

# What's new in the diagnosis and treatment: Stroke



홍 근 식

인제대학교 의과대학 일산백병원 신경과

**Keun-Sik Hong, MD**

Department of Neurology, Inje University Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Recently, there have been pivotal clinical trials in stroke management, particularly reperfusion therapies, antithrombotic treatment, and lipid-lowering strategies, and their results would change clinical practice. The advancements were the extension of reperfusion time window, dual antiplatelet therapy in patients at high risk, and intensive lipid lowering. This review aims to summarize the main findings of these trials.

## 서론

지난 1-2년 동안 뇌졸중 치료에 중요한 진전을 가져온 임상시험 결과가 발표되었다. Acute ischemic stroke reperfusion therapy 분야에서는 시간이 많이 경과하여도 salvageable tissue가 있는 환자를 선별하여 intravenous thrombolysis (IVT) 또는 mechanical thrombectomy (MT)를 하면 예후를 개선시킬 수 있음을 입증한 임상시험 결과가 발표되었다. Antithrombotic therapy 분야에서는 급성기 clopidogrel plus aspirin dual antiplatelet therapy (DAPT) 효과를 재확인한 대규모 임상시험 결과가 발표되었고, 재발위험이 높은 환자에서 급성기 이후 약 1.4년 동안 cilostazol plus aspirin DAPT의 효과와 안정성에 대한 임상시험 결과도 발표되었다. 반면에 기대를 모았던 embolic stroke of undetermined source (ESUS) 환자에서 non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) 효과를 시험한 연구는 실패하였다. Atherosclerotic ischemic

stroke 환자에서 target LDL-C level에 대한 임상시험도 발표되었다. 본고는 최근 발표된 주요 뇌졸중 임상시험결과를 정리하여, 임상 의사의 치료방침 결정에 도움을 주고자 한다.

## 본론

### 1. Extension of time window for reperfusion therapy

Acute ischemic stroke에서 기존에 효과가 입증된 IVT와 MT는 제한된 therapeutic time window로 인하여 대상 환자가 매우 적었기 때문에 뇌졸중 전문가들은 더 많은 환자를 치료하기를 원해왔다. 여러 연구들을 통해 시간이 많이 지나도 salvageable tissue를 가지고 있는 환자들이 적지 않다는 것, 그리고 발전된 신경영상기법을 통해 이런 환자들을 선별할 수 있다는 것을 알게 되었다. 또한 wake-up stroke을 포함한 unknown time of onset 환자에서도 시간이 많이 경과하지 않은 환자들을 선별할 수 있는 방법도 개발되었다. 마지막 남은 과정은 이런 환자들 대상으로 재관류치료 효과를 입증하는 것이었는데, 최근 임상시험을 통해 이를 입증하였다. Table 1에 각 연구의 key inclusion criteria와

**Address for correspondence:** Keun-Sik Hong, MD, PhD

Department of Neurology, Stroke Center, Ilsan Paik Hospital, Inje University, Juhwa-ro 170, Ilsanseo-gu, Goyang City, Gyeonggi-do, 10380, Korea

Tel: +82-31-910-7680, Fax: +82-31-910-7368,

E-mail: nrhks@paik.ac.kr

key endpoints를 요약하였다.

### 1) Intravenous thrombolysis

주요 관심대상은 wake-up stroke 을 포함한 unknown time of onset 환자와 시간이 지나도 salvageable tissue 를 가지고 있는 환자들이었다. Unknown time of onset 환자에서 diffusion-weighted imaging (DWI) 에서 ischemic lesion이 있지만 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상에서 뚜렷한 고강도 신호가 없다면, 증상 발생 후 4.5 시간이 지나지 않았을 가능성이 높다는 것을 알게 되었다.<sup>1</sup> 한편 시간이 많이 경과하여도 CT perfusion 이나 MRI perfusion-weighted imaging (PWI) 에서 보이는 perfusion deficit lesion 과 ischemic core를 반영하는

