

Trombolys som akutbehandling vid ischemisk stroke sprids över landet

Men regionala variationer är ännu stora, visar Riks-Stroke-analys

MARIE ERIKSSON, fil dr, statistiker, medicin, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet
marie.eriksson@medicin.umu.se

FREDRIK JONSSON, fil mag, statistiker, Riks-Stroke-sekretariatet; Medicinskt centrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

PETER APPELROS, docent, överläkare, neurologiska kliniken, Örebro universitetssjukhus

KERSTIN HULTER ÅSBERG, docent, överläkare, medicinskt centrum, Lasarettet i Enköping

BO NORRVING, professor, överläkare, neurologkliniken, Skå-

nes universitetssjukhus, Lund
BIRGITTA STEGMAYR, professor, avdelningen för statistik och utvärdering, Socialstyrelsen, Stockholm.

ANDREAS TERÉNT, professor, överläkare, akut- och internmedicin, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet

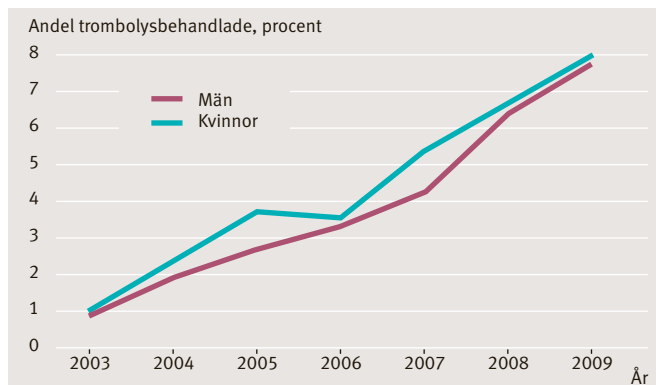
KJELL ASPLUND, professor, registeransvarig, Riks-Stroke-sekretariatet; Medicinskt centrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå samtliga representerar Riks-Stroke
<<http://www.riks-stroke.org/index.php>>

Det finns övertygande vetenskapligt stöd för att nyttan med tidig trombolys vid akut ischemisk stroke överväger riskerna med behandlingen [1]. I Socialstyrelsens riktlinjer för stroke-sjukvård har trombolys inom 3 timmar efter symtomdebut prioritet 1 och trombolys i intervallet 3–4,5 timmar har prioritet 2 på en 10-gradig skala [2].

Inom EU godkändes behandling med rekombinant vävnadsplasminogenaktivator (alteplas) på indikationen akut ischemisk stroke 2003. Genom att använda uppgifter ur det nationella kvalitetsregistret Riks-Stroke har vi studerat hur trombolys som akut strokebehandling sedan dess spridits i Sverige. Vi har analyserat hur behandlingen tillämpats i olika patientgrupper, geografiskt och vid olika typer av vårdenheter.

METOD

I studien ingår patienter registrerade i Riks-Stroke under åren 2003–2009. Sedan 1998 deltar samtliga 78 svenska sjukhus som vårdar strokepatienter akut i registret, vars syfte, organisation, finansiering, etiska tillstånd, variabler som registreras, definitioner, validering av de instrument som an-



Figur 1. Andel män respektive kvinnor (18–80 år) med ischemisk stroke som behandlats med trombolys under 2003–2009.

vänds m m beskrivs på Riks-Stroke's webbplats, <<http://www.riks-stroke.org>>. Täckningsgraden (dvs andel av alla strokepatienter som registreras i Riks-Stroke) har beräknats vara minst 83 procent [3].

I analyserna har sjukhusen indelats i tre kategorier: universitetssjukhus (9 sjukhus med i genomsnitt 553 strokepatienter per år), andra större sjukhus (22 sjukhus med i genomsnitt 483 patienter) och mindre sjukhus (47 sjukhus med i genomsnitt 188 strokepatienter per år). De båda sistnämnda kategorierna motsvarar i stort sett de tidigare benämningarna läns- respektive länsdelssjukhus.

Sambandet mellan trombolysbehandling och patientkarakteristika, sjukhuskategori och strokevårdens organisation analyserades med multivariabel logistisk regression. Resultaten presenteras med oddskvoter och 95 procentens konfidensintervall. De statistiska metoderna finns utförligt beskrivna i en tidigare artikel [4].

