

A MECHANIKUS THROMBECTOMIÁT MEGELŐZŐ INTRAVÉNÁS THROMBOLYSIS SZEREPE AZ AKUT AGYI NAGYÉRELZÁRÓDÁSOK KEZELÉSÉBEN

KALMÁR Péter János¹, TÁRKÁNYI Gábor¹, KARÁDI Zsófia Nozomi¹, BOSNYÁK Edit¹, NAGY Csaba Balázs²,
CSÉCSEI Péter¹, LENZSÉR Gábor², BÜKI András², JANSZKY József¹, SZAPÁRY László¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Pécs



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0023> | www.elitmed.hu

THE ROLE OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS BEFORE MECHANICAL THROMBECTOMY IN THE TREATMENT OF LARGE VESSEL OCCLUSION STROKES

Kalmár PJ, MD; Tárkányi G, MD; Karádi ZsN, MD; Bosnyák E, MD, PhD; Nagy CsB, MD; Csécsesi P, MD, PhD; Lenzsér G, MD; Büki A, MD, PhD; Janszky J, MD, PhD, DSc; Szapáry L, MD, PhD

Idegggyogy Sz 2022;75(1–2):23–29.

Háttér és cél – Az intravénás thrombolysis (IVT) hatékonysága a nagyérelzáró (NÉO) okozta akut ischaemiás stroke (AIS) ellátásában mérsékelt, szemben a mechanikus thrombectomiával (MT). Az MT-t megelőző IVT kontra-indikációval nem rendelkező betegek esetében jelenleg evidencián alapuló eljárás, melynek szükségességét az elmúlt évek vizsgálatai megkérdőjelezték. Vizsgálatunk célja a centrumunkban akut agyi NÉO miatt végzett direkt mechanikus thrombectomia (dMT) és a kombinált terápia (KT) hatékonyságának és biztonságosságának értékelése volt.

Módszerek – Vizsgálatunkba 4,5 órán belüli tünetkezdésű, NÉO okozta AIS-os betegeket választottunk be, akik 2017 novembere és 2019 augusztusa között MT-n estek át centrumunkban. A betegek adatait stroke-regiszterünkbe rögzítettük. A betegeket két csoportba osztottuk, attól függően, hogy dMT vagy KT került elvégzésre. Elsődleges végpontként a 30. és 90. napon felvett módosított Rankin-skála (mRS) alapján mért funkcionális kimenetelt tekintettük. Másodlagos kimeneti végpontként a 30. és 90. napos mortalitást, a rekanalizáció mértékét és a szimptomás vérzéses transzformációk előfordulását értékeltük.

Eredmények – Vizsgálatunkba összesen 142 (életkor: 68,3 ± 12,6 év, 53,5% nő), 4,5 órán belüli NÉO-t elszenvedett beteget vontunk be, közülük 81 (57,0%) esetében dMT történt, 61 (43,0%) beteg pedig KT-ban részesült. A dMT-val kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt

Background and purpose – The efficacy of intravenous thrombolysis (IVT) is moderate in the proximal vascular segments of intracranial arteries, as opposed to mechanical thrombectomy (MT). In the management of acute ischemic stroke (AIS) caused by large vessel occlusions (LVO), IVT prior to MT is highly recommended based on the latest guidelines, but the necessity of IVT has been questioned by the latest studies of the past years. The aim of our study was to investigate and compare the efficacy and safety of direct mechanical thrombectomy (dMT) and combined therapy (CT) for patients who suffered an AIS with LVO and were treated in our department.

Methods – We investigated patients with AIS caused by LVO who were admitted up to 4.5 hours after symptom onset and underwent MT in our department between November 2017 and August 2019. Patients' data were collected in our stroke register. Patients enrolled in our study were divided into two groups depending on whether dMT or CT was used. Our primary outcome was the 30- and 90- day functional outcome measured by modified Rankin Scale (mRS). Mortality at 30- and 90- day, successful recanalization rates, and symptomatic intracranial hemorrhage were considered as secondary outcomes.

