

Przebieg kliniczny objawowego krwotoku śródmózgowego u pacjentów leczonych trombolitycznie z powodu udaru niedokrwiennego mózgu

Daniel Strbian, MD, PhD,¹ Tiina Sairanen, MD, PhD,¹ Atte Meretoja, MD, MSc,¹ Janne Pitkaniemi, PhD,³ Jukka Putaala, MD, PhD,¹ Olli Salonen, MD, PhD,² Heli Silvennoinen, MD, PhD,² Markku Kaste, MD, PhD,¹ Turgut Tatlisumak, MD, PhD¹

¹ Department of Neurology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finlandia

² Department of Radiology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finlandia

³ Department of Public Health, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia

Adres do korespondencji:
Dr Daniel Strbian
Department of Neurology,
Helsinki University Central
Hospital, Haartmaninkatu 4,
00290 Helsinki, Finland

e-mail: daniel.strbian@hus.fi

Neurology 2011; 77: 341-348

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (6): 14-23

CEL: Ocena wpływu wystąpienia objawowego krwotoku śródmózgowego (symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH) na wynik leczenia pacjentów poddanych terapii trombolitycznej z powodu udaru niedokrwiennego mózgu, a także ocena czynników prognostycznych.

METODY: Badaniem objęto 985 pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu leczonych trombolitycznie drogą dożylną w Centralnym Szpitalu Uniwersytetu Helsińskiego (1995-2008). Za pomocą modelu wielu zmiennych z uwzględnieniem ciężkości objawów udaru na początku zachorowania, wieku, czasu od momentu zachorowania do wdrożenia leczenia, wyjściowego stężenia glukozy we krwi pacjenta, obecności objawu hiperdensyjnej tętnicy mózgowej i wczesnych objawów udaru w badaniu obrazowym wykonanym przy przyjęciu do szpitala oraz stanu pacjenta przed zachorowaniem ocenionego za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina (mRS), obliczono u pacjentów z sICH (osobno dla definicji ustalonej przez Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke [SITS] – Monitoring Study, European Cooperative Acute Stroke Study II [ECASS-II] i National Institute of Neurological Disorders and Stroke [NINDS]) ryzyko względne (RR) wystąpienia niekorzystnego wyniku leczenia w 3-miesięcznej obserwacji (3-6 punktów w skali mRS) lub zgonu. Oceny wpływu wystąpienia objawowego krwotoku śródmózgowego na wynik leczenia dokonano za pomocą krzywej ROC i wskaźnika IDI. Wewnętrzną walidację krzyżową modelu przeprowadzono za pomocą próby statystycznej bootstrap.

WYNIKI: Częstość występowania objawowego krwotoku śródmózgowego wynosiła 2,1% (SITS), 7,0% (ECASS-II) i 9,4% (NINDS). RR dla niekorzystnego lub zakończonego zgonem przebiegu choroby wynosiły odpowiednio 1,7 i 4,8 (SITS), 1,6 i 3,8 (ECASS-II) oraz 1,6 i 3,4 (NINDS). W analizach wskaźnika IDI objawowy krwotok śródmózgowy poprawił wartość modelu predykcyjnego dla wyniku w skali mRS w zakresie 3-6 i 4-6 punktów w 3-miesięcznej obserwacji odpowiednio o 1,4 i 3,0% (SITS), 4,0 i 5,9% (ECASS-II) oraz 4,7 i 6,1% (NINDS). W przypadku mRS 5-6 punktów po 3 miesiącach i zgonu liczby te wynosiły 6,1 i 5,3% (SITS), 11,3 i 9,3% (ECASS-II) oraz 10,3 i 8,0% (NINDS). Analiza metodą ROC dała podobne wyniki.

PODSUMOWANIE: Ryzyko niekorzystnego lub zakończonego zgonem przebiegu choroby u pacjentów z objawowym krwotokiem śródmózgowym jest większe. W porównaniu ze znanymi czynnikami prognostycznymi udaru wpływ sICH jest mniejszy. W zależności od definicji, wpływ krwotoku definiowanego według ECASS-II i NINDS był względnie większy, przy czym ten definiowany przez ECASS-II najmocniej przyczyniał się do wystąpienia najbardziej niekorzystnych wyników leczenia.

Mniej niż 5% pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu jest leczonych trombolitycznie, mimo że jest to jedyna zaaprobowana farmakologiczna metoda leczenia tej choroby.¹ Jednym z głównych powodów odstępowania od leczenia trombolitycznego jest obawa przed wystąpieniem objawowego krwotoku śródmózgowego (symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH). Doniesienia na temat częstości jego występowania w różnych grupach różnią się w zależności od przyjętych definicji tego powikłania (1,7-7,9%).^{2,3}

W badaniu przeprowadzonym przez National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) „w celu wykrycia krwotoku śródczaszkowego wykonywano badanie obrazowe tomografii komputerowej po 24 godzinach oraz po 7-10 dniach od zachorowania, a także w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących wystąpienie krwawienia. Krwotok był uważany za objawowy, gdy nie był widoczny w poprzednim badaniu tomograficznym, a klinicznie wysunięto podejrzenie krwotoku lub stwierdzono pogorszenie stanu neurologicznego”.⁴ W badaniu NINDS oceniano wystąpienie objawowego krwotoku śródmózgowego w ciągu 36 godzin. W badaniu European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS-II) „krwotok śródczaszkowy był definiowany jako objawowy, jeśli u pacjenta doszło do pogorszenia stanu neurologicznego (zwiększenia liczby punktów w skali NIHSS [NIH stroke scale – skala udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia] o co najmniej 4 punkty), a najbardziej prawdopodobną przyczyną tego pogorszenia był krwotok. W przypadku wątpliwości, czy przyczyną nasilenia objawów jest obrzęk mózgu czy krwotok, zakładano, że przyczyną pogorszenia jest krwawienie”.⁵ Okno czasowe w badaniu ECASS-II wynosiło 7 dni. W rejestrze SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke) objawowy krwotok śródmózgowy definiowano jako „lokalne lub rozległe krwawienie śródmózgowe typu 2 (przekraczające 30% obszaru zawału i powodujące istotny efekt masy), uwidocznione w badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 22-36 godzin po leczeniu, któremu towarzyszyło pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej 4 punkty w skali NIHSS w porównaniu do punktacji początkowej lub najniższej wartości ocenionej w ciągu pierwszych 24 godzin lub prowadzące do śmierci”.³

