

Akutní léčba mozkového infarktu – systémová trombolýza

MUDr. Stanislava Jakubíček, prof. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D.

1. neurologická klinika, FN u sv. Anny v Brně a LF MU v Brně

Včasná rekanalizace uzavřené mozkové tepny je hlavním cílem reperfuze mozkového infarktu, protože zásadně zlepšuje výsledný klinický stav pacienta. V minulosti byla standardem farmakologické reperfuze intravenózní trombolýza alteplázou v časovém okně do 4,5 hodiny od rozvoje příznaků. Recentní studie ale poskytly důkazy pro účinnou reperfuze i v prodlouženém časovém okně a u mozkového infarktu s neznámou dobou vzniku, pokud je indikace založena na multimodálním neurozobrazování. Jedná se o studii WAKE-UP, která prokázala účinnost a bezpečnost intravenózní trombolýzy s alteplázou u pacientů s neznámou dobou vzniku mozkového infarktu založené na přítomnosti DWI-FLAIR (Diffusion Weighted Imaging-Fluid Attenuated Inversion Recovery) mismatchu na MRI. Další studie EXTEND prokázala přínos intravenózní alteplázy v prodlouženém nebo neznámém časovém okně u pacientů s pozitivním CT-perfuze nebo PWI-DWI (Perfusion Weighted Imaging-Diffusion Weighted Imaging) mismatchem. Tento přehledový článek shrnuje důkazy z klinických studií a algoritmus pro výběr zobrazovacích metod pro vedení farmakologické reperfuze mozkového infarktu.

Klíčová slova: akutní mozkový infarkt, intravenózní trombolýza, altepláza, CT perfuze, DWI-FLAIR mismatch.

Reperfusion therapy in acute ischemic stroke – intravenous thrombolysis

The early recanalization of an occluded artery is the primary aim of reperfusion treatment in acute ischemic stroke and is an important predictor of clinical outcome. In the past, the standard treatment of ischemic stroke was intravenous thrombolysis with alteplase within the time window of 4,5 hours from symptom onset. Recent clinical trials have provided evidence for perfusion multimodal imaging-based effective reperfusion therapy within an extended time window and stroke with unknown onset. WAKE-UP trial confirmed the efficacy and safety of intravenous thrombolysis with alteplase in patients with unknown onset stroke based on DWI-FLAIR (diffusion weighted imaging – fluid attenuated inversion recovery) mismatch. EXTEND trial demonstrated the benefit of intravenous alteplase in an extended or unknown time-window in patients with positive CTP or PWI-DWI (perfusion weighted imaging – diffusion weighted imaging) mismatch. This review summarizes the evidence from recent clinical trials and algorithm for selection of imaging methods to guide reperfusion therapy in acute ischemic stroke.

Key words: acute ischemic stroke, intravenous thrombolysis, alteplase, CT perfusion, DWI-FLAIR mismatch.

Úvod

Reperfuze je jedinou strategií, která zabrání rozvoji poškození mozku v důsledku uzavřené mozkové tepny při mozkovém infarktu. Nejdůležitějším faktorem úspěšné akutní reperfuze mozkového infarktu je včasná léčba a dosažení rekanalizace. Mezi osvědčené možnosti reperfuze terapie zařazujeme intravenózní alteplázu (rekombinantní tkáňový aktivátor

plazminogenu, rt-PA), intravenózní tenekteplázu a mechanickou trombektomii. Intravenózní trombolýza (IVT) dle aktuálních doporučení AHA/ASA 2018 je „tradičně“ indikovaná u pacientů s jasným časovým terapeutickým oknem do 4,5 hodin od vzniku mozkového infarktu (Powers et al., 2018). Avšak od roku 2018 publikované klinické studie poskytují důkaz ve prospěch akutní reperfuze léčby intravenózní trombolýzou

(i mechanickou trombektomií) v prodlouženém časovém okně až do 9, respektive 24 hodin od vzniku příznaků.