Results – A total of 142 patients (age: 68.3 ± 12.6 years, 53.5% female) were enrolled in our study, including 81 (57.0%) dMT cases, and 61 (43.0%) patients who received CT. The vascular risk factors and comorbidities were sig-

Levelező szerző (correspondent): SZAPÁRY László, Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika;
7624 Pécs, Ifjúság útja 13. Telefon: +36203508815, e-mail: szapary.laszlo@pte.hu
<https://www.orcid.org/0000-0002-4852-7149>

Érkezett: 2020. november 11. Elfogadva: 2020. december 27.

a vascularis rizikófaktorok és a komorbiditások aránya. A 30. napon a kedvező kimenetek aránya 34,7% volt a dMT-ban, míg 43,6% a KT-ban részesültek körében ($p = 0,307$), a 90. napra 40,8% vs. 46,3%-ra ($p = 0,542$) változott ez az arány. A 30. napon a mortalitások aránya 22,2% és 23,6% ($p = 0,851$), a 90. napon 33,8% és 25,9% ($p = 0,343$) volt. Az eredményes rekanalizáció aránya 94,2% volt a dMT-val kezelt betegeknél, illetve 98,0% a KT-ban részesültekénél ($p = 0,318$). A dMT-val kezelt betegek 2,5%-ánál, míg a KT-ban részesültek 3,4%-ánál ($p = 0,757$) mutatott szimptomás vérzéses transzformációt a 24 órás képalkotó vizsgálat.

Konklúzió – Vizsgálatunk eredményei a KT-ban részesült betegek mérsékeltén jobb funkcionális kimenetelére utalnak. Az MT-t megelőzően alkalmazott IVT nem növeli szignifikánsan a szimptomás intracranialis vérzések gyakoriságát.

Kulcsszavak: stroke, ischaemia, thrombectomy, thrombolysis

A stroke az egyik vezető halálok a világon, emellett a tartós ápolást igénylő rokkantság első számú kiváltója¹. Az akut stroke 85%-a az agyi erek elzáródása következtében jön létre². Az intravénás thrombolysis (IVT) jelenleg is az egyik leghatékonyabb rekanalizációs módszer az akut ischaemiás stroke (AIS) kezelésére, azonban a proximális érszakaszt érintő nagyérocclusiók (NÉO) esetében hatékonysága mérsékelt³. Az IVT hatékonysága fordítottan arányos az elzáródott ér átmérőjével, illetve az elzáródást okozó vérrög hosszával. Míg az arteria cerebri media (ACM) proximális ágainak elzáródásakor az IVT általi megnyílás 30%, addig az arteria carotis interna (ACI) bifurkációjának magasságában csupán 4%, továbbá a 8 mm-nél hosszabb vérrögök esetében az IVT eredményessége kevesebb mint 1%^{4,5}. Az elmúlt években egyre nagyobb teret nyert és rutin klinikai beavatkozássá vált a NÉO-k endovascularis megnyitása, a fent említett esetekben is kiemelkedően magas rekanalizációs arányt biztosító mechanikus thrombectomy (MT)⁶. A jelenleg érvényes első szintű ajánlások szerint azon betegeknél, akiknél NÉO kerül felismerésre, ugyanakkor nem áll fenn az IVT bármilyen ellenjavallata, az ellátást IVT indításával kell megkezdeni, illetve a betegeket késlekedés nélkül MT-ra kell irányítani, azaz ilyen esetekben kombinált terápiát (KT) kell indikálni⁷. Az ajánlást a korábban végzett nagy elemszámú randomizált thrombectomiás vizsgálatok alapozták meg, amelyekben az IVT-re alkalmas NÉO-ban szenvedő betegek MT-ját thrombolysis előzte meg⁸.

Az IVT alkalmazása azonban számos limitáló tényezővel rendelkezik, ezek közé tartozik a terápiás időablakkal arányosan csökkenő thrombolysis-

nificantly higher in the dMT-treated group. At day 30, the rate of favorable functional outcomes was 34.7% in dMT vs. 43.6% among those who received CT ($p = 0.307$), by day 90 this ratio changed to 40.8% vs. 46.3% ($p = 0.542$). Mortality rates at day 30 were 22.2% and 23.6% ($p = 0.851$), and at day 90 33.8% and 25.9% ($p = 0.343$). The rate of effective recanalization was 94.2% for dMT-treated patients and 98.0% for CT-treated patients ($p = 0.318$). Symptomatic intracranial hemorrhage was detected in 2.5% of dMT-treated patients and 3.4% of CT-treated group ($p = 0.757$).

