

## Tipping point

Our greatest weakness lies in giving up. The most certain way to succeed is always to try just one more time.

--- Thomas A. Edison

## QUESTION

「医学はどうやって進歩してきたのでしょうか？」

## THEORY

例えばあなたは腰痛症を対象とした鎮痛剤の二重盲検ランダム化比較試験のプロトコル作成を依頼されているとしよう。私であれば、1晩寝ていれば軽快する程度の軽症例と癌の骨転移といったモルヒネなどを必要とするような重症例は対象とせず、軽快までに1~2週間かかるような対象、すなわち新しい薬の効果を最大限引き出すことができる集団を絞り込めるように選択・除外基準をプロトコルに入れ込むようにするだろう。

以下「脳卒中に対する脳動脈血管内治療(endovascular treatment: EVT)の効果をみたランダム化臨床試験」の論文、6つを紹介する。全て *N Engl J Med* に掲載されたが、2013年に発表された3つの論文は「EVTの効果はない」としている反面、2015年に発表された残りの3つは「EVTの効果はある」としている。その違いはどこにあるのか？選択・除外基準による対象の絞り込み、t-PA\* 静脈注射開始のタイミング、EVTのタイミング、比較対照を標準治療にするのか t-PA 静注にするのか、EVTのデバイスをどれにするか、といった違いが、結論を大きく左右した。

## EXAMPLE AND EXERCISE

### Example 1: MR RESCUE: Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy <sup>(1)</sup>

アメリカの研究グループは、脳卒中患者で脳 CT や MRI により正常エリアと明らかな脳梗塞エリアとの虚血中間帯を示す患者では、標準治療より機械的に血管内の塞栓を除去する(EVT)方が有効なのではないかという仮説をたて、ランダム化臨床試験を2004年に22の病院を巻き込んで開始した。前大脳動脈循環の脳梗塞発症後6時間以内にEVTないしは標準治療を比較する試験である。

本研究は2011年、約7年という長い期間登録を試みたが僅か118例という不十分な症例しか集まらず途中で終了となった。全体においても、虚血中間帯を示す患者68人においても、EVTは標準治療と比較して、90日後のmodified ranking scaleを含む結果発生において全くと言ってよいほど、変わらなかった。

結論：虚血中間帯を示す患者に対してEVTを試みたが、標準治療より優れているということはない。

本研究は血管内塞栓除去術として研究開始時の2004年にはMERCIRetrieverが使われた。カテーテルを血栓の先まで伸ばし、コイル状の針金にひっかけて引きずりだして吸引するものである<sup>(2)</sup>。2009年以降はPenumbra systemも選択肢として加わった。これはSeparatorで塞栓を壊して細くなったものを吸引するか、壊れそうもない場合には網でひっかけて血栓丸ごと引きずり出す形で解決するというものだ<sup>(3)</sup>。発症後6時間以内であれば、カテーテルを介して血栓にt-PAを直接投与することも許されている(実際には8例で投与された)。この血管内塞栓除去術により67%で再灌流をみたが、一方で17例に合併症を発生しており、うち5例は重篤であった。予定では脳卒中の症状を示してから(発症から)8時間以内に、実際には平均5.5時間で患者を登録し、ランダムに血管内塞栓除去術ないしは標準治療振り分けることができている。しかし、t-PAが使用されたのは全体の37%に過ぎなかった。

90日後、全ての原因による死亡率21%、症候性出血4%、無症候性出血58%であった。しかし、これらの有害事象は比較2群間で偏りは無かった。

何故 EVT の有効性を示せなかったのだろうか？研究の考察部分にもあるが、MERCIRetriever が期待ほどではなかったのが大きいかもしれない。また発症から EVT までの時間が平均 5.5 時間では長すぎる。t-PA は脳卒中発症から 4.5 時間以内に開始されなくてはならない。結局血栓が完成してしまっは手遅れなのである。この点 t-PA だけではなく EVT でも同様のことがいえるのではないか？また t-PA の静脈投与も僅か 34%でしか実施されていない。

