

Endovasculaire behandeling bij herseninfarcten: hoopvol of hopeloos?

Endovascular treatment of cerebrovascular accidents: hopeful or hopeless?

Dr. R. Lemmens¹, dr. V.N. Thijs¹, W.J. Schonewille²

Samenvatting

In de zoektocht naar de optimalisatie van de behandeling van patiënten met een acuut herseninfarct wordt reeds jaren gebruik gemaakt van endovasculaire benaderingen. In dit artikel beschrijven we de huidige stand van zaken voor wat betreft de wetenschappelijke evidentie hiervoor en wat er in de toekomst te verwachten is.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2014;115:58-63)

Summary

In the search for the optimisation of acute ischemic stroke treatment, endovascular approaches have been extensively evaluated. Here we describe the current state of affairs with regard to the scientific evidence and what may be expected in the future.

Inleiding

In navolging van ontwikkelingen binnen de cardiologie voor de behandeling van hartinfarcten is er al meer dan twintig jaar een ontwikkeling gaande die bestudeert of endovasculaire (intra-arteriële) behandelingsstrategieën ook een plaats hebben binnen de neurologie. In cohortstudies en klinische studies wordt geëvalueerd of deze intra-arteriële (IA) behandeling beter is dan conventionele intraveneuze trombolysen (IVT) dan wel een aanvullende optie is na deze therapie. Vele jaren ontbrak het echter aan resultaten van gerandomiseerde studies, maar onlangs verschenen de lang verwachte resultaten van grote klinische studies. Hier bespreken we de verschillende klinische studies aangaande intra-arteriële therapieën voor herseninfarcten (zie *Tabel 1* op pagina 59).

Endovasculaire behandelingsmogelijkheden

In 1998 en 1999 verschenen de resultaten van de PRO-ACT I en II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism)-studies waarin de IA-behandeling met prourokinase

werd bestudeerd.^{1,2} Het percentage mensen met onafhankelijkheid na 90 dagen was significant hoger dan in de placebogroep. Prourokinase werd nooit door de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten van Amerika goedgekeurd en kwam daarom dan ook nooit op de markt.³

Naast IA-trombolysen zijn er verscheidene andere (mechanische) rekanalisatietechnieken beschreven. Een van de eerste technieken was de behandeling met de Merci-retriever. Hiermee wordt de trombus geëxtraheerd via een spiraalvormige 'coil'. In twee ongecontroleerde studies (Merci en Multi-Merci) werden patiënten behandeld binnen acht uur na het begin van de symptomen wat rekanalisatiepercentages van 48 tot 69% opleverde.^{4,5} Finale rekanalisatiestatus bleek de belangrijkste voorspeller te zijn voor klinische uitkomst. Het Penumbra Systeem maakte gebruik van een trombusaspiratietechniek om bloedklonters te verwijderen wat resulteerde in rekanalisatie in 82% van de 125 patiënten geïnccludeerd in een ongecontroleerde studie.⁶ Hierbij dient wel de kant-

¹neuroloog, afdeling Neurologie, Universitair Ziekenhuis Leuven, Leuven, België ²neuroloog, afdeling Neurologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. Correspondentie graag richten aan: dr. R. Lemmens, afdeling Neurologie, Universitair Ziekenhuis Leuven Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000, België, tel +32 16 344280, e-mail: robin.lemmens@uzleuven.be.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: Acuut Herseninfarct - Endovasculaire behandeling - Trombolysen

Keywords: Acute Cerebrovascular Accident - Endovascular treatment - Thrombolysis

Ontvangen 9 mei 2013, geaccepteerd 18 september 2013.