Znanych jest kilka czynników prognostycznych dotyczących odległego wyniku leczenia u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych trombolitycznie. W prezentowanej pracy celem autorów było, po pierwsze, określenie znaczenia wystąpienia objawowego krwotoku śródmózgowego u pacjentów po leczeniu trombolitycznym jako dodatkowego czynnika rokowniczego odległych wyników leczenia. Po drugie, oceniano znaczenie poszczególnych definicji sICH.

Metody

PACJENCI

Jak opisano poprzednio, prospektywna grupa objęta rejestrem Helsinki Stroke Thrombolysis Registry obejmuje łącznie 1104 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu leczonych dożylnie alteplazą (0,9 mg/kg masy ciała, Actilyse, Boehringer-Ingelheim, Niemcy) zgodnie z formalnymi wytycznymi University Central Hospital w Helsinkach obowiązującymi w latach 1995-2008.⁶ Z badania wykluczono 119 pacjentów, u których doszło do zamknięcia tętnicy podstawnej, ponieważ przebieg choroby w tych przypadkach (dużo większa śmiertelność w porównaniu z udarem półkulowym) i sam protokół leczenia różnią się istotnie. Ten ostatni zawsze (w przypadku zamknięcia tętnicy podstawnej) obejmuje podanie dodatkowo pełnej dawki heparyny dożylnie razem z lekiem trombolitycznym i w przypadkach narastania objawów pozwala na wydłużenie czasu od zachorowania do wdrożenia leczenia do 48 godzin.⁷ Dlatego badana grupa obejmuje 985 pacjentów.

Wyszkoleni i certyfikowani lekarze dokonywali oceny stanu neurologicznego pacjentów za pomocą skali NIHSS przed leczeniem oraz po 2 i 24 godzinach oraz 7 dniach po leczeniu, a także po 3 miesiącach za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina (mRS). Pomyślny wynik leczenia po 3 miesiącach był definiowany jako 0 do 2 punktów w skali Rankina. W przypadku 28 pacjentów (2,8%) nie były dostępne dane dotyczące obserwacji odległej.⁶ Trzech pacjentów przed udarem uzyskało powyżej 2 punktów w skali Rankina: po jednym z objawowym krwotokiem śródmózgowym definiowanym według ECASS-II, według NINDS i w grupie osób z jakimkolwiek krwotokiem śródmózgowym.

W czasie obserwacji u pacjentów wykonano badania obrazowe metodą tomografii komputerowej ($n=940$), rezonansu magnetycznego ($n=20$) lub za pomocą obu tych technik ($n=19$), u 6 pacjentów nie wykonano żadnego z nich, mimo to zostali oni włączeni do analizy, ponieważ nie doszło u nich do pogorszenia stanu neurologicznego sugerującego wystąpienie sICH. Każde badanie było oceniane przez neuroradiologów pod kątem obecności podtypów krwotoku śródmózgowego, tj. udaru krwotocznego (hemorrhagic infarction, HI) 1 i 2, krwotoku śródmózgowego (parenchymal hemorrhage, PH) 1 i 2 oraz rozległego krwotoku śródmózgowego (remote PH, PHr) 1 i 2.⁸ Na podstawie podtypu krwotoku śródmózgowego, stanu neurologicznego pacjenta ocenionego w skali NIHSS w odpowiednim punkcie czasowym oraz innych danych medycznych lekarze nieznający stanu pacjenta po 3 miesiącach klasyfikowali sICH według wyżej wspomnianych kryteriów. Wyjściowe dane na temat pacjentów, dotyczące nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, migotania przedsionków, zaburzeń gospodarki lipidowej i zastoinowej niewydolności serca odnoszą się do rozpoznania postawionego przed wystąpieniem udaru.

ZATWIERDZENIE PROTOKOŁU, REJESTRACJA I ZGODA PACJENTA

Niniejsze badanie zostało zatwierdzone przez odpowiednie organy. Uzyskano świadomą zgodę od wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (lub od najbliższych krewnych) w latach 1995-2002. Po tym czasie leczenie trombolitycznie za pomocą alteplazy podawanej dożylnie stało się rutynowym postępowaniem u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym i uzyskanie zgody pacjenta nie było wymagane.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Częstość występowania objawowego krwotoku śródmózgowego i 95% przedział ufności (PU) oszacowano za pomocą metody Walda (R-project 2.10.1, The R Project for Statistical Computing, <http://www.r-project.org>). Porównania grup (z lub bez sICH wg każdej definicji) przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta lub testu sumy rang Manna-Whitneya dla zmiennych ciągłych oraz za pomocą testu χ^2 Pearsona dla zmiennych nieciągłych. Dla analizy wielu zmiennych dotyczącej zależności między wyjściowymi parametrami a rozwojem sICH stworzono model krokowej wstecznej regresji logistycznej (prawdopodobieństwo dla krokowego usuwania zmiennych $p \leq 0,20$) (tab. e1 i e-2 na stronie *Neurology*®

www.neurology.org). Obliczono ilorazy szans (OR) dla każdej zmiennej, ponieważ częstość występowania sICH wynosiła poniżej 10% (w przypadku jakiegokolwiek krwotoku śródmózgowego poniżej 20%), a OR całkiem dobrze przybliżają główny, interesujący autorów parametr: ryzyko względne (RR) wystąpienia objawowego krwotoku śródmózgowego. OR były określane z wykorzystaniem testu ilorazu wiarygodności (SPSS 17,0; SPSS Inc., Chicago, IL).