この研究の考察部分で述べられていない問題点は、118 例を 22 の協力病院で 7 年間かけて登録したとすると、1 施設年間 1 例の登録に満たないということだ。各社から新しいデバイスが新規発売になると EVT の専門医としては、この研究にエントリーして旧式のデバイスを試すのではなく、自ら新しいデバイスの使い勝手を試したくなったということはなかっただろうか？

## Example 2: IMSⅢ: International Management of Stroke<sup>(4)</sup>

IMSⅢの研究チームは北米、オーストラリア、ヨーロッパにおいて、「中～重症の脳卒中に対して t-PA 静脈注射だけではなく、t-PA 静脈注射に血管内治療(EVT)を早期付加した方が患者予後を改善するかもしれない」という仮説を証明すべく、ランダム化臨床試験を 2006/8 より開始した。脳卒中発症後 3 時間以内に t-PA 静脈注射を開始:t-PA 静注開始後 40 分以内にランダム化 : EVT 群に振り分けられた場合には可及的速やかに治療を開始する : EVT を発症後遅くとも 5 時間以内に開始し 7 時間以内に終了。デバイスについては術者が以下の中から選択できる : ①Merci retriever<sup>(2)</sup>; ②Penumbra system<sup>(3)</sup>; ③Solitaire FR<sup>(5)</sup>; ④カテーテルによる t-PA の脳血管内投与。

900 人を必要としたが、これ以上試験を継続しても差がでそうにないと判断し、早期中止となった。結局、656 人をエントリーし、434 人が[EVT + t-PA 静脈注射]群、222 人が[t-PA 静脈注射]群に振り分けられた。MR RESCUE 同様、90 日後の modified ranking scale を含む結果発生は両群においてほぼ同等であった。

結論 : t-PA 静脈注射に EVT を加えても脳卒中患者予後は変わらない。

この結果だけ読むと、「EVT は脳卒中患者に何らメリットをもたらさない」とピリオッドをつけたくなる。しかし、本当にそれでよいのだろうか？

本研究では MR RESCUE のように画像診断で EVT が有効そうなサブグループと効きそうもないものに分けるといったこともせず、EVT が無効と想定される脳底動脈の血栓や巨大な梗塞なども含まれる。また、284 人が登録されたあとで、CT 血管造影が閉塞部位同定のためプロトコルに導入されている。つまり試験初期、脳卒中の診断は NIHSS 10 ≤ という症状による診断で、EVT が無効であろう重症例や t-PA が有効な軽症例が多く含まれていたかもしれない。国際共同研究にすると、プロトコル上医療レベルの最も低いところに合わせざるを得ず、研究の質を落としてしまう。

介入のタイミングにも問題がある。本試験では「t-PA 同様、なるべく早期に EVT を開始すれば予後を改善するのではないか？」という仮説があった。そこで t-PA 静脈注射開始後 40 分以内にランダム化し、速やかに EVT を実施するプロトコルになっている。t-PA 静注のあと 1～2 時間継続すれば再灌流して神経症状が消失するケース、すな

わち t-PA 静注だけで治るケースも本試験には多く含まれていた可能性が高い。そうすると当然ながら、EVT の上乘せ効果は検出し難い。

本試験では症候性脳出血の割合は両群で変わらないが、無症候性脳出血の割合は EVT で 27.4%、t-PA 静注で 18.9% であった。仮に無症候性であるとしても、EVT の上乘せ効果がないとすれば、EVT はやるべきではないという結論になってしまう。

論文だけからは、どの程度の頻度で 4 つの選択肢が採用されたのかが記載されていない。特に MR RESCUE には含まれていなかった Solitaire FR（ステント型：筒型の血栓回収装置でステントの網で血栓をからめながら取り除く）も選択肢に入っているが 1.5%でしか使われておらず、4 割以上は④カテーテルによる t-PA の脳血管内投与で、他 EVT デバイスとしては Merci, Penumbra の順に使用頻度が多かった。しかし当時は Solitaire FR が発売されて間もないころで、Merci retriever より有効という結果が報告されるのは 2012 年である<sup>(6)</sup>。この研究では EVT 群とはいっても、通常カテーテルによる t-PA 動脈内局所注射、諸々のデバイスと t-PA 動脈内局所注射の組合せが混在している。そして、t-PA 静注による全身投与との比較となっている。EVT 群が玉石混淆であった場合、当然差は出にくい。

