

Trombolysse bij acute herseninfarcten - implementatie van een nieuwe therapie

M.D.I. Vergouwen, V.I.H. Kwa, H.C. Weinstein, J.G. Imanse, M.C. Visser en J. Stam

In Amsterdam is vanaf de introductie in 1998 tot en met 2006 onderzoek verricht naar de implementatie van de rtPA-behandeling bij patiënten met een acuut herseninfarct.

Informatie over het aantal trombolyses bij acute herseninfarcten tussen 1998 en 2006 werd in alle Amsterdamse ziekenhuizen prospectief geregistreerd. Informatie over het aantal symptomatische intracerebrale bloedingen werd retrospectief verzameld. Het aantal getrombolysede patiënten werd vergeleken met de incidentie van het aantal beroertes in Amsterdam, dat geschat werd op basis van de leeftijdsopbouw van de bevolking en gepubliceerde leeftijdsspecifieke incidentiecijfers in enkele omringende landen.

In de onderzochte periode werden 376 patiënten getrombolysed. Het jaarlijkse aantal verrichte trombolyses in Amsterdam steeg met gemiddeld 12 per jaar. Het totale aantal symptomatische intracerebrale bloedingen bedroeg 13 (3,5% van het totale aantal getrombolysede patiënten). Het totale aantal patiënten dat in Amsterdam een herseninfarct krijgt, wordt geschat op 1.066 per jaar. In 2006 werden 94 patiënten met een acuut herseninfarct getrombolysed, dat is dus 8,8% van het totale geschatte aantal patiënten met een acuut herseninfarct.

De implementatie van de rtPA-behandeling bij patiënten met een acuut herseninfarct is traag op gang gekomen. Verschillende campagnes zullen er hopelijk toe leiden dat in de toekomst meer patiënten getrombolysed worden.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:57-62)

Inleiding

De introductie van trombolysse bij acute herseninfarcten betekende een ommekeer in de neurologie. Daarvoor bestond de enige behandeling voor patiënten met een herseninfarct uit opname op een stroke unit en medicamenteuze secundaire preventie. Tijdens de acute fase werden veel patiënten met verdenking op een herseninfarct zelfs niet naar het ziekenhuis verwezen, vanwege de opvatting dat voor herseninfarcten geen therapie beschikbaar was.¹

Uit een aantal gerandomiseerde studies met verschillende trombolysica bleek dat behandeling van hersen-

infarcten met weefselplasminogeenactivator ('recombinant tissue plasminogen activator'; rtPA) binnen 3 uur na het ontstaan van de symptomen leidt tot een betere klinische toestand van de patiënt 3 maanden na het herseninfarct.²⁻⁷ Hierop werd de rtPA-behandeling standaardtherapie bij geselecteerde patiënten met een acuut herseninfarct. De 'number needed to treat' (NNT) voor deze behandeling bedraagt 9.⁸ In dit getal is de toename van bloedingen door de rtPA-behandeling verdisconteerd.

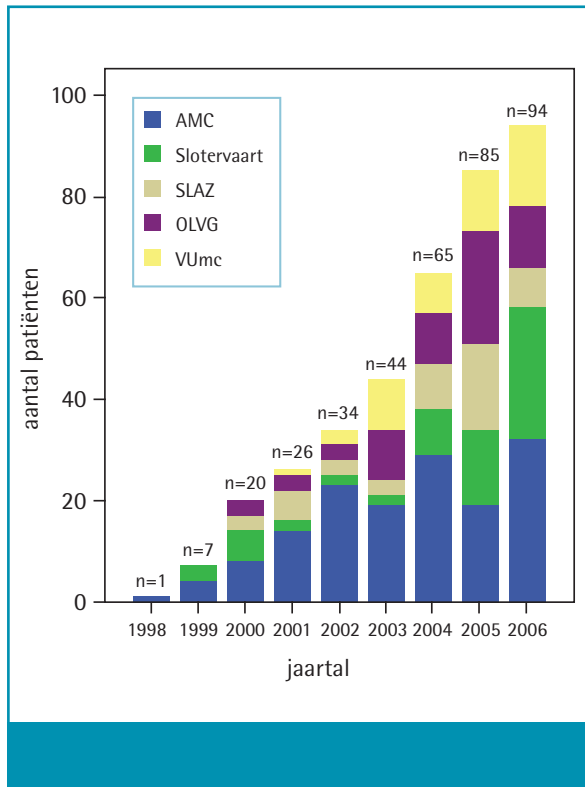
De introductie van deze therapie is langzaam op gang gekomen, onder andere door onbekendheid