Tabel 1. Klinische studies aangaande de endovasculaire behandeling van beroerte*

Studienaam (Publicatiejaar)	Studie-ontwerp	Behandelingsstrategieën	Tijd tot behandeling na begin beroerte	Aantal patiënten (n)	Primaire eindpunt aangaande doeltreffendheid
PROACT I (1998)	RCT	IA-pro-urokinase versus placebo	5,5 uur	26 IA pro-urokinase versus 14 placebo	rekanalisatie na twee uur; significant verschillend: 58% in pro-urokinase versus 14% in placebo
PROACT II (1999)	RCT	IA-pro-urokinase + heparine versus heparine	5,3 uur	121 IA-pro-urokinase versus 59 placebo	proportie mRS 0-2 na 90 dagen; significant verschillend: pro-urokinase: 40% versus placebo: 25%
MERCI (2005)	geen RCT, enkel actieve arm	mechanische trombectomie	4,3 uur	151	rekanalisatie aan eind van procedure: 48%
Multi-MERCI (2008)	geen RCT, enkel actieve arm	mechanische trombectomie	4,3 uur	164	rekanalisatie aan eind van procedure: 57%
PENUMBRA (2009)	geen RCT, enkel actieve arm	mechanische trombectomie	4,3 uur	125	rekanalisatie aan eind van procedure: 82%
TREVO 2 (2012)	RCT	Trevo versus Merci retriever	Trevo: 4,6 en Merci: 4,5 uur	88 Trevo versus 90 Merci	rekanalisatie aan eind van procedure; significant verschillend: 86% in Trevo versus 60% in Merci arm
SWIFT (2012)	RCT	solitaire versus Merci retriever	4,9 uur in beide armen	58 Solitaire versus 55 Merci	rekanalisatie aan eind van procedure; significant verschillend: 61% in Solitaire versus 24% in Merci arm
SYNTHESIS (2013)	RCT	IVT versus IA tPA	IVT: 2,8 en IA tPA: 3,8 uur	181 in IVT en 181 in IA tPA	proportie mRS 0-1 na 90 dagen; geen verschil: 35% in IVT en 30% in IA tPA
IMS I (2004)	geen RCT, enkel actieve arm	IVT + IA tPA	2,3 uur	80	proportie mRS 0-1 na 90 dagen: 30%
IMS II (2007)	geen RCT, enkel actieve arm	IVT + IA (+ultra-sonore trillingen)	2,4 uur	81	proportie mRS 0-1 na 90 dagen: 33%
IMS III (2013)	RCT	IVT + eender welke IA versus IVT	2,0 uur in beide armen	434 IVT en IA versus 222 IVT	proportie mRS 0-2 na 90 dagen; geen significant verschil: 41% in IVT+IA en 39% in IVT
DEFUSE2 (2012)	geen RCT, enkel actieve arm	eender welke IA (later opgedeeld in mismatch versus non-mismatch)	niet gerapporteerd voor gehele cohort	104	verschil in associatie tussen reperfusie in patiënten met en zonder mismatch: significant verschillend
MR RESCUE (2013)	RCT	eender welke IA versus placebo (met stratificatie volgens mismatch versus non-mismatch)	niet gerapporteerd	118	interactie tussen mismatch en uitgevoerde behandeling voor wat betreft het effect op een verschil in verdeling van mRS scores na 90dagen; geen significante interactie

* Deze lijst is niet exhaustief, maar beperkt tot de grotere historische studies aangevuld met recente publicaties in de laatste jaren. Afkortingen: IVT: Intraveneuze thrombolysie; IA: Intra-arteriële behandeling; mRS: modified Rankin Score; RCT: Gerandomiseerde en gecontroleerde studie.

tekening gemaakt dat er verschillende schalen gebruikt worden om rekanalisatie te meten in deze studies.

Nieuwere technieken blijken beter in staat om optimale rekanalisatie te bewerkstelligen zoals recent werd aangetoond in twee gerandomiseerde studies waarin stent-retrievers, Trevo en Solitaire, werden vergeleken met de Merci-retriever. Door het plaatsen van een stent op de plaats van de trombus kan de bloeddorstrooming hersteld worden. Het voordeel van stent retrievers is dat na het positioneren van de stent deze teruggetrokken kan worden in de geleidingskatheter, waarbij het trombotische materiaal verwijderd wordt (zie *Figuur 1*, pagina 61). In de Trevo 2 werden 178 patiënten geïncludeerd en in Swift, waarin de Solitaire werd vergeleken met de Merci-retriever, 113 patiënten.⁷⁻⁸ Beide stent-retrievers waren meer succesvol in het openen van geoccludeerde cerebrale bloedvaten in vergelijking met de Merci-retriever: rekanalisatiepercentages van 86% versus 60% in Trevo 2 en 69% versus 30% in Swift. Verder was de proportie van patiënten die onafhankelijk waren op dag 90 duidelijk beter in vergelijking met patiënten die behandeld waren met de Merci-retriever: 40% versus 22% voor Trevo en 58% versus 33% voor de Solitaire.^{7,8}

Vergelijkende studies: is een IA-behandeling beter dan IV of is er een plaats voor een gecombineerde IV- en IA-aanpak?

