Freiheit EA, Demchuk AM, Goyal M. A meta-analysis of observational intra-arterial stroke therapy studies using the Merci device, Penumbra system, and retrievable stents. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:140-5.
13. Abou-Chebl A, Lin R, Hussain MS, Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, Yoo AJ, Hsu DP, Rymer MM, Tayal AH, Zaidat OO, Natarajan SK, Nogueira RG, Nanda A, Tian M, Hao Q, Kalia JS, Nguyen TN, Chen M, Gupta R. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular therapy for acute anterior circulation stroke: preliminary results from a retrospective, multicenter study. *Stroke.* 2010;41:1175-9.
14. Abou-Chebl A, Zaidat OO, Castonguay AC, Gupta R, Sun CH, Martin CO, Holloway WE, Mueller-Kronast N, English JD, Linfante I, Dabus G, Malisch TW, Marden FA, Bozorgchami H, Xavier A, Rai AT, Froehler MT, Badruddin A, Nguyen TN, Taqi M, Abraham MG, Janardhan V, Shaltoni H, Novakovic R, Yoo AJ, Chen PR, Britz GW, Kaushal R, Nanda A, Issa MA, Nogueira RG. North American SOLITAIRE Stent-Retriever Acute Stroke Registry: choice of anesthesia and outcomes. *Stroke.* 2014;45:1396-401.
15. Papanagiotou P, Roth C, Walter S, Behnke S, Grunwald IQ, Viera J, Politi M, Körner H, Kostopoulos P, Haass A, Fassbender K, Reith W. Carotid artery stenting in acute stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2363-9.
16. Rangaraju S, Owada K, Noorian AR, Nogueira RG, Nahab F, Glenn BA, Belagaje SR, Anderson AM, Frankel MR, Gupta R. Comparison of final infarct volumes in patients who received endovascular therapy or intravenous thrombolysis for acute intracranial large-vessel occlusions. *JAMA Neurol.* 2013;70:831-6.
17. Widimsky P, Coram R, Abou-Chebl A. Reperfusion therapy of acute ischaemic stroke and acute myocardial infarction: similarities and differences. *Eur Heart J.* 2014;35:147-55.

Příloha 7. Direct catheter-based thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. Outcomes of Consecutive Patients Treated in Interventional Cardiology Centers in Close Cooperation With Neurologists

Letters

Direct Catheter-Based Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke

Outcomes of Consecutive Patients Treated in Interventional Cardiology Centers in Close Cooperation With Neurologists



We sought to evaluate the outcomes of acute stroke patients, who did not undergo thrombolysis, and who were treated by direct catheter-based thrombectomy (CBT) in 3 interventional cardiology centers without pre-existing onsite programs for neurovascular interventions. Neurologists routinely selected patients for intervention. Their selection was on the basis of clinical presentation and computed tomography (CT) imaging. The decision not to use thrombolysis was on the basis of the presence of a contraindication or on a predicted short CT-to-sheath insertion time.

We analyzed the data of 84 consecutive patients with acute ischemic stroke (National Institutes of Health Stroke Score [NIHSS] ≥ 6) who were treated in these 3 centers with mechanical thrombectomy without bridging or intra-arterial use of fibrinolytics between January 2012 and November 2014. The local ethical committees of the participating institutions approved the study.

Good neurological outcome was defined as a modified Rankin scale (mRS) ≤ 2 after 3 months. Symptomatic intracranial hemorrhage was defined as intracranial bleeding on CT or magnetic resonance (MR) imaging with neurological deterioration of ≥ 4 NIHSS grades within 7 days. Time points were defined as follows: stroke onset as the time the patient was last seen well; CT (MR) as time of initiation of CT (MR) imaging; arterial puncture as time of sheath insertion; and recanalization as time of first-documented Thrombolysis In Cerebral Infarction [TICI] $\geq 2a$ flow in the respective artery. Baseline clinical characteristics of the patients are listed in [Table 1](#).

The middle cerebral artery (MCA) was occluded alone in 46 patients; a combined internal carotid artery (ICA) lesion and MCA occlusion was found in 27 patients. The ICA was occluded alone in 9 patients, the vertebral artery was occluded in 1 patient, and the

basilar artery was occluded in 1 patient. We used the following stent retriever types: Solitaire (Covidien ev3) 41 times; Trevo (Stryker Neurovascular) 27 times; Catch (Balt Extrusion) 6 times; Penumbra (Penumbra) 4 times; BONnet (Phenox) 3 times; Eric (Terumo) 2 times; and pREset (Phenox) 2 times. Simultaneous carotid stenting was performed in 12 patients: Xact stent (Abbott Vascular) 8 times, Wallstent (Boston Scientific) 3 times, Adapt stent (Boston Scientific) 1 time. The median time intervals are shown in [Table 1](#).

Angiographic success, which was defined as TICI $\geq 2a$ flow at the end of the procedure, was achieved in 74% of patients. Immediate neurological improvement occurred in 25 patients (30%), and 6 reached complete neurological recovery (mRS = 0). Twenty-four patients (29%) were discharged directly home (no institutional rehabilitation). Good neurological outcome was achieved in 42% (35 of 84) of patients. The strongest predictor of good outcome was the time from stroke onset to an arterial puncture of < 180 min; patients treated within 3 h from stroke onset had a good outcome in 54%, whereas patients treated after 3 h had a good outcome in only 31% ($p = 0.031$).

Recently, 3 randomized trials (1-3) demonstrated the benefits of timely mechanical intervention in acute stroke. Future guidelines certainly will reflect these data.

The main observations of this analysis are: 1) acute stroke interventions performed by interventional cardiologists may achieve results comparable to those of neurointerventional centers (e.g., compared with data in the MR CLEAN (Multicenter Randomized CLinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands) investigation (1); and 2) direct CBT performed without thrombolytics quickly after CT imaging may be a viable alternative to bridging thrombolysis (facilitated CBT) (1,2). Cardiology centers are able to achieve short CT to catheter laboratory times, due to their experience with primary angioplasty services for acute myocardial infarction. The first 5 cases of acute stroke treatment by interventional cardiologists were published in 2008 (4).

It is not certain whether available neuroradiology services will be able to meet the expanding needs of the population (facing the fact, that CBT becomes

TABLE 1 Baseline Characteristics, Time Delays, and Outcomes	
Baseline clinical characteristics	
Female	37 (44)
Anterior stroke	82 (97)
Age, yrs	64.8 ± 13.8
Diabetes mellitus	25 (30)
History of hypertension	63 (75)
Clinical evidence of atherosclerosis	37 (44)
Atrial fibrillation (any type, any time)	34 (40)
History of stroke or TIA	9 (11)
Admission NIHSS	18.0 ± 4.1 (median 18, range 6-27)
Time delays: median values, min (IQR: 25-75)	
Stroke onset to CT	90 (55-145)
CT to sheath insertion	64 (24-89)
Sheath insertion to recanalization	53 (41-70)
Stroke onset to sheath insertion	165 (95-260)
Stroke onset to recanalization	236 (202-342)
Procedural data	
Intubation/general anesthesia use	24 (29)
Heparin dose, units	3,570 ± 3,800 (median 2500)
Angiographic and clinical outcomes	
Recanalization rate (TICI 2a/2b/3 flow)	62 (74)
Good neurological outcome at 90 days (mRS ≤2)	35 (42)
90-day mRS among early presenters (stroke onset to sheath insertion time <3 h)	3.15 ± 2.20 (median 2)*
90-day mRS among late presenters (stroke onset to sheath insertion time >3 h)	3.81 ± 2.11 (median 4)*
90-day mortality	27 (32)
Symptomatic intracranial hemorrhage at 7 days (%)	12 (14)
Values are n (%) or mean ± SD, unless otherwise noted. *p = 0.160. CT = computed tomography; IQR = interquartile range; mRS = modified Rankin scale; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score; TIA = transient ischemic attack; TICI = Thrombolysis In Cerebral Infarction.	

class IA indication). In contrast, interventional cardiology services for acute myocardial infarction are available on a 24/7 basis in almost all European and North American countries, and are becoming more available on other continents. Thus, in places where neuroradiology services are not available, the involvement of interventional cardiologists may be a reasonable option.

Direct mechanical thrombectomy performed by a cardiologist may be considered a treatment option for acute stroke in centers where no neurointerventional services exist. Cardiology centers are able to achieve short CT to catheter laboratory times due to their experience in primary angioplasty for acute myocardial infarction. Outcomes are comparable to endovascular interventions performed in neuroradiology centers.

*Petr Widimsky, MD, DrSc
Talip Asil, MD
Mark Abelson, MD
Boris Koznar, MD, PhD

Abdurrahman Tasal, MD
Johan Roos, MD
Peter Vasko, MD
Tomas Peisker, MD, PhD
Cigdem Deniz, MD
Jana Vavrova, MD
Hatice Aylin Yamac, MD
Ivana Stetkarova, MD, PhD
Ahmet Bacaksiz, MD
Nuray Kahraman Ay, MD
Saffet Tuzgen, MD
Marek Maly, PhD
Omer Goktekin, MD, PhD

*Cardiocenter Kralovske Vinohrady
Third Faculty of Medicine
Charles University
Srobarova 50
100 34 Prague 10
Czech Republic
E-mail: petr.widimsky@fnkv.cz
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.076>

Please note: The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

REFERENCES

- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al., for the MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al., for the ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-30.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al., for the EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.
- Abelson M, Roos J, Rymer M. Mechanical thrombo-embolectomy in acute ischaemic stroke: a local experience. *Cardiovasc J Afr* 2008;19:204-7.

Feasibility and safety of direct catheter-based thrombectomy in the treatment of acute ischaemic stroke. Cooperation among cardiologists, neurologists and radiologists. Prospective registry PRAGUE-16



Petr Widimsky*, MD, DrSc; Boris Koznar, MD, PhD; Tomas Peisker, MD, PhD; Peter Vasko, MD, PhD; Filip Rohac, MD; Jana Vavrova, MD; Josef Kroupa, MD; Ivana Stetkarova, MD, PhD

Charles University, Third Faculty of Medicine, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic

This paper also includes supplementary data published online at: http://www.pcronline.com/eurointervention/116th_issue/16

KEYWORDS

- aspiration device
- carotid
- stroke
- supra-aortic disease

Abstract

Aims: The aim of this study was to evaluate the role of direct catheter-based thrombectomy (d-CBT, without thrombolysis) and the feasibility and safety of d-CBT performed in an interventional cardiology centre.

Methods and results: This single-centre, prospective observational registry based on the pre-specified protocol included three months of follow-up. The decision to perform acute stroke intervention was made by a neurologist based on the clinical and imaging findings. Inclusion criteria were moderate-to-severe acute ischaemic stroke (NIHSS ≥ 6), <6 hours from symptom onset, no large ischaemia on the admission CT scan and CT evidence for an occluded large artery. The primary outcome was functional neurologic recovery (mRS 0-2) at three months. Key secondary outcomes were the angiographic recanalisation rate and symptomatic intracranial bleeding. A total of 115 consecutive patients (mean age 66 years) were enrolled during a period of four years: 84 patients underwent d-CBT and 31 patients bridging thrombolysis with immediate catheter intervention (TL-CBT). The annual number of procedures increased from 13 (initial 12 months) to 41 (last 12 months). Angiographic success (TICI flow 2b-3) was 69% after d-CBT and 81% after TL-CBT. It was higher in isolated occlusions of the middle cerebral artery (MCA, 74% and 100%) or of the proximal internal carotid artery (ICA, 80% and 100%), while it was lower in combined ICA+MCA occlusions (63% and 70%) and in basilar or vertebral occlusions (57% and 50%). Neurologic recovery (mRS ≤ 2 after 90 days) was achieved in 40% of patients. It was higher (43%) in anterior circulation strokes than in posterior circulation strokes (25%). Direct CBT led to neurologic recovery in 36%, while in TL-CBT this was 52%. Best clinical outcomes (51% and 71% neurologic recovery rates) were achieved among patients with isolated MCA occlusion. Any symptomatic intracranial bleeding was present in 3.6% (d-CBT) and 6.5% (TL-CBT). Vessel perforation or major dissection occurred in 5.2% overall, and distal embolisation to other territory in 3.5% of patients.

Conclusions: Direct catheter-based thrombectomy may be considered in patients with contraindications for thrombolysis or in patients with very short CT-groin puncture times. A randomised trial is needed to evaluate better the role of direct catheter-based thrombectomy. Acute stroke interventions performed in close cooperation among cardiologists, neurologists and radiologists are feasible and safe.

*Corresponding author: Charles University, Third Faculty of Medicine, University Hospital Kralovske Vinohrady, Srobarova 50, 10034 Prague, Czech Republic. E-mail: petr.widimsky@fnkv.cz

Abbreviations

CT	computed tomography
d-CBT	direct catheter-based thrombectomy (without thrombolysis)
ICA	internal carotid artery
MCA	middle cerebral artery
mRS	modified Rankin scale
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
TICI	Thrombolysis In Cerebral Infarction
TL-CBT	bridging thrombolysis with immediate catheter intervention

Introduction

Direct (or primary, i.e., without thrombolysis) percutaneous coronary intervention (PCI) became an established nationwide treatment of acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) in 2002 in the Czech Republic^{1,2} and in subsequent years also worldwide³⁻⁷. This significantly improved the outcomes of patients with STEMI.

Direct catheter-based thrombectomy (d-CBT) in acute ischaemic stroke is still in its infancy. Endovascular interventions for acute stroke developed rapidly after the introduction of the newer technology, i.e., stent retrievers⁸. Since the introduction of stent retrievers, five large randomised trials have collected clear evidence that endovascular interventions used on top of intravenous (bridging) thrombolysis significantly improve outcomes of patients with acute ischaemic stroke⁹⁻¹³. Thus, new guidelines for acute ischaemic stroke recommend bridging thrombolysis followed immediately by CBT as a class IA indication for patients with moderate-to-severe ischaemic stroke, who fulfil imaging and clinical criteria. Nevertheless, it remains unclear whether bridging thrombolysis adds to the benefit of CBT alone or vice versa. No randomised data exist to compare direct CBT with CBT performed after bridging thrombolysis.

An even greater question is whether (due to the limited availability of experienced neuroradiologists) acute stroke interventions could be performed at experienced interventional cardiology centres. Such a strategy may facilitate the availability of this modern treatment to a broad population, but it is not known at what price – whether the results of such cardiology centres could be comparable with experienced neuroradiology centres or whether such an approach may cause higher complication rates and lower success rates.

The aim of this study was to search for answers to both these questions: the role of direct CBT and the feasibility and safety of CBT performed in an experienced high-volume interventional cardiology centre.

Methods

SETTING

Our large tertiary university hospital had no neurointerventional programme until 2012. In 2010, the decision was taken to build such a programme with the close cooperation of cardiologists, neurologists and radiologists – the true interdisciplinary approach. Preparations included staff changes (new chair of neurology,

interventional neuroradiologist joining full-time interventional cardiology staff), preparation of local protocols, one-month visit of the three key staff members to the high-volume comprehensive stroke centre in Buffalo (USA). Furthermore, because new approaches have been used (neurointerventions at an interventional cardiology department, direct CBT without thrombolysis), the study protocol was discussed and approved by the local ethics committee as with any other research protocol. The way interdisciplinary cooperation was organised and the route of patients through the hospital are demonstrated in **Figure 1**.

STUDY DESIGN

This is a single-centre, prospective observational registry based on the pre-specified protocol and including a minimal follow-up of three months. This paper summarises the data after the first four years. The decision to perform acute stroke intervention was made by a board-certified neurologist in all patients based on the clinical and imaging findings.

Inclusion criteria were: moderate to severe acute ischaemic stroke (NIHSS ≥ 6), time interval <6 hours from symptom onset, no or only small ischaemia visible on the admission CT scan, CT evidence for an occluded major artery (either CT-angio or dense artery sign on CT scan) and expected ability to start intervention within <60 minutes from CT. Exclusion criteria were: previously known neurologic symptoms (mRS 2-5), known coagulation disorders, known severe hypoglycaemia, intracranial bleeding, CT evidence of large ischaemia.

The primary endpoint was functional neurologic outcome (mRS) at three months (assessed by board-certified neurologists). Secondary outcomes were: angiographic recanalisation rate, change of the National Institutes of Health Stroke Scale score (Δ NIHSS) from admission to discharge, symptomatic intracranial bleeding (defined as Δ NIHSS ≥ 4 within 48 hours after intervention).