DWI lesion 의 차이가 많이 있으며, DWI lesion이 매우 크지 않으면 salvageable tissue 가 있고 혈전용해술로 인한 뇌출혈 부작용이 낮을 수 있음을 알게 되었다. WAKE-UP, EXTEND, ECASS-4, 그리고 THAWS는 이런 이론을 바탕으로 시행된 IVT 임상시험이었다.<sup>2-5</sup> 이 연구들은 연구비 부족, 선행 연구결과 발표, 또는 환자등록 지연 등의 이유로 조기 종료를 하였는데, 결론적으로 WAKE-UP는 unknown time of onset 환자에서, EXTEND는 4.5-9시간까지 연장된 시간대에서 IVT 효과를 입증하였다. 반면에 4.5-9시간까지 연장된 시간대를 대상으로 한 ECASS-4와 unknown time of onset 을 연구한 THAWS에서는 IVT 가 뇌출혈을 뚜렷하게 증가시키지는 않았지만 예후를 개선시키는 것을 입증하는 것은 실패하였다.

**Table 1.** Reperfusion therapy clinical trials

| Trial (sample size) | Key inclusion criteria   | Key endpoints  |
|---------------------|--|--|
| WAKE-UP (n=503)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Unknown onset</li> <li>LNWT &gt;4.5 h</li> <li>Measurable deficit</li> <li>DWI/FLAIR mismatch, indicating onset &lt;4.5 h</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>90-day mRS 0-1</li> <li>90-day mRS distribution</li> <li>90-day death or independence</li> <li>SICH</li> </ul>      |
| EXTEND (n=225)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>4.5-9.0 h</li> <li>NIHSS score 4-26</li> <li>PWI/DWI mismatch on CTA or MRI                             <ul style="list-style-type: none"> <li>PWI/DWI ratio &gt;1.2, PWI-DWI &gt;10 ml, and DWI lesion &lt;70 ml</li> </ul> </li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>90-day mRS 0-1</li> <li>90-day mRS distribution</li> <li>90-day mRS 0-2</li> <li>Death</li> <li>SICH</li> </ul>     |
| ECASS-4 (n=119)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>4.5-9.0 h</li> <li>NIHSS score 4-26</li> <li>PWI/DWI mismatch on MRI</li> <li>PWI/DWI ratio &gt;1.2, PWI lesion &gt;20 ml, DWI lesion &lt;100 ml or &lt;1/3 MCA territory</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>90-day mRS distribution</li> <li>90-day mRS 0-1</li> <li>7-day death</li> <li>SICH</li> </ul>                       |
| THAWS (n=131)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Unknown onset</li> <li>LNWT &gt;4.5 h</li> <li>NIHSS score ≥2</li> <li>DWI/FLAIR mismatch, indicating onset &lt;4.5 h</li> <li>ASPECTS on DWI ≥5</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>90-day mRS 0-1</li> <li>90-day mRS distribution</li> <li>Parenchymal hemorrhage type-2</li> <li>SICH</li> </ul>     |
| DAWN (n=206)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>6-24 h</li> <li>NIHSS score ≥10</li> <li>ICA or MCA-M1 occlusion</li> <li>Clinical/core mismatch                             <ul style="list-style-type: none"> <li>0-20 cc core infarct and NIHSS score ≥10 (and age ≥ 80 years old)</li> <li>0-30 cc core infarct and NIHSS score ≥10 (and age &lt; 80 years old)</li> <li>31-50 cc core infarct and NIHSS score ≥20 (and age &lt; 80 years old)</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>90-day utility-weighted mRS</li> <li>90-day mRS 0-2</li> <li>Early response</li> <li>Death</li> <li>SICH</li> </ul> |
| DEFUSE 3 (n=182)    | <ul style="list-style-type: none"> <li>6-16 h</li> <li>NIHSS score ≥6</li> <li>ICA or MCA-M1 occlusion</li> <li>Perfusion/core mismatch                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Ischemic core volume &lt;70 ml</li> <li>Mismatch ratio &gt;1.8</li> <li>Mismatch volume ≥15 ml</li> </ul> </li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>90-day mRS distribution</li> <li>90-day mRS 0-2</li> <li>SICH</li> <li>Death</li> </ul>                             |