IA-behandelingsstrategieën resulteren in hogere rekanalisatiepercentages in vergelijking met IVT.^{9,10} Tot op heden is echter nooit goed onderzocht geweest of een IA-aanpak superieur was aan IVT. In de Synthesis-studie werden 362 patiënten gerandomiseerd binnen 4,5 uur na het begin van de symptomen naar IA of IVT.¹¹ Onafhankelijkheid na 90 dagen was niet verschillend in de twee groepen: 30% van de patiënten in de IA-groep en 35% in de IVT-groep.

De mogelijkheid van een gunstig effect van additionele IA na IVT is onderzocht in verschillende studies. Zo werden er in de Multi-MERCI-, TREVO 2- en SWIFT-studies patiënten geïncludeerd na uitblijven van rekanalisatie en klinische verbetering. In een aantal studies werd specifiek de combinatietherapie onderzocht.¹²⁻¹⁴ De ongecontroleerde IMS I- (Interventional Management of Stroke Trial I) en IMS II-studies pasten deze behandeling toe bij 80 patiënten binnen vijf uur na het ontstaan van de symptomen.^{12,13} De behandeling bleek relatief veilig en de klinische uitkomst mogelijk beter dan een historische controlegroep.

Het duurde vervolgens nog meer dan drie jaar voordat de resultaten van IMS III verschenen. Dit was een

gerandomiseerde, open studie met geblindeerde uitkomst, met als doel de additionele IA-behandeling na toediening van IVT te evalueren versus IVT alleen.¹⁴ De IV-behandeling moest in beide groepen gestart zijn binnen drie uur na het begin van de symptomen. Omwille van het bereiken van futiliteit voor inclusie van de benodigde patiënten werd de studie vroegtijdig gestaakt na inclusie van 656 van de geplande 900 patiënten (aangezien het gevonden effect bij interimanalyse zo klein was dat ook bij voltooiën van de studie geen positief effect werd verwacht). Er was geen verschil in het percentage patiënten dat onafhankelijk was na 90 dagen: 41% in de combinatietherapie versus 39% in de IVT-groep.

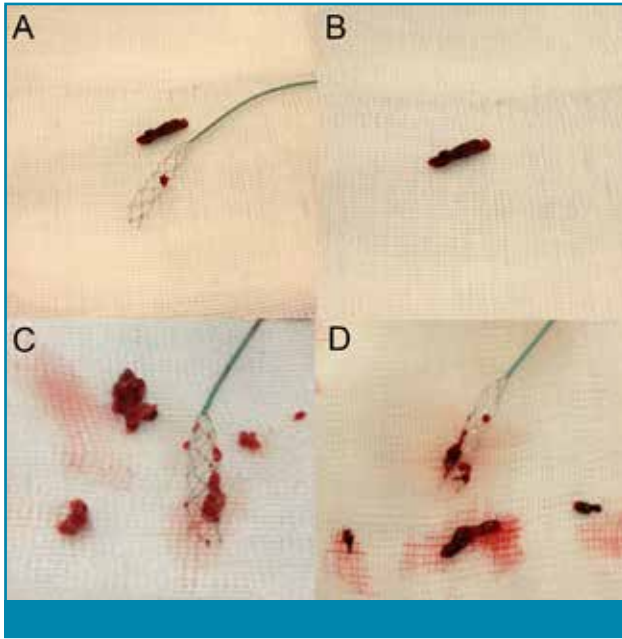
Beeldvorming bij endovasculaire behandeling van herseninfarct: meer onderzoek nodig

IVT is een bewezen effectieve behandeling voor een herseninfarct en dient zo snel mogelijk na het uitvoeren van een hersenscan te worden toegediend.¹⁵ Het is mogelijk dat er ook na het tijdsvenster van vierenhalf uur nog een proportie patiënten is bij wie IVT- of IA-behandeling nuttig is. Verder is er een grote groep van patiënten die wakker wordt met een beroerte en op basis van de huidige criteria uitgesloten is van behandeling.¹⁶ Strikt vasthouden aan tijd als enige selectiecriterium is daarom op termijn niet houdbaar gezien de mogelijkheid van de aanwezigheid van hersenweefsel dat nog gered kan worden ook buiten het huidige tijdsvenster.