Conclusion – Our results suggest that CT is associated with a moderately better outcome compared to dMT. IVT prior to MT did not increase the risk of symptomatic intracranial hemorrhages.

Keywords: stroke, ischaemia, thrombectomy, thrombolysis

hatékonyság, az ischaemiás agyszövetben kialakuló vérzéses szövödmények kockázatának növekedése, továbbá az MT-t megelőző IVT okozta fokozott periprocedurális embolisatio^{9,10}. E tényezők is hozzájárultak, hogy a közelmúltban számos vizsgálat történt a KT és a megelőző IVT nélküli direkt mechanikus thrombectomy (dMT) eredményességének és biztonságos alkalmazhatóságának összehasonlítására, és 2017 óta már négy metaanalízist is közöltek ebben a kérdéskörben (**1. táblázat**)^{11–14}. A metaanalízisek eredményei viszonylag egységesek, és rámutatnak arra, hogy a KT-ban részesülők esetében magasabb a jó funkcionális kimenet aránya és a megfelelő rekanalizációk száma, emellett a mortalitás is némileg alacsonyabb a dMT-betegcsoportéhoz képest. A legutóbbi és legmagasabb elemszámú metaanalízisben valamennyi fent leírt paraméter tekintetében a KT bizonyult szignifikánsan hatékonyabbnak. Egyik tanulmányban sem mutatkozott lényeges különbség a szimptomás intracranialis vérzések tekintetében.

A kérdéskör jelenleg is intenzíven kutatott terület, 2020-ban került sor a témával kapcsolatos első és ez idáig egyetlen randomizált vizsgálat (DIRECT-MT) elvégzésére Kínában¹⁵. A vizsgálatba összesen 656 (327 dMT és 329 KT eset), 4,5 órán belüli tünetkezdetű, IVT-re alkalmas NÉO-t szenvedett AIS-os beteget válogattak be. Kiemelendő, hogy a KT-betegcsoport tagjai az európai standardoknak megfelelően 0,9 mg/ttk dózisu intravénás alteplase-ban részesültek. A betegek adatait értékelve nem mutatkozott különbség a jó funkcionális kimenetek arányában és a mortalitás tekintetében, annak ellenére, hogy a KT-val kezelt körében magasabb reperfüziós arányt sikerült elérni.

1. táblázat. A direkt MT (dMT) és a kombinált terápia (KT) alkalmazhatóságát vizsgáló metaanalízisek eredményei

Szerzők (közlés éve)	Vizsgál- latok száma	Betegszám (dMT/KT)	Jó funkcionális kimenetel (mRS: 0-2)			Mortalitás			sIKV			Megfelelő reperfúzió (TICI 2b-3)		
			dMT vs. KT	OR (95% CI)	P	dMT vs. KT	OR (95%-os CI)	P	dMT vs. KT	OR (95%-os CI)	P	dMT vs. KT	OR (95%-os CI)	P
Phan K et al. (2017)	12	1275/1340	44% vs. 48%	1,25 (0,998-1,56)	0,052	20,4% vs. 19,4%	0,84 (0,58-1,20)	0,34	3,7% vs. 3,8%	1,02 (0,68-1,54)	0,91	77,4% vs. 79,7%	1,10 (0,88-1,37)	0,40
Mistry EA et al. (2017)	13	1174/1769	44,3% vs. 48,7%	1,27 (1,05-1,55)	0,02	18,9% vs. 14,8%	0,71 (0,55-0,91)	0,006	3,9% vs. 4,6%	1,11 (0,69-1,77)	0,67	76,2% vs. 79,9%	1,46 (1,09-1,96)	0,01
Kaesmacher J et al. (2018)	20	2399/2880	43,1% vs. 47,1%	1,28 (0,99-1,64)	NA	23,1% vs. 18,2%	0,69 (0,58-0,82)	NA	4,6% vs. 5,3%	1,16 (0,85-1,59)	NA	78,4% vs. 78,0%	1,08 (0,78-1,47)	NA
Katsanos AH et al. (2019)	38	5191/6607	37,9% vs. 46,3%	1,52 (1,32-1,76)	<0,001	22,2% vs. 16,1%	0,64 (0,57-0,73)	<0,001	8,0% vs. 7,4%	0,94 (0,73-1,14)	0,51	76,2% vs. 78,1%	1,22 (1,02-1,46)	0,03

dMT: direkt mechanikus thrombektómia, KT: kombinált terápia, mRS: módosított Rankin-skála, sIKV: szimptomás intracranialis vérzés, TICI: thrombolysis in cerebral infarction, NA: nincs adat, OR: odds ratio, vs.: versus