LKWT: last known well time, SICH: symptomatic intracranial hemorrhage

## WAKE-UP trial

503명 환자가 등록되었는데, 평균 나이 65세, NIHSS score 중앙값 6점, last known well time (LNWT) 에서 치료시작까지 시간은 10.3시간, 그리고 증상 인지한 시점부터 치료시작까지 시간은 3.1시간이었다. 일차 유효성 평가변수인 90-day mRS score 0-1 분율은 IVT군에서 53.3%로, 대조군의 41.8%보다 유의하게 높았다 (adjusted odds ratio [OR] 1.61 [95% confidence interval, 1.09-2.36];  $p=0.02$ ). 90-day mRS distribution 도 대조군에 비하여 IVT군에서 유의하게 좋았다 (adjusted common OR 1.62 [1.17-2.23];  $p=0.003$ ). 90-day death or independence 분율은 IVT 군 13.5%, 대조군 18.3%로 통계적으로 유의한 차이가 없었고 (adjusted OR 0.68 [0.39-1.18];  $p=0.17$ ), symptomatic intracranial hemorrhage (SICH) 발생빈도도 유의한 차이가 없었다 (IVT군 2.0% vs 대조군 0.4%; adjusted OR 4.95 [0.57-42.87];  $p=0.15$ ).<sup>2</sup>

## EXTEND trial

225명 환자가 등록되었는데, 평균 나이 약 72세, NIHSS score 중앙값은 IVT군 12점과 대조군 10점, 증상 발생부터 치료시작까지 시간은 IVT군 7.2시간과 대조군 7.5시간이었다. 일차 유효성 평가변수인 90-day mRS score 0-1 분율은 IVT군에서 35.4%로, 대조군의 29.5%보다 유의하게 높았다 (adjusted risk ratio [RR] 1.44 [1.01-2.06];  $p=0.04$ ). 90-day mRS distribution 는 대조군에 비하여 IVT군에서 유의하게 좋지는 않았지만 (adjusted common OR 1.55 [0.96-2.46];  $p=0.003$ ), 90-day mRS 0-2 분율은 IVT군에서 49.6%로, 대조군의 42.9%보다 유의하게 높았다 (adjusted RR 1.36 [1.06-1.76]). 90-day death 분율은 IVT 군 11.5%, 대조군 8.9%로 통계적으로 유의한 차이가 없었고 (adjusted RR 1.17 [0.57-2.40];  $p=0.67$ ), SICH 발생 빈도는 IVT군에서 높은 경향을 보였다 (IVT군 6.2% vs 대조군 0.9%; adjusted RR 7.22 [0.97-53.54];  $p=0.053$ ).<sup>3</sup>

## ECASS-4 trial

119명 환자가 등록되었는데, 나이 74세, NIHSS score 중앙값 7점, LNWT 에서 치료시작까지 시간은 6.9시간이었다. 일차 유효성 평가변수인 90-day mRS distribution 은 IVT 군과 대조군 사이에 통계적 차이가 없었고 (adjusted common OR 1.200[0.633-2.273];  $p=0.5766$ ), 90-day mRS score 0-1 분율 (IVT군 35.0% vs 대조군 28.6%; adjusted OR 1.346 [0.613-2.954];  $p=0.4585$ )과 mRS 0-2 분율 (IVT군 48.3% vs 대조군 44.6%; adjusted OR 1.159 [0.524-2.569];  $p=0.7133$ )도 유의한 차이가 없었다. 7일 이

내 사망률과 (IVT 군 4.9% vs 대조군 5.2%; adjusted OR 0.948 [0.121-7.389];  $p=0.9487$ ), SICH 발생빈도도 유의한 차이가 없었다 (IVT군 1.6% vs 대조군 0%).<sup>4</sup>

## THAWS trial

131명 환자가 등록되었는데, 나이 78세, NIHSS score 평균값 10.6점, LNWT 에서 치료시작까지 시간은 10.2시간, 증상 인지한 시점부터 치료시작까지 시간은 3시간이었다. 일차 유효성 평가변수인 90-day mRS score 0-1 분율 (IVT 군 47.1% vs 대조군 48.3%; adjusted RR 0.97 [0.68-1.41];  $p=0.89$ ), mRS distribution (adjusted common OR 1.200[0.633-2.273];  $p=0.5766$ ), SICH 발생빈도 (IVT 군 1.4% vs 대조군 0%), 그리고 90일 사망률 (IVT 군 2.8% vs 대조군 3.3%; adjusted RR 0.85 [0.06-12.58];  $p>0.99$ )로 차이가 없었다.<sup>5</sup>

요약하면 임상시험마다 차이는 있지만 salvageable tissue가 존재하는 unknown onset of time 이나 4.5-9 시간 대 환자에서 IVT가 예후를 개선시킬 가능성이 높다. 그러나 우리나라에서는 보험적용 및 여러 이슈가 있어 이런 환자들에 대한 치료에 관한 진료지침 개정은 보류하고 있는 상황이다.