Endovascular interventions were performed via the femoral approach in all patients. The carotid artery was engaged first with a diagnostic catheter, and digital subtraction angiography of the diseased side was performed. Once intracranial occlusion or critical flow-limiting stenosis had been confirmed, the carotid artery (in anterior strokes) was cannulated with a balloon guide catheter. A 0.010" guidewire (or 0.014" in some patients) was used together with a microcatheter to cross the occlusive thrombus. Then the guidewire was replaced by a stent retriever which was deployed across the thrombus, left in place for three to five minutes and withdrawn while the carotid artery was temporarily occluded by the balloon guide, and 50 cc syringe aspiration was carried out simultaneously with clot retrieval. If necessary, the procedure was repeated. In patients with proximal (extracranial) internal carotid occlusion (or flow-limiting stenosis), carotid stenting was performed (**Figure 1**). In five patients, large bore aspiration catheters were used: in two before, in one after and in two without stent retrievers. Most interventions were performed by two operators out of the three involved in this study – one interventional neuroradiologist (B. Koznar), one interventional angiologist (F. Rohac) and one interventional

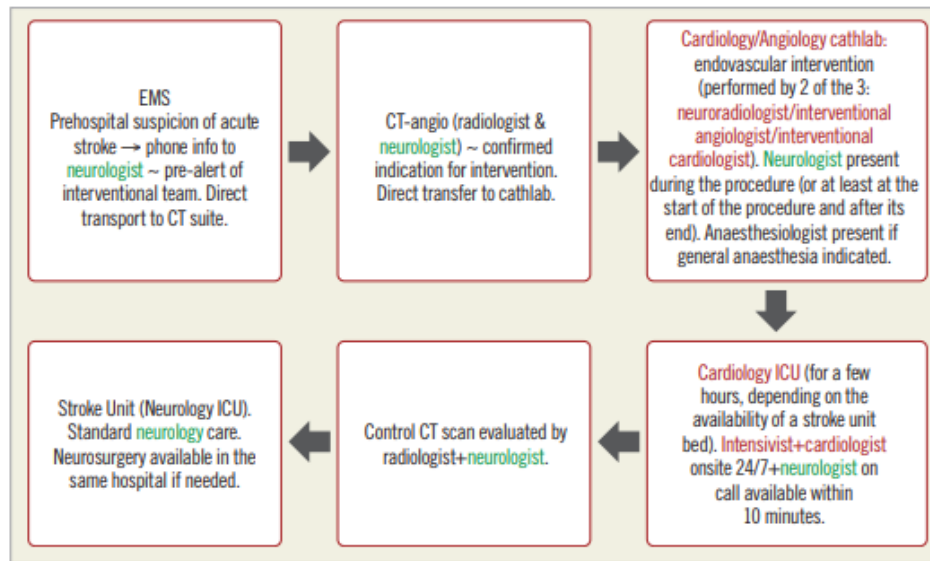


Figure 1. Patient flow through the hospital demonstrating interdisciplinary cooperation. The neurologist (in green) is responsible for all steps from indication through to post-interventional patient evaluation to rehabilitation. The Cardiology Department and staff (in red) serve only to perform the intervention and to take care of the patient for the few hours after the intervention – but even at this stage the neurologist is evaluating the patient.

cardiologist (P. Widimsky), all three being members of the cardiology staff. This mode of operation was selected in order to facilitate the staff experience facing the limited procedure volume per year – especially during the first two years.

ANTITHROMBOTIC TREATMENT

The use of bridging thrombolysis (tPA i.v. in guideline-recommended dosage) was left to the discretion of the attending neurologist. As the study protocol recommended direct CBT, thrombolysis was usually used in situations when the immediate start of the endovascular intervention was less certain (e.g., during nights or weekends, when the interventionalist had to travel from home to the hospital). Heparin was only rarely used in thrombolysed patients and, if used, the dose was just 20-25 U/kg. In d-CBT patients, a low dose of heparin (25-40 U/kg) was used routinely during the procedure. All patients received aspirin the next day after the procedure unless a bleeding complication was detected on CT. Clopidogrel was added on top of aspirin only in patients with acute phase carotid stenting.

NEUROLOGIC FOLLOW-UP

All patients were followed by a neurologist prior to, during and after the procedure. They were also invited for neurologic and cardiologic control after three months.

Patient baseline characteristics are shown in **Table 1**. A total of 115 patients were enrolled during a period of four years (October 2012 to September 2016). The number of procedures slowly increased during these four years: only 13 patients were enrolled during the first 12 months, 27 patients during the second year,

Table 1. Patient baseline characteristics and time delays.

	Direct CBT	Bridging thrombolysis+CBT
N	84	31
Mean age (years)	67.3 (range 32-84)	62.6 (range 37-85)
Females (%)	48%	39%
Atrial fibrillation history	38%	29%
Prior stroke or TIA	18%	6%
Diabetes mellitus	29%	3%
Hypertension	77%	68%
Smoking	29%	45%
Chronic kidney disease	20%	13%
NIHSS on admission (mean±SD)	17.4±6.0	15.7±7.2
Median	18	15
Intubation/artif. ventilation	19%	26%
Anterior circulation stroke (n, %)	77 (91.7%)	25 (80.6%)
Posterior circulation stroke (n, %)	7 (8.3%)	6 (19.4%)
Symptom onset-CT time (median)	Mean 107±93 min. Median 78	Mean 77±26 min. Median 75
CT-groin puncture time (median)	Mean 55±54 min. Median 41	Mean 117±81 min. Median 103
Symptom onset-recanalisation time (median)	Mean 214±97 min. Median 205	Mean 257±87 min. Median 230

34 patients during the third year and 41 patients during the last 12 months. This increase mainly reflects the increased experience of the local neurologists, who became familiar with the indication to this procedure and increasingly trusted its results. Unfortunately, the referrals from the broader (secondary/tertiary) catchment area still remain very rare.

STATISTICS

Due to the above-mentioned biased decision to use bridging thrombolysis, we did not statistically compare direct CBT data versus bridging thrombolysis. Only the raw data are presented with basic descriptive statistics.

Results

TIME DELAYS

We carefully measured the time delays and these are listed in **Table 1**.

Angiographic outcomes are shown in **Table 2**. Isolated occlusion of the middle cerebral artery (MCA, segment M1 or rarely M2) was found in less than half of the patients (44%). Internal carotid artery occlusion or flow-limiting stenosis (extra- or intra-cranial segment) with or without simultaneous MCA occlusion was found in a similar proportion (44%) (**Figure 2**). The basilar artery was occluded in 10% and dominant vertebral artery in 1%. The overall angiographic success rate defined as TICI 2b/3 flow was 72% with differences between the occlusion sites (**Table 2**). While proximal ICA lesions were mostly atherosclerotic (only one patient had spontaneous carotid dissection without visible atherosclerosis), distal ICA and MCA lesions were embolic in all but one patient.

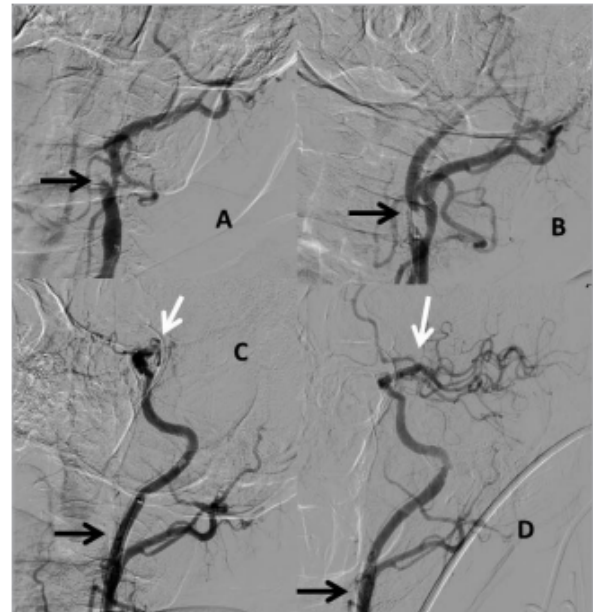


Figure 2. Severe (NIHSS=20) anterior circulation stroke caused by the tandem lesion: proximal occlusion of extracranial internal carotid artery (ICA) and distal “T” occlusion of intracranial ICA bifurcation. A) Angiography prior to the intervention showing a proximal ICA occlusion (black arrow). B) TIMI 1 flow in the ICA after guidewire passage, proximal critical lesion clearly visualised (black arrow). C) Proximal ICA after stenting (black arrow) and visualisation of intracranial “T” occlusion (white arrow). D) Final angiography showing a widely patent stented proximal ICA (black arrow) and normal flow through the ICA terminus to the intracranial branches (white arrow) after thrombus removal with a stent retriever.

Table 2. Angiographic outcomes.

	Direct CBT	Bridging thrombolysis +CBT
N	84	31
Periprocedural heparin dose (units, mean±SD)	2,783±1,265	1,583±1,177
Tandem (proximal ICA+MCA) or T-type (terminal ICA bifurcation) occlusion (%)	36%	33%
Isolated MCA occlusion	50%	29%
Isolated proximal ICA occlusion	6%	19%
Basilar or vertebral artery occlusion	8%	19%
Angiographic success overall (TICI 2b-3 flow, %)	69%	81%
Angiographic success for isolated MCA occlusion	74%	100%
Angiographic success for tandem or T-occlusion of ICA	63%	70%
Angiographic success for isolated proximal ICA lesions	80%	100%
Angiographic success for basilar/vertebral occlusions	57%	50%

CLINICAL OUTCOMES

Overall neurologic recovery (mRS ≤2 after 90 days) was achieved in 41% of patients. It was much higher (59%) in anterior circulation strokes with isolated occlusion of the middle cerebral artery (MCA) than in posterior (basilar/vertebral artery occlusions) strokes (25%). Clinical outcomes per treatment (direct CBT and bridging thrombolysis) are presented in **Table 3**. As explained above, these two groups are inherently different, thus no statistical comparisons can be made, but the data show some surprising trends: NIHSS improvement was faster in the direct CBT group but overall three-month outcomes are similar as was the risk of symptomatic intracranial bleeding (defined rigorously as any intracranial bleeding on imaging with NIHSS impairment of 4 or more).

COMPLICATIONS

The full list of complications is shown in **Table 4**. The most frequent complication (intraparenchymal bleeding) was most likely not directly caused by catheter manipulations (no visible vessel rupture or contrast extravasation during the procedure), but rather by the fact that the artery was opened relatively late – and bleeding was reperfusion damage¹⁰.

Table 3. Clinical outcomes in patients treated by direct CBT and in group treated by bridging thrombolysis followed by immediate intervention.

	All patients	Direct CBT	Bridging thrombolysis + CBT
N	115	84	31
mRS 0-2 after 90 days (all strokes)	41/103 (40%)	28/78 (36%)	13/25 (52%)
Anterior strokes	39/90 (43%)	28/70 (40%)	11/20 (55%)
MCA occlusions only	24/44 (55%)	19/37 (51%)	5/7 (71%)
Any symptomatic intracranial haemorrhage (NIHSS increase ≥ 4 , all strokes)	5/115 (4%)	3/84 (3.6%)	2/31 (6.5%)
7-day mortality (all strokes)	14/115 (12.2%)	9/84 (10.7%)	5/31 (16.1%)
90-day mortality (all strokes)	36/103 (35%)	30/78 (38%)	6/25 (24%)
Anterior strokes	29/97 (30%)	25/77 (32%)	4/20 (20%)
MCA occlusions only	13/44 (30%)	12/37 (32%)	1/7 (14%)

Table 4. Periprocedural complications.

	Direct CBT	Bridging thrombolysis + CBT
N	84	31
Vessel perforation or dissection	3 (3.6%)	3 (9.7%)
Symptomatic stent thrombosis	1 (1.2%)	0
Carotico-cavernous fistula	1 (1.2%)	0
Embolism to other territory	2 (2.4%)	2 (6.5%)
Small embolism to the same territory	11 (13.1%)	4 (12.9%)

Discussion

COMPARISON OF OUTCOMES WITH RANDOMISED TRIALS

As our aim was to achieve a high standard in our performance, we compared our results with results of the expert neurointerventional centres from large randomised trials⁹⁻¹⁵. These seven trials enrolled 864 patients into the interventional arm (bridging thrombolysis in the majority of these patients) and 881 patients into the best medical (including thrombolysis whenever possible) therapy arm. Neurologic recovery (mRS 0-2 after three months) was achieved in 48% of patients treated by intervention versus 30% of patients treated by best medical therapy including thrombolysis. Our results (43% mRS 0-2 at 90 days among all anterior circulation strokes) did not achieve those of expert neurointerventional centres, but are clearly better than best medical therapy results in those trials. Also, angiographic outcomes (TICI 2b/3 flow 63-100% for various subgroups of anterior circulation strokes and 50-57% for posterior circulation strokes) can be compared with data published by expert neurointerventional centres. Thus, based on these results, the

involvement of a cardiology department in acute stroke interventions may be beneficial for patients in places where expert neurointerventional radiology or endovascular neurosurgery is not available.

COMPLICATION RATES

Symptomatic intracranial haemorrhage was in the expected range (4%). Three-month mortality (30% for anterior circulation strokes) was numerically higher when compared with data from published randomised trials. This may be explained by the manner of patient selection (our approach was similar, e.g., to the MR CLEAN trial, while the EXTENT IA trial was more selective in terms of patient inclusion), by different baseline characteristics and very likely also by suboptimal rehabilitation after the acute phase in some patients transferred from the acute hospital to long-term facilities. Periprocedural complication rates (Table 4, Table 5) did not differ from the published data.

Table 5. Outcomes and complication rates – comparison with intervention arms of MR-CLEAN and REVASCAT (trials with similar inclusion criteria - except for posterior stroke exclusion).

	PRAGUE-16	MR-CLEAN	REVASCAT
Stroke location	Any	Anterior	Anterior
Imaging selection	CT(-A)	CT(-A)	ASPECTS 7-10
Mean age, years	66	66	66
Mean admission NIHSS	17	17	17 (median)
7-day mortality	12%	12%	10%
3-month mortality	35%	19%	18%
mRS ≤ 2 at 3 months	40%	33%	44%
Any SICH	4%	8%	10%
Periprocedural complications (all)	10%	9%	14%
New ischaemia in other territory	3%	6%	5%
Vessel dissection or perforation	5%	3%	9%

SICH: symptomatic intracranial haemorrhage (for definition see Methods section).

PERIPROCEDURAL HEPARIN USE

There are no data on periprocedural use of heparin in patients treated by direct intervention (without lytics). However, outside the interventional setting (with conservative treatment of ischaemic stroke), heparin is not indicated as it may increase the risk of haemorrhagic transformation. Thus, we empirically decided to use a very low dose of heparin in patients who did not receive bridging thrombolysis and no heparin in those with thrombolysis. Some neuro-operators do not even use any heparin during acute stroke interventions. The best strategy (heparin yes or no, heparin dose) is not known.

DIRECT CATHETER-BASED THROMBECTOMY VERSUS THROMBECTOMY AFTER BRIDGING THROMBOLYSIS

When the protocol for the PRAGUE-16 study was prepared and submitted to the local ethics committee (2012), we expected that

direct CBT would be able to achieve superior outcomes to bridging thrombolysis followed by immediate CBT. The reality was different, and results in patients who received bridging thrombolysis were numerically better than in patients treated by direct CBT. As mentioned above, the baseline characteristics of these two groups are so different that it is not possible to draw any realistic conclusions: (1) bridging thrombolysis was used in situations when an immediate start of the intervention was not feasible (e.g., during the night) and thus the in-hospital time delay in the lytic group is double compared to the direct group, and (2) the lytic group was five years younger. The two groups are not comparable (inherently different), and any statistical comparison (even after adjustment) will be misleading, even more so since patient numbers are only moderate. Randomised trials are needed to compare direct mechanical thrombectomy versus bridging thrombolysis followed by thrombectomy. Nevertheless, almost all neurointerventional centres nowadays treat suitable patients with a contraindication for thrombolysis with mechanical thrombectomy although one study testing this question was prematurely terminated¹⁶.

REPERFUSION DAMAGE

While in acute MI the reperfusion damage is largely a theoretical consideration (because almost all AMI patients do benefit clinically from mechanical reperfusion), in acute ischaemic stroke the clinically apparent reperfusion damage is a real danger, with intraparenchymal bleeding seen in up to 10% of patients. This must be taken into consideration when deciding about an indication for intervention in acute ischaemic stroke.

ABSENCE OF ANGIOGRAPHICALLY VISIBLE INTRACRANIAL ATHEROSCLEROSIS

Another interesting difference when compared to acute coronary occlusion is the fact that intracranial occlusion of a large artery is almost always caused by an embolus and after thrombectomy the arteries do not show angiographic signs of atherosclerosis. Atherosclerotic lesions with *in situ* thrombosis are present typically only in patients with extracranial occlusions (proximal segment of the internal carotid artery or of the vertebral artery).

TRAINING OF INTERVENTIONALISTS

The 24/7 availability of endovascular interventions as routine treatment for emergent large vessel occlusion stroke varies across European countries: while in a few countries approximately 70-100 acute stroke interventions per million per year are carried out, in others this number is as low as five per million per year. The estimated need with current indications is 250-300 per million per year (authors' own estimate based on unpublished stroke registry data from the Czech Republic). Thus, it is unclear how to organise the service in order to offer this effective treatment to the majority of European citizens. One possible way might be to train experienced interventional cardiologists. There are a few places where cardiologists already carry out this service^{17,18}. Our centre started

this programme by inviting one experienced interventional radiologist (B. Koznar) to join the high-volume interventional cardiology team. One interventional angiologist and one interventional cardiologist joined him in performing acute stroke interventions and thus are learning continuously. This may be an ideal scenario, but may be difficult to organise in other places. The only possible solution to this situation is a positive, open multidisciplinary cooperation at national or regional level based on the training requirements of multiple societies¹⁹.