Technieken zoals diffusie- (DWI) en perfusie-gewogen MRI (PWI) of CT-angiografie (CTA) en CT-perfusie (CTP) zouden individuele therapieselectie mogelijk kunnen maken. Zo zou de aanwezigheid van een klein letsel op diffusie gewogen MRI samen met een groot perfusie-defect op perfusie gewogen MRI (de zogenaamde mismatch hypothese) een merker zijn voor de ischemische penumbra.^{17,18} Ook met CT-perfusie zouden bepaalde patronen indicatief zijn voor nog omkeerbare hersenschade.¹⁹ Grote, niet meer bevoeide hersenletsels gemeten met CTP of PWI zouden anderzijds een groter risico hebben op hemorragische transformatie.²⁰ De afwezigheid van een letsel op een 'fluid-attenuated inversion recovery' (FLAIR) -MRI-sequentie, in aanwezigheid van een letsel op diffusie gewogen MRI wijst dan weer mogelijk op een zeer recent herseninfarct.²¹

Klinische studies aangaande beeldvorming en endovasculaire behandeling

In de Defuse 2-studie werd prospectief bekeken of de aanwezigheid van een PWI/DWI-mismatch binnen de twaalf uren na het optreden van het herseninfarct een



Figuur 1. Nieuwe techniek voor mechanische trombectomie: De stentretreiver. Na het plaatsen van een stent op de plaats van de occlusie wordt deze tijdelijk ter plaatse gelaten. Daarna wordt deze teruggetrokken in de geleidingskatheter, waarbij de trombus die in de stent vast blijft zitten, verwijderd kan worden (A, C, D). Na verwijdering van het trombotisch materiaal uit de stent (B) kan deze nogmaals gebruikt worden voor een passage indien geen volledige rekanalisatie bereikt wordt.

betrouwbare merker was voor klinische verbetering indien met IVT revascularisatie bereikt werd.²² In dit cohort-onderzoek ondergingen alle geïncludeerde patiënten een MRI alvorens IA-therapie werd gestart. Ongeveer 68% van de 104 geïncludeerde patiënten hadden een dergelijke PWI/DWI-mismatch en in 60% werd succesvolle rekanalisatie bereikt. Patiënten met een mismatch hadden veel vaker een klinische verbetering na rekanalisatie, waren frequenter onafhankelijk na 90 dagen en hun herseninfarcten namen ook minder vaak toe in volume. Dit onderzoek bevestigt dat de aanwezigheid van een mismatch-patroon en rekanalisatie merkers zijn voor verminderde infarctgroei en klinische verbetering. Het onderzoek toont echter niet aan dat IA-therapie nuttig is, gezien de afwezigheid van een controlegroep, en bewijst ook niet dat het tijdsverlies dat opgelopen wordt door het uitvoeren van de MRI en de analyse ervan opweegt tegen de potentiële voordelen van een betere patiëntselectie.

Het MR-Rescue-onderzoek bekeek bij patiënten met occlusie van een intracranieel bloedvat of rekanalisatie via endovasculaire weg beter was dan standaardtherapie indien er een mismatch-patroon was op MRI.²³ Door randomisatie werden 118 patiënten geïncludeerd binnen

de acht uren na het optreden van symptomen in vier groepen ingedeeld op basis van type therapie (IA versus IVT) en op basis van aan- of afwezigheid van een mismatch-patroon. IA-therapie bleek niet beter dan standaardtherapie en het mismatch-patroon bleek ook het effect van de toegewezen behandeling niet te beïnvloeden. De mismatch-hypothese kon dus niet bewezen worden, het aantal patiënten was echter te beperkt voor een definitieve uitspraak.

Het is onduidelijk waarom deze twee studies tegengestelde resultaten tonen. Mogelijke oorzaken zijn verschillen in basiskenmerken tussen beide groepen, de kleine steekproefgrootte, de gemiddeld zeer laattijdige en trage behandeling in het MR-Rescue-onderzoek, een verschil in definitie van PWI/DWI-mismatch en het gebruik van andere software-algoritmes om de PWI/DWI-mismatch te bepalen. De uitkomsten van de MR-Rescue-studie worden nog meer dan bij de IMS III beïnvloed door de langzame recruitment en het gebruik van voornamelijk eerste generatie trombectomie 'devices' met een lage rekanalisatiegraad.

Voorlopig is er dus geen bewijs dat beeldvorming van de penumbra met CT of MRI de uitkomst van IVT- of IA-behandeling verbetert. Hoewel de mismatch-hypothese zeer aantrekkelijk blijft, is bijkomend onderzoek bij grotere patiëntengroepen met gevalideerde technieken en software noodzakelijk. Elk toekomstig onderzoek moet bovendien het extra tijdsverlies in rekening brengen dat deze bijkomende beeldvorming onvermijdelijk met zich meebrengt.