RESULTAT

Under åren 2003–2009 registrerades totalt 171 341 patienter i Riks-Stroke. Av dessa fanns 84 371 i den möjliga målgruppen för trombolys, dvs de hade ischemisk stroke och var i åldern 18–80 år. För 1 406 patienter saknades information om huruvida de behandlats med trombolys eller inte. Av de återstående 82 965 patienterna för vilka valid information fanns hade 3 505 (4,2 procent) behandlats med trombolys. Inom denna grupp hade 2 923 (83,4 procent) behandlats inom 3 timmar ef-

SAMMANFATTAT

Spridningen av trombolys som akutbehandling vid ischemisk stroke har analyserats hos patienter registrerade i Riks-Stroke under 2003–2009.

Implementeringen har varit långsam, även om den varit snabbare än i många andra länder.

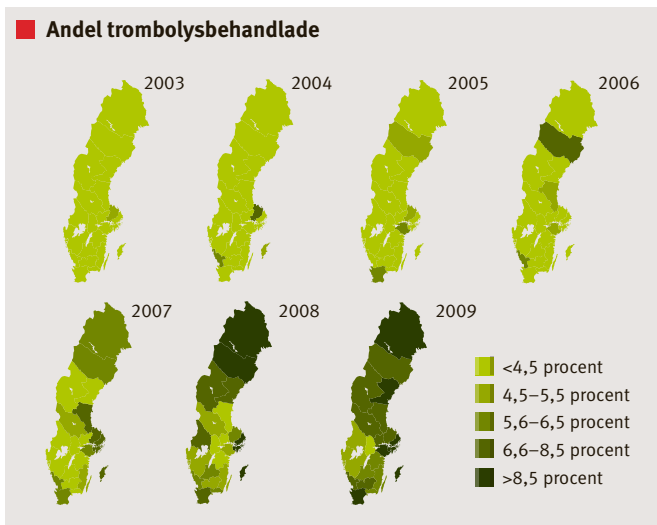
De regionala variationerna i införandet av trombolys är stora.

Trombolys har införts med 2–3 års fördröjning vid icke-universitetssjukhus jämfört med universitetssjukhus.

Andra oberoende prediktorer för trombolysbehandling har varit bl a låg ålder, sammanboende, intagning på strokeenhet och intagning på neurologkliniken i stället för medicinkliniken.

Andelen trombolyslarm i målgruppen har nära samband med behandlingsfrekvensen.

Spridningen till mindre sjukhus har kunnat genomföras med bevarad patientsäkerhet.



Figur 2. Andel behandlade med trombolys för akut ischemisk stroke i landstingen under 2003–2009.

ter symtomdebut (den godkända indikationen under de aktuella åren). Ytterligare 371 (10,6 procent) hade behandlats inom 3–4,5 timmar, medan 68 (1,9 procent) behandlades senare än så. För 143 patienter (4,1 procent) saknades tidsuppgift.

Geografisk spridning

På nationell nivå ökade andelen trombolysbehandlade patienter i målgruppen (dvs ischemisk stroke i åldrarna 18–80 år) från 0,9 procent år 2003 till 7,9 procent år 2009 (Figur 1).

Hur snabbt trombolys tagits upp som behandling för stroke varierar kraftigt mellan landstingen (Figur 2). Det år som allteplå godkändes för strokebehandling i Sverige (2003) nådde andelen över 2 procent i 3 landsting. Det dröjde ytterligare 5 år innan strokepatienter i samtliga landsting hade tillgång till trombolysbehandling. Som framgår av Figur 2 fanns det landsting där behandlingen introducerades sent men som sedan inom 2 år nådde behandlingsandelar över riksgenomsnittet (tex Norrbotten). År 2008 fanns det fortfarande ett bälte genom Mellansverige med låg andel behandlade (under 5 procent), men 2009 återstod bara ett landsting (Örebro) där andelen trombolysbehandlade var under 5 procent (Figur 2). I allmänhet minskade skillnaderna mellan landstingen över tid, men 2009 återstod fortfarande en mer än trefaldig gradient.

Behandling i olika patientgrupper

I Tabell I presenteras resultaten från en logistisk regressionsanalys, där vi analyserade patientrelaterade faktorer som ökade respektive minskade möjligheten att få trombolys. Ålder var en viktig bestämningsfaktor; jämfört med patienter under 60 år var chansen att få trombolys minskad med 16 procent i åldersspannet 60–69 år och med 30 procent i spannet 70–80 år. Personer som var sammanboende hade nästan dubbelt så stor chans att behandlas som ensamboende.