Study limitations

The main limitation is the lack of randomised comparison. As this study is a prospective registry and patient allocation to d-CBT or TL-CBT groups was carried out by the attending neurologist based on the immediate availability of the intervention, the two groups cannot be compared directly by standard statistics. However, this study reflects a real-life scenario as no stroke patients undergoing intervention were excluded.

Conclusions

Direct catheter-based thrombectomy may be considered in patients with contraindications for TL or in patients with very short CT-groin puncture times, but bridging thrombolysis remains an important part of the treatment strategy. A randomised trial is needed to evaluate better the role of direct catheter-based thrombectomy. Acute stroke interventions performed in close cooperation among cardiologists, neurologists and radiologists have been proved to be feasible and safe.

Impact on daily practice

Catheter-based thrombectomy can be performed safely with good results within a cardiology department when smooth cooperation with local neurologists and radiologists is established and no specialised neuroradiology interventional service is available. Direct mechanical thrombectomy may be a reasonable alternative for patients with contraindications to thrombolysis or with very short CT-groin puncture times.

Funding

Univerzita Karlova v Praze, project nr. P35.

Conflict of interest statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

The references can be found in the online version of the paper.

The supplementary data are published online at:
http://www.pcronline.com/eurointervention/116th_issue/16



Supplementary data

References

1. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, Branny M, St'ásek J, Formánek P; 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24:94-104.
2. Widimský P, Janoušek S, Vojáček J. Czech Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction (Q-waves / ST elevations / bundle branch block). *Cor Vasa*. 2002;44:K123-K143.
3. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.
4. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W; Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
5. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:671-719.
6. Widimský P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinecva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31:943-57.
7. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, Wijns W, Clemmensen P, Agladze V, Antoniadis L, Alhabib KF, De Boer MJ, Claeys MJ, Deleanu D, Dudek D, Erglis A, Gilard M, Goktekin O, Guagliumi G, Gudnason T, Hansen KW, Huber K, James S, Janota T, Jennings S, Kajander O, Kanakakis J, Karamfiloff KK, Kedev S, Kornowski R, Ludman PF, Merkely B, Milicic D, Najafav R, Nicolini FA, Noč M, Ostojic M, Pereira H, Radovanovic D, Sabaté M, Sobhy M, Sokolov M, Studencan M, Terzic I, Wahler S, Widimský P; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014;35:1957-70.
8. Almekhlafi MA, Menon BK, Freiheit EA, Demchuk AM, Goyal M. A meta-analysis of observational intra-arterial stroke therapy studies using the Merci device, Penumbra system, and retrievable stents. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:140-5.
9. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11-20.
10. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019-30.
11. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-18.
12. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Menil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators.

Long-term outcomes of thrombectomy for acute ischaemic stroke by occluded artery and stroke aetiology: a PRAGUE-16 substudy

Jana Vavrova¹, MD; Boris Koznar¹, MD, PhD; Tomas Peisker², MD, PhD; Peter Vasko², MD, PhD; Filip Rohac¹, MD; Jakub Sulzenko¹, MD, PhD; Josef Kroupa¹, MD, PhD; Ivana Stetkarova², MD, PhD; Luca Mengozzi¹, MD; Marek Petras³, PhD; Petr Widimsky^{1*}, MD, DrSc

1. Department of Cardiology, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic; 2. Department of Neurology, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic; 3. Department of Epidemiology, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic

KEYWORDS

- ischaemic stroke
- miscellaneous
- stent retrievers
- thrombectomy

Abstract

Background: Thrombectomy is an effective treatment for acute ischaemic stroke (AIS).

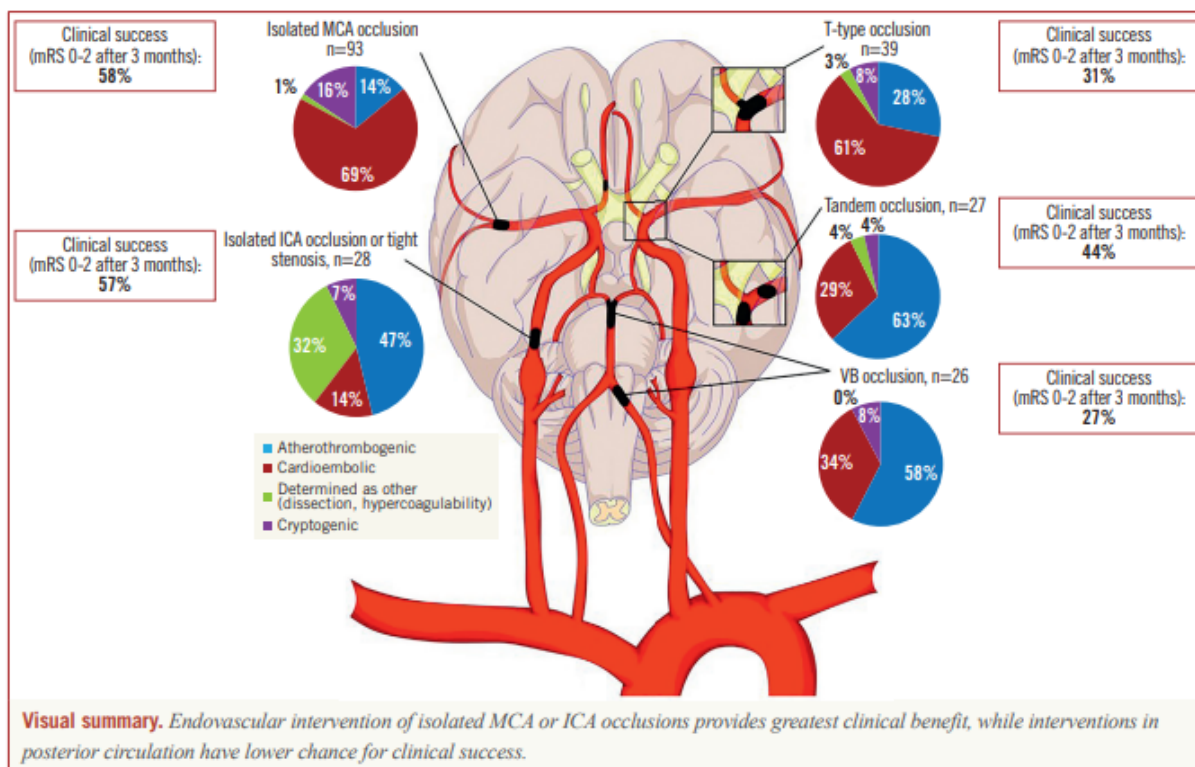
Aims: The aim of this study was to compare clinical outcomes with intracranial artery occlusion site among AIS patients treated in the setting of a cardiology cath lab.

Methods: This was a single-centre, prospective registry of 214 consecutive patients with AIS enrolled between 2012 and 2018. All thrombectomy procedures were performed in a cardiology cath lab with stent retrievers or aspiration systems. The functional outcome was assessed by the modified Rankin Scale (mRS) after three months.

Results: Ninety-three patients (44%) had middle cerebral artery (MCA) occlusion, 28 patients (13%) had proximal internal carotid artery (ICA) occlusion, 27 patients (13%) had tandem (ICA+MCA) occlusion, 39 patients (18%) had terminal ICA (T-type) occlusion, and 26 patients (12%) had vertebrobasilar (VB) stroke. Favourable clinical outcome (mRS ≤ 2) was reached in 58% of MCA occlusions and in 56% of isolated ICA occlusions, but in only 31% of T-type occlusions and in 27% of VB stroke. Poor clinical outcome in T-type occlusions and VB strokes was influenced by the lower recanalisation success (mTICI 2b-3 flow) rates: 56% (T-type) and 50% (VB) compared to 82% in MCA occlusions, 89% in isolated ICA occlusions and 96% in tandem occlusions.

Conclusions: Catheter-based thrombectomy achieved significantly better clinical results in patients with isolated MCA occlusion, isolated ICA occlusions or tight stenosis and tandem occlusions compared to patients with T-type occlusion and posterior strokes.

*Corresponding author: Cardiocenter, Charles University – Third Faculty of Medicine, and University Hospital Kralovske Vinohrady, Ruska 87, 100 00 Prague 10, Czech Republic. E-mail: petr.widimsky@lf3.cuni.cz



Abbreviations

AIS	acute ischaemic stroke
BA	basilar artery
CBT	catheter-based thrombectomy
ICA	internal carotid artery
MCA	middle cerebral artery
mRS	modified Rankin Scale
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
pts	patients
VB	vertebrobasilar

Introduction

According to estimates by the World Health Organization, stroke is the second leading cause of preventable death worldwide and the leading cause of serious, long-term disability¹. It is also the second most common cause of dementia, the most frequent cause of epilepsy in the elderly, and a frequent cause of depression^{2,3}. The majority of strokes (87%) are classified as ischaemic, the rest (13%) as haemorrhagic⁴.

Death or severe disability occurs in patients with emergent large vessel occlusion. Approximately one third of all ischaemic strokes are caused by middle cerebral artery (MCA) occlusion. Vertebrobasilar (VB) strokes represent about 5-6% of all ischaemic strokes, but prognosis may be fatal⁵. A prompt and complete restoration of blood flow in the affected artery is the key factor for a favourable neurological outcome – “time is brain”. Until recently, intravenous tissue plasminogen activator (t-PA) was the only proven treatment for

large vessel occlusion. However, the landscape of ischaemic stroke treatment has changed with the publication of five randomised multicentre controlled clinical trials in 2015. According to these trials, catheter-based mechanical thrombectomy (CBT) was proven to be an effective treatment for proximal occlusions of the major intracranial arteries in acute stroke patients, and became a class IA indication⁶⁻¹⁰. Approximately 30% of ischaemic strokes are caused by large vessel occlusion and should be considered for intervention¹¹.

The aim of this study was to compare clinical outcomes of patients treated by CBT for acute ischaemic stroke based on intracranial artery occlusion site and stroke aetiology.

Methods

STUDY PATIENTS

This was a single-centre, prospective, observational registry of consecutive patients (pts) treated by CBT for an acute ischaemic stroke. A total of 214 consecutive pts (mean age 67.4±12.2, range 21-92 years, male 53.7%) were enrolled between October 2012 and June 2018. The study was based on the pre-specified protocol approved by the ethics committee and was designed in collaboration among cardiologists, neurologists and radiologists¹². All participants (or their legal representatives) provided written informed consent. On admission, all patients were examined by a neurologist, including basic laboratory screening. Afterwards, a computed tomography (CT) scan with angiography was performed to confirm large vessel occlusion and to rule out intracranial haemorrhage. On the basis of a comprehensive examination and

compliance with inclusion criteria, an endovascular intervention was indicated. Intravenous thrombolytic pretreatment was administered by a neurologist based on CT scan and coagulation results. Inclusion criteria were: moderate to severe acute ischaemic stroke (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] score ≥ 6), time interval < 6 hours from symptom onset (except for basilar artery occlusion, where the therapeutic window was not strictly limited and the treatment strategy was assessed individually) or CT scan < 2 hours from time of “wake-up stroke” diagnosis, no or only small ischaemia visible on the admission CT scan, CT evidence for an occluded major artery (either CT angio or dense artery sign on CT scan), expected ability to start intervention within < 60 minutes from CT and age ≥ 18 years. Exclusion criteria were previously known neurologic symptoms (modified Rankin Scale [mRS] score 2-5), known severe hypoglycaemia, unmeasurable international normalised ratio (INR), intracranial bleeding and CT evidence of large ischaemia.

INTERVENTIONS

All interventions were performed in the cardiology cath lab either by a board-certified interventional radiologist or by a cardiologist with a licence for interventional angiology (Czech Medical Chamber – licence no. F021), mostly under local anaesthesia. The decision concerning the revascularisation strategy was made by the interventionist. In patients with proximal internal carotid artery (ICA) occlusion or tight stenosis, the default strategy was carotid stenting in the acute phase; we did not perform deferred stenting in this study. The dose of heparin administered was at the operator’s discretion and depended on the patient’s physical constitution, type of procedure and preprocedural INR value. In patients with an effective INR value or in those who had been demonstrably taking any of the new oral anticoagulants, the heparin dose was either reduced or not administered at all.

FOLLOW-UP

The success of recanalisation was assessed immediately post procedure by follow-up angiography. Patients were subsequently monitored in the intensive care unit in either the Department of Cardiology or the Department of Neurology. Most cases in our study group had a control CT scan on day 1 to evaluate infarction size and possible haemorrhage. Details have been described previously¹². During the remaining hospitalisation, at least 24-hour electrocardiography monitoring, sonography of the carotid arteries and transthoracic/transoesophageal echocardiography were performed in all patients to exclude other possible sources of embolisation. In indicated cases, prolonged ECG monitoring (48 hours, 7 days, 30 days) was carried out during three-month follow-up. The aetiology of strokes was determined based on the TOAST classification¹³.

ANTITHROMBOTIC REGIMEN

After the acute phase the antithrombotic regimen was individualised based on stroke aetiology and stroke severity. In atherothrombotic strokes (e.g., ICA lesions), antiplatelet treatment was initiated, while in cardioembolic or cryptogenic strokes anticoagulation

treatment was initiated if no contraindication was present. The onset of these antithrombotic treatments varied between day 2 and day 14 after stroke onset, based on the extent of final ischaemia and presence/absence of haemorrhagic transformation.

STUDY ENDPOINTS

The primary endpoint was a functional neurologic outcome in three months assessed by board-certified neurologists. The secondary endpoints were angiographic recanalisation success rate, change of the NIHSS (Δ NIHSS) score from admission to discharge and symptomatic intracranial bleeding. The degree of dependence after a stroke was measured using the mRS after three months of follow-up. Two patients (foreign tourists) were lost during three-month follow-up. The study registry included patients’ demographic and epidemiological data – age, sex, body mass index (BMI), prior stroke/transient ischaemic attack (TIA), known coronary and peripheral arterial disease, arterial hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, chronic kidney injury, current smoking (defined as ≥ 1 month prior to admission), atrial fibrillation (AF; known or *de novo* identified either during the hospitalisation or during three-month follow-up) and chronic antithrombotic therapy; periprocedural data – time intervals (symptoms onset – door time – CT scan – needle time [if] – groin puncture time – recanalisation time [if]), change of NIHSS score from admission to discharge and angiographic findings (type of occluded artery, preprocedural and post-procedural modified Thrombolysis In Cerebral Infarction [mTICI] flow).

STATISTICAL ANALYSIS

Age, BMI and scores as continuous variables were described by a mean including standard deviation. All other variables were dichotomous, expressed as number and proportion. The normal distribution of continuous variables enabled their comparison among occlusion sites using one-way ANOVA with Tukey’s multiple comparisons test. The difference in NIHSS score at admission and discharge was assessed by paired t-test. Furthermore, dichotomous variables among occlusion sites were statistically evaluated using the χ^2 test. All tests were two-tailed, and the level of significance was set at 0.05. Statistical analyses were performed using Prism 8 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) and Stata version 16 software (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

BASELINE CHARACTERISTICS

A total of 214 patients were enrolled in the study. Mean age of this cohort was 67.4 ± 12.2 years, with VB stroke (71.9 ± 8.8) patients being significantly older than others. The prevalence of active smoking, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia, renal insufficiency, prior stroke/TIA and known coronary and peripheral artery disease did not differ significantly among the occlusion sites. Intravenous thrombolytic pretreatment was administered in 88 pts (41.1%). General anaesthesia was used in a total of 32 pts, significantly more often in T-type and VB strokes ($p=0.031$). Details are presented in **Table 1**.

Table 1. Detailed baseline characteristics and stroke aetiology per occlusion site.