Następnie uwzględniając osobno każdą definicję sICH obliczono stosunek prawdopodobieństw wystąpienia niekorzystnego wyniku leczenia lub zgonu w 3-miesięcznej obserwacji, u osób z i bez sICH. Pozwoliło to na oszacowanie względnego ryzyka niepomyślnego wyniku leczenia po 3 miesiącach lub zgonu. Następnie za pomocą analizy wielu zmiennych obliczono skorygowane ryzyko względne (RR) niepomyślnego wyniku leczenia w 3-miesięcznej obserwacji lub zgonu, wykorzystując model regresji Poissona z odpornymi błędami standardowymi (R-project 2.10.1, package sandwich 2.2.6), ponieważ było to obserwacyjne badanie kohortowe, a częstość występowania niepomyślnego wyniku leczenia lub zgonu była większa niż 10%. Dlatego OR nie były tu wiarygodnie zbliżone do RR. Modele te uwzględniły

TABELA 1. CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ICH, PODTYPY ICH I POGORSZENIE STANU KLINICZNEGO PACJENTA

Definicja	Czas wystąpienia (%)	Podtypy ICH (%) ^a	Pogorszenie stanu klinicznego
SITS (n=21)	<24 h (85,7)	PH 2 (52)	≥4 punkty w skali NIHSS (100)
	<36 h (100)	PHr 2 (48)	
ECASS-II (n=69)	<24 h (88,9)	HI 1 (31,9)	≥4 punkty w skali NIHSS (100)
	<36 h (96,8)	HI 2 (8,7)	
	<48 h (100)	PH 1 (7,2)	
		PH 2 (24,6)	
NINDS (n= 93)	<24 h (86,0)	PHr 1 (11,6)	1 punkt w skali NIHSS (9,7)
	<36 h (95,7)	PHr 2 (15,9)	2 punkty w skali NIHSS (6,4)
	<48 h (100)	HI 1 (32,3)	3 punkty w skali NIHSS (9,7)
		HI 2 (12,9)	≥4 punkty w skali NIHSS (74,2)
		PH 1 (10,8)	
		PH 2 (18,3)	
Jakikolwiek ICH (n=195)	<24 h (88,7)	PHr 1 (14,0)	-
	<36 h (89,7)	PHr 2 (11,8)	
	<48 h (91,8)	HI 1 (37,4)	
	<7 dni (96,9)	HI 2 (18,5)	
	<10 dni (100)	PH 1 (13,3)	
		PH 2 (10,8)	
	PHr 1 (12,8)		
	PHr 2 (7,2)		

ECASS-II – European Cooperative Acute Stroke Study II, HI – udar krwotoczny, ICH – krwotok śródmózgowy, NIHSS (NIH Stroke Scale) – skala udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia, NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke, PH – krwotok śródmięszowy, PHr – rozległy PH, SITS – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke.

^aPodtyp krwotoku śródmózgowego odnosi się do najcięższego rozpoznanego podtypu, jeśli u pacjenta wystąpił więcej niż jeden podtyp.

niezależne zmienne, uznane w oparciu o wyniki poprzednich badań za czynniki rokownicze: wiek, liczba punktów w skali NIHSS przy przyjęciu, czas od zachorowania do włączenia leczenia, wyjściowe stężenie glukozy we krwi, obecność objawu hiperdensyjnej tętnicy i wczesnych objawów zawału w badaniu obrazowym wykonanym przy przyjęciu, a także stan kliniczny pacjenta >1 punktu w skali Rankina przed zachorowaniem.^{6,9-12}

Przy ocenie rokowania (R-project 2.10.1), w celu oceny dodatkowego wpływu wystąpienia objawowego krwotoku śródmózgowego na przewidywany wynik leczenia, przeprowadzono analizy pól pod krzywą operacyjno-charakteryzującą AUC-ROC i wskaźnika IDI.^{13,14} Analiza wskaźnika IDI dostarcza, krótko mówiąc, miarę poprawy modelu (zwiększenie czułości i swoistości) po dodaniu nowego parametru (model M2 vs M1). Szczegółowe omówienie analizy IDI dostępne jest w innych opracowaniach.¹³ Dla klinicznego zastosowania tej metody odsyłamy czytelnika do ostatnio opublikowanego badania, w którym oceniono doskonałość metody przewidywania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.¹⁴ W przypadku obu analiz AUC-ROC i IDI, wykorzystano 2 modele. W obu modelach wynik leczenia pacjenta (3-6, 4-6, 5-6 punktów w skali mRS po 3 miesiącach lub zgon) był zmienną zależną. Jako niezależne zmienne model 1 (M1) uwzględniał wspomniane wyżej potencjalne czynniki zakłócające, podczas gdy model 2 (M2) obejmował te same zmienne, co model M1 oraz informacje na temat obecności lub braku sICH (osobno dla każdej definicji). Dla porównania modeli M1 i M2 w analizie AUC-ROC, wykorzystano metodę Hanleya i McNeila.¹⁵

Wewnętrzna walidacja krzyżowa modeli regresji między znanymi czynnikami rokowniczymi a wynikiem w skali mRS

w 3-miesięcznej obserwacji była oparta na 1000 próbach bootstrapowych (R-project 2.10.1, package DAAG version 1.03). Przedstawiono oszacowaną średnią dokładność i 95% PU.