Auteurs: drs. M.D.I. Vergouwen en prof. dr. J. Stam, afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, dr. V.I.H. Kwa, afdeling Neurologie, Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam, dr. H.C. Weinstein, afdeling Neurologie, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam, drs. J.G. Imanse, afdeling Neurologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, en dr. M.C. Visser, afdeling Neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan prof. dr. J. Stam, neuroloog, afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel: +31 (0)20 566 91 11, e-mailadres: j.stam@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

Ontvangen 23 oktober 2006, geaccepteerd 11 januari 2007.



Figuur 1. Aantal getromboliseerde patiënten per jaar en per centrum in Amsterdam van 1998-2006. AMC=Academisch Medisch Centrum, Slotervaart=Slotervaart Ziekenhuis, SLAZ=Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, OLVG=Onze Lieve Vrouwe Gasthuis en VUmc=VU medisch centrum.

met de therapie en door angst voor intracranieële bloedingen. Vanaf de introductie in 1998 tot en met 2006 is de ontwikkeling van de trombolytische behandeling in Amsterdam onderzocht, waarvan in deze bijdrage verslag wordt gedaan.

Methoden

Alle 5 Amsterdamse ziekenhuizen die trombolysiebehandeling toepassen bij patiënten met een acuut herseninfarct participeerden in het onderzoek. Informatie over het aantal trombolyses bij acute herseninfarcten tussen 1998 en 2006 werd in alle centra prospectief geregistreerd. Tevens werd informatie over het aantal symptomatische intracerebrale bloedingen verzameld.

Het aantal getromboliseerde patiënten werd vergeleken met de incidentie van het aantal beroertes in Amsterdam, dat geschat is op basis van de leeftijdsopbouw van de bevolking (op 1 januari 2005, bron Centraal Bureau voor de Statistiek; www.cbs.nl), en gepubliceerde leeftijdsspecifieke incidentiecijfers in enkele omliggende landen.⁹

Resultaten

In 1998 werd in in het Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, de eerste rtPA-behandeling uitgevoerd bij een patiënt met een acuut herseninfarct. Hierna volgden het Slotervaart Ziekenhuis (1999), Sint Lucas Andreas Ziekenhuis en Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (2000), en het VU medisch centrum (2001). Sinds de introductie van de rtPA-behandeling werden in Amsterdam, van 1998 tot en met 2006, 376 patiënten getromboliseerd (zie *Figuur 1*). Het jaarlijkse aantal verrichte trombolyses in Amsterdam steeg tot 94 patiënten in 2006 (zie *Figuur 1*), met gemiddeld 12 per jaar. Het totale aantal symptomatische intracerebrale bloedingen bedroeg 13 (3,5% van het totale aantal getromboliseerde patiënten).

Het totale aantal patiënten dat in Amsterdam een eerste beroerte krijgt, wordt geschat op 965 per jaar. Dit aantal is gebaseerd op leeftijdsspecifieke incidentiecijfers en is inclusief de intracerebrale bloedingen en exclusief de recidiefherseninfarcten. Als wordt uitgegaan van het gegeven dat 15% van alle beroertes hersenbloedingen zijn en dat van 100 nieuwe infarcten 30 recidiefinfarcten zijn, zou het totale aantal herseninfarcten dat theoretisch in aanmerking komt voor trombolysie (dus inclusief de recidiefinfarcten en exclusief de bloedingen) 1.066 per jaar zijn. In 2006 werden 94 patiënten met een acuut herseninfarct getromboliseerd, dat is dus 8,8% van het totale geschatte aantal patiënten met een acuut herseninfarct.