Cílem toho článku je poskytnout aktuální přehled doporučení o akutní reperfuze léčbě u mozkového infarktu na úrovni národních a mezinárodních doporučení a seznam recentních randomizovaných klinických studií s indikací reperfuze terapie po 4,5 hodinách od



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Stanislava Jakubíček, stanislava.jakubicek@fnusa.cz

1. neurologická klinika FN u sv. Anny a LF MU v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(3): 186–190

Článek přijat redakcí: 15. 10. 2019

Článek přijat k publikaci: 21. 1. 2020

rozvoje symptomů mozkového infarktu s využitím perfuzních zobrazovacích metod k detekci tkáňového a terapeutického okna.

Systémová trombolýza do 4,5 hodin od vzniku mozkového infarktu

Altepláza (rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu, rt-PA), která iniciuje lokální fibrinolýzu navázáním na fibrin v trombu a konvertuje zachycený plazminogen na plazmin, byla od roku 1996 považována za standardní léčbu akutního mozkového infarktu s časovým oknem do 3 hodin od vzniku příznaků (Adams et al., 2007). Absolutní prospěch IVT alteplázou je 14%, *Number Needed to Treat* (NNT) je 7. To znamená, že je třeba léčit sedm pacientů, abychom vyléčili jednoho pacienta.

V roce 2008 studie **ECASS III** (*European Cooperative Acute Stroke Study*) umožnila rozšíření terapeutického okna z 3 na 4,5 hodiny. Výsledky studie prokázaly, že příznivého klinického stavu a funkční nezávislosti mRS 0–1 (*modified Rankin Scale*) s odstupem tří měsíců po mozkovém infarktu dosáhne absolutně o 7 % více pacientů, pokud jsou léčeni rt-PA v dávce 0,9 mg/kg než placebem (Hacke et al., 2008). NNT je 14, takže účinnost IVT je poloviční při léčbě mezi 3–4,5 hodinami oproti léčbě do 3 hodin. Výsledky také ukazují, že rt-PA podaná do 4,5 hodiny je prospěšná bez ohledu na věk pacienta, závažnost mozkového infarktu a navzdory zvýšenému riziku symptomatického ICH během prvních několika dnů po léčbě.

Úspěch systémové trombolýzy je vysoce závislý na čase a benefit IVT se průběžně snižuje od nástupu příznaků mozkového infarktu (Lees et al., 2010; Wardlaw et al., 2012; Emberson et al., 2014; Goyal et al., 2019). Pacienti tedy musí být léčeni alteplázou co nejdříve. Prodloužené časové okno na 4,5 hodiny neznamená, že můžeme mít na zahájení léčby více času. Dle výsledků z reálné klinické praxe každé 15minutové zkrácení doby od vzniku příznaků do zahájení podání alteplázy (OTT, *Onset to Treatment Time*) je spojeno se zvýšenou šancí dosáhnout funkční nezávislosti a redukce úmrtnosti (Saver et al., 2013). Proto musí být vyvinuto dostatečné úsilí ke snížení zpoždění přivezení pacienta do nemocnice, tzv. *Onset to Door Time* (ODT) a k co nejrychlejšímu zahájení trombolýzy zkrácením *Door To Needle Time* (DNT). Medián DNT by měl být do 20 minut.

Včasná rekanalizace uzavřené tepny je hlavním cílem terapie mozkového infarktu, protože ovlivňuje prognózu pacienta. Mezi možnostmi rekanalizace se řadí: *intravenózní trombolýza, mechanická trombektomie a kombinovaný výkon – intravenózní trombolýza + mechanická trombektomie*. Standardem léčby u pacientů neselektovaných pomocí multimodálního neurozobrazování je **intravenózní trombolýza**. Lékem volby je **altepláza (rt-PA)** aplikovaná intravenózně do 4,5 hodiny od vzniku klinických příznaků v dávce 0,9 mg/kg hmotnosti, 10 % bolus intravenózně, zbytek kontinuální 1 hod. infuzí, maximální dávka je 90 mg (třída I, úroveň A) (Powers et al., 2018). Současná doporučení k provedení IVT dle aktuálních doporučení Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti lze najít na odkazu www.cmp.cz. V následující části článku jsou uvedena praktická doporučení před a během IVT.