### Example 3: SYNTHESIS: Local versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke <sup>(7)</sup>

イタリアの研究グループは「脳卒中に対して t-PA 静脈注射する場合と、血管内治療 (EVT) を施行した場合でどちらが患者予後を改善するか」を明らかにすべく、ランダム化臨床試験を 2008/2/1 より開始した。脳卒中発症後 4.5 時間以内に t-PA 静脈注射を開始：4.5 時間以内にランダム化：EVT 群に振り分けられた場合には t-PA を停止。EVT は可及的速やかに（6 時間以内）に開始する。術者は①t-PA 脳血管内局所注射、②デバイスを使った機械的血栓除去、③両方の中から選択できる：t-PA 群に割り付けられた場合、単純に t-PA を継続する。

362 人をエントリーし、181 人が EVT 群、181 人が t-PA 静脈注射群に振り分けられた。EVT 群 181 人中 165 人が実際に EVT を施行され、109 人では①t-PA 脳血管内局所注射のみが選択され、残りの 56 人には機械的血栓除去\*が付加された。MR RESCUE 同様、90 日後の modified ranking scale を含む結果発生において全くと言ってよいほど、変わらなかった。\* Solitaire FR<sup>(5)</sup>: 18 人; Penumbra system<sup>(3)</sup>: 9 人; Merci retriever<sup>(2)</sup>: 5 人; Trevo Provue<sup>(8,9)</sup>: 5 人。

結論：EVT は t-PA 静注に勝るものではない。

この試験の対象は脳卒中発症時間を特定でき、脳出血を否定できればエントリー可能であった。すなわち初期診断で CTA を行っておらず、前方循環、後方循環程度の区別しかついでいない。EVT が効きにくい後方循環が 30 例も含まれており、それだけでも EVT の有効性を証明し難い集団である。このように症状からの診断であったため、症状が改善したので EVT を実施しなかったなど、合計 15 名では EVT が行われていない。さらにデバイスが作業中に壊れた、2 人で術中合併症を来たすなどのトラブルも発生している。まだ術者がデバイスに習熟していない段階で試験をはじめた感を否めない。Intention to treat analysis に基づいて解析すると、これら EVT をやっていない症例も EVT 群として解析しているため、一層差がつきにくくなる。

#### Example 4: MR CLEAN: Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands <sup>(10)</sup>

オランダの研究グループは公的資金だけでなく**上限なしの脳血管内治療デバイス**をつくっているメーカー複数社からの出資を得ている<sup>(11)</sup>。脳卒中に対して通常治療と比較して、これに血管内治療(EVT)を付加した場合でどちらが患者予後を改善するかという命題を明らかにすべく、ランダム化比較試験を2010/12より開始した。脳卒中が疑われる患者に対してCTAないしMRAを施行して内頸動脈遠位部、中大脳動脈(M1/M2)、前大脳動脈(A1/A2)の梗塞を確認できた場合に限っている。標準治療に発症後6時間以内にEVTを実施する群と、EVTを付加せず標準治療を継続する群に振り分け比較した。EVT術者は①t-PA脳血管内局所注射、②デバイスを使った機械的血栓除去、③両方の中から選択できた。

500人をエントリーし、233人がEVT+標準治療群、267人が標準治療群に振り分けられた。ランダム化前に89%がt-PAによる治療を開始されており、EVT群の83.7%では機械的血栓除去\*が選択され、そのうち97%はstenting typeであった。90日後のmodified ranking scaleが2以下であった患者の割合はEVT+標準治療群で32.6%、標準治療群で19.1%であった。\*Solitaire FR<sup>(5)</sup>: 18人; Penumbra system<sup>(3)</sup>: 9人; Merci retriever<sup>(2)</sup>: 5人; Trevo Provue<sup>(7,8)</sup>: 5人。