Samsjuklighet var en viktig bestämningsfaktor (Tabell I). Förekomst av diabetes, anamnes på tidigare strokeinsjuknande och nedsatt ADL-förmåga före det aktuella insjuknandet reducerade, oberoende av varandra, möjligheten att erhålla trombolys. Patienter med förmaksflimmer hade en 43-procentigt ökad chans att få trombolys.

Till detta kom att strokeinsjuknandets svårighetsgrad var en kraftfull oberoende prediktor för trombolysbehandling.

Trombolys användes minst hos dem som var komatösa vid ankomsten till sjukhus. Jämfört med patienter vid fullt medvetande hade patienter med lätt till måttlig medvetandesänkning (motsvarande RLS [Reaction Level Scale] 2–3, dvs »somnolens») fördubblad chans att få trombolys.

Relation till typ av vårdenhet

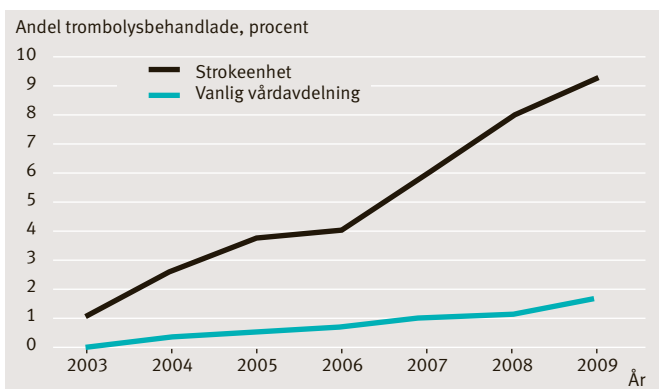
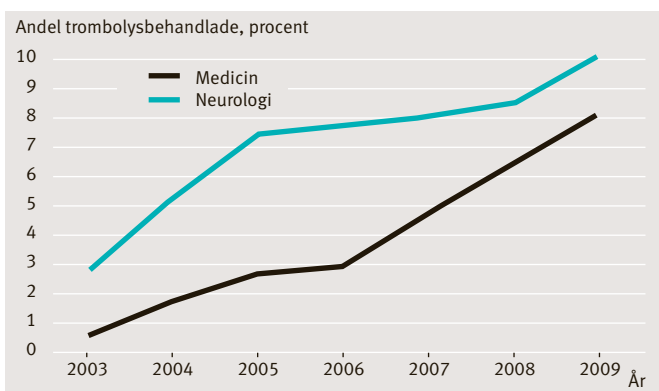
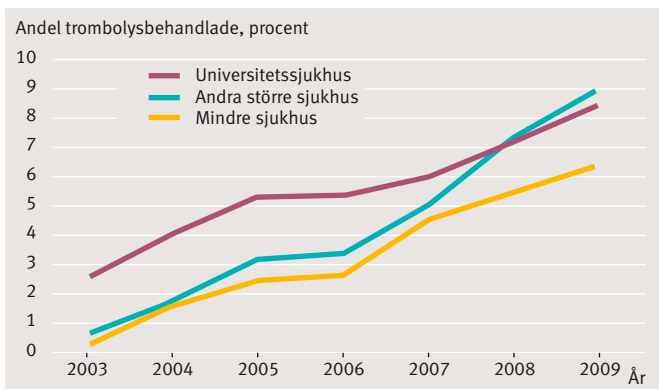
Totalt sett över åren 2003–2009 användes trombolys oftare på universitetssjukhus än på icke-universitetssjukhus, även efter justeringar för skillnader i patientsammansättning (Tabell I). Som framgår av Figur 3 a anammades trombolys som strokebehandling 2–3 år senare vid icke-universitetssjukhus än vid universitetssjukhus. Med åren minskade skillnaderna mellan universitetssjukhus och andra sjukhus, och från 2008 fanns inte längre några skillnader mellan de större icke-universitetssjukhusen och universitetssjukhusen, medan andelen behandlade fortfarande var något lägre vid de mindre sjukhusen.