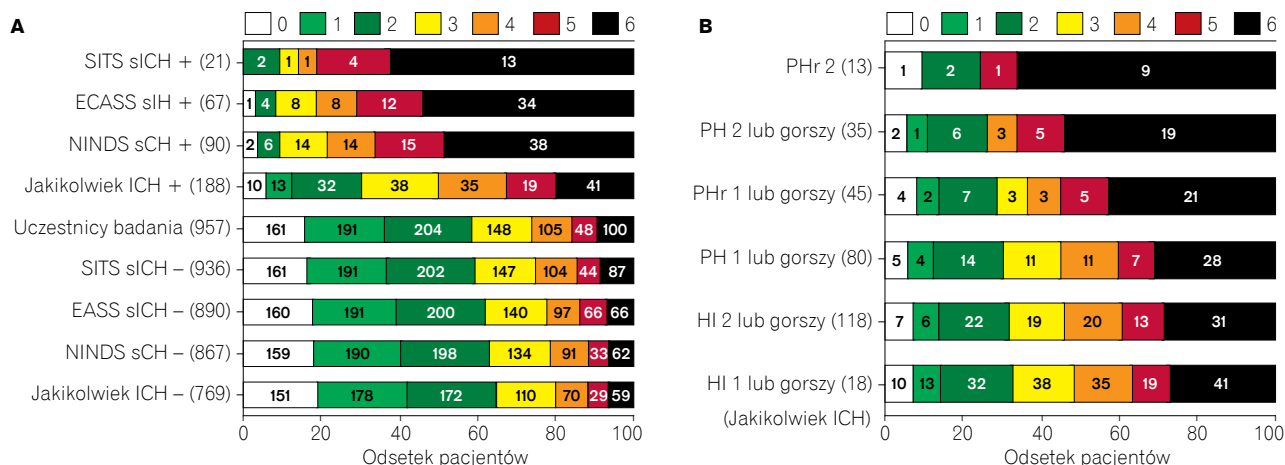
Wyniki

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA OBJAWOWEGO KRWOTOKU ŚRÓDMÓZGOWEGO

W prezentowanym badaniu kohortowym u 21 pacjentów wystąpił objawowy krwotok śródmózgowy, spełniający definicję sICH według SITS (częstość 2,1%, 95% PU 1,4-3,2%), u 69 definicję według ECASS-II (7,0%, 5,6-8,8%), a u 93 spełniający definicję według NINDS (9,4%, 7,8-11,4%). Jakikolwiek krwotok śródmózgowy wystąpił u 195 badanych (19,8%, 17,4-22,4%). Wszyscy pacjenci z objawowym krwotokiem definiowanym według SITS, spełnili również kryteria rozpoznania choroby opracowane w badaniu ECASS-II, natomiast pacjenci z krwotokiem definiowanym według ECASS-II spełniali również kryteria ustalone przez NINDS (tab. 1).

EWOLUCJA OBJAWOWEGO KRWOTOKU ŚRÓDMÓZGOWEGO: POCZĄTKOWA CHARAKTERYSTYKA I TWORZENIE MODELU WIELU ZMIENNYCH

Wyjściową charakterystykę pacjentów z objawowym krwotokiem śródmózgowym lub bez sICH przedstawia tabela e-1. Wystąpienie sICH, definiowanego według ECASS-II i NINDS, było niezależnie związane (lub wykazywało taką tendencję) z podobnymi parametrami: wiekiem pacjenta, początkową liczbą punktów w skali NIHSS, stężeniem glukozy we krwi przy przyjęciu, obecnością objawu hiperdensyjnej



RYCINA 1. Rozkład punktacji w zmodyfikowanej skali Rankina w 3-miesięcznej obserwacji u pacjentów z objawowym krwotokiem śródmózgowym (sICH) według różnych definicji. **A.** (+) oznacza pacjentów z sICH, (-) pacjentów bez sICH zgodnie z definicją. **B.** Włączeni są tylko pacjenci z podtypami ICH. ECASS-II – European Cooperative Acute Stroke Study II, HI – udar krwotoczny, NIHSS – skala udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia, PH – krwotok śródmózgowy, PHr – rozległy PH, SITS – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke.

TABELA 2. RYZYKO WZGLĘDNE NIEPOMYŚLNEGO WYNIKU LECZENIA (mRS 3-6) LUB ZGONU (mRS 6) W CIĄGU 3 MIESIĘCY

	Nieskorygowane RR (95% PU)		Skorygowane a RR (95% PU)	
	Wynik niepomysłny	Zgon	Wynik niepomysłny	Zgon
SITS-sICH	2,2 (1,9-2,6)	6,6 (4,4-9,9)	1,7 (1,3-2,2) ^b	4,8 (2,8-8,2) ^b
ECASS-II-sICH	2,4 (2,2-2,7)	6,8 (4,9-9,6)	1,6 (1,4-1,9) ^b	3,8 (2,6-5,6) ^b
NINDS-sICH	2,4 (2,2-2,7)	5,9 (4,2-8,3)	1,6 (1,4-1,9) ^b	3,4 (2,3-4,9) ^b
Jakikolwiek ICH = HI 1 lub gorszy	2,0 (1,8-2,3)	2,8 (1,9-4,1)	1,3 (1,2-1,6) ^c	1,5 (1,0-2,2) ^d
HI 2 lub gorszy	1,8 (1,6-2,1)	3,2 (2,2-4,7)	1,3 (1,1-1,5) ^c	1,8 (1,2-2,7) ^c
PH 1 lub gorszy	1,8 (1,5-2,1)	4,3 (2,9-6,2)	1,3 (1,1-1,5) ^c	2,4 (1,5-3,7) ^b
PHr 1 lub gorszy	1,7 (1,4-2,1)	5,4 (3,7-7,9)	1,4 (1,2-1,8) ^b	4,1 (2,7-6,2) ^b
PH 2 lub gorszy	1,8 (1,5-2,2)	6,2 (4,2-9,0)	1,4 (1,2-1,8) ^b	4,5 (2,8-7,1) ^b
PHr 2 lub gorszy	1,8 (1,3-2,6)	7,2 (4,6-11,1)	1,3 (0,9-1,9)	4,6 (2,2-9,4) ^b

PU – przedział ufności, ECASS-II – European Cooperative Acute Stroke Study II, HI – udar krwotoczny, ICH – krwotok śródmózgowy, mRS – zmodyfikowana skala Rankina, NIHSS – skala udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia, NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke, PH – krwotok śródmiaższowy, PHr – rozległy PH, RR – ryzyko względne, sICH – objawowy krwotok śródmózgowy, SITS – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke.