結論: 内頸動脈遠位部、中大脳動脈、前大脳動脈の閉塞に対して6時間以内に実施されるEVTは安全かつ有効である。

本試験はデバイス企業5社から上限なしの研究費をもらっている。これに対して以下のように明言している。

The authors vouch for the accuracy and completeness of the data and for the fidelity of this report to the study protocol. The study sponsors were not involved in the study design, study conduct, protocol review, or manuscript preparation or review. (著者らは「データの正確性と完全性、研究プロトコルを忠実に実行したことを保証する。研究のスポンサーは、研究デザイン、研

究実施、プロトコル審査、論文作成には一切関与していない」と明記している。) )

国からのグラントで実施した 3 つの先行研究ではことごとく EVT の優越性を見出すことはできなかった。論文にはグラントの額、患者さん側、医師への協力費用はあったのか、その額は、などは記載されていない。しかし、企業からの上値なしでのフェンドを得て実施した研究から突然よい結果ができれば、論文には書いていない医師のインセンティブに相当額を費やしたのではないかと想像するのも無理はない。しかし論文からは詳細を知る由もない。しかし、著者らのコメントを信じるならば「企業は無尽蔵に金を出したが、研究プロトコル作成から論文発表まで一切口は挟まなかった」ことになる。また 1 社に研究費を頼っていたわけではなかった点と、デバイスの選択肢も FDA ないしはヨーロッパで使用が認められていたものは当時 11 種あり、その中から基本的に何でも使用できた点が、企業に上限なしの出処をお願いしつつも研究成果の中立性を保てたポイントであろう。

特に本研究では各施設の少なくとも 1 人がデバイス使用に習熟できるように訓練プログラムに参加することが求められている。この点でもそれまでの試験と比較してユニークだ。術者のスキルレベルの違いはバイアスとなり得るからである。

MR RESCUE では t-PA が全体の 37% でしか静注されていなかったのに対して、本試験ではおよそ 9 割で t-PA 静注が脳卒中発症後 1~2 時間の時点より開始されていた。この点、標準治療とはいえ、EVT +, t-PA vs. t-PA のランダム化比較にも相当する。一方、IMSⅢでは全例で施行されているものの発症から平均 2 時間経ってからの t-PA 静注開始であり、しかも t-PA 静注開始後可及的速やかに EVT を実施するプロトコルであったため、「t-PA 静注で血栓を十分柔らかくしてから EVT で血栓を回収する」というシナリオは描けない。SYNTHESIS では発症から中央値 2 時間 45 分経っての t-PA 静注開始であった。しかも、SYNTHESIS の目的が t-PA 静注による全身投与 vs. t-PA 脳動脈注射による局所投与の効果比較であり、EVT 群にランダム化されたあとは t-PA 静注による全身投与を停止している。そのため t-PA 静注による全身投与と EVT による血栓回収の相乗効果は期待し難い。これらの EVT の有効性を証明できなかった 3 つ

の先行研究と比較して MR CLEAN では、発症から t-PA 静注開始までの時間が中央値 86 分 (25%~75% : 66~113 分) と最も早い。t-PA 静注開始は 4.5 時間以内というのが救急医学の常識ではあるが、脳卒中発症後早ければ早いほど血栓融解効果は大きいはず。つまり MR CLEAN では「t-PA 静注を発症 1 時間半など早期に開始し、3 時間程度かけて十分に血栓を柔らかくしたのち、EVT で血栓を回収した」ことが、EVT の脳卒中患者予後改善につながったと思われる。