Av patienter med akut ischemisk stroke i åldersspannet 18–80 år som inrapporterades till Riks-Stroke vårdades 15 procent på neurologisk klinik och 70 procent på medicinklinik (resterande andel vårdades på flera olika typer av kliniker). Neurologiska kliniker tillämpade trombolys tidigare än medicinkliniker (Figur 3 b). Sett över hela 7-årsperioden hade patienter som togs in på neurologklinik större chans än patienter

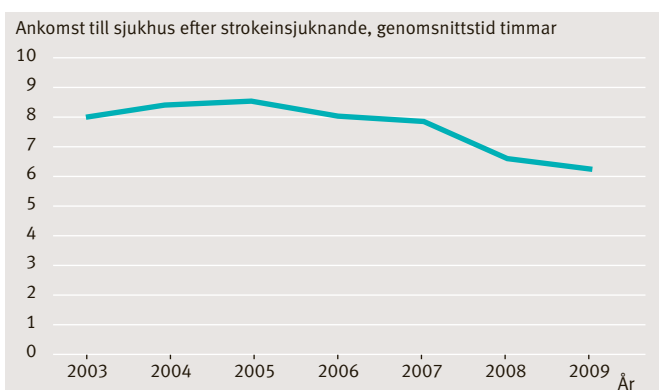
TABELL I. Multipel logistisk regressionsmodell av chansen till trombolysbehandling för patienter i åldern 18–80 år med ischemisk stroke. Oddsquot med 95 procents konfidensintervall (95 % KI).

Källa: Riks-Stroke 2003–2009.

Faktor	Oddsquot	95 % KI
Män vs kvinnor	1,03	0,97–1,09
<i>Ålder</i>		
18–59 vs 70–80 år	1,43	1,27–1,62
60–69 vs 70–80 år	1,21	1,11–1,32
<i>Insjuknandeår</i>		
2004 vs 2003	2,27	1,52–3,40
2005 vs 2003	3,62	2,13–6,17
2006 vs 2003	3,92	2,35–6,52
2007 vs 2003	5,68	3,66–8,80
2008 vs 2003	7,27	4,45–11,87
2009 vs 2003	8,77	5,42–14,19
Bor hemma vs på institution	1,32	1,05–1,67
Sambo vs ensamboende	1,83	1,63–2,05
Oberoende i ADL vs beroende	3,40	2,55–4,52
<i>Rökning</i>		
Okänd rökstatus vs rökare	1,08	0,88–1,32
Icke-rökare vs rökare	1,10	1,02–1,19
Ej tidigare stroke	1,95	1,70–2,23
Ej förmaksflimmer	0,70	0,65–0,75
Ej diabetes	1,61	1,41–1,84
Ej medicinering för hypertoni	1,07	0,96–1,20
ASA	1,12	1,04–1,19
Andra trombocythämmare	1,06	0,91–1,25
<i>Medvetandegrad vid ankomst till sjukhus</i>		
Fullt vaken vs komatös	2,22	1,50–3,27
Lätt/måttligt medvetandesänkt vs komatös	5,35	3,78–7,56
<i>Sjukhuskategori</i>		
Universitetssjukhus vs mindre sjukhus	1,38	1,16–1,64
Andra större sjukhus vs mindre sjukhus	1,31	0,96–1,78
<i>Organisation</i>		
Strokeenhet vs vanlig vårdavdelning	6,55	4,22–10,16
Annan avdelning vs vanlig vårdavdelning	4,72	2,89–7,73



Figur 3. Andel behandlade med trombolys för akut ischemisk stroke under 2003–2009. Jämförelser mellan (överst) typ av sjukhus, (mitten) medicin- och neurologkliniker och (underst) strokeenheter och vanliga vårdavdelningar.



ter på medicinkliniker att erhålla trombolys, 7,0 procent vs 4,0 procent. Patienter som togs in på strokeenhet hade, oberoende av om strokeenheten fanns på medicin- eller neurologiklinik och oberoende av patientkaraktäristika, avsevärt större möjligheter att erhålla trombolysbehandling (Figur 3 c, Tabell I).