^a Skorygowane: skorygowane RR obliczone metodą regresji Poissona z odpornymi błędami standardowymi z uwzględnieniem wieku, punktacji w skali NIHSS przy przyjęciu, czasu od zachorowania do włączenia leczenia, wyjściowego stężenia glukozy we krwi, obecności objawu hiperdensyjnej tętnicy i wczesnych objawów zawału mózgu w badaniu obrazowym wykonanym przy przyjęciu oraz stanu klinicznego pacjenta przed zachorowaniem ocenionego na powyżej 1 punktu w skali Rankina.

^b $p < 0,001$.

^c $p < 0,01$.

^d $p < 0,03$.

tętnicy i wczesnych objawów zawału mózgu w badaniu obrazowym wykonanym pacjentowi przy przyjęciu oraz z leczeniem statynami (tab. e-2). Wystąpienie sICH definiowanego według kryteriów SITS nie wiązało się z żadnym parametrem, ale obserwowano trend zależności od wieku i płci pacjenta.

WYNIK LECZENIA W 3-MIESIĘCZNEJ OBSERWACJI (mRS)

Rozkłady wyników leczenia po 3 miesiącach ocenianych w skali mRS u pacjentów z lub bez sICH oraz osobno dla radiologicznych podtypów ICH zostały przedstawione na rycinie 1A i B. RR dla niepomysłnego wyniku leczenia lub zgonu w okresie 3 miesięcy zostały przedstawione w tabeli 2, w której pokazano również RR obliczone po uwzględnieniu innych czynników rokowniczych metodą analizy wielu zmiennych. Od 28 pacjentów nie uzyskano danych dotyczących stanu po 3 miesiącach. W porównaniu z pozostałą grupą 957 pacjentów chorzy ci byli nieco młodszy i mieli bardziej nasilone objawy w chwili przyjęcia do szpitala (dane nie pokazane w bieżącej pracy). U dwóch z nich wystąpił objawowy krwotok śródmózgowy definiowany według ECASS-II, u trzech stwierdzono objawowy krwotok spełniający kryteria NINDS, a siedmiu przeżyło jakikolwiek krwotok śródmózgowy.

MODELE ROKOWNICZE (AUC-ROC I IDI)

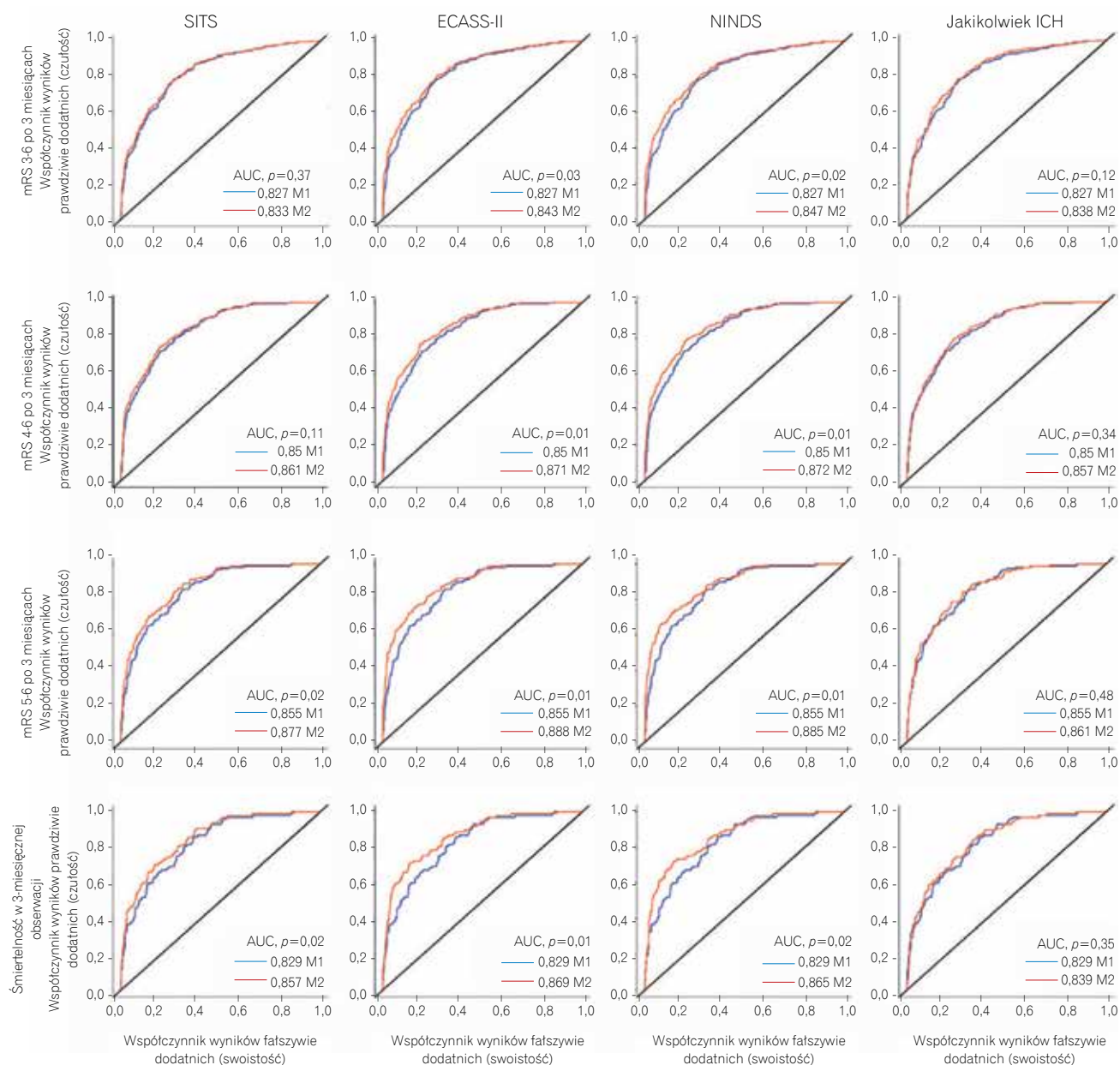
W celu oceny wpływu objawowego krwotoku śródmózgowego na odległy wynik leczenia przeprowadzono analizę AUC-ROC (ryc. 2) i IDI (tab. 3). Zgodnie z wynikami obu