Discussie

Enkele decennia geleden werd al gesuggereerd dat trombolysie bij acute herseninfarcten effectief zou kunnen zijn. De eerste onderzoeken met trombolytica, zoals streptokinase, werden voortijdig gestaakt vanwege een toename van het aantal intracerebrale bloedingen en een hogere mortaliteit bij de trombolyticabehandelde patiënten. De eerste behandelingen met rtPA in Nederland vonden 15 jaar geleden plaats.¹⁰ Tussen 1995 en 2002 werden de resultaten van enkele grote gerandomiseerde trials met rtPA gepubliceerd.²⁻⁷ Hieruit bleek dat behandeling met 0,9 mg/kg rtPA binnen 3 uur na het ontstaan van de klachten leidt tot een significant grotere kans op een goede uitkomst, ondanks het feit dat de rtPA-behandelde patiënten meer kans hebben op een intracerebraal hematoom. De patiënten die binnen 90 minuten na het ontstaan van de klachten behandeld waren, hadden de grootste kans op een goede uitkomst.¹¹ Toch was er aanvankelijk grote twijfel ten aanzien van de nieuwe behandeling vanwege het toegenomen aantal bloedingen na trombolysie.¹² Nadat meer trials

waren verricht en een meta-analyse was gepubliceerd, werd geconcludeerd dat er voldoende wetenschappelijk bewijs was om deze nieuwe behandeling toe te passen.¹³ Desondanks kwam de toepassing van deze therapie traag op gang, zoals blijkt uit de hier gepresenteerde gegevens. Hieronder worden enkele factoren besproken die mogelijk een rol hebben gespeeld bij de trage implementatie van trombolyse voor het acute herseninfarct.

Het is een bekend verschijnsel dat het lang duurt voordat een nieuwe therapie routinebehandeling wordt. Zo bleek uit een meta-analyse van 33 trials naar het effect van trombolyse bij myocardinfecten, dat het wetenschappelijke bewijs reeds geleverd was na 8 trials.¹⁴ Hierna volgden nog 25 andere gerandomiseerde trials waarbij de 'odds ratio' nauwelijks veranderde en alleen de betrouwbaarheidsintervallen nauwer werden. Nadat het wetenschappelijke bewijs geleverd is, kan het door organisatorische omstandigheden ook nog enige tijd duren voordat een nieuwe therapie wordt toegepast.

Zo geldt voor de trombolysebehandeling bij patiënten met een acuut herseninfarct dat de verpleegafdelingen voor deze patiënten altijd een bed op een stroke unit ter beschikking moeten hebben. In de afgelopen jaren waren er periodes met een gebrek aan beschikbare bedden op Amsterdamse neurologische verpleegafdelingen. Dit heeft er mogelijk toe geleid dat de introductie van de rtPA-behandeling vertraging opliep. Overigens hebben de Amsterdamse ziekenhuizen destijds direct een unieke samenwerking gestart om de expertise op het gebied van trombolyse met elkaar te delen, onder meer door toepassing van een gemeenschappelijk protocol. Tevens werd, in samenwerking met de zorgverzekeraar AGIS, de doorstroming van patiënten vanuit het ziekenhuis naar revalidatieunits in verpleeghuizen verbeterd.

Andere oorzaken voor de langzame introductie van de rtPA-behandeling bij patiënten met een acuut herseninfarct zijn eerder beschreven: 1) late herkenning van de symptomen van een herseninfarct door patiënten, 2) onbekendheid met de therapie bij patiënten, verwijzers en ambulancepersoneel, 3) vertragingen bij het ambulancevervoer, en 4) vertragingen in het ziekenhuis door het niet of te laat beschikbaar zijn van een deskundige specialist en/of CT-scan.^{15,16} Deze punten worden hier nader besproken.

Veel patiënten zijn niet goed op de hoogte van de symptomen van een herseninfarct en de therapeutische mogelijkheden, waardoor zij vaak niet of te laat

medische hulp zoeken.¹⁷⁻¹⁹ Om hier verbetering in te brengen, is de Nederlandse Hartstichting vorig jaar met een campagne gestart om het publiek vertrouwd te maken met de symptomen van een beroerte. Deze campagne zal er in de toekomst hopelijk toe leiden dat patiënten met symptomen van een herseninfarct sneller medische hulp zoeken.