使っている EVT デバイスもキーであろう。MR RESCUE で使われたデバイス機能は retraction, aspiration, fragmentation で stenting 機能があるものは含まれていない。IMSIII では stenting 機能をもつデバイスも選択肢ではあったが、ほとんど使われなかった。SYNTHESIS では、EVT 群でも t-PA 動注がメインで、デバイスはオプションの色合いが強かった。一方、MR CLEAN の EVT 群では 83% にデバイスが使用され、そのほとんどが stenting 機能をもつものであった。実際 stenting 機能をもつデバイスが他より優れている点が報告されたのは 2012 年<sup>(6,8)</sup>であり、前 3 研究が終了した時期でもある。MR CLEAN を開始した時点では、術者も経験を積んで EVT デバイスには習熟しつつあったであろう。また、数あるデバイスの中から stenting 機能をもつものだけが選ばれていた点から、経験上「stenting 機能をもつデバイスが的確に血栓を回収できる」と知っていたに違いない。

MR CLEAN では、対象を単に脳出血の否定された脳梗塞患者というのではなく、CTA ないし MRA を施行して内頸動脈遠位部、中大脳動脈(M1/M2)、前大脳動脈(A1/A2)の梗塞を確認できた場合に限っている。MR RESCUE では内頸動脈遠位部、中大脳動脈(M1/M2)に対象を絞っているものの、IMSIII や SYNTHESIS では脳底動脈の梗塞も含めて全ての脳梗塞患者が含まれ、脳梗塞診断の詳細をつめきれていない。詳細をつめきれなければ、EVT が最も有効であろう subgroup にターゲットを絞り込むことも困難だ。

この論文の要旨では“Safe”であると結論付けているが、私には安全面で気になる結果がある。それは異なる血管支配域に脳梗塞が EVT 群の 13 人(5.6%)に発生していることだ。標準治療群でこのようなケースが僅か 1 人(0.4%)しかいない点を考えると (P<0.001)、憂慮すべき問題だ。また、EVT デバイス操作中に他部位に塞栓が発生し

た事例が 233 例中 20 人(8.6%)、血管裂傷 4 人(1.7%)、血管穿孔 2 人(0.9%)あった点も改善の余地があろう。

#### **Example 5: EXTEND-IA: Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits — Intra-Arterial <sup>(12)</sup>**

オーストラリアの研究グループは公的資金と Solitaire FR<sup>(5)</sup>という EVT デバイスならびに trial infrastructure を Covidien から無制限で得て「内頸動脈ないし中大脳動脈閉塞があり、CT perfusion imaging で虚血コアが 70ml 未満で救出し得る脳組織が残っており、t-PA 静脈注射が 4.5 時間以内に開始された脳梗塞患者を対象に、Solitaire FR の患者予後に対する効果を明らかにする」目的で、t-PA 静注群と t-PA 静注 + Solitaire FR による血管内治療(EVT)を施行する群にランダムに振り分ける臨床比較試験を 2012/8 より開始した。

ところが、MR CLEAN の結果を受けて 70 例の登録段階で早期中止となった(本来は 100 人をエントリーする予定だった)。24 時間後の再灌流率: EVT+t-PA 群 vs. t-PA 群=100% vs. 37%; P<0.001, 3 日後の神経回復状態: EVT+t-PA 群 vs. t-PA 群=80% vs. 37%; P=0.002, 90 日後の modified ranking scale が 2 以下であった患者の割合: EVT+t-PA 群 vs. t-PA 群=71% vs. 40%; P=0.01。

結論: t-PA 静注 + Solitaire FR は近位脳動脈の特殊な脳卒中に対して効果的である。

この研究は Covidien 一社の支援を受けて、Covidien 社製の Solitaire FR 効果を明らかにするための研究である。Covidien 社による受託研究の感を否めないが、研究のデザイン、データ収集、解析、論文作成は研究者側で行ったとある。Covidien 社が Solitaire FR を提供したところまでは理解できるが、trial infrastructure が何を意味するのか、例えばランダム化のシステム、データの入力システムのことを指すのか、憶測の範囲を出ない。

**Example 6: ESCAPE: Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times<sup>(13)</sup>**

カナダが中心の国際共同研究グループは主に Covidien から無制限の研究費を受けて「中大脳動脈閉塞（±内頸動脈閉塞）による小さな脳梗塞であり、側副血行路があり、発症後 12 時間以内にエントリーできたものを対象とした。逆に CTA で大きな脳梗塞、側副血行路の乏しいものは除外した。500 例を標準治療か、標準治療+EVT にランダムに振り分け予後について比較した。