A jelen tanulmány célja, hogy értékeljük a komprehensív stroke-centrumunkban akut agyi NÉO miatt végzett dMT és a KT hatékonyságát és biztonságosságát, a két módszert egymással összehasonlítjuk, eredményeinket az irodalmi adatok fényében interpretáljuk.

Betegek és vizsgálati módszer

A vizsgálati protokollt a Regionális Kutatási Bizottság elfogadta (35403-2/2017/EKU). A vizsgálatba bevont minden beteg esetében írásbeli beleegyezés történt a Good Clinical Practice (GCP) irányelveknek megfelelően.

VIZSGÁLT POPULÁCIÓ

Vizsgálatunkban a prospektívan gyűjtött STAY ALIVE akut stroke regiszter adatait elemeztük retrospektíven. A tanulmányba olyan 4,5 órán belüli tünetkezdettű NÉO okozta AIS-os betegeket választottunk be, akik 2017 novembere és 2019 augusztusa között MT-n estek át a Pécsi Tudományegyetem (PTE) Idegsebészeti Klinikáján. A felvételkor a demográfiai adatok, a vascularis rizikófaktorok, a klinikai és a laborparaméterek kerültek rögzítésre. A vizsgálatba bevont betegeket két csoportba osztottuk, attól függően, hogy dMT vagy KT került bevezetésre. Azon betegek kerültek a dMT betegcsoportba, akik bármilyen – a hivatalos irányelvekben foglalt – kontraindikációval rendelkeztek az IVT-vel szemben. A thrombektómia rekanalizációs idejének a stroke kezdetétől az angiográfia által megerősített érmegnyílásig eltelt időt tekintettük.

Elsődleges kimeneti végpontként a 30. és 90. napon felvett módosított Rankin-skála (mRS) alapján mért funkcionális kimenetelt vizsgáltuk, jó funkcionális kimenetnek tekintettük a 0-2 mRS-értéket. Másodlagos kimeneti végpontként a 30. és 90. napos mortalitást, az MT során elért rekanalizáció mértékét a Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) skála alapján és a 24 órán belül kialakuló vérzéses transzformációk arányát a 24 órás kontroll képalkotó vizsgálat alapján értékeltük¹⁶. A vérzéses transzformációk mértékét a European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS II) klasszifikációjának megfelelően elemeztük¹⁷. Megfelelő

2. táblázat. A demográfiai adatok és a klinikai paraméterek eloszlása a rekanalizációs kezelések szerint csoportosítva

	MT (n = 81)	IVT + MT (n = 61)	p-érték
Életkor, év, átlag (\pm SD)	69,9 (\pm 12,1)	66,1 (\pm 13,1)	0,081
Nem, nő, % (n) 51,9 (42)	55,7 (34)	0,646	
Felvételkori NIHSS, medián (IQR)	12 (9–18)	15 (11–18)	0,248
Tünetkezdet – kórházi felvétel között eltelt idő, perc (IQR)	77 (44–113)	79 (54–111)	0,850
Dohányzás, % (n), 56 HA	36,2 (17)	38,5 (15)	0,827
Hypertonia, % (n), 5 HA	88,5 (69)	74,6 (44)	0,034
Diabetes mellitus, % (n), 12 HA	33,8 (26)	13,2 (7)	0,008
Hyperlipidaemia, % (n), 46 HA	57,1 (32)	65,0 (26)	0,438
Pitvarfibrilláció, % (n), 10 HA	50,0 (37)	32,8 (19)	0,047
Ischaemiás szívbetegség, % (n), 35 HA	48,3 (29)	27,7 (13)	0,030
Krónikus szívelégtelenség, % (n), 29 HA	18,0 (11)	21,2 (11)	0,676
Korábbi stroke/TIA, % (n), 20 HA	33,3 (23)	7,5 (4)	0,001
Szisztolés vérnyomás, Hgmm, medián (IQR)	140 (130–165)	150 (130–170)	0,442
Diasztolés vérnyomás, Hgmm, medián (IQR)	80 (73–90)	82 (80–90)	0,156
BMI, medián (IQR)	25,7 (23,1–32,0)	26,3 (24,8–31,3)	0,362
Glükóz, mmol/l, medián (IQR)	7,1 (6,1–8,1)	6,9 (6,1–8,8)	0,877
Kreatinin, μ mol/l, medián (IQR)	83 (73–112)	84 (69–100)	0,503
CRP, mg/l, medián (IQR)	5,1 (2,1–14,9)	3,1 (1,0–5,3)	0,002
Fehérvérszám, G/l medián (IQR)	8,8 (7,5–10,9)	9,0 (7,3–11,7)	0,408
Tünetkezdet – IVT kezdeti idő, perc, medián (IQR)	–	135 (110–180)	–
Tünetkezdet – revascularisatiós idő, perc, medián (IQR)	295 (225–372)	297,5 (225–341)	0,851
Primer transzporttal érkező betegek aránya, % (n)	55,6 (45)	63,9 (39)	0,321