analiz główny wpływ na wynik leczenia w 3-miesięcznej obserwacji miały znane czynniki rokownicze, takie jak stan neurologiczny oceniony w skali NIHSS przy przyjęciu, wiek, czas od zachorowania do wdrożenia leczenia, wyjściowe stężenie glukozy we krwi, obecność objawu hiperdensyjnej tętnicy i wczesnych objawów zawału w badaniu obrazowym mózgu wykonanym na początku, a także stan kliniczny pacjenta >1 punktu w skali Rankina przed zachorowaniem. Objawowe krwotoki śródmózgowe definiowane według ECASS-II i NINDS charakteryzowały się największymi zmianami pola AUC (ryc. 2). Zgodnie z przewidywaniami wartość rokownicza rosła dla najbardziej niekorzystnych wyników leczenia (5-6 punktów w skali mRS i zgon). Zgodnie z analizą AUC-ROC największy wzrost czułości i swoistości modelu rokowniczego (wskaźnik IDI) obserwowano dla objawowych krwotoków śródmózgowych definiowanych według ECAS-II i NINDS, podczas gdy dla ICH definiowanego według kryteriów SITS parametry te były 2-3 razy mniejsze (tab. 3).

WALIDACJA KRZYŻOWA MODELI ROKOWNICZYCH (BOOTSTRAP)

Wewnętrzna analizę krzyżową przeprowadzono za pomocą 1000 prób bootstrapowych. Dla wyniku w skali mRS w zakresie 3-6 punktów oszacowana średnia dokładność i 95% PU wynosiła 0,769 (0,738-0,795) (niepomysłny wynik leczenia), dla wyniku w zakresie 4-6 punktów wynosiła 0,803 (0,777-0,832), w zakresie 5-6 punktów – 0,866 (0,845-0,890), a dla zgonu 0,905 (0,887-0,925).

Przebieg objawowego krwotoku śródmózgowego u leczonych trombolitycznie



RYCINA 2. Dodatkowy wpływ rokowniczy sICH na wynik leczenia pacjentów w 3-miesięcznej obserwacji oszacowany na podstawie wielkości pól pod krzywą operacyjno-charakterystyczną (AUC). Jako niezależne zmienne model 1 (M1) uwzględniał wiek, punktację w skali NIHSS przy przyjęciu, czas od zachorowania do włączenia leczenia, wyjściowe stężenie glukozy we krwi, obecność objawu hiperdensyjnej tętnicy i wczesnych objawów zawału mózgu w badaniu obrazowym wykonanym przy przyjęciu oraz stan kliniczny pacjenta oceniony na powyżej 1 w skali mRS przed zachorowaniem. Model 2 (M2) zawierał wszystkie parametry uwzględnione w modelu 1 oraz sICH (każda definicja osobno). Zależną zmienną w obu modelach stanowił wynik leczenia po 3 miesiącach (3-6, 4-6, 5-6 punktów w skali mRS lub zgon). ECASS-II – European Cooperative Acute Stroke Study II, ICH – krwotok śródmózgowy, NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

TABELA 3. WSKAŹNIK IDI PORÓWNUJĄCY WARTOŚĆ ROKOWNICZĄ MODELU

M2-M1 ^a	3-6 punktów w mRS po 3 miesiącach				3-6 punktów w mRS po 3 miesiącach			
	Wzrost czułości	Wzrost swoistości	IDI	p IDI	Wzrost czułości	Wzrost swoistości	IDI	p IDI
SITS	0,8	0,6	1,4	7,87E-04	2,2	0,8	3,0	3,78E-04
ECASS-II	2,3	1,7	4,0	4,46E-08	4,3	1,6	5,9	4,29E-08
NINDS	2,7	2,0	4,7	1,30E-09	4,5	1,6	6,1	4,31E-08
Jakikolwiek ICH	1,2	0,9	2,1	1,53E-05	1,1	0,4	1,5	4,06E-03
M2-M1 ^a	Wzrost czułości	Wzrost swoistości	IDI	p IDI	Wzrost czułości	Wzrost swoistości	IDI	p IDI
SITS	5,2	0,9	6,1	2,35E-04	4,8	0,5	5,3	2,85E-03
ECASS-II	9,5	1,8	11,3	1,28E-09	8,3	1,0	9,3	6,39E-06
NINDS	8,7	1,6	10,3	5,51E-09	7,2	0,8	8,0	8,91E-05
Jakikolwiek ICH	1,1	0,2	1,3	1,85E-01	0,6	0,1	0,7	2,34E-01

ECASS-II – European Cooperative Acute Stroke Study II, ICH – krwotok śródmózgowy, IDI – integrated discrimination improvement, NIHSS – skala udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia, NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke, sICH – objawowy krwotok śródmózgowy, SITS – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke.

^a M1: model predykcyjny wyniku leczenia w 3-miesięcznej obserwacji uwzględniający wiek, punktację w skali NIHSS przy przyjęciu, czas od zachorowania do włączenia leczenia, wyjściowe stężenie glukozy we krwi, obecność objawu hiperdensyjnej tętnicy i wczesnych objawów zawału mózgu w badaniu obrazowym wykonanym przy przyjęciu oraz stan kliniczny pacjenta oceniony na powyżej 1 w skali mRS przed wystąpieniem udaru. M2: model predykcyjny obejmujący wszystkie parametry uwzględnione w modelu M1 oraz sICH (oddzielnie dla każdej definicji).