	Total n=214	Isolated MCA occlusion, n=93	Isolated ICA occlusion, n=28	Tandem occlusion, n=27	T-type occlusion, n=39	VB occlusion n=26	p-value
Male	115 (53.7%)	49 (52.7%)	15 (53.6%)	19 (70.4%)	16 (41%)	15 (57.7%)	NS
Age, years	67.4±12.2	68.7±12.5	62.9±11.1	65.1±12.8	66.5±12.6	71.9±8.8	0.047
Smokers	69 (32.2%)	28 (30.1%)	10 (35.7%)	10 (37%)	11 (28.2%)	9 (34.6%)	NS
BMI (kg/m ²)	29.7±22.5	27.6±5.6	26.5±3.9	29.9±5.9	28.4±8.1	28.3±4.2	NS
Hypertension	150 (70.1%)	63 (67.7%)	20 (71.4%)	19 (70.4%)	26 (66.7%)	22 (84.6%)	NS
Diabetes mellitus	53 (24.8%)	18 (19.4%)	11 (39.3%)	8 (29.6%)	8 (20.5%)	8 (30.8%)	NS
Dyslipidaemia	72 (33.6%)	29 (31.2%)	10 (35.7%)	9 (33.3%)	12 (30.8%)	12 (46.2%)	NS
Chronic kidney disease	50 (23.4%)	22 (23.7%)	7 (25%)	5 (18.5%)	10 (25.6%)	6 (23.1%)	NS
Prior stroke or TIA	39 (18.2%)	20 (21.5%)	6 (21.4%)	2 (7.4%)	8 (20.5%)	3 (11.5%)	NS
Known coronary and peripheral arterial disease	59 (27.6%)	25 (26.9%)	8 (28.6%)	9 (33.3%)	9 (23.1%)	8 (30.8%)	NS
Atrial fibrillation – known, de novo	98 (45.8%)	55 (59.1%)	6 (21.4%)	8 (29.6%)	20 (51.3%)	9 (34.6%)	<0.001
Chronic antithrombotic therapy	101 (47.2%)	51 (54.8%)	10 (35.7%)	11 (40.7%)	18 (46.2%)	10 (38.5%)	NS
NIHSS score at admission	15.6±6.5	15.2±5.4	12.3±6.5	16.0±5.3	16.5±4.6	18.6±12.1	0.023
IV pretreatment	88 (41.1%)	38 (40.9%)	11 (39.3%)	13 (48.1%)	12 (30.8%)	13 (50%)	NS
General anaesthesia	32 (15%)	8 (8.6%)	4 (14.3%)	2 (7.4%)	10 (25.6%)	8 (30.8%)	0.031
Stroke aetiology							
Atherothrombogenic	69 (32.2%)	13 (14%)	13 (46.4%)	17 (63%)	11 (28.2%)	15 (57.7%)	<0.001
Cardioembolic	109 (50.9%)	64 (68.8%)	4 (14.3%)	8 (29.6%)	24 (61.5%)	9 (34.6%)	<0.001
Determined as other	13 (6.1%)	1 (1.1%)	9 (32.1%)	1 (3.7%)	1 (2.6%)	0 (0%)	<0.001
Cryptogenic	23 (10.7%)	15 (16.1%)	2 (7.1%)	1 (3.7%)	3 (7.7%)	2 (7.7%)	NS

BMI: body mass index; ICA: internal carotid artery; IV: intravenous; MCA: middle cerebral artery; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; TIA: transient ischaemic attack; VB: vertebrobasilar artery

OCCLUDED ARTERIES

The distribution of intracranial artery occlusion sites was non-uniform. Ninety-three pts (43.5%) had MCA occlusion, 28 pts (13.1%) had isolated ICA occlusion/tight stenosis, 27 pts (12.6%) had tandem occlusion (ICA+MCA), 39 pts (18.2%) had terminal internal carotid artery (T-type) occlusion, 26 pts (12.1%) had VB stroke, and one patient had an isolated anterior cerebral artery (ACA) occlusion.

STROKE AETIOLOGY

The AIS aetiology was assumed to be cardioembolic in 50.9%, atherothrombogenic in 32.2%, cryptogenic in 10.7% and determined as other in 6.1% of pts. Isolated MCA occlusion and T-type strokes were significantly more frequently caused by cardioembolism (68.8% and 61.5%), which was also reflected by more frequent occurrence of AF in these patients (59.1% and 51.3%). VB strokes, tandem occlusion and isolated ICA occlusion/tight stenosis strokes were mostly atherothrombogenic (57.7%, 63.0% and 46.4%). Details are presented in **Figure 1**.

ANGIOGRAPHIC OUTCOMES

The overall recanalisation success rate (mTICI 2b-3 flow) was 76.2%. The proportion of successful recanalisation was

significantly higher in MCA (81.7%), ICA (89.3%) and tandem (96.3%) occlusions compared to T-type (56.4%) and VB (50%) occlusions ($p<0.001$). A total of 13 patients (6.1%) suffered from symptomatic intracranial bleeding (defined as Δ NIHSS ≥ 4 within 48 hours after intervention) with uniform distribution among all occlusion sites. Detailed primary and secondary endpoints are shown in **Table 2**. Examples of thrombectomy procedures per anatomic stroke type are shown in **Figure 2-Figure 4**. The only patient with isolated ACA occlusion was a 50-year-old man, smoker. His NIHSS score decreased from 12 (at admission) to 0 (at discharge). The recanalisation was successful with final mTICI 3 and the patient reached full neurological recovery (mRS 0) in three-month follow-up. The stroke aetiology was assumed to be due to known hypercoagulability.

CLINICAL OUTCOMES

The primary study endpoint was three-month clinical outcome with a favourable clinical outcome defined as mRS ≤ 2 , which was reached in 47.6% (101 of 212 pts). Patients' clinical outcomes varied significantly among occlusion sites. A favourable clinical outcome was achieved significantly more often in MCA occlusions (56.7%) and isolated ICA occlusions or tight stenosis (55.6%) compared to others ($p=0.010$). In addition, patients

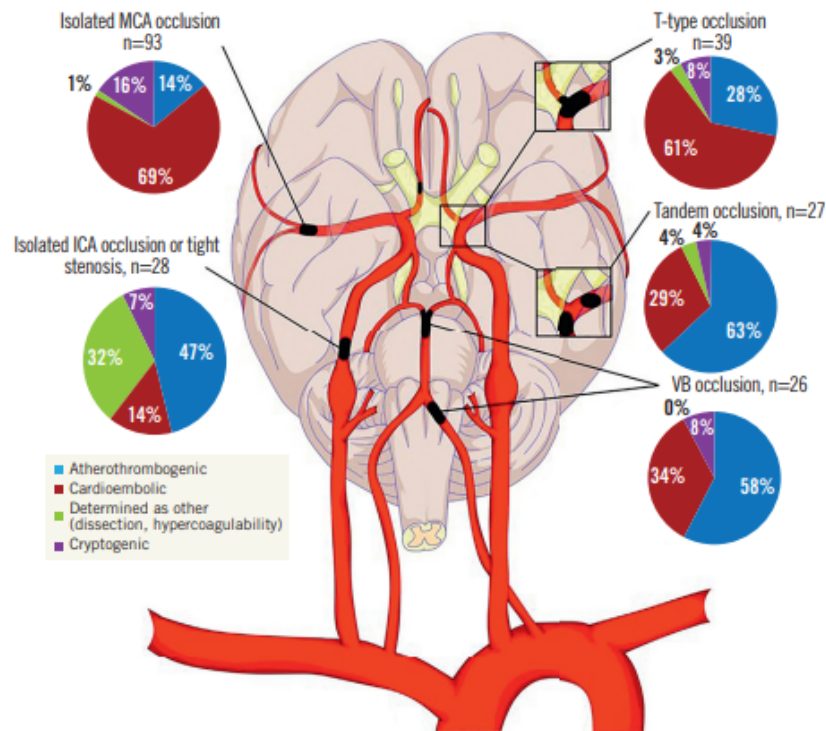


Figure 1. Stroke aetiology by occlusion site. Isolated MCA occlusion is most frequently caused by cardioembolism, while proximal ICA and VB lesions are most frequently caused by atherothrombosis. ICA: internal carotid artery; MCA: middle cerebral artery; VB: vertebrbasilar artery

Table 2. Primary and secondary endpoints.

	Total n=212	Isolated MCA occlusion, n=92	Isolated ICA occlusion or tight stenosis, n=27	Tandem occlusion, n=27	T-type occlusion, n=39	VB occlusion, n=26	p-value
mRS score 0-2 after 90 days	101 (47.6%)	53 (57.6%)	15 (55.6%)	13 (48.1%)	12 (30.8%)	7 (26.9%)	0.010
Mortality rate in 90 days	68 (32.1%)	24 (26.1%)	4 (14.8%)	9 (33.3%)	18 (46.2%)	13 (50%)	0.015
Angiographic success overall (mTICI 2b-3 flow, %)	163 (76.2%)	76 (81.7%)	25 (89.3%)	26 (96.3%)	22 (56.4%)	13 (50%)	<0.001
Symptomatic intracranial bleeding	13 (6.1%)	3 (3.3%)	1 (3.7%)	2 (7.4%)	4 (10.3%)	3 (11.5%)	NS

without diabetes had twice as much chance of achieving a favourable clinical outcome as patients with diabetes, and not using general anaesthesia increased the chance of a favourable clinical outcome almost three times. The overall mortality rate was 32.1% with significantly higher rates in T-type and VB occlusions (46.2% and 50%, $p=0.015$). The distribution of mRS score based on occluded artery site is presented in **Figure 5**. The distribution of NIHSS scores at admission was not uniform among occlusion sites. Patients with VB strokes had the highest NIHSS scores (18.6 ± 12.1); on the other hand, patients with isolated ICA occlusion or tight stenosis had the lowest scores (12.3 ± 6.5). Comparing NIHSS scores at admission and discharge based on occlusion site

(unfortunately determined in only 121 patients), NIHSS scores decreased significantly in almost all stroke types except VB stroke. Details are shown in **Table 3**.

Discussion

COMPARISON WITH TREVO 2000 REGISTRY¹⁴ IN NON-SELECTED ALL-COMERS

In our study group of patients treated for anterior and posterior strokes with mechanical thrombectomy for large vessel occlusions, a favourable clinical outcome (mRS score ≤ 2 at three months) was reached in 47.6% (101 of 212 pts). Despite the fact that the angiographic success rate was higher in the Trevo 2000 study (92.8%)



Figure 2. Typical angiographic findings in proximal ICA occlusion and in MCA occlusion. From left to right: (1) proximal ICA severe stenosis with intraluminal thrombus, (2) after stent implantation, (3) MCA occlusion, (4) after thrombectomy.

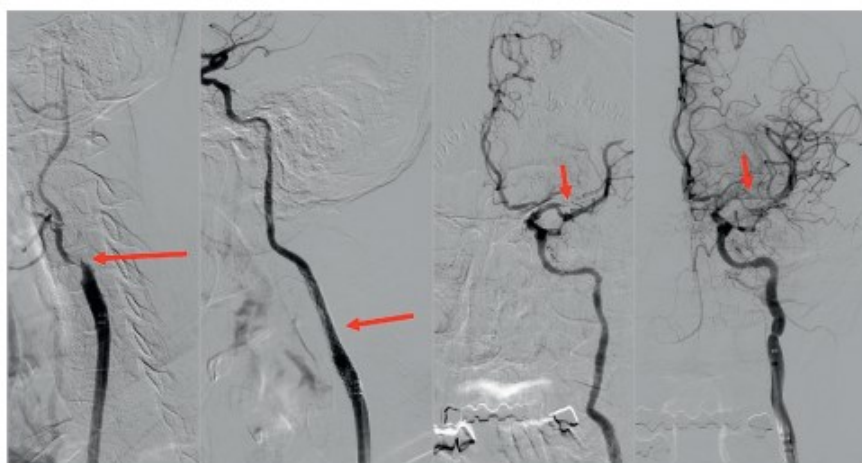


Figure 3. Typical angiographic findings in the tandem occlusion (proximal ICA and MCA occlusion). From left to right: (1) proximal ICA occlusion, (2) after stent implantation, (3) MCA occlusion, (4) after thrombectomy.

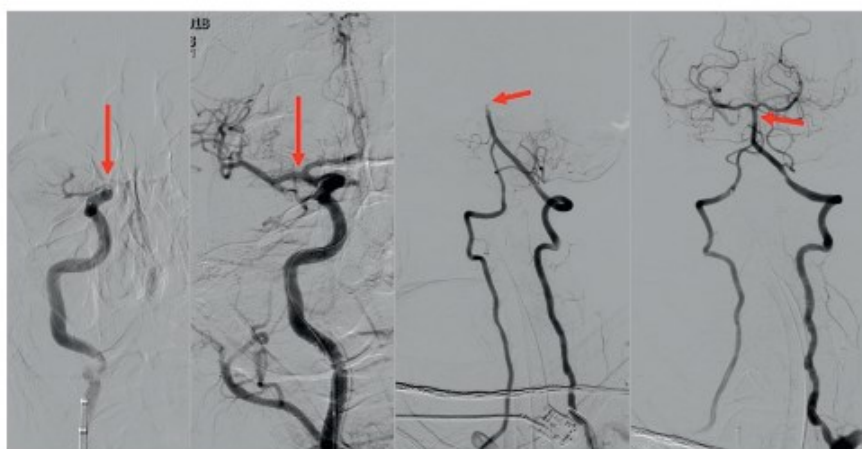


Figure 4. Typical angiographic findings in ICA T-occlusion and in BA occlusion. From left to right: (1) terminal ICA occlusion (T-type), (2) after thrombectomy, (3) BA occlusion, (4) after thrombectomy. BA: basilar artery

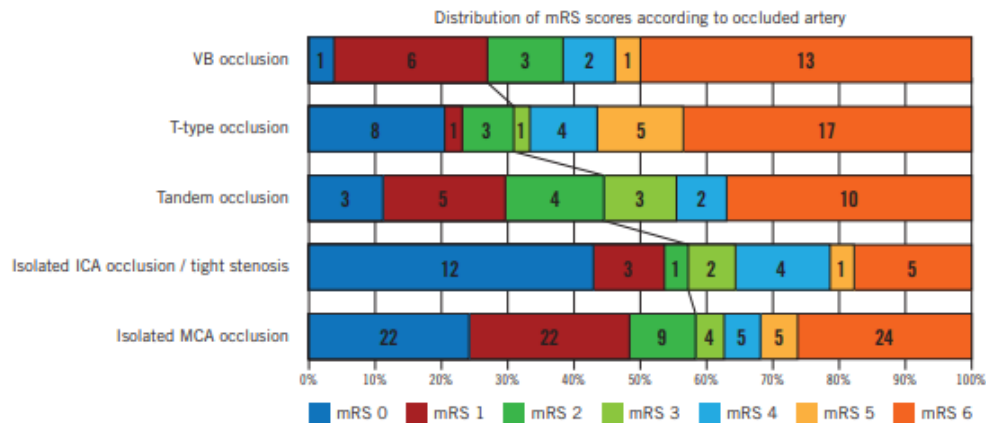


Figure 5. Distribution of mRS scores based on occluded artery site. From the lowest clinical success rates (VB occlusion) to the highest rates (isolated MCA occlusion). ICA: internal carotid artery; MCA: middle cerebral artery; mRS: modified Rankin Scale; VB: vertebrobasilar artery

Table 3. Comparing NIHSS scores at admission and at discharge.

	Total, n=121	Isolated MCA occlusion, n=60	Isolated ICA occlusion or tight stenosis, n=15	Tandem occlusion, n=20	T-type occlusion, n=20	VB occlusion, n=5	p-value
NIHSS score at admission	14.8±5.6	14.7±5.5	13.1±6.0	15.9±5.7	16.6±4.3	9.2±6.4	NS
NIHSS score at discharge	6.9±7.4	6.4±7.4	5.8±7.6	7.8±7.1	7.7±7.5	10.4±9.3	NS
NIHSS score difference	7.9±7.0	8.3±5.9	7.3±9.8	8.1±6.3	8.9±7.2	1.2±9.0	NS
p-value (difference)	<0.001	<0.001	0.012	<0.001	<0.001	NS	-

versus our study (76.2%), the resulting favourable clinical outcomes (mRS score ≤ 2) were comparable (55.3% in Trevo versus 47.6% in PRAGUE-16). This may be explained by the different distribution of occlusion sites. Patients' baseline characteristics (age, diabetes mellitus, AF, NIHSS score at admission) did not differ in the other compared data. Details are shown in **Table 4**.

Table 4. Comparison of PRAGUE-16 data with Trevo 2000 registry and HERMES meta-analysis.

	Trevo 2000	PRAGUE-16	HERMES	PRAGUE-16
Number of patients	2,008	212	634	184
Stroke location	Anterior + posterior	Anterior + posterior	Anterior only	Anterior only
Age (mean±SD; median)	68.3±14.4	67.4±12.2	68	69
Diabetes mellitus	23.8%	24.8%	13.0%	24.2%
Atrial fibrillation	36.1%	45.8%	33.0%	48.4%
NIHSS score at admission (mean±SD; median)	15.5±6.8	15.6±6.5	17	16
mRS score 0-2 after 90 days	55.3%	47.6%	46.0%	50.5%
Angiographic success overall (mTICI 2b-3 flow, %)	92.8%	76.2%	71.0%	79.6%
Symptomatic intracranial bleeding	11.7%	6.1%	4.4%	5.4%

COMPARISON WITH FIVE RANDOMISED TRIALS¹⁵ IN ANTERIOR STROKE

A previous meta-analysis of five randomised trials (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, and EXTEND IA) found favourable clinical outcomes (mRS score 0-2 after 90 days) in 46% of pts and an angiographic success rate of 71% in cases treated by thrombectomy for anterior stroke. In our study subgroup with anterior stroke only (184 patients), neurological recovery was achieved in 50.5% of cases and successful recanalisation in 79.6%, which is consistent with expert neurointerventional centre data. Furthermore, the risk of symptomatic intracerebral haemorrhage in our study (5.4%) was comparable with that reported in the meta-analysis (4.4%). Baseline characteristics of patients differed only by the presence of AF, which was more common in our study. Details are shown in **Table 4**.