SD: standard deviáció, n: elemszám, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, IQR: interkvartilis tartomány, TIA: tranziens ischaemiás attack, HA: hiányzó adat, BMI: testtömegindex, CRP: C-reaktív protein, IVT: intravénás thrombolysis

rekanalizációnak a TICI 2b és 3 értéket, illetve szimptomás intracranialis vérzésnek az ECASS parenchimalis haematoma 1-es és 2-es típusát tekintették.

STATISZTIKAI MÓDSZEREK

A statisztikai számításokat SPSS (verzió 26, IBM, New York) program segítségével végeztük. A kvantitatív adatokat átlag \pm standard deviáció (SD) vagy medián és interkvartilis tartomány formájában fejeztük ki. A különböző betegcsoportok összehasonlításához Fisher egzakt tesztet, Pearson χ^2 -tesztet, Student t-próbát, illetve Mann–Whitney U-tesztet alkalmaztunk. A normalitást a Kolmogorov–Smirnov-teszttel és hisztogramok segítségével értékeltük. Statisztikailag szignifikáns különbségnek a $p < 0,05$ értékeket tekintettük.

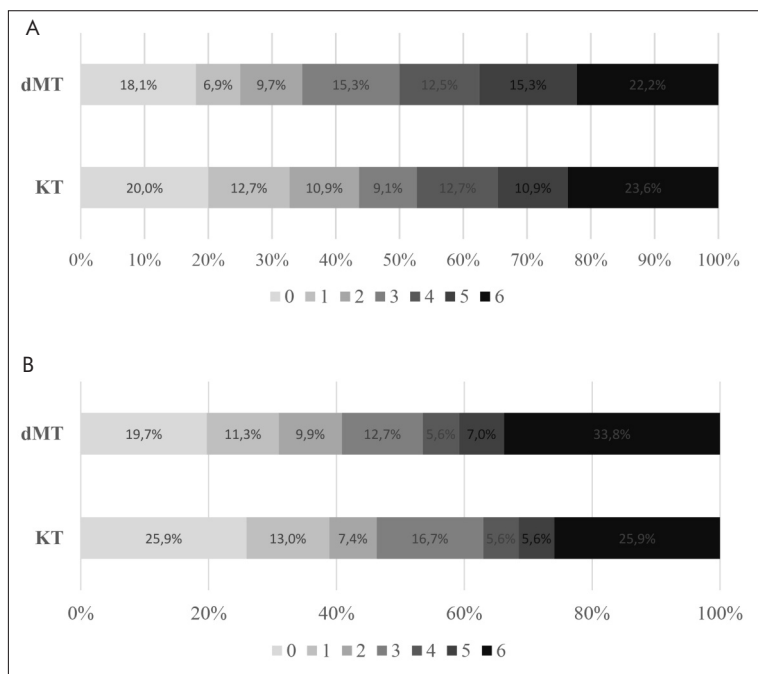
Eredmények

Összesen 142, 4,5 órán belüli NÉO-t elszenvedett beteget vontunk be a vizsgálatba, 81 (57,0%) esetben dMT történt, 61 (43,0%) beteg pedig KT-ban

részesült. A betegek átlagéletkora $68,3 \pm 12,6$ év volt (53,5% nő). A két csoport kiindulási klinikai paramétereit mutatja be a **2. táblázat**. A dMT-val kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt a vascularis rizikófaktorok és a komorbiditások aránya. A stroke felvételkor mért súlyossága nem különbözött a két csoport között. A 30. napon a beválasztott betegek 89,4%-ánál, a 90. napon pedig 88,0%-ánál tudtunk utánkötési adatokat rögzíteni.

