

STAND VAN ZAKEN

Behandeling van het acute herseninfarct via de veneuze en arteriële route

Wouter J. Schonewille, Ewoud J. van Dijk, Jan Albert Vos, Jelis Boiten, Diederik W. Dippel, Jim A. Reekers en L. Jaap Kappelle*

- Intraveneuze trombolysie (IVT) met recombinant weefselplasminogeenactivator is de behandeling van eerste keuze voor het acute herseninfarct in de eerste 4,5 h na ontstaan van neurologische uitval.
- De effectiviteit van IVT neemt sterk toe naarmate de behandeling eerder wordt begonnen na het ontstaan van de neurologische uitval.
- Intra-arteriële trombolysie (IAT) en mechanische trombectomie zijn potentieel waardevolle behandelingen voor patiënten met een ernstig herseninfarct door acute afsluiting in het proximale deel van een intracraniale arterie.
- Onderzoek is nodig naar de veiligheid en effectiviteit van IAT en mechanische trombectomie a) in vergelijking met IVT binnen 4,5 h, b) buiten het tijdinterval voor IVT, c) bij contra-indicaties voor IVT, d) bij het uitblijven van rekanalisatie na IVT en e) bij A.-basilaristrombose.
- Voor een definitieve plaatsbepaling van IAT en mechanische trombectomie dient men de resultaten van lopend onderzoek af te wachten. Daarom worden deze behandelingen alleen uitgevoerd in gespecialiseerde centra, bij voorkeur in studieverband.

**Namens de Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en het Nederlands Genootschap voor Interventie Radiologie van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie.*

*St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.
Afd. Neurologie: drs. W.J. Schonewille, neuroloog.
Afd. Radiologie: dr. J.A. Vos, interventieradioloog.
Universitair Medisch Centrum St. Radboud,
afd. Neurologie, Nijmegen.
Dr. E.J. van Dijk, neuroloog.
Medisch Centrum Haaglanden, Westeinde,
afd. Neurologie, Den Haag.
Dr. J. Boiten, neuroloog.
Erasmus Medisch Centrum, afd. Neurologie,
Rotterdam.
Dr. D.W. Dippel, neuroloog.
Academisch Medisch Centrum, afd. Radiologie,
Amsterdam.
Prof.dr. J.A. Reekers, interventieradioloog.
Universitair Medisch Centrum Utrecht en Rudolf
Magnus Instituut voor Neurowetenschappen,
afd. Neurologie, Utrecht.
Prof.dr. L.J. Kappelle, neuroloog.
Contactpersoon: W.J. Schonewille
(w.schonewille@antonius.net).*

Jaarlijks worden meer dan 30.000 mensen in Nederland getroffen door een eerste herseninfarct en dit aantal stijgt jaarlijks.¹ Intraveneuze trombolysie (IVT) is een bewezen effectieve behandeling voor patiënten met een acuut herseninfarct.²⁻⁹ De kans op herstel is groter naarmate het afsluitende stolsel eerder wordt opgelost. In de dagelijkse praktijk komt helaas slechts 5 tot 15% van de patiënten met een acuut herseninfarct in aanmerking voor deze behandeling, omdat er een aantal veel voorkomende contra-indicaties zijn.

Intra-arteriële trombolysie (IAT) en mechanische trombectomie zijn nieuwe behandelopties voor patiënten met ernstige neurologische uitval ten gevolge van een acuut herseninfarct. In dit artikel geven wij een overzicht van de huidige behandelopties van het acute herseninfarct en onze visie over de plaatsbepaling van deze opties.

INTRAVENEUZE TROMBOLYSE

IVT bestaat uit het intraveneus toedienen van het trombolyticum recombinant weefselplasminogeenactivator (rtPA). Sinds 1995 is in 5 gerandomiseerde klinische trials aangetoond dat IVT met rtPA, mits toegediend binnen 3 h na het ontstaan van de neurologische uitval, de prognose na een acuut herseninfarct verbetert, ondanks een duidelijke toename in het aantal symptomatische intracerebrale bloedingen. Recent is in een zesde trial de werkzaamheid ook aangetoond voor het tijdvenster van 3-4,5 h (tabel 1).²⁻⁷