Postup před zahájením IVT

- Prenotifikace: krátký, strukturovaný rozhovor s posádkou ZZS (Zdravotnická záchranná služba). Zjistit – vitální funkce, glykemii, čas vzniku symptomů (čas, kdy byl naposledy pacient zdravý); dále neurologický deficit, antikoagulační léčbu, anamnézu krvácení, rodné číslo pacienta, směřování posádky na CT.
- Před příjezdem pacienta: administrativně vše připraveno, např. pacient je zadán v systému nemocnice, jsou vytisknuty žádanky. Jsou získány zásadní informace (diagnózy, léčba, alergie) z nemocničního systému o pacientovi, pokud jsou k dispozici.
- Převzetí pacienta nejlépe přímo na CT pracovišti, ověření informací od ZZS (hlavně čas vzniku symptomů, případně užívání antikoagulační léčby, krvácivých komplikací, alergií, glykemie).
- Měření TK, TF, SpO₂, pacient nejlépe na monitoru, aplikován jeden periferní žilní vstup (flexila), pokud nebyl. Bolusové řešení arteriální hypertenze. Rychlé neurologické vyšetření sloužící ke stanovení diagnózy CMP a indikace k rekanalizaci. CoaguCheck v případě anamnézy užívání warfarinu nebo nejasné anamnézy.
- Provedení nativního CT mozku (v případě nejistoty, že se jedná o CMP (stroke mimics)

i CT angiografie, případně perfuzní CT při trvání příznaků > 4,5 hodin).

- rt-PA bolus + infuze, jedna lahvička s práškem obsahuje alteplázu 10 mg, 20 mg nebo 50 mg. Ředění infuze 1 mg na 1 ml, použije se přibalená lahvička vody pro injectione. V lahvičce s rt-PA je podtlak, proto se vpichuje převáděcí kanyla nejprve do lahvičky s vodou, roztok se nesmí ředit s jinými léky. Dávkování – 0,9 mg/kg, 10 % úvodní bolus i. v. (aplikace pomalou 2 min. injekcí), zbytek v infuzi trvající 60 min. infuzní pumpou. Aplikovat rt-PA ihned bez znalosti laboratorních výsledků u pacientů bez anamnézy antikoagulační léčby, pokud zjistíme z laboratorních výsledků hodnoty **INR > 1,7 nebo aPTT nad horní limit laboratoře nebo počet trombocytů < 100 000/μl, musí být trombolýza okamžitě přerušena**.
- U pacientů užívajících **dabigatran** před IVT odebrat specifické laboratorní testy – Hemoclot, pokud bude hodnota aPTT, TT nad horní limit laboratoře nebo Hemoclot > 50 ng/l, lze podat specifické antidotum Idarucizumab (Praxbind) v dávce 5 g (2x 2,5 g/50 ml) intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každá v délce 5–10 minut nebo jako bolusová injekce. Po podání antidota odebrat kontrolní aPTT, TT, Hemoclot a současně zahájit IVT. V případě kontrolních výsledků nad horní limit laboratoře, musí být IVT okamžitě přerušena.
- Léčba IVT se nedoporučuje u pacientů, kteří užívají přímé inhibitory faktoru Xa (**apixaban, rivaroxaban, edoxaban**), pokud není známá nebo je zvýšená hodnota příslušných laboratorních testů nad horní limit laboratoře (specifické anti-Xa).
- Při kapající trombolýze zavedení druhé flexily a odběr krve pro laboratorní vyšetření. V případě nutnosti korekce TK kontinuální infuzí, aplikovat 2. flexilu i před nativním CT či podáním bolusu, ale většinou bolusové podání je dostačující ke kompenzaci TK a bude stačit.
- Doplnění CT angiografie, případně CT perfuze.
- Indikace mechanické trombektomie při nálezu okluze velké mozkové tepny.
- Další postup dle situace – transport na angiologii, překlad do komplexního iktového

centra, příjem pacienta na neurologickou JIP atd.