A kedvező kimenetek aránya 34,7% volt a dMT-val kezelt csoportjában és 43,6% a KT-ban részesültek körében ($p = 0,307$), a mortalitások aránya 22,2% és 23,6% ($p = 0,851$), 30 nappal a stroke-ot követően. A 90. napon a dMT-val kezelt 40,8%-a ért el kedvező kimenetet, míg a KT-ban részesülteknél ez az arány 46,3% volt ($p = 0,542$), a mortalitás tekintetében 33,8%-os és 25,9%-os arányokat kaptunk ($p = 0,343$). A kedvező kimenetek és a mortalitás 30 és 90 napos eloszlását a csoportok között az **1. ábra** mutatja be.

A rekanalizáció mértékéről 118 beteg (83,1%) esetében állt rendelkezésre adat. Az eredményes rekanalizáció aránya 94,2% volt a dMT-val kezeltéknél, illetve 98,0% a KT-ban részesülteknél ($p = 0,318$). 24 órás kontroll képalkotó vizsgálat 139



1. ábra. A 30 (A) és 90 (B) napos kedvező kimenetek (mRS) és a mortalitás aránya a vizsgált betegcsoportok között

dMT: direct mechanikus thrombectomia, KT: kombinált terápia, mRS: módosított Rankinn-skála

beteg (97,9%) esetében történt, ami a dMT-val kezelték 2,5%-ánál és a KT-ban részesültek 3,4%-ánál mutatott ki neurológiai tünetekkel járó vérzéses transzformációt ($p = 0,757$).

Az általunk vizsgált kimeneti végpontok és a KT alkalmazása közti összefüggéseket ábrázolja a **3. táblázat**. A nemre, életkorra és felvételi NIHSS-re történő adjusztálást követően kapott eredmények nem különböztek az adjusztálás nélküliektől.

Diszkusszió

Az intracranialis nagyérelzáródások 4,5 órán belüli kombinált rekanalizációs kezelését a jelenleg érvényes ajánlások a legmagasabb szintű evidenciával javasolják, amennyiben az IVT-nek ellenjavallata nem áll fenn. Az általunk kezelt, ilyen típusú NÉO-k rekanalizációs eredményei rámutatnak, hogy az MT-t megelőzően IVT-ben részesült, azaz kombináltan kezelt betegek esetében kis mértékben magasabb a jó funkcionális kimenetel aránya, csökken a mortalitás és magasabb a sikeres rekanalizációk hányada is, bár a különbségek nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak. A kombinált kezelés nem növelte szignifikánsan a szimptomás intracranialis vérzések számát. Vizsgálatunk eredményei

korrelálnak a nemzetközi tanulmányokban eddig közölt eredményekkel.

Fontos kiemelni, hogy a dMT-val kezelt betegek csoportjában jelentősen magasabb volt a vasculáris rizikófaktorok és a komorbiditások előfordulásának aránya (hypertonia, diabetes, pitvarfibrilláció, ischaemiás szívbetegség és korábbi stroke/TIA). Hasonló különbségeket több korábbi vizsgálatban is leírtak, aminek hátterében a nem randomizált betegbeválasztást jelölték meg, hangsúlyozva, hogy a dMT-kezelés oka sok esetben az IVT kontraindikációjának fennállása volt. A két csoport közti fenti különbség is hozzájárulhatott a kimenetekben tapasztalt különbségekhez.

Szintén kiemelendő, hogy vizsgálatunkba csak magyarországi betegeket vontunk be; a magyarországi epidemiológiai adatok a rizikófaktorok arányát, illetve a várható élettartamot tekintve némileg különböznek az Európai Unió átlagától¹⁸.