Meta-analyses lieten zien dat de prognose sterk verbetert naarmate de behandeling eerder wordt gestart (tabel 2).^{8,9}

TABEL 1 Overzicht van onderzoeken naar de effectiviteit van intraveneuze trombolysie, intra-arteriële trombolysie en mechanische trombectomie, ingedeeld naar bewijskracht

niveau van bewijskracht*	onderzoek		
	intraveneuze trombolysie	intra-arteriële trombolysie	mechanische trombectomie
A1	gepoolde analyses ⁹ cochranereview ⁸	meta-analyse ¹⁵	
A2	NINDS ⁴ ECASS I en II ^{2,3} ATLANTIS A en B ^{6,7} ECASS III ⁵	PROACT II ¹³	
B		PROACT I ¹² MELT ¹⁴	
C	SITS-MOST ¹⁰ SITS-ISTR ¹¹		MERC16 Multi-MERC17

* Systematische reviews (A1) hebben de hoogste bewijskracht, gevolgd door gerandomiseerd onderzoek (A2 en B) en prospectieve en retrospectieve series (C).

Een grote prospectieve Europese observationele studie bevestigde dat IVT binnen 4,5 h ook veilig is in de dagelijkse praktijk.^{10,11}

INTRA-ARTERIËLE TROMBOLYSIE

Lokale trombolysie of IAT is een behandeling waarbij men via een punctie in de liesslagader een katheter opvoert tot aan de afsluitende intracraniale trombus, waarna vervolgens het trombolyticum ter plaatse wordt toegediend. Voorwaarde voor deze behandeling is dat er een trombus in een proximale cerebrale arterie aanwezig is die via een endovasculaire route bereikt kan worden (figuur 1).

Theoretische voordelen van IAT ten opzichte van IVT zijn de lokale toediening en lagere dosering van rtPA, waardoor de kans op bloedingscomplicaties kleiner is. Hierdoor zou een aantal contra-indicaties kunnen vervallen, zoals recente operatie, gastrointestinale of urogenitale bloeding of therapeutisch vertraagde bloedstolling, en zou een ruimer behandelinterval mogelijk kunnen zijn. Bovendien is de kans op effectieve rekanalisatie van een acuut afgesloten proximale intracraniale arterie waarschijnlijk groter.

Nadelen van IAT zijn de complexe logistiek en de benodigde ervaring en vaardigheid, waardoor de toepasbaarheid in eerste instantie tot slechts enkele gespecialiseerde centra beperkt blijft. Potentiële complicaties van IAT zijn beschadiging van de vaatwand, nabloeding, dissectie en embolieën. Er is tot op heden geen gerandomiseerde studie verricht waarbij de effectiviteit van IAT is vergeleken

met IVT. De 'Prolyse in acute cerebral thromboembolism'(PROACT)-trial en 'Middle cerebral artery embolism local fibrinolytic trial'(MELT) zijn tot op heden de enige gerandomiseerde studies waarin IAT werd vergeleken met placebo (zie tabel 1).¹²⁻¹⁴

In de PROACT II-trial werden patiënten met een occlusie van de A. cerebri media binnen 6 h na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen gerandomiseerd tussen IAT met pro-urokinase en intra-arterieel toegediend placebo.¹³ Functionele onafhankelijkheid van de patiënt na 3 maanden (uitgedrukt als gemodificeerde rankin-score van 0-2) werd significant vaker bereikt in de IAT-groep dan in de placebogroep (40 versus 25%), ondanks een significante toename van symptomatische cerebrale bloedingcomplicaties.

De MELT-studie vergeleek IAT met urokinase binnen 6 h na het ontstaan van neurologische uitval met intra-arteriële toediening van placebo bij patiënten met een occlusie van de A. cerebri media.¹⁴ Het onderzoek werd vroegtijdig gestopt toen IVT in Japan formeel werd goedgekeurd als behandeling van het herseninfarct. Het verschil in functionele onafhankelijkheid van de patiënten tussen de IAT-groep (49%) en de placebogroep (38%) was statistisch niet significant. Een meta-analyse van PROACT en MELT toonde een duidelijk voordeel van IAT met urokinase ten opzichte van placebo bij behandeling binnen 6 h (oddsratio voor functionele afhankelijkheid na 3 maanden: 0,58; 95%-BI: 0,36-0,93).¹⁵

MECHANISCHE TROMBECTOMIE

Via de lokale, arteriële benadering kan men naast medicamenteuze trombolysie ook mechanische trombectomie toepassen. Hierbij wordt een katheter in het aanvoerende bloedvat gebracht, waarna met een microkatheter de occlusie wordt gepasseerd. Vervolgens verwijderd men de trombus met een speciale katheter (figuur 2).