Omówienie

Celem niniejszego badania była ocena zarówno wpływu objawowego krwotoku śródmózgowego na odległy wynik leczenia pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych trombolitycznie, jak również znaczenia innych uznanych czynników rokowniczych. W grupie 985 pacjentów częstość występowania sICH różniła się istotnie w zależności od definicji krwotoku: 2,1% (kryteria SITS), 7,0% (kryteria ECASS-II) i 9,4% (kryteria NINDS), przy czym jakikolwiek krwotok śródmózgowy wystąpił u 19,8% chorych. Kilka czynników wyjściowych (starszy wiek, większa liczba punktów w skali NIHSS, obecność objawu hiperdensyjnej tętnicy i wczesnych objawów zawału mózgu, zwiększone stężenie glukozy we krwi, rozpoznanie cukrzycy lub hiperlipidemii i leczenie statyną) w połączeniu ze wzrostem ciśnienia krwi po leczeniu trombolitycznym było w większości przypadków związane z występowaniem sICH (tab. e-1). Niektóre z tych czynników były niezależnie związane z występowaniem krwotoku (tab. e-2). Wyniki te są zgodne z poprzednimi doniesieniami,¹⁶ w tym dotyczącymi przydatności opracowanej ostatnio skali HAT jako metody pomocnej w przewidywaniu wystąpienia krwotoku po leczeniu trombolitycznym.¹⁷

Ogólnie w 3-miesięcznej obserwacji przy ocenie stanu neurologicznego pacjenta za pomocą skali mRS, pacjenci z objawowym krwotokiem śródmózgowym definiowanym według ECASS-II i NINDS bardzo często osiągnęli wynik w skali mRS w zakresie 3-6 punktów, podczas gdy definicja ustalona przez SITS wydawała się identyfikować głównie najcięższe

przypadki sICH (5-6 punktów w mRS) i dość często nie okazywała się czułym wskaźnikiem dla chorych ocenionych na 3-4 punkty w skali mRS (ryc. 1A). Jest to zgodne z obserwacjami i przewidywaniami sugerującymi, że najcięższe postaci krwotoku śródmózgowego związane są z najbardziej niekorzystnymi wynikami leczenia (ryc. 1B, tab. 2). U pacjentów z objawowym krwotokiem śródmózgowym ryzyko względne niepomyślnego wyniku leczenia w 3-miesięcznej obserwacji lub zgonu było zwiększone po uwzględnieniu innych czynników rokowniczych (tab. 2). Głównym wnioskiem płynącym z badania jest to, że niepożądany wynik leczenia w dużej mierze zależy od takich czynników rokowniczych, jak wiek, ciężkość udaru przy przyjęciu, wyjściowe stężenie glukozy we krwi, czas od zachorowania do wdrożenia leczenia, obecność objawu hiperdensyjnej tętnicy i wczesnych objawów zawału mózgu oraz stan kliniczny pacjenta >1 punktu w skali Rankina przed wystąpieniem udaru (ryc. 2, tab. 3). Wynik leczenia większości pacjentów z objawowym krwotokiem śródmózgowym byłby niekorzystny, co potwierdzają wyniki innego badania.¹² Względnie mniejszą dodatkową wartość rokowniczą obserwowano w przypadku krwotoku definiowanego według SITS, podczas gdy w przypadku krwotoków definiowanych według ECASS-II i NINDS była ona 2-3 razy większa (tab. 3), zyskując jeszcze większe znaczenie (nieco większe dla sICH wg ECASS-II) w przewidywaniu najbardziej niekorzystnych wyników leczenia. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami na temat liczby NNH (number needed to harm – liczba pacjentów, których należałoby poddać określonej interwencji przez określony czas, aby zaobserwować

wystąpienie niekorzystnego punktu końcowego u jednej osoby – przyp. tłum.), dotyczącej wystąpienia objawowego krwotoku śródmózgowego związanego z leczeniem alteplazą, która była znacznie mniejsza w przypadku najbardziej niekorzystnych wyników leczenia.¹² W tym badaniu model prognostyczny pochodził z grupy placebo badania NINDS, a oczekiwane wyniki były porównywane z obserwowanymi. Celem autorów obecnej pracy była ocena modelu prognostycznego opartego na znanych czynnikach rokowniczych i uzyskanego na podstawie analizy przypadków pacjentów leczonych trombolitycznie, po uwzględnieniu danych na temat rozpoznanego u nich krwotoku śródmózgowego.