Az akut agyi érelzáródások esetében alapszabály, hogy a tünetek kialakulásától számítva minél hamarabb történik

meg a rekanalizáció, annál nagyobb lesz a jó funkcionális kimenetel aránya. Hazánk thrombolysist végző stroke-centrumok tekintetében homogéne lefedett, ugyanakkor mechanikus thrombectomiát mindössze 7 komprehenzív centrum végez, közülük is csak 5 esetében tekinthető az eljárás az esetszámok alapján rutinszerűnek¹⁹. Az országosan végzett MT jelentős része ennek következtében másodlagos betegtranszportot igényel, így ha csak dMT történik, a rekanalizációt jelentős idővesztéssel kezdik. A vizsgálatunkba beválogatott betegek közül 58-an (40,8%) kerültek át szekunder transzporttal komprehenzív centrumunkba MT végzésének céljából, ez az arány az ország többi komprehenzív centrumában is hasonló lehet. A rekanalizációra vonatkozó ajánlások mellett a fenti tények is egyértelművé teszik az IVT-kezelés szükségességét a 4,5 órán belüli NÉO-k esetében. Ezt a gondolatmenetet támogatja Mueller és munkatársainak vizsgálata is, melyben a szekunder transzportban részesült betegek esetén magasabb volt a sikeres rekanalizáció aránya a primer transzporttal ellátottakkal szemben, amit az IVT komplettálásával (teljes dózis felhasználása) magyaráztak²⁰.

A korábbi tanulmányokban és saját vizsgálatunkban is tapasztalt magasabb rekanalizációs arány magyarázata lehet a vérrög érfalról történő

3. táblázat. A kimeneteli végpontok és a kombinált terápia közti összefüggések a direkt mechanikus thrombectomiához képest

	Nem adjusztált OR (95%-os CI)	Adjusztált* OR (95%-os CI)
30 napos kedvező kimenetel (mRS 0–2)	1,455 (0,708–2,992)	1,362 (0,578–3,209)
90 napos kedvező kimenetel (mRS 0–2)	1,249 (0,611–2,550)	1,150 (0,495–2,670)
30 napos mortalitás	1,083 (0,470–2,495)	1,482 (0,564–3,891)
90 napos mortalitás	0,685 (0,313–1,499)	0,716 (0,283–1,812)
Sikeres rekanalizáció (TICI 2b/3)	2,954 (0,320–27,274)	1,828 (0,177–18,835)
Vérzéses transzformáció	1,739 (0,697–4,340)	1,727 (0,633–4,714)

OR: odds ratio, CI: konfidenciaintervallum, mRS: módosított Rankin-skála, TICI: thrombolysis in cerebral infarction

*Adjusztálva: nem, életkor, felvételi NIHSS

könnyebb leválása a fokozott fibrinolysis következtében, továbbá a distalis kiserekbe került, katéteres úton nem elérhető vérrögök feloldása²¹. E kedvező effektusok alapján feltételezhető, hogy az előzetes thrombolysis az MT teljes időtartamát, valamint a beavatkozás során felhasznált katéteres eszközök számát is csökkentheti^{12, 14}. *Chalos* és munkatársai szintén leírták a kombinált kezeléssel járó rövidebb beavatkozási időt, azonban ők a dMT-csoportban a PF magasabb előfordulásával, ezáltal a vérrögök összetételének különbségeivel magyarázták eredményüket²². Vizsgálatunkban szintén magasabb volt a PF-ben szenvedők aránya a dMT-betegcsoportban, azonban az MT rekanalizációs idejében nem mutatkozott statisztikai különbség.

A 4,5 órán belül kezelhető NÉO-k megelőző IVT nélküli dMT-val történő kezelésének kérdésköre további randomizált vizsgálatok elvégzését igényli, melyek engedélyezését a kombinált kezelés jelen irányelvekben megadott első szintű evidenciája kérdéssé teszi.

Vizsgálatunk elsődleges limitációját a csak egy centrumból származó retrospektíven gyűjtött betegellátási adatok elemzése jelenti. Emellett az esetszám, a vizsgált csoportok közti komorbiditási eltérések, valamint a prae-stroke funkcionális állapottal

kapcsolatosan hiányzó adatok jelentősége emelhető ki. A nemzetközi vizsgálatok esetében az összehasonlítást zavaró tényező, hogy a dMT-betegcsoportba az IVT-vel szemben kontraindikációval rendelkező betegek kerültek, ami sokuk esetében a 4,5 órás időablak túllépte volt^{14, 21}. Vizsgálatunk direkt thrombectomiával kezelt betegcsoportjába szintén a kontraindikációval rendelkező betegek kerültek, azonban e tényező torzító hatása kevésbé merül fel, mivel mindkét betegcsoportba a 4,5 órán belül rekanalizáltak kerültek.