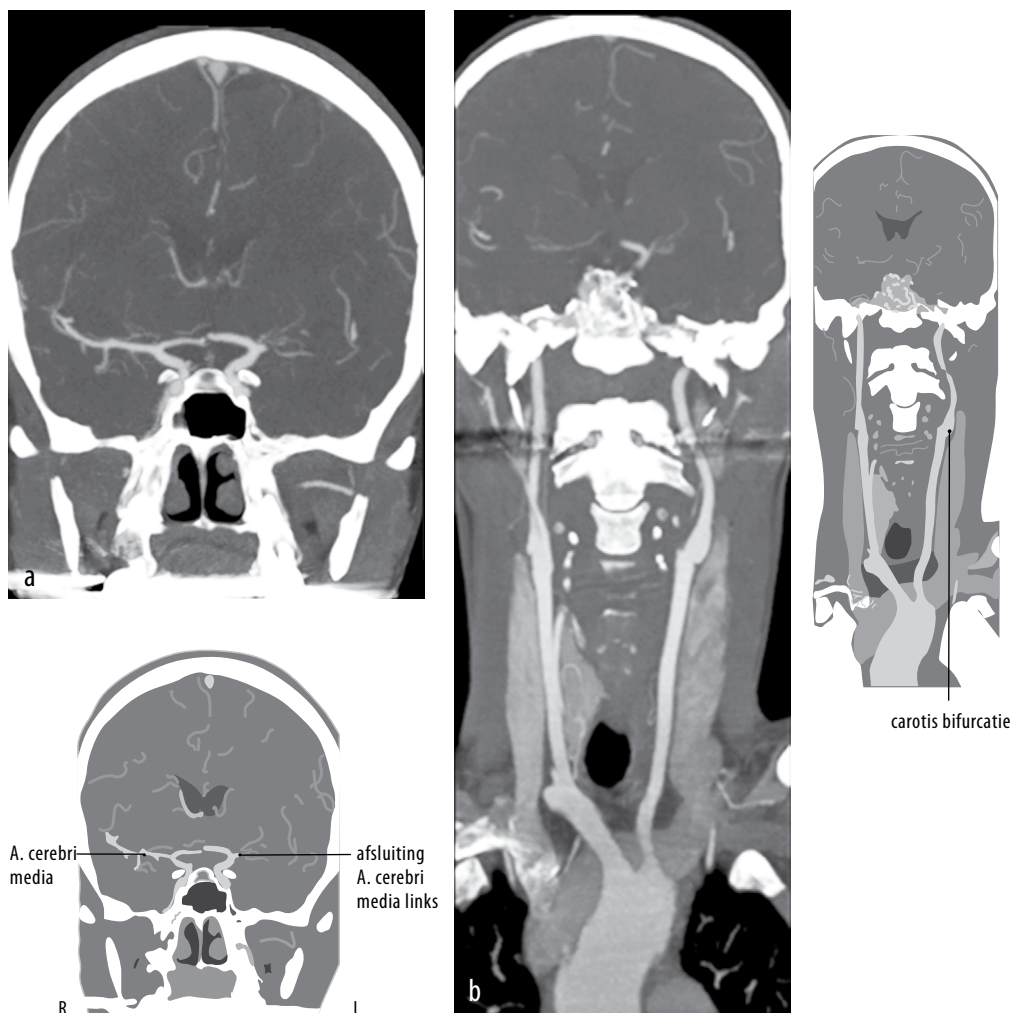
Deze methode heeft potentiële voordelen: een trombolyticum is niet nodig, waardoor de kans op bloedingen

TABEL 2 De kans op een gunstige uitkomst* bij intraveneuze trombolysie vergeleken met placebo, afhankelijk van de tijd tussen de eerste verschijnselen en het begin van de behandeling¹²

tijd in min	oddsratio	95%-BI	'number needed to treat'
0-90	2,8	1,8-4,5	
91-180	1,6	1,1-2,2	7†
181-270	1,4	1,1-1,9	14
271-360	1,2	0,9-1,5	25

* Gunstige uitkomst: gemodificeerde rankin-score van 0 of 1 na 3 maanden.