Huidige stand van zaken

De negatieve resultaten van de Synthesis- en IMS III-studies laten zien dat de IA-behandeling niet de wonderbehandeling is waar velen op gehoopt hadden. De uitkomsten na IA en de gecombineerde IV/IA-behandeling waren weliswaar niet superieur in vergelijking met de uitkomst na IVT maar toch op zijn minst vergelijkbaar. Dat biedt hoop voor toekomstige studies, maar vooral ook voor patiënten met een contra-indicatie voor IVT. Dankzij de snelle evolutie van endovasculaire behandelingsmogelijkheden zijn we steeds vaker en beter in staat om acuut afgesloten hersenvaten open te krijgen. Zoals de Trevo- en SWIFT-studies laten zien, zijn de nieuwe stent-trievers duidelijk technisch superieur ten opzichte van de eerste generatie stolselverwijderaars.

De hierboven beschreven ontwikkelingen zijn vrijwel volledig voorbijgegaan aan de Synthesis en IMS III-populaties. Slechts een fractie van deze patiënten werd behandeld middels mechanische trombectomie. Vrijwel

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om patiënten met een acuut ischemisch herseninfarct standaard endovasculair te behandelen dan wel additioneel na intraveneuze trombolysie.
2. De rol van beeldvorming om patiënten te selecteren voor een endovasculaire behandeling dient verder onderzocht te worden.
3. Patiënten die in aanmerking komen voor een endovasculaire behandeling dienen gerandomiseerd te worden in klinische studies.

alle IA-patiënten werden behandeld met IA-trombolysie alleen en als ze al behandeld werden met mechanische trombectomie was dat vrijwel uitsluitend met eerste generatie stolselverwijderaars zoals de MERCI. Een andere beperking van de Synthesis- en IMS III-studies was het ontbreken van radiologische bevestiging van occlusie op het moment van randomisatie. Door de mogelijke inclusie van patiënten zonder occlusie op het moment van randomisatie en een onbekend aantal rekanalisaties na IVT alleen werden uiteindelijk slechts driekwart van de patiënten in de IA-groep van IMS III daadwerkelijk endovasculair behandeld.

De IA-behandelgroep werd bij beide studies potentieel benadeeld door de opzet van het studieprotocol waarbij in de Synthesis-studie het niet toegestaan was om voorafgaand IVT te geven en bij de IMS III-studie slechts een lage dosering rt-PA was toegestaan. Hierdoor werd bij deze patiënten de kans op een snelle rekanalisatie na IVT alleen ontnomen. Ook was de 'door-to-needle time' voor patiënten in de Synthesis-studie voor de IA-behandelde patiënten één uur later dan voor de IVT-groep. Een belangrijke beperking van de IMS III was verder de zeer trage patiënteninclusie. Terwijl het aantal deelnemende centra gedurende de studie toenam van 5 naar 40, bleef het gemiddeld aantal geïncludeerde patiënten per maand steken op 10. Dit suggereert op zijn minst een verminderde bereidheid om patiënten te randomiseren en mogelijk een belangrijke selectiebias waarbij de behandelaar niet alle patiënten die in aanmerking kwamen voor de studie randomiseerde, maar slechts diegenen waarvan hij of zij geen of weinig meerwaarde verwachtte van de additionele IA-behandeling.

Nationaal en internationaal onderzoek

De recent afgesloten Nederlandse MR CLEAN-studie (www.mrclean-trial.org), waarbij patiënten met een voorste circulatie occlusie werden gerandomiseerd tussen maximale medicamenteuze behandeling alleen

(waaronder IVT binnen de huidige indicatie) versus additionele IA-behandeling, heeft een aantal van deze beperkingen weten te voorkomen. Dankzij snelle patiënteninclusie, van meer dan 150 patiënten per jaar, is de studie binnen een periode van drie jaar afgerond. Het succes van de MR CLEAN-studie berust naast de uitstekende samenwerking binnen Nederland vooral ook op de bereidheid van de deelnemende centra om patiënten te randomiseren. Een belangrijke beperking van de MR CLEAN-studie zijn de vrij ruime inclusiecriteria waardoor patiënten kunnen worden gerandomiseerd waarvan de te verwachten baat van additionele IA-behandeling beperkt lijkt. De voornaamste zwakte van de studie is echter de lange tijdsduur tussen het ontstaan van uitvalsverschijnselen en de start van de IA-behandeling. Bij de eerste 150 voor IA gerandomiseerde patiënten ligt de gemiddelde tijd tot start van IA-behandeling op vijf uur.