Om de bekendheid in de eerste lijn te vergroten, werden in Amsterdam bij verschillende gelegenheden voorlichtingsbijeenkomsten belegd voor huisartsen. Niettemin is het denkbaar dat ook bij deze collega's twijfel over effectiviteit en veiligheid van rtPA geleid heeft tot terughoudendheid. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de recent verschenen huisartsenstandaard CVA,^{20,21} waarin enkele onjuiste interpretaties staan van de gepubliceerde meta-analyse over de effectiviteit van rtPA bij acute herseninfarcten.²² Hieruit zou men ten onrechte kunnen concluderen dat het positieve effect van rtPA maar iets groter is dan het risico van hersenbloedingen door rtPA.

Een andere vertragende factor is dat het CVA bij de ambulancediensten een lage prioriteit had. Uit onderzoek van vóór het trombolysetijdperk is gebleken dat in Amsterdam de mediane tijdsduur tussen het ontstaan van de klachten en aankomst in het ziekenhuis 4 uur bedroeg (interkwartiele spreiding 2-17 uur).²³ Na de introductie van de rtPA-therapie is het ambulancepersoneel voorgelicht over de behandeling en kreeg het acute CVA de hoogste prioriteit voor snel vervoer.

Factoren binnen het ziekenhuis kunnen ook zorgen voor vertraging, zodat de patiënt niet meer in aanmerking komt voor trombolyse. Ten eerste dient de neuroloog tegelijk met de patiënt op de Spoedeisende Hulp aanwezig te zijn en de patiënt direct te onderzoeken. Uit de literatuur blijkt dat sommige neurologen na enkele negatieve ervaringen met deze behandeling, met name het optreden van intracranieële bloedingen, besluiten om deze niet meer toe te passen.¹⁶ Uit de trials is echter gebleken dat ondanks deze complicaties het nettoresultaat van rtPA gunstig is, namelijk netto 11% minder sterfte of invaliditeit. Tevens is gebleken dat het aantal intracranieële bloedingen bij patiënten die binnen 3 uur na het ontstaan van het herseninfarct met rtPA behandeld waren, in de praktijk vergelijkbaar is met de trials (meta-analyse van de trials 4,8%;¹¹ posttrialonderzoeken 1,5-6,0%;²⁴⁻²⁶ Amsterdam 3,5%).

Als zorgvuldig nagegaan wordt of de rtPA-behandelingen correct protocollair zijn uitgevoerd, moeten dergelijke persoonlijke ervaringen dus genegeerd worden. Wel moet elk centrum een register bijhouden van het aantal intracranieële bloedingen om de kwaliteit

van de zorg te bewaken. Ten slotte dienen ook de radiologen en radiologielaboranten op de hoogte te zijn van deze nieuwe therapie, omdat de CT-scan met grote spoed gemaakt moet worden en er desnoods minder urgente CT-onderzoeken moeten worden onderbroken.

Uit verschillende onderzoeken blijkt dat het aantal getromboliseerde patiënten met een acuut herseninfarct niet alleen in Amsterdam, maar ook in vele andere centra laag is. Slechts 20-25% van alle patiënten met een beroerte arriveert binnen 3 uur in het ziekenhuis.²⁷⁻²⁹ Uit recent onderzoek blijkt dat van deze groep slechts 29% in aanmerking kwam voor trombolyse.³⁰ Oorzaken hiervoor zijn geringe uitvalsverschijnselen, snelle verbetering van symptomen of contra-indicaties, zoals hypertensie, een epileptisch insult bij presentatie of stollingsstoornissen.^{16,30} Dit leidt er toe dat momenteel uiteindelijk 1,2-9% van alle patiënten met een acuut herseninfarct wordt getromboliseerd, een percentage dat onder andere afhankelijk is van de ervaring in het centrum dat de trombolyse uitvoert.^{16,26,27,30-34} Het percentage trombolyses in Amsterdam (8,8% in 2006) valt in vergelijking hiermee redelijk gunstig uit, maar is enigszins geflatteerd doordat een aantal getromboliseerde patiënten van buiten Amsterdam afkomstig was.