† Interval 0-90 en 91-180 min samengevoegd.



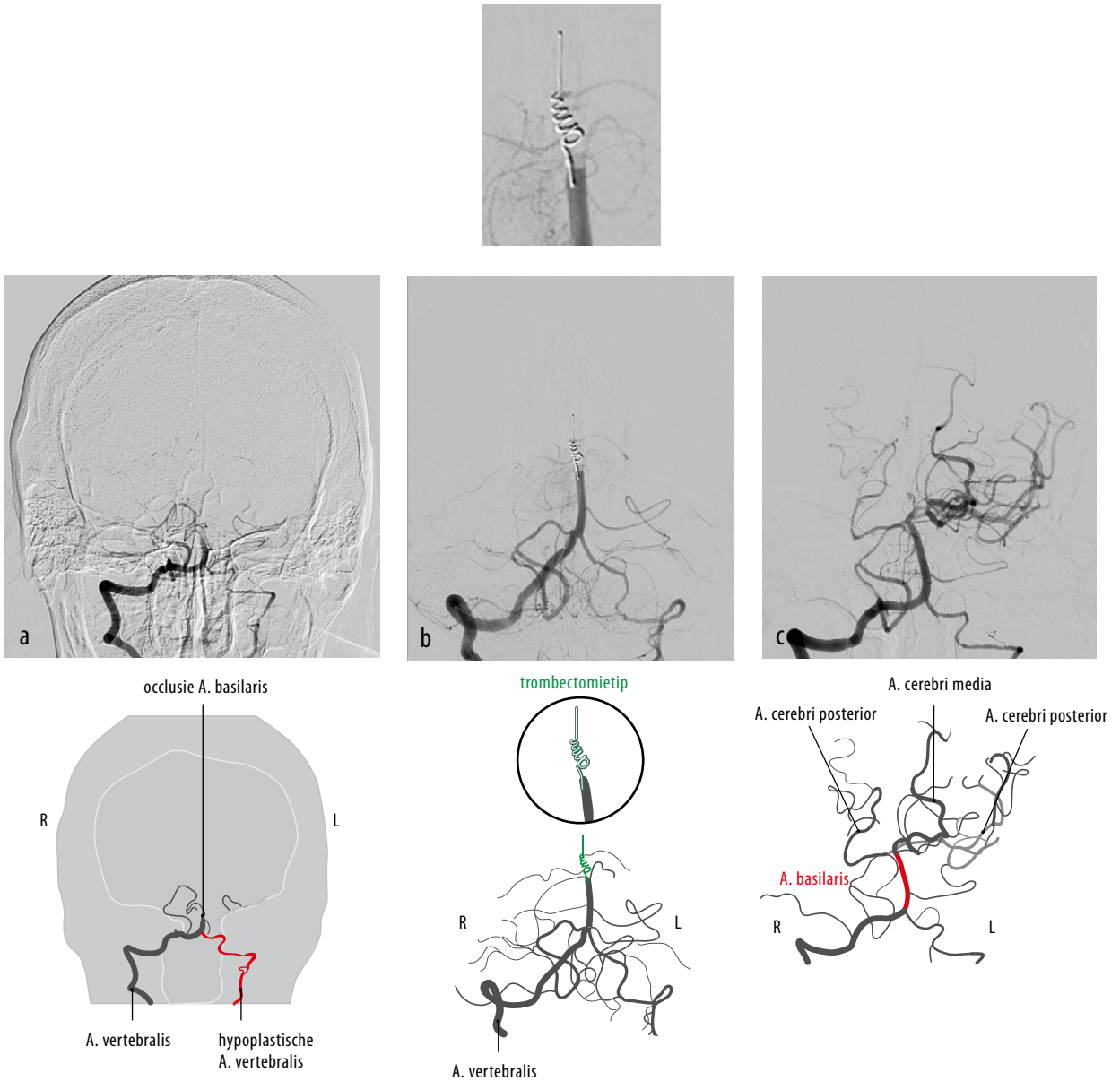
FIGUUR 1 CT-angiografie, die direct aansluitend aan een CT-scan van de hersenen werd gemaakt bij een patiënt met een acuut herseninfarct. (a) Er is een proximale occlusie van de A. cerebri media links. (b) Er is geen ernstige carotis interna stenose. De toegangsweg voor een intra-arteriële behandeling van de occlusie is dus open.