## 2) Mechanical thrombectomy

Reperfusion 이 되지 않으면 예후가 매우 불량한 acute large artery occlusion 환자에서 MT 치료 시간대를 연장하려는 노력이 있었고, DAWN 과 DEFUSE-3 임상시험에서 임상증상-뇌경색범위불일치(clinical-ischemic core mismatch) 또는 관류-뇌경색범위불일치(perfusion-core mismatch)를 평가하여 salvageable tissue가 있는 환자에서 증상 발생 후 16시간이나 24시간 까지 MT는 뚜렷한 효과가 있었다.<sup>6,7</sup> 두 임상시험 결과를 근거로 주요 국가들이 진료지침을 개정하였고, 대한뇌졸중학회 진료지침을 개정하였다.<sup>8</sup>

## DAWN Trial

Anterior circulation large artery occlusion, LKWT 기준 6-24시간, clinical-ischemic core mismatch을 이용한 target mismatch 가 있는 206명 환자 (평균연령, 70.0세, NIHSS score 중앙값 17)가 등록되었고, MT군과 대조군에서 LKWT로부터 무작위배정까지 걸린 시간 중앙값 (median interval)은 각각 12.2시간과 13.3시간, 그리고 치료 전 뇌경색 크기 중앙값은 각각 7.6 mL 와 8.9 mL 이었다.

일차유효성 평가변수인 90일째 utility-weighted mRS (범위 0 [사망]에서 10 [무증상]) 평균값은 MT 군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다(5.5 점 vs. 3.4 점; adjusted dif-

ference, 2.0 point [95% credible interval, 1.1-3.0]; posterior probability of superiority, >0.999). 90일째 mRS 0-2 비율도 MT군 49%로 대조군 13%보다 유의하게 높았다(adjusted difference, 33% [21-44]; posterior probability of superiority, >0.999). 다양한 prespecified subgroup에서 치료효과가 일정하게 보였다. 치료효과를 해석하면 2명 환자를 MT로 치료할 때 마다 1명 환자가 90일째 임상적으로 의미 있는 정도의 장애 개선을 기대할 수 있으며, 2.8명 환자를 치료할 때마다 1명 환자가 90일째 기능적 독립 상태(mRS 0-2)로 회복될 수 있는 것으로 매우 큰 치료효과가 있었다. MT군과 대조군 사이에 증상뇌출혈(6% versus 3%;  $P = 0.50$ ) 및 90일째 사망률(19% versus 18%;  $P = 1.00$ )은 유의한 차이가 없었다. 90일 임상적 예후에 대한 효과는 MT로 인한 성공적 혈관재개통에 의한 것으로, MT군의 84% 환자에서 성공적 재관류(modified Thrombolysis in Cerebral Infarction [mTICI] 척도 2b 또는 3)가 이루어졌으며, 대조군에 비해 MT군에서 초기에 효과가 나타난(NIHSS score 10점 이상 개선 또는 입원 7일 혹은 퇴원시 NIHSS score 0-1점) 비율이 유의하게 높았고, 24시간째 평가한 뇌경색 크기와 뇌경색 크기가 증가한 정도(infarct growth)도 유의하게 작았다.<sup>6</sup>

#### DEFUSE 3 Trial

Anterior circulation large artery occlusion, LKWT 기준 6-16시간, 그리고 perfusion-core mismatch가 있는 182명 환자를 (연령 중앙값, 70 세; NIHSS score 중앙값 16) 등록하였고, MT군과 대조군에서 LKWT에서 무작위배정까지 걸린 시간은 약 각각 10.9시간과 10.7시간이었고, 치료 전 뇌경색 크기 중앙값은 각각 9.4 mL과 10.1 mL, 그리고 관류결손부피(perfusion deficit volume) 중앙값은 각각 114.7 mL과 116.1 mL 이었다.