OUTCOMES BASED ON OCCLUSION SITE

The best clinical outcomes (mRS score ≤ 2 at three months, mortality rate) were reached in patients with MCA and isolated ICA occlusions/tight stenosis. In these patients, the recanalisation success rate was high (81.7%, 89.3%) and blood flow was restored in less than four hours from symptom onset. The incidence of symptomatic intracranial bleeding was the lowest in these two groups as well. Better clinical outcome in these patients might also be influenced

by lower initial NIHSS scores as a powerful predictor for long-term outcome^{16,17}. T-type occlusion and VB strokes were associated with the poorest outcomes. Untreated VB strokes are associated with almost 100% mortality. Therefore, endovascular treatment is strongly recommended, although, according to a meta-analysis of 45 clinical trials, three patients with this life-threatening diagnosis have to be treated to prevent one death or dependency^{5,18}. In our study, patients with T-type occlusion or VB strokes had a higher initial NIHSS score, lower recanalisation success rate and higher incidence of intracranial haemorrhage. VB stroke patients were the oldest subgroup. The North American Solitaire Stent Retriever Acute Stroke (NASA) registry found that age, occlusion site, high NIHSS score, diabetes, no t-PA, ≥ 3 passes, and use of rescue therapy were associated with poor 90-day outcome despite successful recanalisation¹⁹.

OUTCOMES BASED ON STROKE AETIOLOGY

AF is associated with a 4-5 times increased risk of ischaemic stroke²⁰. It is known that patients who suffered from cardioembolic ischaemic stroke tend to have worse outcomes after any (not only endovascular) treatment compared to patients with other aetiologies of stroke²¹. Generally, patients with AF are older, have a worse functional pre-stroke condition and appear to have different occlusion locations and larger infarct volumes²². In half of all ischaemic strokes (50.9%), stroke aetiology was assumed to be cardioembolic, mostly due to known or *de novo* identified AF (81.7%). Isolated MCA occlusion and T-type strokes were caused mostly by cardioembolism (68.8% and 61.5%, respectively); VB strokes, isolated ICA occlusion/tight stenosis and tandem occlusion strokes were mostly atherothrombotic (57.7%, 46.4% and 63%, respectively).

OUTCOMES OF STROKE THROMBECTOMY PERFORMED IN CARDIOLOGY CATH LABS

The main limitation of the widespread use of mechanical thrombectomy for the treatment of acute ischaemic stroke is the lack of experienced interventionalists in many countries and regions. Thus, in some regions, cardiologists in close cooperation with neurologists, offer stroke thrombectomy services. The first published data provided outcomes comparable to those of stroke thrombectomy performed by neuroradiologists^{10,23-25}. Our study presents the largest series of consecutive patients with acute ischaemic stroke treated in the cardiology cath lab.

Study limitations

The main study limitation is the single-centre design. However, the consecutive enrolment of all thrombectomy patients treated in this institution during the study period and the complete three-month follow-up formed a good base for this analysis, which does not compare two treatments, but rather several anatomic and aetiological variants of the same disease treated by the same method.

Conclusions

Catheter-based thrombectomy achieved significantly better clinical results in patients with isolated MCA occlusion, isolated ICA

occlusions and tandem occlusions compared to patients with T-type occlusion and posterior strokes.

Impact on daily practice

Stroke aetiology and location of the thrombotic occlusion play a very important role in the angiographic and clinical outcomes of acute ischaemic stroke patients treated by thrombectomy. Patients with posterior circulation strokes and anterior strokes caused by carotid artery terminus occlusion have worse outcomes, and techniques for these stroke subtypes should be further refined.

Funding

Supported by the Charles University Research Project Progress Q35.

Conflict of interest statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- World Health Organization (WHO). The Global Burden of Disease: 2015 Update. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
- Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z; Oxford Vascular Study. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;366:1773-83.
- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2:89-98.
- Writing Group Members, Mozzafarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-360.
- Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol*. 2011;10:1002-14.
- Peisker T, Koznar B, Stetkarova I, Widimsky P. Acute stroke therapy: A review. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27:59-66.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-110.
- Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, Toni D, de Vries J, White P, Fiehler J. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019;11:535-8.
- Training Guidelines for Endovascular Ischemic Stroke Intervention: An International multi-society consensus document. *J Neurointerv Surg*. 2016;8:989-91.
- Widimsky P, Asil T, Abelson M, Koznar B, Tasal A, Roos J, Vasko P, Peisker T, Deniz C, Vavrova J, Yamac HA, Stetkarova I, Bacaksiz A, Ay NK, Tuzgen S, Maly M, Goktekin O. Direct Catheter-Based Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Outcomes of Consecutive Patients Treated in Interventional Cardiology Centers in Close Cooperation With Neurologists. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:487-8.
- Lakomkin N, Dharmoon M, Carroll K, Singh IP, Tuhim S, Lee J, Fifi JT, Mocco J. Prevalence of large vessel occlusion in patients presenting with acute ischemic stroke: a 10-year systematic review of the literature. *J Neurointerv Surg*. 2019;11:241-5.

12. Widimsky P, Koznar B, Peisker T, Vasko P, Rohac F, Vavrova J, Kroupa J, Stetkarova I. Feasibility and safety of direct catheter-based thrombectomy in the treatment of acute ischemic stroke. Cooperation among cardiologists, neurologists and radiologists. Prospective registry PRAGUE-16. *EuroIntervention*. 2017;13:131-6.
13. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
14. Binning MJ, Bartolini B, Baxter B, Budzik R, English J, Gupta R, Hedayat H, Krajina A, Liebeskind D, Nogueira RG, Shields R, Veznedaroglu E. Trevo 2000: Results of a Large Real-World Registry for Stent Retriever for Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e010867.
15. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majorie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-31.
16. Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, Lynch G, Sundararajan S, Sunshine JL, Tarr R, Selman W, Landis DM, Suarez JJ. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke*. 2004;35:1903-7.
17. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS; MERCI; Multi MERCI Writing Committee. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI Trials. *Stroke*. 2009;40:3777-83.
18. Kumar G, Shahripour RB, Alexandrov AV. Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2015;7:868-74.
19. Linfante I, Starosciak AK, Walker GR, Dabus G, Castonguay AC, Gupta R, Sun CH, Martin C, Holloway WE, Mueller-Kronast N, English JD, Malisch TW, Marden FA, Bozorgchami H, Xavier A, Rai AT, Froehler MT, Badruddin A, Nguyen TN, Taqi MA, Abraham MG, Janardhan V, Shaltoni H, Novakovic R, Yoo AJ, Abou-Chebl A, Chen PR, Britz GW, Kaushal R, Nanda A, Issa MA, Nogueira RG, Zaidat OO. Predictors of poor outcome despite recanalization: a multiple regression analysis of the NASA registry. *J Neurointerv Surg*. 2016;8:224-9.
20. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N.
21. Gattellari M, Goumas C, Aitken R, Worthington JM. Outcomes for patients with ischaemic stroke and atrial fibrillation: the PRISM study (A Program of Research Informing Stroke Management). *Cerebrovasc Dis*. 2011;32:370-82.
22. Park KY, Kim YB, Chung PW, Moon HS, Suh BC, Yoon KJ, Lee YT. Right-side propensity of cardiogenic emboli in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J*. 2014;48:335-8.
23. Hornung M, Bertog SC, Grunwald I, Sievert K, Sudholt P, Reinartz M, Vaskelyte L, Hofmann I, Sievert H. Acute Stroke Interventions Performed by Cardiologists: Initial Experience in a Single Center. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1703-10.
24. Abelson M, Roos J, Rymer M. Mechanical thrombo-embolectomy in acute ischaemic stroke: a local experience. *Cardiovasc J Afr*. 2008;19:204-7.
25. Goktekin O, Tasal A, Uyarel H, Vatankulu MA, Sonmez O, Kul S, Ay N, Yamac H, Altintas O, Karadeli H, Kolukisa M, Aralasmak A, Asil T. Endovascular therapy of acute ischaemic stroke by interventional cardiologists: single center experience from Turkey. *EuroIntervention*. 2014;10:876-83.

Příloha 10. Stable Clinical Outcomes When a Stroke Thrombectomy Program Is Started in an Experienced Cardiology Cath Lab

© 2021 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

PERIPHERAL

Stable Clinical Outcomes When a Stroke Thrombectomy Program Is Started in an Experienced Cardiology Cath Lab



Jakub Sulženko, MD, PhD,^a Boris Kožnar, MD, PhD,^a Tomáš Peisker, MD, PhD,^b Peter Vaško, MD, PhD,^b Jana Vavrová, MD,^b Ivana Štětkařová, MD, CSc,^b Petr Widimský, MD, DrSc^a

ABSTRACT

OBJECTIVES This study analyzed the learning curve effect when a new stroke thrombectomy program was initiated in a cardiac cath lab in close cooperation with neurologists and radiologists.

BACKGROUND Mechanical thrombectomy has proven to be the best treatment option for ischemic stroke patients, but this method is not widely available.

METHODS An endovascular treatment program for acute ischemic strokes was established in the cardiac cath lab of a tertiary university hospital in 2012. The decision to perform catheter-based thrombectomy was made by a neurologist and was based on acute stroke clinical symptoms and computed tomography angiographic findings. Patients with a large vessel occlusion of either anterior or posterior circulation were enrolled. The primary endpoint was the functional neurological outcome (Modified Rankin Scale [mRS] score) of the patient at 3 months. A total of 333 patients were enrolled between October 2012 and December 2019.

RESULTS The clinical (mRS) outcomes did not vary significantly across years 2012 to 2019 (mRS 0 to 2 was achieved in 47.9% of patients). Symptomatic intracerebral hemorrhage occurred in 19 patients (5.7%). Embolization in a new vascular territory occurred in 6 patients (1.8%).

CONCLUSIONS When a catheter-based thrombectomy program was initiated in an experienced cardiac cath lab in close cooperation between cardiologists, neurologists, and radiologists, outcomes were comparable to those of neuroradiology centers. The desired clinical results were achieved from the onset of the program, without any signs of a learning curve effect. These findings support the potential role of interventional cardiac cath labs in the treatment of acute stroke in regions where this therapy is not readily available due to the lack of neurointerventionalists.

(J Am Coll Cardiol Intv 2021;14:785-92) © 2021 by the American College of Cardiology Foundation.

Catheter-based thrombectomy (CBT) became the standard of care for selected stroke patients with large-vessel occlusion after its clinical benefit was demonstrated in randomized controlled trials (1-6). Although the treatment guidelines assigned to CBT give it a Class Ia indication (7),

many eligible patients remain untreated, largely due to lack of neurointerventionalists in many regions worldwide. The available data suggest that approximately 10% to 15% of all stroke patients are eligible for endovascular treatment (EVT) (8). However, this estimate is most likely conservative because it was

From the ^aDepartment of Cardiology, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic; and the ^bDepartment of Neurology, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic.

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the [Author Center](#).

Manuscript received October 16, 2020; revised manuscript received January 8, 2021, accepted January 12, 2021.

ISSN 1936-8798/\$36.00

<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.01.025>

**ABBREVIATIONS
AND ACRONYMS****CBT** = catheter-based thrombectomy**CT** = computed tomography**EVT** = endovascular treatment**mRS** = Modified Rankin Scale**NIHSS** = National Institutes of Health Stroke Scale**TICI** = Thrombolysis In Cerebral Infarction

reported before the publication of 2 randomized trials that recommended extending the time window for CBT (9,10). A survey of European stroke societies and experts revealed that only 1.9% of all stroke patients in Europe undergo mechanical thrombectomy. In absolute numbers, if the estimated incidence of ischemic stroke in Europe is 1,913,985 cases per year, then each year, only 36,365 stroke patients are treated using CBT, whereas 155,033 potential candidates for thrombectomy do not receive the optimal treatment (11,12).

There are many reasons why so many patients are not treated according to the current guidelines, but the most significant may be that there are too few centers that provide EVT for acute ischemic stroke outside working hours, that is, 24 h a day, 7 days a week. One possible solution is to involve trained interventional cardiologists working in cardiac cath labs that are experienced in the treatment of acute myocardial infarction.

SEE PAGE 793

University Hospital Kralovske Vinohrady, a large tertiary hospital in Prague, serves a population of almost 1 million inhabitants. It did not have a neurointerventional program until 2012 when a joint program involving cardiologists, neurologists, and radiologists was established. The preliminary findings showed that this collaborative program was feasible and safe (13). In the current study, we reviewed 7 years of experience in performing CBTs in an interventional cardiology center in order to examine the feasibility and safety of this program and to determine whether our clinical outcomes were comparable to centers where EVT is performed by experienced neuroradiologists. The main question of this analysis was whether there is a learning curve effect on the angiographic and clinical outcomes.

METHODS

SETTING. An EVT program for acute ischemic strokes was established in our large tertiary university hospital in 2012. Historically, all peripheral EVTs were performed by invasive angiologists and cardiologists in a cardiology clinic; the hospital had no interventional radiology program. All carotid and vertebral angioplasties were performed by interventional angiologists and cardiologists, and specialized intracranial neurovascular cases (e.g., aneurysms, atrioventricular malformations) were referred to another

TABLE 1 Revascularization Strategies (N = 333)

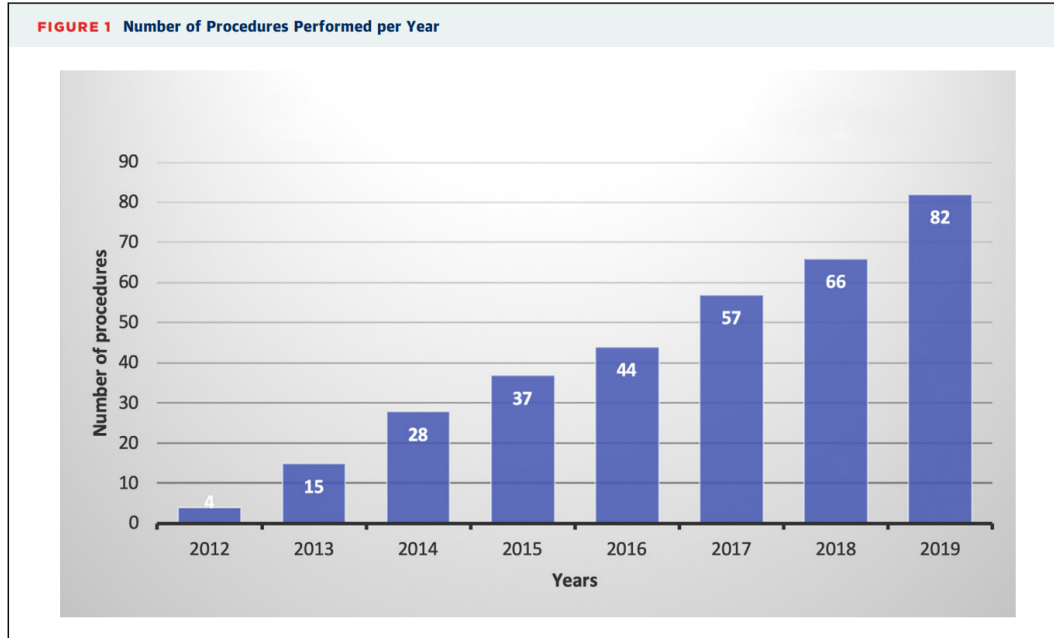
Stent retriever only	184 (55.4)
Aspiration only	14 (4.2)
Stent retriever + aspiration	23 (6.9)
Carotid/vertebral stent only	36 (10.8)
Balloon angioplasty only	6 (1.8)
Stent retriever + carotid stent	37 (11)
Aspiration + carotid stent	8 (2.4)
Stent retriever + aspiration + carotid stent	3 (0.9)
Intracranial stent only	1 (0.3)
Stent retriever + PTA	6 (1.8)
Stent retriever + intracranial stent	4 (1.2)
Intra-arterial thrombolysis only	5 (1.5)
No device*	6 (1.8)

Values are n (%). *No intracranial devices were used due to extremely peripheral occlusions or an inability to access the vasculature due to tortuous extracranial arteries.

PTA = percutaneous transluminal angioplasty.

hospital. Given the history of EVTs at Kralovske Vinohrady Hospital, the new endovascular stroke treatment program sought to employ an interdisciplinary approach involving close cooperation among cardiologists, neurologists, and radiologists. Changes were made to the staff, including the addition of 1 experienced interventional radiologist (B.K.)—with more than 30 mechanical thrombectomies as the lead operator—who joined the interventional cardiology team on a full-time basis. The program commenced in October 2012 after preparation of local protocols, led by this radiologist as the lead operator. This specialized knowledge and experience was shared with 2 interventional cardiologists. The first nonradiology interventionalist, who joined the program (cardiologist and angiologist focused on peripheral vascular interventions) had previous experience with 42 carotid artery stenting. The second cardiologist (J.S.) joined the program after having experience with more than 100 carotid artery stenting procedures. They performed around 30 mechanical thrombectomies under close supervision of the interventional radiologist before they began to perform these procedures without supervision.

STUDY DESIGN. The study was approved by the local ethics committee as a feasible and safe observational registry of consecutive patients with moderate-to-severe acute ischemic strokes treated in the cardiac cath lab in the close cooperation of cardiologists, neurologists, and radiologists. Details have been previously described (13). The decision to perform an acute stroke intervention was made by a



board-certified neurologist and based on clinical and imaging findings.