waarschijnlijk kleiner is, en een stolsel kan in kortere tijd verwijderd worden. Een extra voordeel ten opzichte van IAT en IVT is dat ook embolieën die uit onoplosbaar materiaal bestaan, verwijderd kunnen worden. Mogelijke nadelen van mechanische trombectomie zijn de relatief complexe handelingen en de hoge materiaalkosten. Volgens 2 observationele onderzoeken naar mechanische trombectomie was 42% van de patiënten functioneel onafhankelijk na mechanische trombectomie die leidde tot rekanalisatie, terwijl dit bij patiënten zonder rekanalisatie slechts 10% was.^{16,17}

PLAATSBEPALING TROMBOLYSE EN TROMBECTOMIE

IVT EERSTE KEUS

IVT is de behandeling van eerste keuze bij het acute herseninfarct, mits begonnen kan worden binnen 4,5 h na het ontstaan van uitvalsverschijnselen en als er geen contra-indicaties zijn.^{5,11} Een directe vergelijking tussen IVT en IAT in dit tijdsinterval is niet gedaan. Een voorwaarde voor een dergelijk onderzoek is dat IAT snel gestart moet kunnen worden, omdat de patiënt anders tijdens het wachten op IAT een aangetoond effectieve behandeling misloopt.



FIGUUR 2 Digitale subtractie-angiografie van de hersenen van een patiënt met een acuut herseninfarct. (a) De opname vóór behandeling toont een occlusie van de A. basilaris. (b) Opname nadat een speciale katheter met trombectomietip ('thrombectomie-device') de trombus is gepasseerd. (c) Situatie na verwijdering van de trombus door mechanische trombectomie. Na rekanalisatie van de A. basilaris blijkt dat de A. cerebri media wordt gevoed vanuit de A. basilaris (anatomische variant).

IAT BIJ CONTRA-INDICATIES VOOR IVT

Als het te laat is voor IVT IAT kan nog toegepast worden als de tijd voor IVT verstreken is (4,5 h na het begin van de uitvalsverschijnselen). Behandeling met IAT van patiënten in het tijdsvenster van 4,5-6 h na ontstaan van uitvalsverschijnselen wordt alleen ondersteund door de resultaten van de PROACT II-studie. Daarin was de

gemiddelde tijd tot start van de IAT 5,4 h; slechts 1 patiënt werd binnen 3 uur behandeld. 7 patiënten moesten worden behandeld om bij 1 patiënt functionele afhankelijkheid te voorkomen.

Behandeling met IAT 4,5 tot 6 h na het ontstaan van de neurologische uitvalsverschijnselen moet verder worden onderzocht. Op dit moment mag IAT alleen worden toe-

gepast wanneer men na zorgvuldige afweging de kans op goed herstel zonder IAT klein acht en het risico van de behandeling aanvaardbaar wordt bevonden.

Bij verhoogde kans op ernstige systemisch bloedingscomplicaties IVT is gecontraïndiceerd in de eerste twee weken na een chirurgische ingreep of na een arteriële punctie op een niet afdrukbaar plaats, in verband met het risico op bloedingen. Men is in het algemeen ook terughoudend na een acuut groot myocardinfarct vanwege de verhoogde kans op een harttamponnade. Door het beperkte systemische effect van IAT beschouwt men dit een aanvaardbaar alternatief bij de genoemde contra-indicaties voor IVT.

IAT bij gebruik van antistollingsmedicatie In de PROACT-studies had de combinatie van IAT en heparine een gunstig effect op rekanalisatie van het afgesloten vat, maar dit ging gepaard met een hoger bloedingrisico.^{12,13} De meeste centra geven standaard 1 of meer bolussen heparine tijdens de intra-arteriële behandeling ter voorkoming van stolsels geïnduceerd door de katheter. Het intraveneus of subcutaan gebruik van heparine is daarom waarschijnlijk geen contra-indicatie voor IAT. Het bewijs dat IAT veilig is bij patiënten die orale anticoagulantia gebruiken ontbreekt vooralsnog. Net als bij de post-operatieve patiënten lijkt mechanische trombectomie op theoretische gronden de voorkeur te hebben boven IAT in deze patiëntengroep.