일차유효성 평가변수인 90일째 mRS 점수분포는 대조군에 비해 MT군에서 유의하게 좋았다(unadjusted common OR, 2.77 [1.63-4.70];  $P<0.001$ ). 90일째 mRS 0-2 환자 비율도 MT군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다(45% vs 17%; unadjusted RR, 2.67 [1.60-4.48];  $P<0.001$ ). 다양한 하위집단에서도 MT는 일관되게 예후를 개선시키는 효과가 있었다. MT군의 76%에서 성공적 재관류(mTICI 2b 또는 3)가 이루어졌고, 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, MT군은 대조군에 비해 24시간째 뇌경색 크기(35 mL vs. 41 mL)와 뇌경색 크기가 증가한 정도(23 mL vs. 33 mL)가 작았다. 또한, 24시간째 영상에서 혈관이 완전히 재개통된 비율과 90% 이상 재관류를 보인 환자의 비율은 MT군이 대조군에 비해 4

배 이상 높았다. MT군과 대조군 사이에 증상뇌출혈의 발생은 유의한 차이가 없었지만(7% vs. 4%;  $P = 0.75$ ), 90일째 사망률은 MT군에서 낮은 경향을 보였다(14% versus 26%;  $P = 0.05$ ).<sup>7</sup>

DAWN과 DEFUSE 3 연구를 통해 얻을 수 있는 결론은 acute large artery occlusion 이 확인되고, NIHSS score 또는 perfusion imaging 으로 판단하였을 때 해당 영역에 광범위하게 perfusion 이 떨어져 있지만, ischemic core 가 아직 작으면 MT로 recanalization을 하면 예후를 상당히 개선시킬 수 있다는 것이다. DAWN과 DEFUSE 3 임상시험에서는 대상환자 선정에 중요한 DWI ischemic core volume 측정할 때 공통적으로 자동화 영상처리 프로그램인 RAPID 소프트웨어(iSchemaView)를 사용하였다. 그러나 국내에서는 일부 병원만 RAPID 소프트웨어를 가지고 있다. 따라서 대한뇌졸중학회 진료지침은 이러한 현실을 고려하여 전문가들의 합의하에 각 병원에서 사용할 수 있고 적절하게 환자를 선별할 수 있는 영상 또는 임상적 기준을 정하도록 다음과 같은 권고안을 제시하였다: “마지막 정상이었던 시점으로부터 6-24 시간대에 내원한 환자에서, ERT 대상환자를 선별하기 위해 다중기법영상으로 결손환, 뇌경색 크기, 또는 관류(또는 임상증상)-확산불일치를 평가하는 것을 권고한다. 각 병원은 목표불일치가 있는 환자를 신속하고 적절하게 선별할 수 있는 자체적인 프로토콜을 마련할 것을 권고한다(LOE III, GOR C).”

### 3. Antithrombotic therapy

#### 1) Clopidogrel plus aspirin in acute ischemic stroke

2013년 발표된 CHANCE 임상시험은 처음으로 acute ischemic stroke 환자에서 clopidogrel plus aspirin dual antiplatelet therapy (DAPT)가 aspirin 단독 요법에 비해 안전하게 90일 이내 뇌졸중 재발을 줄이는 효과가 우월함을 보여주었다.<sup>9</sup> 그러나 CHANCE 연구는 뇌졸중 위험이 높고 위험인자 조절률이 낮은 중국인들만을 대상으로 진행되었기 때문에 그 결과를 일반화시키는데 제한이 있었다.