Blödningsrisk

Trombolys har kunnat spridas över landet med till synes bevarad patientsäkerhet. Andelen trombolysbehandlade patienter som drabbats av symtomgivande intrakraniella blödningar har sedan 2003 varierat mellan 3,3 procent och 8,9 procent (i genomsnitt 6,9 procent) utan tydlig tidstrend ($P=0,16$). I en logistisk regressionsmodell med justering för ålderskillnader fanns inga säkra skillnader i frekvensen intrakraniella blödningar mellan män och kvinnor (7,1 procent vs 6,6 procent; $P=0,63$), mellan olika sjukhustyper (6,2 procent vid universitetssjukhus, 7,6 procent vid stora icke-universitetssjukhus och 6,5 procent vid mindre sjukhus; $P=0,35$) eller mellan medicin- och neurologkliniker (7,0 procent vs 6,2 procent; $P=0,57$).

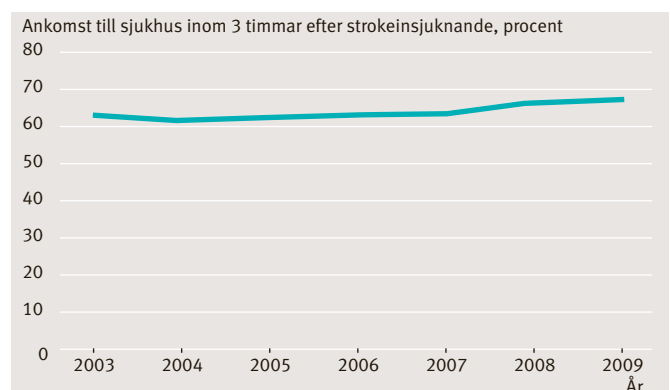
Tid till sjukhus som bestämningsfaktor

Tiden från symtomdebut till behandlingsstart är avgörande för om trombolys kan användas eller inte. Enligt Riks-Stroke-data var tiden från strokeinsjuknandet till ankomst till sjukhus tämligen konstant under åren fram till och med 2005 (alla registrerade insjuknanden). Därefter sjönk genomsnittstiden för ankomst till sjukhus snabbt. Särskilt snabb har förändringen varit under åren 2007–2009 – genomsnittstiden för ankomst till sjukhus reducerades då med 1,6 timmar (Figur 4). Samtidigt har andelen som anlät till sjukhus inom 3 timmar efter insjuknandet ökat, om än i måttlig takt; 2009 var andelen 67 procent (Figur 4).

Som redovisas i Riks-Stroke's årsrapport, se webbplatsen <http://www.riks-stroke.org/index.php> under fliken Årsrapporter, finns mycket stora skillnader mellan sjukhusen. Andelen patienter som anländer till sjukhus inom 3 timmar varierade 2009 från 47 procent till 82 procent (då har inte små sjukhus med stor risk för slumpmässiga variationer medräknats). Det finns inget entydigt geografiskt mönster, tex att tidsfördröjningen skulle vara större i glesbygdsområden än i storstäder.

Andel trombolyslarm som bestämningsfaktor

Trombolyslarm innebär att patienten preliminärt bedöms kunna vara en potentiell kandidat för trombolysbehandling och att en mer detaljerad prövning av indikationer och kont-



Figur 4. Genomsnittstid från insjuknande i stroke till ankomst till sjukhus (vänster) samt andel som inkommer till sjukhus inom 3 timmar efter insjuknandet (höger) under 2003–2009.

»Andelen med trombolysbehandling ökade i stort sett linjärt under åren 2003–2009.«

raindikationer görs. År 2009 varierade andelen trombolyslarm i målgruppen (18–80 år, ADL-oberoende före insjuknandet, ankomst till sjukhus inom 3 timmar med ischemisk stroke) från 2 procent till 35 procent mellan sjukhusen.

Av samtliga trombolyslarm resulterade 44 procent i behandling under 2009. Det fanns ett nära samband mellan andelen trombolyslarm och andelen trombolysbehandlade. Sambandet fanns på både landstings- och sjukhusnivå (Figur 5). Sambandet är mycket starkt; 51 procent av trombolysvariationerna mellan landstingen och 27 procent av variationerna mellan sjukhusen skulle kunna knytas till denna enda faktor.

DISKUSSION

Våra resultat visar att spridningen av trombolys som behandling vid akut ischemisk stroke varit långsam och att den har varit långtifrån homogen – det gäller såväl geografi och patientgrupper som vårdenheter. Spridningen av trombolys har kunnat ske med bevarad patientsäkerhet.