IAT ALS AANVULLING OP IVT

In de observationele 'Interventional management of stroke'(IMS)-studie I en II werden patiënten met ernstige uitvalsverschijnselen binnen 3 h behandeld met IVT, gevolgd door IAT als er onvoldoende rekanalisatie was opgetreden.^{18,19} Volledige rekanalisatie werd alsnog bereikt bij 30-36% van de patiënten, symptomatische intracraniale bloedingen ontstonden bij 6-10% en een gunstige uitkomst (gemodificeerde rankin-score ≤ 2) werd gezien bij 31-36% van de patiënten. De IMS I- en II-studies hebben dus aangetoond dat de veiligheid van IAT na het uitblijven van rekanalisatie aanvaardbaar is en dat de procedure na IVT uitvoerbaar is.

In de Multi-'Mechanical embolectomy in acute ischemic stroke'(MERCI)-trial werden patiënten behandeld met mechanische trombectomie na het uitblijven van rekanalisatie na IVT, maar hun aantal was te klein om iets te kunnen zeggen over de veiligheid en effectiviteit van mechanische trombectomie bij deze indicatie.¹⁷ De onderzoekers van de IMS III-studie, die gestart is in 2006, hopen aan te tonen dat IAT effectiever is dan placebo na het uitblijven van rekanalisatie met IVT.

Lopend onderzoek In 2010 gaat in Nederland de nationale 'Multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Nether-

lands'(MR CLEAN)-studie van start gaan (geregistreerd in het Nederlands trialregister onder nummer NTR1804; www.trialregister.nl, zoek op 'MR CLEAN'). In deze studie worden patiënten met een intracraniale occlusie van de voorste circulatie – A. carotis interna, A. cerebri media of A. cerebri anterior – gerandomiseerd tussen wel of géén intra-arteriële behandeling, waarbij de behandeling binnen 6 h na het ontstaan van uitvalsverschijnselen gestart moet kunnen worden. Daarnaast worden beide groepen behandeld met de beste medicamenteuze behandeling; hieronder valt ook intraveneuze trombolysie. Met deze studie hoopt men een beter inzicht te geven in de indicatie voor een mechanische trombectomie als er contra-indicaties zijn voor IVT of als rekanalisatie na IVT is uitgebleven.

Naast deze gerandomiseerde studies zijn er een aantal grote, nationale en internationale registraties van patiënten met een acuut herseninfarct behandeld met IVT en/of IAT. Deze registraties zijn er vooral op gericht om de haalbaarheid en veiligheid van de acute behandeling in de dagelijkse praktijk aan te tonen, vaak in voorbereiding op het uitvoeren van een gerandomiseerde studie.²⁰

IAT BIJ A.-BASILARISTROMBOSE

Patiënten met een trombose van de A. basilaris vormen een aparte categorie binnen de groep patiënten met een acuut herseninfarct, omdat hun prognose veel slechter is. In ongecontroleerde onderzoeken van groepen patiënten met een trombose in de A. basilaris was het aantal patiënten dat werd behandeld met IAT meer dan 4 maal zo hoog als het aantal patiënten dat werd behandeld met IVT. Bij samenvoeging van de groepen uit deze onderzoeken werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de twee behandelingen.²¹

De 'Basilar artery international cooperation study'(BASICS)-registratie is de grootste internationale observationele studie van patiënten met een acute symptomatische A.-basilaristrombose (n = 619), opgezet vanuit Nederland. De resultaten hiervan laten zien dat IAT wereldwijd de meest gebruikte behandeling is, al was deze behandeling niet statistisch significant beter dan IVT.²⁰