POINT 연구는 CHANCE 연구와 마찬가지로 clopidogrel plus aspirin dual antiplatelet therapy (DAPT)와 aspirin 단독 요법을 비교하였는데, 증상발생으로부터 12시간 이내의 minor ischemic stroke [NIHSS  $\leq 3$ ] or high-risk TIA [ABCD2 score  $\geq 4$ ] 환자들을 대상으로 하였고, clopidogrel은 600 mg loading 후 75 mg 90일간 사용하였다.<sup>10</sup> DAPT군에서 aspirin 단독치료군에 비해 일차유효성 평가변

수인 major ischemic event를 25% 더 감소시켰고 (5% vs. 6.5%, HR 0.75, 95% CI 0.59-0.95;  $p=0.02$ ), recurrent ischemic stroke 도 28% 더 감소시켰다 (4.6% vs. 6.3%, HR 0.72 [0.56-0.92];  $p=0.01$ ). Major bleeding은 DAPT 군에서 유의하게 증가하지만 (0.9% vs 0.4%, HR 2.32 [1.10-4.87];  $p=0.02$ ), major ischemic event와 major bleeding을 합치면 DAPT 군에서 낮은 경향을 보였다 (5.8% vs 6.8%, HR 0.84 [0.67-1.05];  $p=0.13$ ). 사후분석에서 DAPT군에서 major bleeding은 30일 이후에 특히 증가하였다. 정리하면 90일간 DAPT를 사용하면 aspirin 단독치료에 비해 15개 major ischemic event를 줄이지만 5개 major hemorrhage가 더 생기며, 30일간 치료하는 경우에는 19개 major ischemic events를 줄이는 대신 2개 major hemorrhages가 더 발생할 수 있다. CHANCE와 POINT 연구를 종합하면 24시간 이내 내원한 minor ischemic stroke 또는 high-risk TIA 환자의 경우 clopidogrel plus aspirin DAPT를 21-30일간 사용하는 것이 적절할 것 같다.

## 2) Cilostazol-based long-term dual antiplatelet therapy

이전의 대규모 연구들에서 cilostazol은 항혈전제 효과가 있음에도 출혈부작용이 적은 것으로 알려졌다. 일본에서 이루어진 CSPS.com 임상시험은 재발위험이 높은 허혈뇌졸중 환자에서 cilostazol plus clopidogrel or aspirin DAPT와 clopidogrel or aspirin 단독요법을 비교하였다.<sup>11</sup> 재발 위험이 높은 대상환자 기준은 >50% stenosis in major intracranial artery, >50% stenosis in extracranial artery, 또는 다음의 위험인자 중 >65 years, HT, DM, CKD, PAD, prior ischemic stroke, CHD, smoking)중 2개 이상을 가진 환자였다.

1884명 환자들이 acute ischemic stroke 약 26일 후 randomization 되었고, 평균 follow-up 기간은 1.4년이었다. Monotherapy군과 비교하여 DAPT군에서 일차유효성 평가변수인 recurrent ischemic stroke 이 51% 유의하게 낮았고 (3% vs 7%, HR 0.49 [0.31-0.76];  $p=0.0010$ ), composite of stroke, myocardial infarction, and vascular death도 유의하게 감소하였다 (4% vs 8%, HR 0.52 [0.35-0.77];  $p=0.00079$ ). 그리고 DAPT 군에서 hemorrhagic stroke (1% vs 1%, HR 0.77 [0.24-2.42];  $p=0.65$ ) 이나 sever or life-threatening bleeding 이 더 증가하지도 않았다 (1% vs 1%, HR 0.66 [0.27-1.60];  $p=0.35$ ).

## 3) Cilostazol vs aspirin in ischemic stroke patients at high risk of cerebral hemorrhage

Ischemic stroke 환자 중 intracerebral hemorrhage (ICH) 과거력이 있거나 multiple cerebral microbleeds (CMBs)가 있는 경우, ischemic stroke 뿐 아니라 hemorrhagic stroke 위험도 증가한다. PICASSO는 우리나라에서 주도한 임상시험으로 이런 환자들을 대상으로 cilostazol 과 aspirin을 비교하였다.<sup>12</sup>

1534명 환자들이 acute ischemic stroke 약 17일 후 randomization 되었고, follow-up 기간은 1.9년이었다. 일차유효성 평가변수인 composite of stroke, myocardial infarction, or vascular death는 cilostazol군에서 aspirin군에 비해 유의하게 감소하지는 않았고 (4.27%/year vs 5.33%/year, HR 0.80 [0.57-1.11];  $p=0.18$ ), 일차안전성 평가변수인 cerebral hemorrhage 도 유의하게 낮지 않았다 (0.61%/year vs 1.20%/year, HR 0.51 [97.5% CI, 0.20-1.271];  $p=0.18$ ). 그러나 사후분석에서 CMBs 와 prior ICH subgroup 사이에 치료효과가 차이가 있었는데, prior ICH subgroup 에서는 cilostazol과 aspirin의 효과나 안전성에 차이가 없었지만 CMBs subgroup 에서는 cilostazol군에서 aspirin군에 비해 cerebral hemorrhage 가 유의하게 낮았으며 treatment-by-subgroup interaction 도 유의하였다 (Int J Stroke 2020 In press).