The inclusion criteria were as follows: acute ischemic stroke with a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score ≥ 6 (since 2017, NIHSS score ≥ 2 was accepted as the limit, and 18 such patients are included in the reported group), an interval of <6 h since symptom onset (in 2018, the interval was extended to 24 h if a penumbra/core mismatch was confirmed on perfusion CT, and 51 such patients are included in the reported group), no or only minor ischemic changes visible on admission CT (Alberta Stroke Program Early CT score 5 or more), evidence of an occluded major artery on CT (either CT

angiography or a dense artery sign), and the ability to undergo intervention within 60 min after CT. The exclusion criteria included previously known neurological symptoms (Modified Rankin Scale [mRS] score of 3 to 5), a known coagulation disorder, known severe hypoglycemia, intracranial bleeding, and CT evidence of large ischemia.

Endovascular interventions were performed via the femoral approach in all patients. The revascularization strategy was at the operator's discretion (Table 1). A neurologist monitored the patients before, during, and after the procedure, and the patients were invited to undergo neurological and cardiology examinations at 3 months post-procedure or,

TABLE 2 The Baseline Characteristics per Year

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Number of procedures	4	15	28	37	44	57	66	82	333
Mean age, yrs	60 \pm 14.7	64 \pm 14.1	65 \pm 9	67 \pm 11.8	68 \pm 10.1	69 \pm 13.2	70 \pm 13	72 \pm 14	69 \pm 12.8
Female	3 (75)	7 (47)	12 (43)	14 (38)	21 (48)	27 (47)	28 (43)	48 (59)	160 (48)
NIHSS score	15 (11-18)	16 (14-20)	18 (15-19)	18 (15-21)	15 (10-19.5)	12 (9-18)	15 (8-19)	15 (10-20)	16 (10-20)
Time from stroke onset to CT, min	63 (53-73)	67 (50-90)	66 (55-96)	101 (67-138)	89 (63-138)	90 (70-244)	93 (67-229)	80 (65-123)	82 (63-121)
Atrial fibrillation	1 (25)	5 (33)	17 (61)	16 (43)	18 (41)	22 (39)	33 (51)	23 (28)	135 (40)
Diabetes mellitus	1 (25)	6 (40)	7 (25)	6 (16)	11 (25)	18 (32)	19 (29)	21 (26)	89 (27)
Arterial hypertension	1 (25)	8 (53)	24 (86)	26 (70)	37 (84)	35 (61)	48 (74)	61 (74)	240 (72)
Dyslipidemia	0 (0)	0 (0)	2 (7)	14 (38)	19 (43)	25 (44)	34 (52)	57 (70)	151 (45)
Previous stroke/TIA	0 (0)	1 (7)	1 (4)	9 (24)	8 (18)	12 (21)	20 (31)	20 (24)	71 (21)

Values are mean \pm SD, n (%), or median (interquartile range).
 CT = computed tomography; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; TIA = transient ischemic attack.

TABLE 3 Endovascular Procedure Characteristics

Time from stroke onset to groin puncture, h:min	2:45 (2:09-4:58)
Time from hospital arrival to groin puncture, h:min	1:25 (1:03-2:29)
Time from initial imaging to groin puncture, h:min	1:08 (0:46-1:46)
Time from groin puncture to achieving a TICI grade 2b/3 or completion of the procedure, h:min	0:40 (0:27-1:01)
Time from stroke onset to achieving a TICI 2b/3 or completion of the procedure, h:min	3:20 (2:24-4:46)
Patients treated by systemic thrombolysis before endovascular procedure	142 (42.6)
Angiographic findings	
Isolated MCA occlusion	164 (49.2)
Isolated ICA occlusion, excluding T occlusion	41 (12.3)
T occlusion	43 (12.9)
Tandem occlusion, ICA + MCA	47 (14.1)
Posterior circulation	36 (10.8)
Other	2 (0.6)

Values are median (interquartile range) or n (%).
ICA = internal carotid artery; MCA = middle cerebral artery; TICI = Thrombolysis In Cerebral Infarction.

alternatively, especially in patients with more severe disability, 3-month outcome data were obtained via phone or e-mail communication with the local patient physician and/or patient relatives.

The primary endpoint of the study was the functional neurological outcome (mRS score) at 3 months. The secondary outcomes were successful angiographic recanalization, defined as a Thrombolysis In Cerebral Infarction grade (TICI) grade of 2b/3, symptomatic intracranial bleeding (defined as a worsening of NIHSS ≥ 4 within 48 h after the intervention), and the rate of peri-procedural embolism in a new territory.

STATISTICS. Descriptive statistics are used to describe the patient characteristics. Categorical data are expressed as absolute and relative frequencies, and continuous data, except age, are expressed as median and interquartile range. Age is expressed as mean \pm SD. A regression analysis was used to assess changes in the mRS score and TICI grade over the 7-year period. All statistical tests were performed using SPSS statistics software version 25 (IBM, Armonk, New York).

RESULTS

BASELINE CHARACTERISTICS. A total of 333 patients were enrolled in the registry between October 2012 and December 31, 2019. The annual number of procedures gradually increased over the study period (Figure 1). The patient baseline characteristics are shown in Table 2.

The procedural characteristics including time delays and angiographic findings are shown in Table 3.

In 36 patients, extracranial internal carotid or vertebral artery stenting achieved a TICI grade 2b/3, eliminating the need for thrombectomy.

OUTCOMES. The primary outcome (mRS score at 90 days) was assessed in 328 patients (98.5%). We found no significant differences in the mRS score across the years 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, and 2019 ($p = 0.374$, 95% confidence interval: 42.3% to 49.8%) (Figure 2). A good clinical outcome, defined as a mRS score at 90 days of 0 to 2, was achieved in 47.9% of the patients. The mRS score differed according to the location of the occlusion: 55.4% of the patients with an isolated middle cerebral artery occlusion achieved a mRS score at 90 days of 0 to 2, whereas only 36.8% of the patients with posterior circulation lesions achieved such a score (Figure 3).

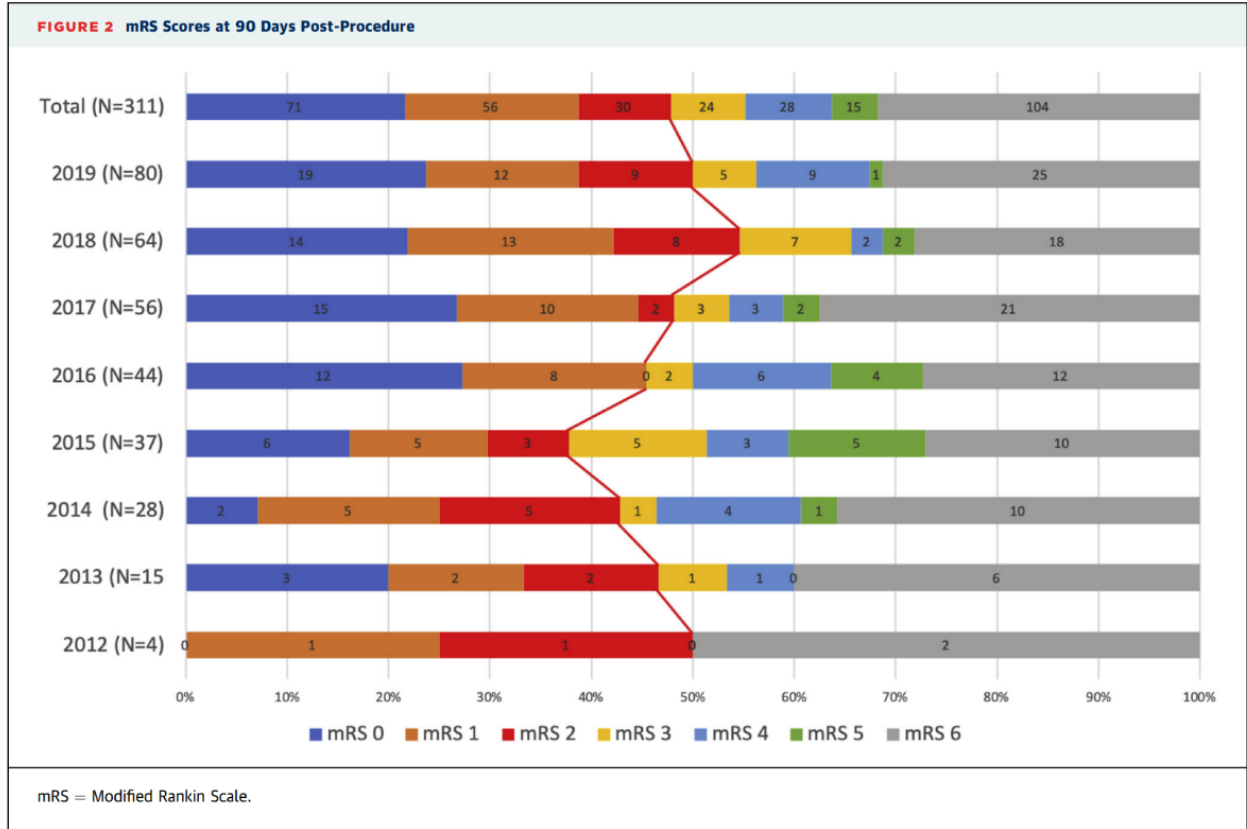
Successful recanalization, defined as a TICI grade of 2b/3, was achieved in 79.3% of the patients. The rate of successful recanalization showed borderline statistical significance trending for improvement between the years 2012 and 2019 ($p = 0.047$, 95% confidence interval: 69.2% to 81.3%) (Figure 4).

CLINICALLY RELEVANT COMPLICATIONS. Symptomatic intracerebral hemorrhage occurred in 19 patients (5.7%). In 4 patients (1.2%) the cause was directly related to the procedure: internal carotid artery rupture in 1 patient, perforation of middle cerebral artery in another patient, perforation of the posterior cerebral artery by the tip of the wire in another, and rupture of the basilar artery during stent implantation, resulting in death, in the last patient. No peri-procedural causes were identified in the remaining 15 cases. Symptomatic embolization to another territory occurred only in 1 patient (0.3%). A carotid-cavernous fistula occurred in 1 patient (0.3%). This complication caused transient oculomotor nerve palsy, which resolved spontaneously and was not present on the control angiography.

ASYMPTOMATIC (ONLY ANGIOGRAPHICALLY DETECTED) COMPLICATIONS. Asymptomatic rupture of a distal branch of middle cerebral artery occurred in 1 patient (0.3%). Asymptomatic embolization to another vascular territory occurred in 5 patients (1.5%). A short, stable, asymptomatic dissection of the extracranial internal carotid artery was observed in 8 patients (2.4%).

DISCUSSION

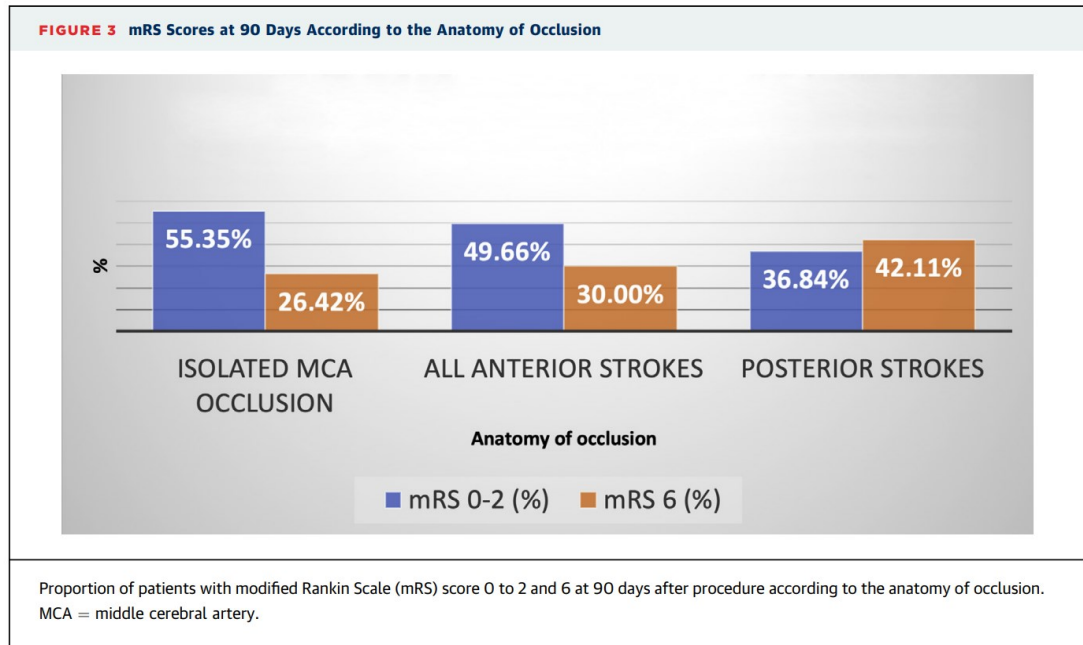
We report the experience of a tertiary cardiology center during the first 7 years of newly established



endovascular interventional program for acute ischemic stroke (Central Illustration). The main focus of this analysis was to determine whether there was any learning curve effect when a stroke thrombectomy program is started in a cardiac cath lab in a hospital without any pre-existing neurointerventional experience. Treatment was provided in close collaboration among neurologists, radiologists, cardiologists, and angiologists. A previous meta-analysis of individual patient data from 5 randomized trials (MR CLEAN [Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands], ESCAPE [Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke], REVASCAT [Endovascular Revascularization With Solitaire Device Versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke Within 8 Hours], SWIFT PRIME [Solitaire™ With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment], and EXTEND IA [Extending the Time for Thrombolysis in

Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial]) found good neurological outcomes (mRS score at 3 months of 0 to 2) in 46% of the patients treated by thrombectomy for anterior stroke (14). Our finding that 47.9% of patients achieved a mRS score at 90 days of 0 to 2 is consistent with that of the meta-analysis. Furthermore, unlike the aforementioned randomized trials, our study population included patients with posterior circulation strokes, who generally have worse outcomes than those of patients with anterior lesions. When we analyzed the results only from patients with anterior circulation stroke, a favorable clinical outcome defined as mRS 0 to 2 at 90 days was achieved in 49.66%. Our study included 48 octogenarians (14.0%) and 12 nonagenarians (3.6%).

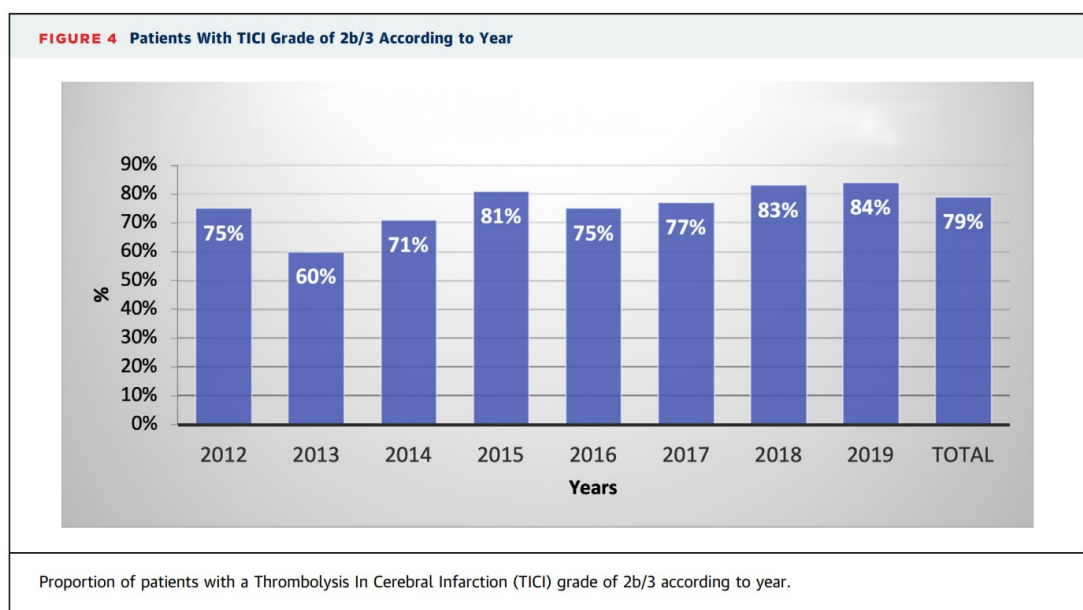
The angiographic outcome (TICI 2b/3 in 79.3% of patients) was comparable with that of the previous meta-analysis, in which successful recanalization (TICI 2b/3) was achieved in 71% of the patients.