Rekanalisatie is bij alle observationele studies van patiënten met A.-basilaristrombose, naast de ernst van de uitval op het moment van behandeling, de belangrijkste prognostische factor. Bij een aandoening waarbij de uitkomst zo sterk afhankelijk is van rekanalisatie en waarbij de gevolgen voor de patiënt meestal zeer ernstig zijn, is een laagdrempelige toepassing van een intra-arteriële behandeling volgens ons gerechtvaardigd als IVT niet heeft geleid tot rekanalisatie. De internationale BASICS-trial die nu in voorbereiding is zal de veiligheid en effectiviteit onderzoeken van de gecombineerde IVT- en IAT-

LEERPUNTEN

- **Intraveneuze trombolysie met recombinant weefselplasminogeen-activator is een effectieve behandeling van het herseninfarct in de eerste 4,5 uur na ontstaan van de neurologische uitval.**
- **Hoe eerder begonnen wordt met trombolysie na een herseninfarct, des te effectiever is de behandeling.**
- **Intra-arteriële trombolysie en mechanische trombectomie zijn nieuwe behandelopties voor het acute herseninfarct bij geselecteerde, ernstig aangedane patiënten.**
- **Intra-arteriële trombolysie kan in een ruimer tijdsinterval toegepast worden en heeft minder contra-indicaties dan intraveneuze trombolysie.**
- **Intra-arteriële trombolysie en mechanische trombectomie dienen vooralsnog alleen toegepast te worden in gespecialiseerde centra, bij voorkeur in het kader van wetenschappelijk onderzoek.**

benadering in vergelijking met IVT alleen, bij patiënten met een trombose van de A. basilaris.

MECHANISCHE TROMBECTOMIE

Nog meer dan bij de behandeling met IAT geldt voor mechanische trombectomie dat de veiligheid en effectiviteit verder moet worden onderzocht. Mechanische trombectomie dient vooralsnog gereserveerd te worden voor behandeling door een ervaren interventie-radioloog, neuroloog, neurochirurg of cardioloog bij ernstig aange-

dane patiënten bij wie men de kans op goed herstel zonder deze ingreep klein acht terwijl het risico van de behandeling aanvaardbaar is.

CONCLUSIE

Op basis van de positieve resultaten van het PROACT II- en MELT-onderzoek is een aantal gespecialiseerde centra in Nederland de afgelopen jaren begonnen met endovasculaire behandelingen bij geselecteerde patiënten met een acuut herseninfarct. Zowel nationale als internationale richtlijnen vermelden IAT als behandeloptie bij geselecteerde patiënten.²²⁻²⁴ Ons overzicht laat echter zien dat het bewijs van veiligheid en effectiviteit voor de endovasculaire behandeling van het herseninfarct beperkt is (zie tabel 1). IAT en mechanische trombectomie dienen daarom alleen uitgevoerd te worden in gespecialiseerde centra, bij patiënten die niet in aanmerking komen voor IVT of als aanvulling op IVT, en bij voorkeur in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 7 februari 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2010;154:A1665

[➤ Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Hart- en vaatziekten in Nederland 2006, cijfers over leefstijl - en risicofactoren, ziekte en sterfte. Den Haag: Nederlandse Hartstichting; 2006.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-25.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study investigators. *Lancet*. 1998;352:1245-51.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-7.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
- Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S; ATLANTIS Study Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:2019-26.
- Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S; Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators. The rtPA (Alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g). *Stroke*. 2000;31:811-6.
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo G. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD000213.
- The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-74.
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al; SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-Most): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-82.
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al; SITS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;372:1303-9.
- Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M and the PROACT Investigators. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998;29:4-11.

- 13 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999;282:2003-11.
- 14 Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al; MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007;38:2633-9.
- 15 Saver JL. Intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke. The message of MELT. *Stroke*. 2007;38:2627-8.
- 16 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;36:1432-8.
- 17 Smith WS, Sung G, Budzik R, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39:1205-12.
- 18 IMS Study investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: The interventional management of stroke study. *Stroke*. 2004;35:904-12.
- 19 IMS II Trial Investigators. The interventional management of stroke (IMS) II study. *Stroke*. 2007;38:2127-35.
- 20 Schonewille WJ, Wijman CAC, Michel P, et al. on behalf of the BASICS study group. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS); a prospective registry. *Lancet Neurol*. 2009;8:724-30.
- 21 Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion. A systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2006;37:922-8.
- 22 European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507.
- 23 Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures. *Circulation*. 2009;119:2235-49.
- 24 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn 'Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte'. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Neurologie; 2008.