## 4) Restart antithrombotics after spontaneous intracerebral hemorrhage

Antithrombotic therapy를 받던 중 spontaneous ICH가 발생하는 경우 antithrombotics를 다시 시작하는 것이 안전한가를 연구한 RESTAT 임상시험이 발표되었다.<sup>13</sup> Antithrombotics 사용 중 spontaneous ICH가 발생하였던 537명 환자들을 ICH 약 76일 후 antiplatelet therapy를 restart한 군과 avoid한 군으로 무작위 배정하여 2.0년간 follow-up 하였다. 예상과 달리 recurrent ICH 발생이 restart군에서 통계적으로 유의하지는 않았지만 오히려 더 낮은 반면에 (4% vs 9%; adjusted HR 0.51 [0.2501.03];  $p=0.060$ ), ischemic event는 비슷하였다 (15% vs 14%; HR 1.02 [0.65-1.60];  $p=0.92$ ). RESTART 연구는 spontaneous ICH 후 antiplatelet therapy 가 필요한 경우 급성기가 지나면 다시 antiplatelet therapy를 시작할 수 있다는 근거를 처음으로 제시하였다. 그러나 연구진들은 더 정확한 자료를 얻기 위해서는 장기적 추적관찰의 필요성을 제시하였다.

## 5) NOAC in ESUS

Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)는 ischemic stroke의 약 20% 정도를 차지하며 재발위험이 높다. Minor-risk cardioembolic sources, undetected atrial fibrillation, arterial embolism from ulcerative plaques of <50% proximal arterial stenosis or aorta, paradoxical embolism, 또는 hypercoagulable status가 그 기전일 것으로 생각되며, aspirin에 비해 NOAC이 recurrent stroke prevention 효과가 더 좋을 것으로 기대되었다. 그러나 NAVIGATE ESUS와 RE-SPECT ESUS 임상시험에서 rivaroxaban 이나 dabigatran이 aspirin 에 비해 효과가 우월하지 못했고 주요출혈 위험이 증가하였다.

NAVIGATE ESUS (n=7213) 연구를 살펴보면 rivaroxaban군과 aspirin군에서 일차유효성 평가변수인 first recurrent stroke or systemic embolism (5.1%/year vs. 4.8%/year; HR 1.07 [0.87-1.33]; P=0.52) 그리고 recurrent ischemic stroke (4.7%/year vs. 4.7%/year; HR 1.01 [0.81-1.26]) 발생에 차이가 없었다. 그러나 major bleeding과 (1.8%/year vs 0.7%/year; HR 2.72 [1.68-4.39]; P<0.001) SICH (0.6%/year vs. 0.1%/year; HR 4.02 [1.51-10.7]; P=0.003)는 rivaroxaban 군에서 유의하게 증가하였다.<sup>14</sup>

RE-SPECT ESUS (n= 5390) 연구에서도 dabigatran 군과 aspirin군에서 일차유효성 평가변수인 recurrent stroke 발생에 차이가 없었다 (4.1%/year vs 4.8%/year; HR 0.85 [0.69-1.03]; P=0.10). 또한 recurrent ischemic stroke (4.0%/year vs 4.7%/year; HR 0.84 [0.68-1.03])과 composite of stroke, myocardial infarction, or vascular death (4.8%/year vs 5.4%/year; HR 0.88 [0.73-1.06])도 차이가 없었다. Dabigatran 군에서 비록 major bleeding (1.7%/year vs 1.4%/year; HR 1.19 [0.85-1.66])이나 intracranial hemorrhage (0.7%/year vs. 0.7%/year; HR 0.98 [0.60-1.60])가 뚜렷하게 증가하지는 않았지만, major or clinically relevant non-major bleeding은 유의하게 증가하였다 (3.3%/year vs 2.3%/year; HR 1.44 [1.12-1.85]).<sup>15</sup>

NAVIGATE ESUS와 RE-SPECT ESUS 연구는 너무 다양한 기전을 가진 환자들을 포함하였다. 따라서 NOAC 작용기전을 고려하여 향후 ESUS NOAC 임상시험은 cardioembolism 가능성이 높은 ESUS 환자를 잘 선별할 필요가 있다.