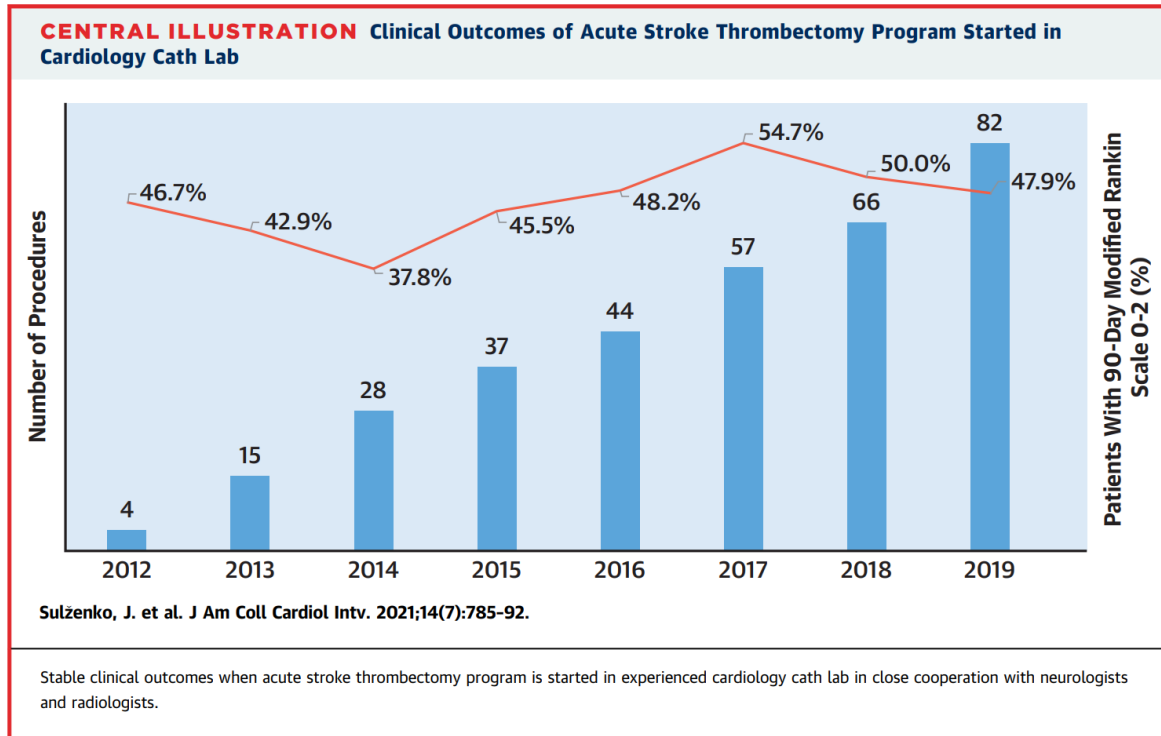


Furthermore, the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in our study (5.7%) was comparable with that reported in the meta-analysis (4.4%).

Although the benefit of EVT for selected patients with acute ischemic stroke is clear, neurointerventional centers in some regions do not have the

capacity to treat all eligible patients. Our hospital solved this problem by incorporating EVT for ischemic strokes in a cardiology cath lab operating 24 h a day, 7 days a week, with an experienced team of cardiologists, angiologists, and 1 interventional radiologist. A similar approach with similar results was described in previous trials (15).





Current training requirements to perform EVT for acute strokes include 1 year of neuroscience study and a 1-year fellowship in a high-volume neuroradiology center (16,17). These requirements virtually exclude experienced interventionalists outside the field of neuroradiology who are unable to interrupt their work for 2 years to learn a single new procedure. Although there is no question that appropriate technical and clinical training is necessary to perform EVT for acute ischemic stroke, Lanzer et al. (18) have proposed a program that allows interventionalists with experience in extracranial carotid and vertebral endovascular procedures to “fast-track” technical training.

We found that the treatment outcomes of patients with acute ischemic strokes who underwent thrombectomy in our cardiac cath lab within a multidisciplinary setting were comparable with those of patients treated in specialized neuroradiology centers. Importantly, we observed positive clinical outcomes right from the inception of the program, due to the extensive experience of all the interventionalists (including experience with carotid stenting), without any signs of a learning curve effect.

The involvement of experienced interventional cardiologists in a center with large experience in acute myocardial infarction treatment and with smooth interdisciplinary cooperation may be beneficial for patients with acute ischemic stroke, in areas where neurointerventional radiology or endovascular neurosurgery specialists are not available.

STUDY LIMITATIONS. The main limitation of our study is the single-center design. Furthermore, comparisons between our study and the randomized trials were not completely accurate because the study populations are not the same. However, the strength of our study is that it reflects a real-life acute stroke population, because no patient who underwent an intervention was excluded. As well, it is important to note that the results of follow-up neurological assessment may be biased because follow-up was not performed by an independent neurologist.

CONCLUSIONS

When a CBT program is initiated in an experienced cardiac cath lab in close cooperation among

cardiologists, neurologists, and radiologists, the outcomes are comparable to those of neuroradiology centers. The desired clinical results were achieved from the outset of the program, even despite a relatively low thrombectomy caseload during the initial year, without any signs of a learning curve effect. These findings support the potential role of interventional cardiac cath labs in the treatment of acute strokes, in regions where this therapy is not available due to the lack of neurointerventionalists.

FUNDING SUPPORT AND AUTHOR DISCLOSURES

This paper was supported by Charles University Research program UNCE/MED/002. The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr. Jakub Sulzenko, Department of Cardiology, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Srobarova 50, Prague 10, Czech Republic. E-mail: jakub.sulzenko@gmail.com.

PERSPECTIVES

WHAT IS KNOWN? CBT is the best treatment option for eligible patients with acute ischemic stroke, but many eligible patients remain untreated, largely due to lack of neurointerventionalists in many regions worldwide.

WHAT IS NEW? The results of our study suggest that when a CBT program is initiated in an experienced cardiac cath lab in close cooperation among cardiologists, neurologists, and radiologists, preferably under leadership of an experienced interventional radiologist, outcomes are comparable to those of neuroradiology centers. Clinical results are favorable from the onset of the program, without any signs of a learning curve effect.

WHAT IS NEXT? Next steps entail establishing guidelines for training which will enable cardiologists to perform CBT and to facilitate the process for those willing to undergo such training.

REFERENCES

- Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
- Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-30.
- 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;372:2285-95.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-306.
- Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, et al. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0147287.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-110.
- McMeekin P, White P, Martin AJ. Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. *Eur Stroke J* 2017;2:319-26.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. for the DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al., for the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-18.
- Aguilar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S. Access to and delivery of acute ischemic stroke treatments: a survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J* 2019;4:13-28.
- Feigin VL, Roth GA, Naghavi M. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016;15:913-24.
- Widimsky P, Koznar B, Peisker T, et al. Feasibility and safety of direct catheter-based thrombectomy in the treatment of acute ischemic stroke. Cooperation among cardiologists, neurologists and radiologists. Prospective registry PRAGUE-16. *Eurointervention* 2017;13:131-6.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al., for the HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomized trials. *Lancet* 2016;387:1723-31.
- Guidera SA, Aggarwal S, Walton JD, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol Intv* 2020;13:884-91.
- Lavine SD, Cockroft K, Hoh B, et al. Training guidelines for endovascular ischemic stroke intervention: an international multi-society consensus document. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:E31-4.
- Pierot L, Jayaraman MV, Szikora I, et al. Standards of practice in acute ischemic stroke intervention: international recommendations. *J Neuro Intervent Surg* 2018;10:1121-6.
- Lanzer P, Cremonesi A, Widimsky P, et al. Perspectives on training requirements for interventional cardiologists to perform endovascular interventions for acute ischemic stroke. *Eurointervention* 2019;14:1-4.

KEY WORDS acute ischemic stroke, catheter-based thrombectomy, endovascular treatment, learning curve, neurocardiology

Příloha 11: Klinické výsledky pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou léčených mechanickou trombektomií v závislosti na jejich klinických charakteristikách.



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa



Původní sdělení | Original research article

Klinické výsledky pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou léčených mechanickou trombektomií v závislosti na jejich klinických charakteristikách

(Clinical outcomes of acute ischemic stroke patients treated by direct catheter-based thrombectomy depending on their baseline characteristics)

Jana Vavrová^a, Boris Kožnar^a, Tomáš Peisker^b, Peter Vaško^b, Filip Roháč^a, Josef Kroupa^a, Ivana Štětkářová^b, Petr Widimský^a

^a III. interní klinika-kardiologická, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

^b Neurologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 30. 8. 2017

Přepřacován: 19. 12. 2017

Přijat: 19. 12. 2017

Dostupný online: 19. 1. 2018

Klíčová slova:

Akutní ischemická cévní mozková

příhoda

Endovaskulární léčba

Fibrilace síní

Klinické výsledky

Mechanická trombektomie

SOUHRN

Úvod: Mechanická trombektomie (MT) se ukázala být účinnou léčebnou metodou u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) vzniklou uzávěrem proximálního úseku velkých mozkových tepen. Cílem této studie bylo porovnat závažnost neurologického deficitu pacientů, kteří podstoupili MT v závislosti na jejich základních klinických charakteristikách.

Metody: Prospektivní observační monocentrický registr pacientů léčených mechanickou trombektomií pro akutní iCMP. Stupeň neurologického deficitu byl kvantifikován pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS 0–6) s odstupem tří měsíců od vzniku iCMP. Dle závažnosti neurologického postižení byli pacienti rozděleni do dvou skupin – mRS 0–2 vs. mRS 3–6.

Výsledky: Celkem bylo do registru zařazeno 111 pacientů (průměrný věk 65,9 roku, muži 55 %). Klinicky příznivého výsledku (mRS ≤ 2 za tři měsíce) bylo dosaženo v 39,8 % (44 pacientů). Tito pacienti (mRS ≤ 2) byli v porovnání s druhou, klinicky horší skupinou (mRS 3–6) mladší (61 let vs. 70 let, $p < 0,01$), měli větší zastoupení aktivních kuřáků (45,5 % vs. 25,4 %, $p < 0,002$) a menší prevalenci fibrilace síní (25 % vs. 53,7 %, $p < 0,001$). Mezi skupinami nebyly výrazné rozdíly v zastoupení jednotlivých pohlaví (muži 50 % vs. 58 %, $p = 0,27$), v hodnotě indexu tělesné hmotnosti (27,8 vs. 29,2, $p = 0,21$), v prevalenci arteriální hypertenze (70,5 % vs. 77,6 %, $p = 0,26$), diabetes mellitus (15,9 % vs. 25,4 %, $p = 0,15$), chronické renální insuficience (11,4 % vs. 22,4 %, $p = 0,08$) a ani v hodnotě NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) při příjmu (15 vs. 18, $p = 0,69$).

Závěr: Mechanická trombektomie dosahuje lepších klinických výsledků u mladších pacientů, u kuřáků a u pacientů s iCMP, která nebyla způsobena embolizací při fibrilaci síní.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

Adresa: MUDr. Jana Vavrová, III. interní klinika-kardiologická, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: jana.vavrova1@fnkv.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.12.010

Tento článek prosím citujte takto: J. Vavrová, et al., Clinical outcomes of acute ischemic stroke patients treated by direct catheter-based thrombectomy depending on their baseline characteristics, Cor et Vasa 60 (2018) e30–e34, jak vyšel v online verzi Cor et Vasa na <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017301376>

ABSTRACT

Background: Direct catheter-based thrombectomy (d-CBT) was proven to be an effective treatment for proximal occlusions of the major intracranial arteries in acute stroke patients. The aim of this study was to compare clinical outcomes of patients treated by d-CBT depending on their baseline characteristics.

Methods: A single center, prospective, observational registry of consecutive patients (pts) treated by d-CBT for an acute ischemic stroke. The degree of dependence after a stroke was measured by the modified Rankin scale (mRS) at 3 months follow-up and pts were divided into 2 subgroups based on functional independence/dependence (mRS 0–2 vs. 3–6).

Results: A total of 111 consecutive patients (mean age 65.9 ys, men 55%) have been enrolled. A favorable outcome (mRS ≤ 2 at 3 months) was reached in 39.8% (44 pts). The pts with favorable outcome (mRS ≤ 2) compared to pts with poor outcome (mRS 3–6) were younger (61 ys vs. 70 ys, $p < 0.01$), had higher prevalence of cigarette smoking (45.5% vs. 25.4%, $p < 0.002$) and had lower prevalence of known atrial fibrillation (25% vs. 53.7%, $p < 0.001$). There were no significant differences between the subgroups in: sex (men 50% vs. 58%, $p = 0.27$), body mass index (27.8 vs. 29.2, $p = 0.21$), arterial hypertension (70.5% vs. 77.6%, $p = 0.26$), diabetes mellitus (15.9% vs. 25.4%, $p = 0.15$), chronic kidney disease (11.4% vs. 22.4%, $p = 0.08$) and NIHSS on admission (15 vs. 18, $p = 0.69$).

Conclusions: Mechanical thrombectomy achieved better clinical results in younger patients, in smokers and in patients with stroke not caused by atrial fibrillation.

Keywords:

Acute ischemic stroke
Atrial fibrillation
Clinical outcomes
Direct catheter-based thrombectomy
Endovascular treatment

Úvod

Dle odhadů Světové zdravotnické organizace je cévní mozková příhoda druhou nejčastější preventabilní příčinou úmrtí a hlavní příčinou závažného a dlouhodobého postižení [1]. Je také považována za druhou nejčastější příčinu demence, nejčastější příčinu epilepsie ve stáří a za častý důvod depresivních stavů [2,3]. Mortalita cévních mozkových příhod klesla mezi lety 1990 a 2010 o 37 % ve vyspělých zemích a o 22 % v zemích rozvojových. V roce 2010 byl celosvětový poměr mezi incidencí a mortalitou CMP 0,35 [4]. Ischemické CMP jsou zastoupeny v 87 %, zbytek, tj. 13 %, tvoří hemoragické CMP [5]. Zhruba 15 % všech CMP je způsobeno fibrilací síní.

Mezi hlavní rizikové faktory CMP v populaci patří: arteriální hypertenze, diabetes mellitus, kouření, abdominální obezita, špatné stravovací návyky, nedostatek pohybu, nadměrná konzumace alkoholu, hyperlipoproteinemie a stres. Vliv rizikových faktorů na incidenci CMP se mezi jednotlivými etnickými skupinami, pohlavím i věkovými skupinami liší [6–10].

Uzávěr velkých mozkových tepen je spojen s vysokým rizikem úmrtí či těžkého neurologického deficitu. Až donedávna bylo podání intravenózní trombolýzy (tkáňový aktivátor plazminogenu) pro tyto pacienty jedinou šancí při pokusu o revaskularizaci. V posledních letech se situace výrazně změnila. V roce 2015 byly zveřejněny výsledky pěti randomizovaných multicentrických klinických studií, na základě kterých je v současnosti mechanická trombektomie považována za účinnou léčbu okluzí velkých mozkových tepen. Mechanická trombektomie má dle platných doporučení indikaci třídy I A u pacientů, kteří dorazí do nemocnice za méně než šest hodin od začátku příznaků.

Cílem této studie je porovnat závažnost neurologického deficitu pacientů léčených mechanickou trombektomií v závislosti na jejich základních klinických charakteristikách.

Metody

Prospektivní observační monocentrický registr pacientů léčených mechanickou trombektomií pro akutní ische-

mickou cévní mozkovou příhodou. Studie probíhala dle protokolu schváleného etickou komisí a byla navržena v úzké spolupráci mezi kardiologem, neurologem, radiologem a intervenčními neuroradiology. Všichni účastníci studie (nebo jejich právní zástupci) buď podepsali informovaný souhlas, nebo vyjádřili souhlas s účastí ve studii ústně. Vstupní kritéria byla: a) středně závažná a závažná iCMP (NIHSS [National Institute of Health Stroke Scale] ≥ 6); b) šestihodinový interval mezi začátkem příznaků a příjezdem do nemocnice (s výjimkou uzávěru bazilární tepny, kde nebylo časové okno pro léčbu striktně omezeno a léčebná strategie byla stanovena individuálně) nebo provedení CT vyšetření za méně než dvě hodiny u „wake-up“ CMP; c) žádné nebo velmi malé ischemické ložisko patrné při vstupním CT vyšetření mozku; d) potvrzení uzávěru velké mozkové tepny dle CT vyšetření mozku, a to buď pomocí CT angiografie, anebo přítomností „dense artery sign“; e) možnost zahájení neurointervence do 60 minut od příjezdu do nemocnice a f) věk nad 18 let. Vylučovací kritéria byla: a) známý neurologický deficit (mRS 2–5), b) známá závažná hypoglykemie, c) zjištěné intrakraniální krvácení, d) přítomnost velké ischemie dle CT vyšetření mozku a e) těhotenství.

Primárním sledovaným ukazatelem byl funkční neurologický deficit s odstupem tří měsíců, který byl zhodnocen zkušenými neurologem. Sekundárními sledovanými ukaza-

Tabulka 1 – Modifikovaná Rankinova škála (mRS)

0 – žádné symptomy.
1 – lehký deficit, pacient zvládá všechny aktivity jako před CMP.
2 – pacient není schopen zvládnout všechny předchozí aktivity, je plně soběstačný, bez cizí pomoci.
3 – pacient vyžaduje pomoc při některých aktivitách, je schopen chůze bez pomoci druhé osoby.
4 – chůze jen s pomocí druhé osoby, pacient není schopen bez cizí pomoci zvládnout své tělesné potřeby.
5 – pacient je upoután na lůžko, vyžaduje trvalou péči.
6 – úmrtí.