Datainsamlingen i Riks-Stroke har medvetet hållits på en enkel nivå för att alla sjukhus ska delta och öka registrets täckningsgrad. Nackdelen är att möjligheten till detaljerade analyser begränsas. En tidigare studie har visat att patienter som avlidit tidigt efter ankomst till sjukhus eller inte vårdades på strokeenhet hade mindre sannolikhet att registreras. Trombolysanvändningen kan därför ha överskattats något.

Andelen med trombolysbehandling ökade i stort sett linjärt under åren 2003–2009. Hösten 2008 publicerades resultaten från ECASS 3, en randomiserad studie som visade gynnsamma effekter av trombolys inte bara inom 3 timmar efter strokeinsjuknandet (den tidigare indikationen) utan också i intervallet 3–4,5 timmar [5]. Det är möjligt att det utökade tidsfönstret bidragit till ökningen av trombolys 2008–2009.

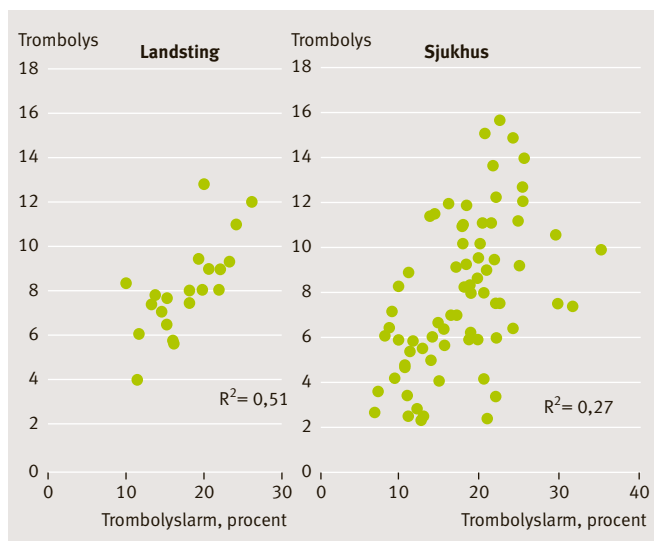
Olika patientgrupper har olika stor chans att få trombolys

Yngre patienter har fått tillgång till trombolys tidigare under studieperioden än äldre. Ålderssambandet överensstämmer med vad som rapporterats från andra länder, tex USA [6]. Könsskillnaden i Sverige är liten (3 procent), och den är avsevärt mindre än vad som rapporterats i en metaanalys av internationella kliniska prövningar och administrativa register (30 procent) [7].

En viktig men knappast överraskande observation var att ensamboende hade mycket sämre möjligheter att få trombolysbehandling än sammanboende, detta oberoende av andra faktorer. I Riks-Stroke är andelen patienter ≤ 80 år som kommer in till sjukhus inom 3 timmar efter symptomdebut klart högre bland sammanboende än bland ensamboende (28 procent vs 19 procent [opubl data från Riks-Stroke]).

Diabetes [8, 9] och tidigare stroke [9] har samband med ökad blödningsrisk vid trombolys, och kombinationen av tidigare stroke och diabetes utgör enligt Fass kontraindikation mot trombolysbehandling. Våra resultat visar att man i klinisk praxis är återhållsam med trombolys när det finns en anamnes på ettdera (eller kombinationen) av dessa tillstånd.

Studier tyder på en måttligt ökad blödningsrisk vid högt blodtryck [9] och pågående behandling med trombocythämmande läkemedel [10]. Kliniska rekommendationer brukar ändå inte ge råd att avstå från trombolys i dessa situationer. I överensstämmelse med detta visar data från Riks-Stroke att



Figur 5. Samband mellan andel patienter med trombolyslarm och andel patienter som behandlats med trombolys i målgruppen patienter med ischemisk stroke i åldern 18–80 år (2009 års data), landstingsnivå (vänster) och sjukhusnivå (höger). Sjukhus där patienterna hänvisas till andra sjukhus för trombolys har inte medtagits, inte heller sjukhus med <25 patienter i målgruppen.

trombolysfrekvensen inte påverkas av om patienten står på trombocythämmare eller antihypertensiva läkemedel eller inte.