Een andere belangrijke vanuit Nederland opgezette lopende internationale studie is de BASICS-studie, waarbij 750 patiënten met een gedocumenteerde basilaris occlusie geloot zullen worden tussen IVT alleen versus IVT en de additionele IA-behandeling.²⁴ Het belangrijkste verschil met de overige 'acute stroke'-studies is, naast de locatie van de occlusie, het gebruik van een ruimere tijdslimiet van zes uur tot IA-behandeling waarvan uitgegaan wordt van het geschatte tijdstip van ontstaan van uitvalsverschijnselen. Net als bij de MR CLEAN-studie worden sinds een jaar door alle grote Nederlandse interventiecentra patiënten gerandomiseerd in BASICS. Het is nu al de grootste studie ooit bij patiënten met een basilaris occlusie, met 30 geïncludeerde patiënten.

Naast de MR CLEAN-studie zijn er nog een aantal andere vergelijkbare nationale studies zoals de Thrace (Frankrijk), REVASCAT (Catalonië), en PISTE (Groot-Brittannië) die echter mogelijk te maken hebben met

dezelfde beperkingen als IMS III. Het gebruik van één optimale rekanalisatietechniek (Solitaire) samen met beeldvorming van de penumbra zal geëvalueerd worden in de SWIFT-PRIME-studie. In deze internationale studie zullen over een periode van zes jaar meer dan 800 patiënten met een voorste circulatie occlusie binnen zes uur na het begin van de symptomen worden gerandomiseerd.

Conclusie

De resultaten van de recente 'acute stroke'-studies laten zien dat er in principe slechts minimale indicaties bestaan voor IA-behandeling buiten studieverband. Mogelijke uitzonderingen hierop vormen de patiënten met een contra-indicatie voor IVT. Zolang er geen duidelijke wetenschappelijke evidentie bestaat (wat nog wel vele jaren zal kunnen duren) dient deze therapie buiten studieverband slechts gegeven te worden in geselecteerde casussen in zeer gecontroleerde en gespecialiseerde omstandigheden zoals in het kader van een kwaliteitsregister (zie het artikel van Rozeman en collega's op pagina 64 in dit nummer van TNN).

Lopende en toekomstige studies kunnen alleen succesvol zijn als er gebruik wordt gemaakt van het maximale potentieel van de IA-behandeling. Het lijkt er op dat dankzij de negatieve resultaten van de recente studies de bereidheid om patiënten te randomiseren is toegenomen. In navolging van Nederland, waar de IA-behandeling sinds kort uitsluitend wordt vergoed indien uitgevoerd in studieverband, is er nu ook in de Verenigde Staten sprake van dat de IA-behandeling uitsluitend vergoed zal worden in centra die deel uit maken van een nog op te zetten 'acute stroke'-netwerk. Het is te hopen dat veel landen dit voorbeeld zullen volgen.

Referenties

1. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke* 1998;29(1):4-11.
2. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282(21):2003-11.
3. Furlan AJ. CVA: reducing the risk of a confused vascular analysis. The Feinberg lecture. *Stroke* 2000;31(6):1451-6.
4. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36(7):1432-8.
5. 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.
6. 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.

7. 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(9849):1231-40.
8. Saver JL, Jahan R, Levy EI, 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(9849):1241-9.
9. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38(3):967-73. Epub 2007/02/03.
10. Patel RD, Saver JL. Evolution of reperfusion therapies for acute brain and acute myocardial ischemia: a systematic, comparative analysis. *Stroke* 2013;44(1):94-8.
11. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):904-13. Epub 2013/02/08.
12. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35(4):904-11.
13. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38(7):2127-35.
14. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):893-903.
15. Lees KR, Bluhmki E, Von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375(9727):1695-703.
16. Fink JN, Kumar S, Horkan C, et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2002;33(4):988-93.
17. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60(5):508-17.
18. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet neurology* 2008;7(4):299-309.
19. Bivard A, Levi C, Spratt N, et al. Perfusion CT in Acute Stroke: A Comprehensive Analysis of Infarct and Penumbra. *Radiology* 2013;267(2):543-50.
20. Alsop DC, Makovetskaya E, Kumar S, et al. Markedly reduced apparent blood volume on bolus contrast magnetic resonance imaging as a predictor of hemorrhage after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36(4):746-50.
21. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet neurology* 2011;10(11):978-86.
22. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet neurology* 2012;11(10):860-7.
23. 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):914-23.
24. Van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, et al. The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013;14:200.