Door een snellere herkenning van de klachten door patiënten, en directe verwijzing en transport naar het ziekenhuis, zal hopelijk in de nabije toekomst een groter deel van de patiënten binnen 3 uur in het ziekenhuis zijn. De voorlichtingscampagne door de Nederlandse Hartstichting zal dit hopelijk bevorderen. Om vertraging in het ziekenhuis tot een minimum te beperken, werd recentelijk in het Academisch Medisch Centrum de Acute Hersenhulp AMC (AHHA) opgericht. Op de AHHA staat, volgens het model van de traumaopvang, een team op de Spoedeisende Hulp paraat bij binnenkomst van een patiënt die verdacht wordt van een beroerte. Dit team bestaat uit een neuroloog, radioloog, radiologielaborant en 2 verpleegkundigen. Het doel is om de door-to-needletijd zo kort mogelijk (<30 minuten) te maken en de patiënten die geen contra-indicatie hebben direct op de Spoedeisende Hulp te trombolysen. Door snellere behandeling is te verwachten dat niet alleen het aantal patiënten dat getromboliseerd wordt, zal toenemen, maar ook dat de prognose zal verbeteren en de mate van invaliditeit zal afnemen. Een toename van het aantal getromboliseerde patiënten met een herseninfarct zal leiden tot lagere kosten voor de gezondheidszorg.³⁵ Uit de eerste ervaringen met de AHHA blijkt dat bij

enkele patiënten de door-to-needletijd tot 15 minuten gereduceerd kon worden. Aangezien er in het Academisch Medisch Centrum een CT-scan op de Spoedeisende Hulp aanwezig is, worden patiënten die aangemeld zijn voor eventuele trombolytische behandeling direct in de ruimte van de CT-scan op de Spoedeisende Hulp opgevangen door het hier beschreven team. Na een kort neurologisch onderzoek, wordt direct een CT-scan gemaakt. Tijdens het maken van de CT-scan wordt nagegaan of er contra-indicaties zijn voor rtPA-behandeling. Als er geen contra-indicaties of andere belemmerende factoren zijn, kan de behandeling met rtPA binnen 15 minuten na binnenkomst van de patiënt starten. De eerste ervaringen met de AHHA wijzen erop dat de door-to-needletijd wezenlijk verkort is. Inmiddels zijn er ook in andere ziekenhuizen plannen om een dergelijke voorziening op de Spoedeisende Hulp te realiseren.

Conclusie

De implementatie van de intraveneuze rtPA-behandeling voor patiënten met een acuut herseninfarct is traag op gang gekomen. Nadat trials aantoonde dat deze behandeling effectief is, duurde het lang voordat de rtPA-behandeling in de verschillende ziekenhuizen in Amsterdam beschikbaar was. Door voorlichting aan huisartsen en campagnes van de Nederlandse Hartstichting is de bekendheid met de behandeling toegenomen. Hierdoor stijgt het aantal getromboliseerde patiënten jaarlijks nog steeds. In de toekomst moet het mogelijk zijn nog meer patiënten sneller te behandelen.

Naast het vergroten van de bekendheid van patiënten met de symptomen van een herseninfarct en het stimuleren van verwijzers en ambulancepersoneel om patiënten zo snel mogelijk in het ziekenhuis te krijgen, is het aan de neurologen de door-to-needletijd tot minder dan 30 minuten terug te brengen.

Referenties

1. Limburg M, Van der Meer K, Schadé E, Van Crevel H. Moet een patiënt met een beroerte worden opgenomen? *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:415-20.
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Von Kummer R, 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.
3. 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.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Intraveneuze rtPA-behandeling is een effectieve therapie voor patiënten met een acuut herseninfarct. De implementatie van deze therapie is traag op gang gekomen.
2. Oorzaken voor de langzame implementatie worden onderscheiden in: 1) late herkenning van de symptomen van een herseninfarct door patiënten, 2) onbekendheid met de therapie bij patiënten, verwijzers en ambulancepersoneel, 3) vertragingen bij het ambulancevervoer, en 4) late beschikbaarheid van de behandeling op afdelingen Neurologie, nadat de trials al hadden aangetoond dat rtPA bij deze groep patiënten effectief is.
3. Het percentage patiënten met een acuut herseninfarct dat werd getromboliseerd, is de afgelopen jaren toegenomen, maar ligt nog steeds onder de 10%.
4. In de toekomst moet het mogelijk zijn meer patiënten met een acuut herseninfarct te behandelen. Verder is het noodzakelijk de door-to-needtijd te verkorten door organisatorische en technische maatregelen (acute hersenhulp).