Tabulka 2 – Základní charakteristika pacientů, n = 111

	mRS 0–2	mRS 3–6	
Počet pacientů	44 (39,6 %)	67 (60,4 %)	
Věk (roky) – průměr ± SD	61 ± 12,1	69,5 ± 9,1	$p < 0,01$
Mužské pohlaví	22 (50 %)	39 (57,8 %)	$p = 0,27$
Body mass index – průměr ± SD	27,8 ± 5,2	29,2 ± 7,1	$p = 0,21$
CMP nebo TIA v anamnéze	7 (15,9 %)	10 (14,9 %)	$p = 0,86$
Arteriální hypertenze	31 (70,5 %)	52 (77,6 %)	$p = 0,26$
Diabetes mellitus	7 (15,9 %)	17 (25,4 %)	$p = 0,15$
Hyperlipidemie	7 (15,9 %)	22 (32,8 %)	$p = 0,02$
Chronická renální insuficience	5 (11,4 %)	15 (22,4 %)	$p = 0,08$
Aktivní kouření	20 (45,5 %)	17 (25,4 %)	$p < 0,002$
Fibrilace síní (známá, <i>de novo</i>)	11 (25 %)	36 (53,7 %)	$p < 0,001$
Chronická antitrombotická terapie	14 (31,8 %)	33 (49,3 %)	$p = 0,02$
- antagonistu vitamínu K	4 (28,6 %)	10 (30,3 %)	
- INR < 2	3 (75 %)	8 (80 %)	
- kyselina acetylsalicylová/clopidogrel	10 (71,4 %)	23 (69,7 %)	
Kombinovaná terapie (IVT + MT) (pokud)	13 (29,5 %)	16 (23,9 %)	$p = 0,378$
NIHSS při příjmu – průměr ± SD	15 ± 5,7	18,4 ± 6,3	$p = 0,69$
NIHSS při propuštění – průměr ± SD	2,6 ± 2,6	15,2 ± 7,3	$p < 0,001$
Symptomatické intrakraniální krvácení	0	5 (7,5 %)	$p = 0,06$
Wake-up CMP	6 (13,6 %)	6 (9 %)	$p = 0,28$

CMP – cévní mozková příhoda; IVT – intravenózní trombolýza; MT – mechanická trombektomie; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; SD – směrodatná odchylka; TIA – transitorní ischemická ataka.

teli byly: počet angiograficky úspěšných rekanalizací, vývoj NIHSS od přijetí k propuštění z nemocnice a incidence závažného intrakraniálního krvácení, definovaného jako nárůst v NIHSS o více než čtyři body během následujících 48 hodin po provedení neurointervence. Stupeň neurologického postižení byl kvantifikován pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS) s odstupem tří měsíců od iCMP a dle závěrečného zhodnocení byli pacienti rozděleni do dvou skupin (mRS 0–2 vs. 3–6). Modifikovaná Rankinova škála je uvedena v tabulce 1.

Studijní registr zahrnoval základní charakteristiky pacientů, jako je pohlaví, věk, index tělesné hmotnosti, známá anamnéza cévní mozkové příhody/transitorní ischemické ataky, arteriální hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, chronické renální insuficience, aktivní nikotinismus (trvajících více než měsíc před přijetím do nemocnice), všechny formy fibrilace síní (známé nebo *de novo* zjištěné během hospitalizace či během následných tří měsíců), chronická antitrombotická terapie, časové intervaly (začátek příznaků – první kontakt s neurologem – provedení CT mozku – zahájení trombolýzy [pokud se tak stalo] – čas punkce třísla – čas rekanalizace [pokud nastala]), vývoj NIHSS od přijetí do propuštění a angiografický nálezy (uzavřená tepna, tepenný průtok před intervencí a po intervenci). Všem pacientům byla během hospitalizace provedena transthorakální echokardiografie (v případě nutnosti i jícnová) a sonografie extra- a intrakraniálních tepen.

Výsledky

Celkem bylo do studie zařazeno 111 pacientů (průměrný věk 65,9 roku, muži 55 %). Klinicky příznivého výsledku (mRS ≤ 2 za tři měsíce) bylo dosaženo v 39,8 % (u 44 pacientů). Tito pacienti (mRS ≤ 2) byli v porovnání s druhou, klinicky horší skupinou (mRS 3–6) mladší (61 let vs. 70 let, $p < 0,01$), měli větší zastoupení aktivních kuřáků (45,5 % vs. 25,4 %, $p < 0,002$) a také byla v této skupině menší prevalence známé nebo *de novo* zjištěné fibrilace síní (25 % vs. 53,7 %, $p < 0,001$), což je jistě spojeno i s nižší prevalencí užívání jakékoliv formy antitrombotické terapie v této skupině (31,8 % vs. 49,3 %, $p = 0,02$).

Mezi jednotlivými skupinami nebyly výrazné rozdíly v zastoupení jednotlivých pohlaví (muži 50 % vs. 58 %, $p = 0,27$), hodnotě indexu tělesné hmotnosti (27,8 vs. 29,2, $p = 0,21$), prevalenci arteriální hypertenze (70,5 % vs. 77,6 %, $p = 0,26$), diabetes mellitus (15,9 % vs. 25,4 %, $p = 0,15$), chronické renální insuficience (11,4 % vs. 22,4 %, $p = 0,08$), proběhlé CMP/TIA (15,9 % vs. 14,9 %, $p = 0,86$) a hodnotě NIHSS při příjmu (15 vs. 18, $p = 0,69$). Podání intravenózní trombolýzy jako součást kombinované terapie před následnou mechanickou trombektomií významně neovlivnilo výsledný neurologický deficit (29,5 % vs. 23,9 %, $p = 0,38$). Všech pět pacientů (4,5 %) se symptomatickým intrakraniálním krvácením zemřelo. Detailní charakteristika pacientů obou skupin je uvedena v tabulce 2.

Ve skupině s příznivým neurologickým výsledkem byla signifikantně vyšší incidence izolovaného uzávěru arteria cerebri media (56,8 % vs. 35,8 %, $p < 0,01$) a nižší incidence tandemového uzávěru, tj. proximální úsek arteria carotis interna a arteria cerebri media či T uzávěru, tj. bifurkační proximální uzávěr arteria carotis interna (25 % vs. 41,8 %, $p = 0,02$), než u druhé skupiny pacientů. Celkově byla úspěšná rekanalizace, definovaná jako průtok TICl (Thrombolysis in Cerebral Infarction) 2b/3, dosažena u 93,2 % pacientů s příznivým neurologickým výsledkem a jen u 56,7 % pacientů, kteří měli buď závažnější neurologický deficit, či zemřeli ($p < 0,001$). Časové intervaly mezi začátkem příznaků a zahájením neurointervence se mezi oběma skupinami statisticky významně nelišily (tato data nejsou součástí tohoto článku). Bližší angiografická data jsou uvedena v tabulce 3.

Diskuse

V našem registru pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou způsobenou uzávěrem velké mozkové tepny, kteří byli léčeni mechanickou trombektomií do šesti hodin od začátku příznaků s podáním intravenózní trombolýzy nebo bez podání intravenózní trombolýzy v rámci kombinované terapie, byly nižší věk, aktivní kouření a nepřítomnost fibrilace síní spojeny s lepším neurologickým následkem. Tandemové uzávěry a T uzávěry byly silnými prediktory horších neurologických následků, což je nejspíše způsobeno větší technickou náročností a komplikacemi vycházejícími z přítomnosti velkého trombu. Úspěšná rekanalizace (průtok TICl 2b/3) byla statisticky významným prediktorem lehčích neurologických následků. Naše výsledky jsou více méně v souladu s jinými studiemi.

Nikotinismus je známým rizikovým faktorem cévní mozkové příhody [15]. I když mají kuřáci trojnásobně zvýšené riziko CMP, názory o vlivu kouření na klinické následky po iCMP se liší. Dle některých studií je aktivní kouření negativní [16,17] nebo neutrální prognostický faktor [18–22]. Na druhé straně, dle některých studií vyšlo kouření jako příznivý prognostický faktor [23,24]. Tyto studie se však netýkaly pacientů léčených mechanickou trombektomií. Předpokládá se, že chronická expozice nikotinu může podporovat angiogenezi či ischemický preconditioning se zvýšenou tvorbou kolaterál. Přítomnost kolaterálního oběhu je spojována s lehčím neurologickým de-

ficitem a menším objemem infarzované mozkové tkáně [25,26]. Naše výsledky mohou být ovlivněny skutečností, že v naší studijní skupině byli kuřáci mladší než nekuřáci (68,1 vs. 62,4, $p = 0,01$). K objasnění možné závislosti mezi kouřením, věkem a neurologickými následky pacientů by mohla být užitečná multivariální analýza. Kuřácký paradox nesmí být mylně interpretován a neměl by být používán k propagaci kouření.

Fibrilace síní (FS) je spojována se čtyř- až pětinasobně vyšším rizikem vzniku CMP [27]. Ze 111 pacientů našeho registru mělo 47 (42,3 %) fibrilaci síní, a to buď známou (27 pacientů), nebo *de novo* zjištěnou (20 pacientů). Pouze 14 pacientů (51 %) se známou fibrilací síní užívalo perorální antikoagulační terapii (výhradně warfarin) a z nich většina (78,6 %) byla antikoagulována nedostatečně (INR < 2). Dle výsledku naší studie byla přítomnost fibrilace síní negativním prognostickým faktorem ovlivňujícím neurologické následky u pacientů léčených neurointervencí pro akutní iCMP. Je všeobecně známo, že pacienti s kardioembolickou iCMP mívají horší neurologické následky i přes jakoukoli (nejen endovaskulární) léčbu ve srovnání s pacienty po CMP jiné než kardioembolizační etiologie [28]. Obecně lze říci, že pacienti s fibrilací síní jsou starší, mají horší zdravotní stav už před proděláním CMP, mívají jiné typy tepenných okluzí a větší objem infarzované mozkové tkáně [29]. Existují zatím pouze tři studie, které se snažily analyzovat rozdíly endovaskulární léčby mezi pacienty s fibrilací síní a bez fibrilace síní, ale žádná z nich nepotvrdila statisticky významný rozdíl [30–32].

Závěr

Mechanická trombektomie dosahuje lepších klinických výsledků u mladších pacientů, u aktivních kuřáků a u pacientů, u kterých nebyla prokázána fibrilace síní jako možná etiologie ischemické cévní mozkové příhody. Intravenózní trombolýza jako „bridge“ k neurointervenci nevyšla v naší studii jako statisticky významný pozitivní prognostický faktor.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný z autorů neuvádí skutečný ani potenciální střet zájmů.

Financování

Žádné.

Tabulka 3 – Angiografické nálezy, úspěšná rekanalizace

	mRS 0–2	mRS 3–6	
Počet pacientů	44 (39,6 %)	67 (60,4 %)	
Tandemový (proximální úsek ACI + ACM) nebo T uzávěr (bifurkace ACI)	11 (25 %)	28 (41,8 %)	$p = 0,02$
Izolovaný uzávěr ACM	25 (56,8 %)	24 (35,8 %)	$p < 0,01$
Izolovaný proximální uzávěr ACI	5 (11,4 %)	5 (7,4 %)	$p = 0,32$
Uzávěr bazilární nebo vertebrální arterie	3 (6,8 %)	10 (15,0 %)	$p = 0,13$
Angiograficky úspěšná rekanalizace (průtok TICl 2b/3)	41 (93,2 %)	38 (56,7 %)	$p < 0,001$

ACI – arteria carotis interna; ACM – arteria cerebri media; TICl – Thrombolysis in Cerebral Infarction.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Tímto prohlašujeme, že výzkum byl prováděn v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Prohlašuji jménem všech autorů, že výzkum byl veden podle Helsinské deklarace. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

Literatura

- [1] WHO, The Global Burden of Disease: 2015 Update, WHO, Geneva, Switzerland, 2015.
- [2] P.M. Rothwell, A.J. Coull, L.E. Silver, et al., Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study), *Lancet* 366 (2005) 1773–1783.
- [3] J.T. O'Brien, T. Erkinjuntti, B. Reisberg, et al., Vascular cognitive impairment, *Lancet Neurology* 2 (2003) 89–98.
- [4] V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi, et al., Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet* 383 (2014) 245–254.
- [5] D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, et al., Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association, *Circulation* 133 (2016) e38–e360.
- [6] E.V. Kuklina, X. Tong, M.G. George, P. Bansil, Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective, *Expert Review of Neurotherapeutics* 12 (2012) 199–208.
- [7] M.J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu, et al., Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study, *Lancet* 376 (2010) 112–123.
- [8] M.J. O'Donnell, S.L. Chin, S. Rangarajan, et al., Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study, *Lancet* 388 (2016) 761–775.
- [9] L.B. Goldstein, C.D. Bushnell, R.J. Adams, et al., Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke* 42 (2011) 517–584.
- [10] T.H. Park, Y. Ko, S.J. Lee, et al., Identifying target risk factors using population attributable risks of ischemic stroke by age and sex, *Journal of Stroke* 17 (2015) 302–311.
- [11] T. Peisker, B. Koznar, I. Stetkarova, P. Widimsky, Acute stroke therapy: a review, *Trends in Cardiovascular Medicine* 27 (2017) 59–66.
- [12] W.J. Powers, C.P. Derdeyn, J. Biller, et al., American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, 2015, *Stroke* 46 (2015) 3020–3035.
- [13] Training Guidelines for Endovascular Ischemic Stroke Intervention: an international multi-society consensus document, *Journal of Neurointerventional Surgery* 8 (2016) 989–991.
- [14] P. Widimsky, T. Asil, M. Abelson, et al., Direct catheter-based thrombectomy for acute ischemic stroke, *Journal of the American College of Cardiology* 66 (2015) 487–488.
- [15] P.A. Wolf, R.B. D'Agostino, W.B. Kannel, et al., Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study, *JAMA* 259 (1988) 1025–1029.
- [16] J. Kim, S.L. Gall, H.M. Dewey, et al., Baseline smoking status and the long-term risk of death or nonfatal vascular event in people with stroke: a 10-year survival analysis, *Stroke* 43 (2012) 3173–3178.
- [17] B. Ovbiagele, C.J. Weir, J.L. Saver, et al., Effect of smoking status on outcome after acute ischemic stroke, *Cerebrovascular Diseases* 21 (2006) 260–265.
- [18] W. Kurre, M. Aguilar-Pérez, L. Niehaus, et al., Predictors of outcome after mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion in patients aged ≥80 years, *Cerebrovascular Diseases* 36 (2013) 430–436.
- [19] R.K. Edjoc, R.D. Reid, M. Sharma, F. Jiming, The prognostic effect of cigarette smoking on stroke severity, disability, length of stay in hospital, and mortality in a cohort with cerebrovascular disease, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 22 (2013) 446–454.
- [20] K. Fekete, S. Szatmari, I. Szocs, et al., Prestroke alcohol consumption and smoking are not associated with stroke severity, disability at discharge, and case fatality, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 23 (2014) 31–37.
- [21] S. Moulin, V. Padjen-Bogosavljevic, A. Marichal, et al., Influence of differences in case mix on the better outcome of smokers after intravenous thrombolysis for acute cerebral ischemia, *European Neurology* 67 (2012) 178–183.
- [22] J.-H. Lee, J.Y. Lee, S.H. Ahn, et al., Smoking is not a good prognostic factor following first-ever acute ischemic stroke, *Journal of Stroke* 17 (2015) 177–191.
- [23] S.F. Ali, E.E. Smith, D.L. Bhatt, et al., Paradoxical association of smoking with in-hospital mortality among patients admitted with acute ischemic stroke, *Journal of the American Heart Association* 2 (2013) e000171.
- [24] O.Y. Bang, H.Y. Park, P.H. Lee, et al., Improved outcome after atherosclerotic stroke in male smoker, *Journal of the Neurological Sciences* 260 (2007) 43–48.
- [25] D.S. Liebeskind, T.A. Tomsick, L.D. Foster, et al., Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial, *Stroke* 45 (2014) 759–764.
- [26] H.C. Alves, F.T. Pacheco, A.J. Rocha, Collateral blood vessels in acute ischemic stroke: a physiological window to predict future outcomes, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 74 (2016) 662–670.
- [27] W.B. Kannel, P.A. Wolf, E.J. Benjamin, D. Levy, Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates, *American Journal of Cardiology* 82 (1998) 2N–9N.
- [28] M. Gattellari, C. Goumas, R. Aitken, J.M. Worthington, Outcomes for patients with ischaemic stroke and atrial fibrillation: the PRISM study (A Program of Research Informing Stroke Management), *Cerebrovascular Diseases* 32 (2011) 370–382.
- [29] K.Y. Park, Y.B. Kim, P.W. Chung, et al., Right-side propensity of cardiogenic emboli in acute ischemic stroke with atrial fibrillation, *Scandinavian Cardiovascular Journal* 48 (2014) 335–338.
- [30] J.P. Broderick, Y.Y. Palesch, A.M. Demchuk, et al., Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke, *New England Journal of Medicine* 368 (2013) 893–903.
- [31] A. Ciccone, L. Valvassori, S.E. Investigators, Endovascular treatment for acute ischemic stroke, *New England Journal of Medicine* 368 (2013) 2433–2434.
- [32] A. Heshmatollah, P.S.S. Franssen, O.A. Berkhemer, et al., Endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation. A MR CLEAN subgroup analysis, *EuroIntervention* June (2017), <http://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00905>, pii:EIJ-D-16-00905.

Z anglického originálu online verze článku přeložila autorka.