## 4. LDL target after ischemic stroke

Statin 이 ischemic stroke 환자에서 secondary stroke prevention 효과가 있다는 것은 입증이 되었고, 최근 미국심장학회 권고안은 고위험군에서 target level은 LDL-C <70 mg/dL로 권장하고 있지만, ischemic stroke 환자에서의 target LDL-C level에 대한 근거는 부족하였다.

TST 임상시험은 atherosclerotic origin ischemic stroke 환자에서 target LDL-C <70 mg/dL과 90-110 mg/dL군을 비교하였다. 프랑스와 대한민국에서 2860명 환자가 참여하여 3.5년간 follow-up이 이루어졌는데, 추적관찰 기간 중 평균 LDL-C level이 lower-target 군은 65 mg/dL, higher target 군은 96 mg/dL 이었다.<sup>16</sup> 일차유효성 평가변수인 composite of stroke, myocardial infarction, new symptoms leading to urgent coronary or carotid revascularization, or vascular death는 lower-target군에서 higher target 군에 비해 약 22% 감소하였다 (8.5% vs 10.9%, HR 0.78 [0.61-0.98]; p=0.04). Intracranial hemorrhage (1.3% vs 0.9%; HR 1.38 [0.68-2.82]) 나 new onset diabetes 발생은 (7.2% vs 5.7%, HR 1.27 [0.95-1.70]) lower target 군에서 빈도가 높았지만 유의한 차이는 없었다.

## 결론

Extended time window 에서 salvageable tissue가 있는 환자를 선별하여 reperfusion therapy, 특히 MT를 적극적으로 고려하는 것이 필요하다. 24시간 이내 minor ischemic stroke or high risk TIA 인 경우 clopidogrel plus aspirin DAPT 는 이제 그 효과가 확립된 것으로 판단된다. Acute period 가 지난 후 recurrent stroke risk 가 높은 환자에서는 1.5년 정도 cilostazol-based DAPT를 고려할 근거도 생겼다. Atherosclerotic origin ischemic stroke 환자의 lipid management에서 target LDL-C level 은 70 mg/dL 이하를 적극적으로 고려할 필요가 있다.

## References

1. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute is-

- chaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011;10:978-986.
2. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018;379:611-622.
  3. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019;380:1795-1803.
  4. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019;14:483-490.
  5. Koga M, Yamamoto H, Inoue M, Asakura K, Aoki J, Hamasaki T, et al. Thrombolysis With Alteplase at 0.6 mg/kg for Stroke With Unknown Time of Onset: A Randomized Controlled Trial. *Stroke* 2020;51:1530-1538.
  6. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
  7. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-718.
  8. Ko SB, Park HK, Kim BM, Heo JH, Rha JH, Kwon SU, et al. 2019 Update of the Korean Clinical Practice Guidelines of Stroke for Endovascular Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke* 2019;21:231-240.
  9. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19.
  10. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-225.
  11. Toyoda K, Uchiyama S, Hoshino H, Kimura K, Origasa H, Naritomi H, et al. Protocol for Cilostazol Stroke Prevention Study for Antiplatelet Combination (CSPS.com): a randomized, open-label, parallel-group trial. *Int J Stroke* 2015;10:253-258.
  12. Kim BJ, Lee EJ, Kwon SU, Park JH, Kim YJ, Hong KS, et al. Prevention of cardiovascular events in Asian patients with ischaemic stroke at high risk of cerebral haemorrhage (PICASSO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2018;17:509-518.
  13. Collaboration R. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2613-2623.
  14. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-2201.
  15. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019;380:1906-1917.
  16. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Bejot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9.