Péče během intravenózní trombolýzy

- Monitorace vitálních funkcí během aplikace rt-PA infuze.
- Měření TK – první 2 hodiny po 15 minutách, pak každých 30 min. po dobu 6 hodin, následně každých 60 min. celkově do 24 hodin po IVT. V případě farmakologické korekce TK před a během rt-PA infuze má být TK měřen v intervalu 3–5 minut.
- Sledovat možné krvácivé komplikace, otok jazyka.
- Statimové odběry krevního obrazu (KO) a hemokoagulace v dalších 6 hod., s odstupem 24 hodin kontrolní odběry KO, hemokoagulace a biochemie.
- Kontrolní CT mozku musí být provedeno v rozmezí 22–36 hod. od IVT.
- Nezavádět permanentní močový katétr (PMK) v prvních 60 min. po skončení infuze. Pacienti, kteří jsou léčeni IVT a přivezeni do našeho Komplexního cerebrovaskulárního centra 1. neurologické kliniky Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně a nemohou dostat PMK, mají aplikován urinální kondom před zahájením endovaskulární léčby.
- V prvních 24 hod. nezavádět NGS, centrální žilní katétr a nesmí být provedena arteriální punkce (pokud tyto výkony nelze odložit, je možné po 30 min.).
- Zákaz aplikace intramuskulárních injekcí v průběhu a jednu hodinu po podání rt-PA.
- Antiagregační terapii a prevenci hluboké žilní trombózy nasadit po kontrolním CT mozku.

Kromě alteplázy se klinický výzkum soustřeďuje i na další trombolytikum, a tím je **tenektepláza**. Jedná se o geneticky modifikovaný tkáňový aktivátor plazminogenu s vylepšenou fibrinovou specifitou a možností bolusového podání. Tenektepláza se posuzuje jako možná alternativní léčba k altepláze a očekává se od něj vyšší procento rekanalizací a případně menší riziko krvácivých komplikací. Studie **NOR-TEST** (*Norwegian Tenecteplase Stroke Trial*) fáze 3, srovnávala u pacientů s akutním mozkovým infarktem tenekteplázu v bolusové dávce 0,4 mg/kg (Logallo et al., 2017). Zařazení byli pacienti, kteří

splňovali kritéria po podání IVT do 4,5 hodiny před mechanickou rekanalizací se známou dobou vzniku CMP nebo pacienti s příznaky CMP do 4,5 hodiny po probuzení. Studie ukázala podobnou účinnost i podobný bezpečnostní profil tenekteplázy oproti altepláze. Nicméně závažnost neurologického postižení byla poměrně malá, medián NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) byl 4, takže pokud by tenektepláza měla lepší efekt na pacienta s uzávěrem velké tepny, tak studie NOR-TEST nemusela tento efekt zachytit.

Druhá randomizovaná multicentrická studie fáze 2 **EXTEND-IA TNK** (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits Intra-arterial Using Intravenous Tenecteplase*) hodnotila účinnost a bezpečnost nižší dávky tenekteplázy 0,25 mg/kg oproti altepláze u pacientů před plánovanou mechanickou trombektomií s těžkým neurologickým deficitem, medián NIHSS byl 17 v obou skupinách (Campbell et al., 2018). Výsledky byly příznivé ve prospěch tenekteplázy. U pacientů s okluzí velké mozkové tepny po podání tenekteplázy došlo 2× častěji k rekanalizaci před mechanickou trombektomií. Před aplikací v klinické praxi je potřebné, aby výsledky byly potvrzeny ve studii fáze III.

Tenektepláza je v České republice registrována jen pro léčbu akutního infarktu myokardu, proto zatím není součástí doporučené léčby mozkového infarktu.

Systémová trombolýza po 4,5 hodinách od vzniku mozkového infarktu

Recentní randomizované klinické studie přinesly důkaz o účinné reperfuční léčbě akutního mozkového infarktu s prodlouženým terapeutickým oknem po 4,5 hodinách. Pacienti byli k této léčbě selektováni prostřednictvím perfuzního CT nebo MRI vyšetření, které již mělo a bude mít významný dopad na klinickou praxi. Jedná se o čtyři studie, které poskytly důkaz ve prospěch akutní reperfuční léčby mechanickou trombektomií – **DAWN** (Nogueira et al., 2018) a **DEFUSE 3** (Albers et al., 2018), nebo intravenózní trombolýzou – studie **WAKE-UP** (Thomalla et al., 2018) a **EXTEND** (Ma et al., 2019). Terapie byla zahájena v prodlouženém časovém okně až do 24 hodin od rozvoje příznaků nebo s nejasnou dobou vzniku mozkového infarktu. V textu níže popíšeme recentní studie s využitím