ところが、MR CLEAN の結果発表を受けて急遽、中間解析を行い、DSMB のアドバイスで 316 人がエントリーされた時点で早期中止となった。頭部 CT 施行後中央値 84 分という短時間で EVT を実施できた。EVT は脳卒中の予後を改善：90 日後の modified ranking scale が 2 以下であった患者の割合：EVT+標準治療群 vs. 標準治療群=53.0% vs. 29.3%; P<0.001。さらに死亡率も改善：EVT+標準治療群 vs. 標準治療群=10.4% vs. 19.0%; P=0.04。t-PA は 75%に使用されていた。

**結論：早期 EVT は近位脳動脈の特殊な脳卒中に対して効果的である。**

本試験で標準治療に EVT を付加することで死亡率が改善されたのは喜ばしい結果である。しかし、この試験は EVT+標準治療群 vs. 標準治療群の比較であって、早期 EVT vs. 通常 EVT の比較ではないため、早期に EVT を実施することに意味があるという結論にはならないはずだ。

“Among patients with acute ischemic stroke with a proximal vessel occlusion, a small infarct core, and moderate-to-good collateral circulation, rapid endovascular treatment improved functional outcomes and reduced mortality.”

また、無症候性の脳内出血は明らかに EVT 群で多く、有意差はないものの脳梗塞再燃も EVT 群に多い。この点、MR CLEAN と類似している。

その後も EXTEND-IA と類似の研究：SWIFT PRIME<sup>(15)</sup>と REVASCAT<sup>(16)</sup>が報告されている。90 日後の modified ranking scale が 2 以下であった患者の割合は前者で

EVT+t-PA 群 vs. t-PA 群=60% vs. 35%であり、後者で EVT+標準治療群 vs. 標準治療群 =43% vs. 28%であり、EXTEND-IA や MR CLEAN を追従する形だ。しかし、ESCAPE のように死亡率を改善するには至っていない。

### SUMMARY

Learning curve がある。最初は有効性が証明されなくとも、あとから証明されることもある。

### MY THOUGHTS

EVT デバイスの主流が stenting になってから、脳梗塞治療の流れが一変した。他、retraction, aspiration, fragmentation, ultrasound enhanced lysis など様々な血栓の回収方法が考案されたが、十分な成績を上げることはできていなかった。しかし stenting が登場してから、脳卒中が完治し得るまでに至った。実際、ESCAPE の stenting デバイスを使った EVT の再灌流率は 100%である。ほんの些細な改良で、脳梗塞医療は転換点(tipping point)を迎えたといっても過言ではない。

2013 年の 3 回の試験で脳梗塞に対する EVT 治療を諦めていたら、今は無かったであろう。エジソンが言うように「もう 1 度試してみる」ことが大事かもしれない。

### ANSWER TO THE QUESTION

新しい医療はすばらしいアイデア、医療者の熱意と弛まぬ努力、そして人々の協力があってはじめて創生される。

### REFERENCES

1. Kidwell CS, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med. 2013 Mar 7;368:914-23.
2. <https://www.youtube.com/watch?v=MGX7deuFkhc> (accessed 2015 April)

3. <https://www.youtube.com/watch?v=lyfzNgrVOOk> (accessed 2015 April)
4. Broderick JP, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368:893-903.
5. <https://www.youtube.com/watch?v=0DQPD5TTS5Y> (accessed 2015 April)
6. Saver JL, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241-9.
7. Ciccone A, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):904-13.
8. <https://www.youtube.com/watch?v=KnJHNNNV0dA> (accessed 2015 April)
9. Nogueira RG, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231-40.
10. Berkhemer OA, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11-20.
11. <http://www.mrclean-trial.org/sponsors.htm> (accessed 2015 April)
12. Campbell BC, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-18.
13. Goyal M, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019-30.
14. Jolly SS, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015;372:1389-1398.
15. Saver JL, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015; **Online first**.
16. Jovin TG, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015; **Online first**.