Patienter med lätt till måttlig medvetandesänkning har större chans att få trombolys än patienter vid fullt medvetande eller komatösa patienter. Även om medvetandegraden inte alltid överensstämmer med hur allvarliga strokesymtomen är i övrigt, finns bland patienter med fullt medvetande många med lätta strokesymtom, där man förmodligen bedömer att risken med behandlingen väger tyngre än de möjliga vinsterna. Den låga trombolysfrekvensen bland medvetlösa patienter överensstämmer med att svår stroke där datortomografi visar begynnande hypodensitet i hjärnparenkymet är en kontraindikation.

Att patienter med förmaksflimmer, oberoende av andra faktorer, har större möjlighet att erhålla trombolys kan möjligen bero på att insjuknandet i regel är momentant vid embolisk stroke, något som underlättar bestämning av klockslag. Patienter med förmaksflimmer som behandlas med antikoagulantia blir inte aktuella för trombolysbehandling. Gruppen med embolisk stroke utan pågående antikoagulantibehandling är ändå stor – i genomsnitt ca 1870 patienter per år under perioden 2003–2009.

Icke-universitetssjukhus börjar komma ikapp

Olika strategier har tillämpats för implementering av trombolysbehandling vid stroke. Centralisering till ett fåtal sjukhus med särskilt hög strokekompetens kan vara en gångbar strategi i tätbefolkade områden – så har skett på många håll på kontinenten. I Sverige har man gjort motsvarande i bl a Göteborgsområdet. Med ett decentraliserat sjukvårdssystem och ofta långa avstånd till sjukhus har den vanligaste svenska

»Det är värt att notera att flera av de landsting där trombolysfrekvensen varit särskilt hög är glesbefolkade, tex i norra Sverige.«

strategin (oftast implicit) varit att utföra trombolys vid alla sjukhus som akut tar emot strokepatienter, något som följer samma mönster som när trombolys introducerades för hjärtinfarkt.

Universitetssjukhusen har lett implementeringen av trombolys vid stroke. Men de senaste åren har ökningstakten varit högre vid icke-universitetssjukhus. Vid mindre sjukhus har trombolys tagits upp med 2–3 års fördröjning jämfört med universitetssjukhusen. Det är värt att notera att flera av de landsting där trombolysfrekvensen varit särskilt hög är glesbefolkade, t ex i norra Sverige.

Trombolys som strokebehandling har implementerats åtskilligt senare vid medicinkliniker än vid neurologkliniker (även om enskilda undantag funnits). Detta kan delvis förklaras av att neurologkliniker, med ett enda undantag, finns enbart på universitetssjukhus. Det finns ändå anledning för många av de svenska medicinklinikerna att se över sina rutiner för trombolys vid stroke, särskilt som den absoluta majoriteten av akutvården av strokepatienter i Sverige sker på medicinkliniker.

Sannolikheten att erhålla trombolysbehandling är högre om patientansvaret ligger på en strokeenhet än på en vanlig vårdavdelning. Men det är samtidigt troligt att man, sedan beslut om trombolys fattats på akutmottagningen, i första hand försöker få plats på sjukhusets strokeenhet. Den organisationskultur som främjar trombolysbehandling [11] ligger nära den som, åtminstone i idealfallet, gäller för strokeenheter. Det bör tilläggas att själva behandlingen vid många sjukhus utförs på intensivvårdsavdelning, även om vårdansvaret ligger på strokeenhet respektive vanlig vårdavdelning.

En av många logistiska faktorer som kan påverkas för att förbättra tillgången till trombolysbehandling är andelen patienter där strokealarm utlysts. Riks-Stroke-analyser visar ett tydligt samband mellan andelen trombolyslarm och trombolysfrekvensen. Under 2009 var andelen trombolyslarm över 20 procent i målgruppen endast vid 28 av de 78 akutsjukhusen [3]. Det är rimligt att sjukhus med låg larmfrekvens vidtar åtgärder för att öka andelen.

Ingen ökad risk med ökad spridning

När behandlingen sprids också till mindre sjukhus kan det uppstå frågor kring patientsäkerheten. Sammantaget visar

resultaten att nuvarande kontraindikationer mot trombolysbehandling följs. Vi fann inget som tydde på att risken för allvarlig intrakraniell blödning eller död inom 90 dagar skulle öka med ökad spridning av behandlingen. Inte heller fanns några tydliga skillnader mellan medicinkliniker och neurologkliniker. Frekvensen symtomgivande blödningar var i samma storleksordning i Riks-Stroke (6,9 procent för hela perioden 2003–2009) som i den internationella säkerhetsstudien SITS-MOST (8,5 procent) och i sammanvägda analyser av randomiserade prövningar (8,6 procent) [9]. Olikheter i hur symtomgivande intrakraniella eller intracerebrala blödningar definieras kan dock påverka jämförelserna.