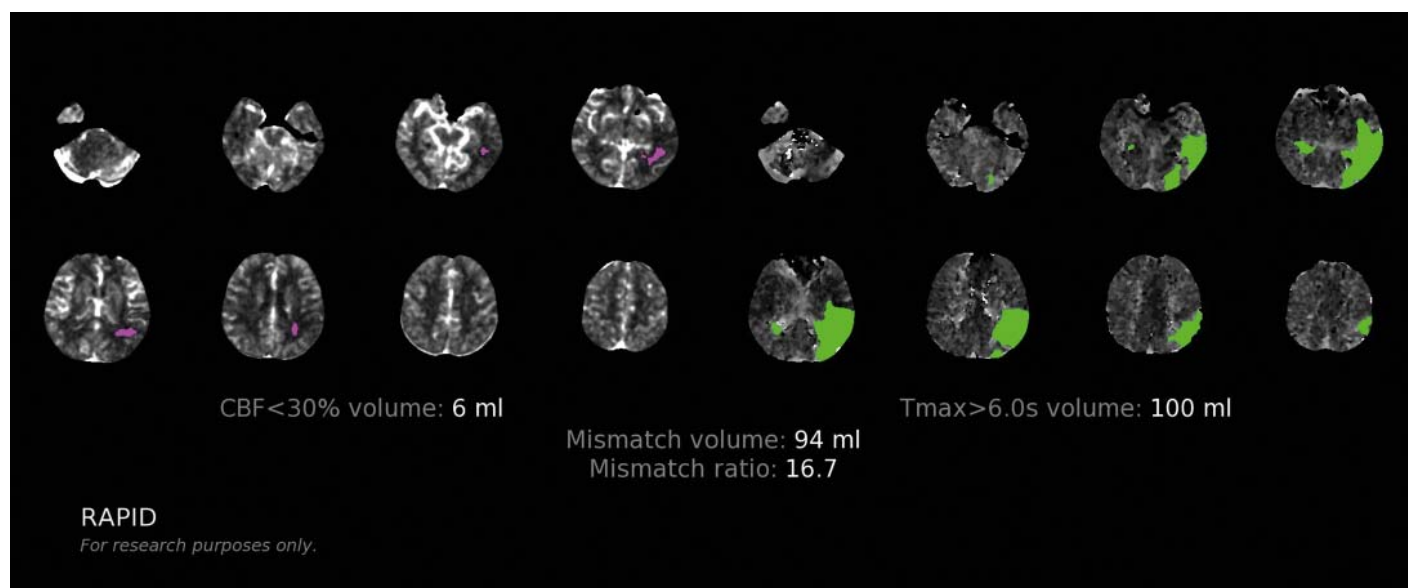
intravenózní trombolýzy po 4,5 hodinách od vzniku mozkového infarktu.

Studie **WAKE-UP** (*Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke*) sledovala účinnost a bezpečnost IVT alteplázou ve srovnání s placebem u pacientů s neznámou dobou vzniku mozkového infarktu prostřednictvím přítomného DWI-FLAIR mismatchu na vstupním MRI vyšetření (Thomalla et al., 2018). DWI-FLAIR mismatch (akutní ischemická léze pozitivní na DWI a negativní na FLAIR sekvencích) odhaduje stáří ischemické léze a slouží tak k aproximaci času od vzniku příznaků CMP k zahájení léčby. Bylo prokázáno, že až 86 % pacientů, kteří nemají pozitivní ischemii na FLAIR sekvencích, jsou pořád v terapeutickém okně do 4,5 hodiny (Ebinger et al., 2010). Do studie byli zařazení pacienti s DWI-FLAIR mismatchem, kteří neměli rozsáhlejší ischemii s DWI > 100 ml a stále neměli pozitivní nález na FLAIR a samozřejmě splňovali kritéria pro aplikaci IVT. Pacienti měli lehký až střední neurologický deficit, medián NIHSS byl 6 pro obě skupiny. Studie rovněž vyloučila pacienty, kteří měli podstoupit mechanickou trombektomií.

Tato studie ukázala, že při léčbě rt-PA dosáhne o 11 % více pacientů mRS 0–1 oproti léčbě placebem, *Number Needed to Treat* (NNT) je 9. Díky těmto výsledkům je studie WAKE-UP první randomizovanou placebem kontrolovanou studií, která poskytuje důkaz o prospěchu IVT u pacientů s neznámou dobou vzniku mozkového infarktu. To již vyústilo v adaptaci systémové trombolýzy založené na MRI diagnostice v klinické praxi ve vyšším počtu center po celém světě.