4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Davalos A, Meier D, 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.

5. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS Study: a randomized controlled trial: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282:2019-26.

6. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study: Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study investigators. *Stroke* 2000;31:811-6.

7. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2002;33:493-5.

8. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD000213.

9. Wolfe CD, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, et al. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. *Stroke* 2000;31:2074-9.

10. Herderscheê D, Limburg M, Van Royen EA, Hijdra A, Buller HR, Koster PA. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: evaluation with rCBF-SPECT. *Acta Neurol Scand* 1991;83:317-22.

11. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, Von Kummer R,

Broderick JP, et al. ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; 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.

12. Koudstaal PJ, Van Gijn J. Trombolise direct na een herseninfarct: quitte of dubbel? *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:2263-5.

13. Stam J, Koudstaal PJ, Franke CL, Kappelle LJ, Boiten J. Trombolise voor het herseninfarct: het einde van het begin. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1028-32.

14. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:248-54.

15. Bratina P, Greenberg L, Pasteur W, Grotta JC. Current emergency department management of stroke in Houston, Texas. *Stroke* 1995;26:409-14.

16. Deng YZ, Reeves MJ, Jacobs BS, Birbeck GL, Kothari RU, Hickenbottom SL, et al. Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators. IV tissue plasminogen activator use in acute stroke: experience from a statewide registry. *Neurology* 2006;66:306-12.

17. Reeves MJ, Hogan JG, Rafferty AP. Knowledge of stroke risk factors and warning signs among Michigan adults. *Neurology* 2002;59:1547-52.

18. Williams LS, Bruno A, Rouch D, Marriott DJ. Stroke patients' knowledge of stroke. Influence on time to presentation. *Stroke* 1997;28:912-5.

19. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D. Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006;37:1248-53.

20. Verhoeven S, Beusmans GH, Van Bentum ST, Van Binsbergen JJ, Pleumeekers HJ, Schuling J, et al. NHG-standaard CVA. *Huisarts Wet* 2004;47:509-20.
21. Wiersma Tj, Pleumeekers HJ, Beusmans GH, Schuling J, Goudswaard AN. Samenvatting van de standaard 'CVA' van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2850-6.
22. Stam J. De standaard 'CVA' van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de neurologie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2834-6.
23. Herderscheë D, Limburg M, Hijdra A, Bollen A, Pluvier J, Te Water W. Timing of hospital admission in a prospective series of stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:165-7.
24. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002;105:1679-85.
25. Ford G, Larrue V, Ahmed N, Wahlgren NG, SITS Collaborators. Thrombolysis for acute ischemic stroke in patients older than 80 years: results from SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke) register. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(Suppl 4):36.
26. Nadeau JO, Shi S, Fang J, Kapral MK, Richards JA, Silver FL, et al. Investigators for the Registry of the Canadian Stroke Network. TPA use for stroke in the Registry of the Canadian Stroke Network. *Can J Neurol Sci* 2005;32:433-9.
27. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-20.
28. Reeves MJ, Arora S, Broderick JP, Frankel M, Heinrich JP, Hickenbottom S, et al. Paul Coverdell Prototype Registries Writing Group. Acute stroke care in the US: results from 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. *Stroke* 2005;36:1232-40.
29. Kleindorfer D, Kissela B, Schneider A, Woo D, Khoury J, Miller R, et al. Neuroscience Institute. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study. *Stroke* 2004;35:e27-9.
30. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JL, Harper DL, Hinchey JA, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000;283:1151-8.
31. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, Kasner SE, Morgenstern LB, Bratina PL, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 1998;29:18-22.
32. Grotta JC, Burgin WS, El-Mitwalli A, Long M, Campbell M, Morgenstern LB, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol* 2001;58:2009-13.
33. Wang DZ, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA. The OSF stroke network experience. *Stroke* 2000;31:77-81.
34. Birbeck GL, Cui X, Zingmond DS, Vickrey BG. Intravenous tissue plasminogen activator for acute stroke in California: recipients and resources. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:341-3.
35. Demaerschalk BM, Yip TR. Economic benefit of increasing utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the United States. *Stroke* 2005;36:2500-3.