Svensk strategi tämligen framgångsrik internationellt sett

Internationellt finns visserligen lokala exempel på snabbt anammande av trombolys [12–14], men på befolkningsnivå har implementeringen i regel gått trögt. I en översikt i Lancet 2007 uppskattades andelen trombolysbehandlade vara under 2 procent i de flesta länder [15]. I USA, där trombolys på indikationen akut ischemisk stroke godkändes redan 1996, var andelen behandlade ca 2 procent 2004 med en ökning på mindre än 0,1 procentenheter per år mellan 2001 och 2004 [16].

I ljuset av detta har den svenska decentraliserade strategin för trombolysbehandling vid ischemisk stroke ändå varit relativt framgångsrik.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Birgitta Stegmayr är anställd och Kjell Asplund har varit anställd vid Socialstyrelsen, en av anslagsgivarna till de nationella kvalitetsregistren. Peter Appelros har varit föredragshållare på utbildningar och deltagit i kongresser anordnade av Boehringer Ingelheim.*

■ *En artikel med delvis liknande innehåll har tidigare publicerats i Stroke (Eriksson M, et al. Dissemination of thrombolysis for acute ischemic stroke across a nation: experiences from the Swedish stroke register, 2003 to 2008. Stroke. 2010;41:1115–22.)*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2009;4: CD000213.
2. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för strokesjukvård. 2009. <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforstrokesjukvard>
3. Riks-Stroke. Årsrapport 2009. <http://www.riks-stroke.org/content/analyser/Rapport09.pdf>
4. Eriksson M, Jonsson F, Appelros P, Åsberg KH, Norrving B, Stegmayr B, et al. Dissemination of thrombolysis for acute ischemic stroke across a nation: experiences from the Swedish stroke register, 2003 to 2008. Stroke. 2010;41:1115–22.
5. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008;359:1317–29.
6. Schumacher HC, Bateman BT, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, et al. Use of thrombolysis in acute ischemic stroke: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1999 to 2004. Ann Emerg Med. 2007;50:99–107.
7. Reeves MJ, Arora S, Broderick JP, Frankel M, Heinrich JP, Hickenbottom S, et al. Acute stroke care in the US: results from 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. Stroke. 2005;36:1232–40.
8. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. Cerebrovasc Dis. 2007;24:1–10.
9. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). Stroke. 2008;39:3316–22.
10. Bravo Y, Marti-Fabregas J, Cocho D, Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, de la Ossa NP, et al. Influence of antiplatelet pre-treatment on the risk of symptomatic intracranial haemorrhage after intravenous thrombolysis. Cerebrovasc Dis. 2008;26:126–33.
11. van Wijngaarden JD, Dirks M, Huijsman R, Niessen LW, Fabbri-cotti IN, Dippel DW. Promoting Acute Thrombolysis for Ischaemic Stroke (PRACTISE) Investigators. Hospital rates of thrombolysis for acute ischemic stroke: the influence of organizational culture. Stroke. 2009;40:3390–2.
12. California Acute Stroke Pilot Registry (CASPR) Investigators. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. Neurology. 2005;64:654–9.
13. Dirks M, Niessen LW, Huijsman R, van Wijngaarden J, Minkman MM, Franke CL, et al. Promoting Acute Thrombolysis for Ischaemic Stroke (PRACTISE). Int J Stroke. 2007;2:151–9.
14. Perez de la Ossa N, Millan M, Arenillas JF, Sanchez-Ojaguren J, Palomeras E, Dorado L, et al. Influence of direct admission to Comprehensive Stroke Centers on the outcome of acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. J Neurol. 2009;256:1270–6.
15. Albers GW, Olivot JM. Intravenous alteplase for ischaemic stroke. Lancet. 2007;369:249–50.
16. Kleindorfer D, Lindsell CJ, Brass L, Koroshetz W, Broderick JP. National US estimates of recombinant tissue plasminogen activator use: ICD-9 codes substantially underestimate. Stroke. 2008;39:924–8.