Studie **EXTEND** (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits*) je randomizovaná, multicentrická, placebem kontrolovaná studie srovnávající intravenózní podání rt-PA s placebem u pacientů s mozkovým infarktem v časovém okně 4,5–9 hodin (Ma et al., 2019). Tato studie byla zastavena krátce po zveřejnění pozitivních výsledků studie WAKE-UP, randomizovala až 65 % pacientů s příznaky CMP přítomnými při probuzení. Pacienti byli zařazení do studie při pozitivitě PWI-DWI mismatche nebo CTP mismatche definovaným jako infarktové jádro < 70 ml + mismatch > 1,2 + penumbra > 15 ml (obrázek 1). Pacienti měli středně těžký neuro-

Obr. 1. CTP mismatch analyzován softwarem RAPID – růžové pole je infarktové jádro (6 ml), zelené pole je hypoperfuze (100 ml). Penumbra je rozdíl mezi zeleným a růžovým polem ($100 - 6 = 94$ ml), mismatch ratio je 16,7



Tab. 1. Přehled terapeutických možností s ohledem na dobu trvání mozkového infarktu

Trvání příznaků	Doporučené zobrazení	Lék volby
< 4,5 hod.	CT, CTA alternativa MRI	IVT, rt-PA (Actilyse) mechanická trombektomie
4,5–9 hod.	CT, CTA, CTP	mechanická trombektomie
9–24 hod.		

CT – počítačová tomografie; CTA – CT angiografie; CTP – CT perfuze; MRI – magnetická rezonance

logický deficit, medián NIHSS byl 12 ve skupině s alteplázou a 10 ve skupině s placebem.

Tato studie prokázala, že altepláza zlepšila funkční výsledky (mRS 0–1) u pacientů s akutním mozkovým infarktem v prodlouženém časovém okně o 6 % oproti placebo, pokud byl pozitivní CTP nebo PWI-DWI mismatch. Účinnost trombolýzy u takto selektovaných pacientů je obdobná, jako je účinnost trombolýzy u neselektovaných pacientů mezi 3–4,5 hodinami (NNT = 17 vs. 20) (Embersson et al., 2014). Riziko vzniku symptomatického ICH bylo 6,2 %, tedy stejné jako v předchozích studiích, kde byli pacienti léčeni IVT v časovém okně do 4,5 hodin. Na základě těchto výsledků je studie EXTEND první pozitivní studie, která poskytuje silné důkazy na podporu systémové trombolýzy u pacientů v prodlouženém časovém okně do 9 hodin nebo u pacientů s wake-up strokem při příznivém perfuzním zobrazení.

Mezi další studie zabývající se systémovou trombolýzou po 4,5 hodinách patří studie **ECASS 4** (European Cooperative Acute Stroke Study 4). Tato studie byla předčasně zastavena pro pomalý nábor pacientů (Ringleb et al., 2019). Pacienti byli na základě PWI-DWI mismatchu

náhodně randomizováni k léčbě alteplázou nebo placebem mezi 4,5. a 9. hodinou po nástupu příznaků mozkového infarktu. Tato studie zařadila příliš málo pacientů, aby mohla přinést důkazy o prospěchu.

Přínos systémové trombolýzy alteplázou v prodlouženém časovém okně do 9 hodin od vzniku mozkového infarktu nebo u pacientů s wake-up strokem potvrdila metaanalýza tří studií EXTEND, ECASS 4 a EPITHET s využitím perfuzních zobrazovacích metod (Campbell et al., 2019). Dle těchto výsledků je IVT účinná, absolutní benefit je 7 % (NNT = 14) a zlepšuje funkční výsledky pacientů ve srovnání s placebem. Frekvence symptomatického ICH byla dle očekávání o 4 % vyšší u trombolyzovaných pacientů ve srovnání s placebem, ale tyto komplikace byly podobné jako u předchozích studií s trombolýzou v terapeutickém okně do 4,5 hodiny a nezpochybňují přínosy alteplázy.