Konklúzió

Vizsgálatunk eredményei rámutatnak, hogy a 4,5 órán belüli intracranialis nagyérelzáródások kombinált rekanalizációs kezelése mérsékelten javítja a stroke kimenetelét, nem növeli szignifikánsan a szimptomás állományvérzések gyakoriságát, alátámasztva a nemzetközi és hazai irányelvek témakörrel kapcsolatos ajánlását.

TÁMOGATÁS

A vizsgálatban a STAY ALIVE Akut Stroke Regiszter adatait használtuk fel, ami a GINOP 2.3.2-15-2016-00048 Stay Alive pályázat része.

IRODALOM

1. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. 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(9):913–24. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30073-4)
2. Pencina MJ, D’Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:3078–84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816694>
3. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010;10:2254–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592535>
4. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;3:948–54. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257304.21967.ba>

5. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42(6):1775-7.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609693>
6. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a metaanalysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387(10029):1723-31.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K. 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;50:344-e418.
<https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
8. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al; American Heart Association Stroke Council. 2015 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. *Stroke* 2015;46:3020-35. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000074>
9. Fischer U, Kaesmacher J, Mendes Pereira V, Chapot R, Siddiqui AH, et al. Direct mechanical thrombectomy versus combined intravenous and mechanical thrombectomy in large-artery anterior circulation stroke: A topical review. *Stroke* 2017;48:2912-8.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017208>
10. Kaesmacher J, Boeckh-Behrens T, Simon S, Maegerlein C, Kleine JF, Zimmer C, et al. Risk of Thrombus Fragmentation during Endovascular Stroke Treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(5):991-8.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A5105>
11. Phan K, Dmytriw AA, Maingard J, Asadi H, Griessenauer CJ, Ng W, et al. Endovascular thrombectomy alone versus combined with intravenous thrombolysis. *World Neurosurg*. 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.040>
12. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale RV, James RF, Volpi JJ, et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis. *Stroke* 2017;48(9):2450-6.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017320>
13. Kaesmacher J, Mordasini P, Arnold M, López-Cancio E, Cerdá N, Boeckh-Behrens T, et al. Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2019;11:20-7.
<https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-013834>
14. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, Arthur A, Schellinger PD, Köhrmann M, et al. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Ann Neurol* 2019;86(3):395-406.
<https://doi.org/10.1002/ana.25544>
15. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, et al. DIRECT-MT Investigators. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med* 2020;382(21):1981-93.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001123>
16. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: A Consensus Statement. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 2013;44(9):2650-63.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001972>
17. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352(9136):1245-51.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08020-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08020-9)
18. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/355983/Health-Profile-Hungary-Eng.pdf
19. Pozsegovits K, Szabo G, Szupera Z, et al. Utilization of acute vascular imaging and neurointervention for acute ischaemic stroke patients in 20 Hungarian stroke centers. *Ideggyogy Sz* 2019;72:407-12.
<https://doi.org/10.18071/isz.72.0407>
20. Mueller L, Pult F, Meisterernst J, Heldner MR, Mono ML, Kurmann R, et al. Impact of intravenous thrombolysis on recanalization rates in patients with stroke treated with bridging therapy. *Eur J Neurol* 2017;24:1016-21.
<https://doi.org/10.1111/ene.13330>
21. Desilles JP, Loyau S, Syvannarath V, Gonzalez-Valcarcel J, Cantier M, Louedec L, et al. Alteplase reduces downstream microvascular thrombosis and improves the benefit of large artery recanalization in stroke. *Stroke* 2015;46:3241-8.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010721>
22. Chalos V, LeCouffe NE, Uyttenboogaart M, Lingsma HF, Mulder MJHL, Venema E, et al; MR CLEAN Registry Investigators. Endovascular treatment with or without prior intravenous alteplase for acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2019;8(11):e011592.