Pozitivní výsledky z výše uvedených studií poskytují nové důkazy pro účinnou reperfuzi léčbu mozkového infarktu po prodlouženém terapeutickém okně > 4,5 hodin na základě perfuzního zobrazení. Ačkoli validita studií byla ovlivněna např. menším počtem pacientů, spo-

lu s důkazy o efektu reperfuze léčby pomocí mechanické trombektomie, je vysoká pravděpodobnost, že výsledky jsou reálné a měly by být zavedeny do klinické praxe.

Přehled zobrazovacích metod a terapeutických možností s ohledem na dobu trvání mozkového infarktu zahrnuje tabulka 1.

Závěr

Intravenózní trombolýza alteplázou u akutního mozkového infarktu je účinná a bezpečná. Do 4,5 hodin od vzniku mozkového infarktu není potřebné pacienty selektovat na základě penumbry, ale po 4,5 hodinách ano, nejlépe pomocí CT-perfuze. V případě dostupnosti MRI lze použít FLAIR k aproximaci časového okna. Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti umožňuje trombolyzovat pacienty s nejasnou dobou vzniku symptomů mozkového infarktu, i když mezinárodní doporučení zatím indikují IVT pouze pacientům s jasným terapeutickým oknem do 4,5 hodin. Popisované výsledky studií EXTEND nebo ECASS 4 nejsou zatím reflektovány v národních ani v mezinárodních doporučeních. Je potřebné změnit klinickou praxi tak, aby mohli být trombolýzou léčeni i pacienti po 4,5 hodinách od vzniku mozkového infarktu. Na základě výsledků těchto studií a dalšího klinického výzkumu s využitím perfuzních neurozobrazovacích metod je jisté, že IVT s prodlouženým terapeutickým oknem bude brzy zavedena do guidelines a široké reálné praxe.

LITERATURA

1. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furan A, Gruber RL, Higashida RT, Jauch EC, Kudek C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; American Heart Association/American Stroke Association Clinical Cardiology Council; American Heart Association/American Stroke Association Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Working Group; Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38(5): 1655–711.
2. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018; 378: 708–718.
3. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Fatar M, Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber PA, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger PD, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. 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: 139.
4. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, Yan B, Bush SJ, Dewey HM, Thijs V, Scoop R, Simpson M, Brooks M, Asadi H, Wu TY, Shah DG, Wijeratne T, Ang T, Miteff F, Levi CR, Rodrigues E, Zhao H, Salvaris P, Garcia-Esperon C, Bailey P, Rice H, de Villiers L, Brown H, Redmond K, Leggett D, Fink JN, Collett W, Wong AA, Muller C, Coulthard A, Mitchell K, Clouston J, Mahady K, Field D, Ma H, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Slater LA, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Bladin CF, Sharma G, Desmond PM, Parsons MW, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018; 378: 1573–1582.
5. Ebinger M, Galinovic I, Rozanski M, Brunecker P, Endres M, Fiebach JB. Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: A reliable tissue clock? *Stroke* 2010; 41: 250–255.
6. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RL, Murray G, Olivet JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929.
7. Goyal M, Almekhlafi M, Dippel DW, Campbell BCV, Muir K, Demchuk AM, Bracard S, Davalos A, Guillemin F, Jovin TG, Menon BK, Mitchell PJ, Brown S, White P, Majoie CBLM, Saver JL, Hill MD; HERMES Collaborators. Rapid Alteplase Administration Improves Functional Outcomes in Patients With Stroke due to Large Vessel Occlusions. *Stroke* 2019; 50: 645.
8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329.
9. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695.
10. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Altelheld L, Rønning OM, Thommessen B, Amthor KF, Ihle-Hansen H, Kurz M, Tobro H, Kaur K, Stankiewicz M, Carlsson M, Morsund Å, Idicula T, Aamodt AH, Lund C, Næss H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (nor-test): A phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 781–788.
11. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA; EXTEND Investigators. EXTEND Investigators. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795–1803.
12. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivet JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG; 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.
13. 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–e99.
14. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda G, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N, Hacke W; ECASS-4 study group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019; 14: 483.
15. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA* 2013; 309: 2480.
16. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez de la Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C; WAKE-UP Investigators. WAKE-UP Investigators. WAKE-UP Investigators. MRI guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018; 379: 611–622.
17. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364.