Szczegółowa analiza kryteriów definiujących objawowy krwotok śródmózgowy obejmuje 3 parametry. 1) Pogorszenie stanu klinicznego: według definicji ustalonych przez ECASS-II i SITS oznacza to raczej zmianę punktacji uzyskanej przez pacjenta w skali NIHSS o co najmniej 4 punkty niż jakiegokolwiek nasilenie objawów u chorego (kryteria NINDS). Jednak 75% przypadków krwotoku definiowanego według NINDS spełnia również kryteria ECAS-II (tab. 1). Chociaż w tym przypadku dwukrotna ocena w skali NIHSS daje bardzo wysokie, wynoszący 94%, współczynnik korelacji wewnątrzklasowej,¹⁸ nadal u 20 pacjentów, u których nie stwierdzono zmiany stanu neurologicznego, błędnie rozpoznano by sICH. Problem ten staje się większy, gdy ocena stanu neurologicznego pacjenta według skali NIHSS jest dokonywana często w pierwszych 10 dniach choroby, nierzadko przez różnych neurologów. Dlatego z powodu pewnej subiektywności oceny stanu neurologicznego (uznającego jakiegokolwiek pogorszenie) kryteria NINDS mogą być niedokładne w porównaniu z pozostałymi dwoma, zgodnie z którymi wymagany jest co najmniej 4-punktowy wzrost w skali NIHSS. 2) Podtyp krwotoku śródmózgowego (tab. 1): definicja opracowana przez SITS uwzględnia jedynie krwotoki śródmiąższowe obejmujące >30% obszaru zawałowego i powodujące efekt masy. Jak we wcześniejszych doniesieniach,^{19,20} również wyniki obecnego badania sugerują, że mniejsze ogniska krwotoczne mogą wpłynąć na wynik leczenia pacjentów. Istotne znaczenie może tu także odgrywać lokalizacja sICH. 3) Czas, jaki upłynął od podania pacjentowi tkankowego aktywatora plazminogenu (tissue plasminogen activator, tPA) do wystąpienia sICH: biorąc pod uwagę czas półtrwania t-PA w osoczu (~8 minut), krótszy odstęp może bardziej sugerować krwawienie rzeczywiście związane z leczeniem trombolitycznym. Według kryteriów ECASS-II czas ten wynosił 7 dni, według NINDS 10 dni, a zgodnie z definicją SITS tylko 36 godzin.³⁻⁵ Niemniej w badaniu autorów 96% wszystkich objawowych krwotoków śródmózgowych zostało wykrytych w ciągu 36 godzin od podania t-PA (tab. 1), co jest zgodne z wynikami badania przeprowadzonego przez NINDS.⁴

W odniesieniu do przedstawionych powyżej czynników, wyniki badań autorów sugerują, że najlepszą definicją objawowego krwotoku śródmózgowego związanego z leczeniem trombolitycznym jest przedstawiona w badaniu ECASS-II.

W obecnie badanej grupie większość krwotoków definiowanych według tych kryteriów wystąpiło w ciągu 36 godzin od podania leku (tab. 1). Konsekwencje związane z wystąpieniem sICH definiowanego według ECASS-II różnią się tylko nieznacznie od przypadków zdiagnozowanych zgodnie z kryteriami NINDS, co nie jest zaskoczeniem, biorąc pod uwagę fakt, że 75% krwotoków definiowanych według NINDS spełnia kryteria rozpoznania ustalone w badaniu ECASS-II. Częstość występowania objawowego krwotoku śródmózgowego definiowanego przez SITS w różnych grupach leczonych trombolitycznie była mniejsza w porównaniu z krwotokami spełniającymi inne omawiane kryteria,^{2,3} co odzwierciedla przydatność kryteriów SITS w identyfikowaniu (i ograniczeniu się do) najcięższych przypadków sICH. Jednak w porównaniu z kryteriami SITS wystąpienie krwotoku definiowanego według ECASS-II miało większy wpływ na odległy wynik leczenia pacjentów z największą liczbą punktów w skali mRS (ryc. 2, tab. 3). Może to odzwierciedlać fakt, że u części pacjentów z krwotokiem śródmózgowym, który nie został uznany za objawowy zgodnie z kryteriami SITS, wynik leczenia i tak jest niepomysłny. Wszystkie wymienione kryteria diagnostyczne mają również pewne ograniczenia. Nie uwzględniają one tego, że ognisko krwotoczne może powiększyć się w późniejszym czasie i że nie tylko duży obrzęk mózgu, ale również zakażenia, zaburzenia hemodynamiczne i czynniki metaboliczne mogą prowadzić do pogorszenia stanu pacjenta, którego czasami nie można odróżnić od spowodowanego krwotokiem.

Jednym z ograniczeń badania jest to, że u 6 (0,6%) pacjentów nie wykonano kontrolnego badania obrazowego w czasie obserwacji, co mogło skutkować przeoczeniem niektórych przypadków bezobjawowego krwotoku śródmózgowego. Nie dotyczyło to jednak możliwości przeoczenia objawowego sICH, ponieważ u tych pacjentów nie doszło do pogorszenia stanu klinicznego. Model oceniający zależność między wyjściowymi czynnikami a wystąpieniem sICH definiowanego według SITS został prawdopodobnie nadmiernie dopasowany w związku z małą liczbą przypadków ($n=21$). Może to prowadzić do przeszacowania zmienności wyników leczenia wyjaśnionej przez czynniki wyjściowe, a w konsekwencji niedoszacowania wpływu wystąpienia krwotoku na wynik leczenia. Co więcej, dodatkowe zmienne wyjściowe, których nie analizowano, mogą stanowić czynniki predykcyjne wystąpienia krwotoku i końcowego wyniku leczenia (niemierzone czynniki zakłócające), powodując przeszacowanie wpływu wystąpienia krwotoku na wynik leczenia. Mocną stroną badania jest jego jednoosrodkowy charakter, uwzględniający stosowanie wystandaryzowanego protokołu leczenia, a także duża liczba pacjentów włączonych do analizy. Konieczna jest zewnętrzna walidacja, ponieważ istotne znaczenie mogą mieć inne zmienne, a te uwzględnione przez autorów mogą zachowywać się inaczej w innych zbiorach danych. Niemniej jednak wewnętrzna walidacja krzyżowa oparta na 1000 prób bootstrapowych wykazała bardzo dużą

dokładność modeli predykcyjnych, zwłaszcza w odniesieniu do najbardziej niekorzystnych wyników leczenia.

Wystąpienie objawowego krwotoku śródmózgowego związanego z leczeniem trombolitycznym wpływa na ostateczny wynik leczenia pacjenta, odpowiadając za blisko 5% przypadków niepomyślnego wyniku leczenia i 10% zgonów. Jednak znaczenie innych czynników rokowniczych jest dużo większe. Jeśli chodzi o objawowy krwotok śródmózgowy, wyniki badań autorów sugerują, że największe znaczenie rokownicze ma wystąpienie krwotoku definiowanego według ECASS-II. W odniesieniu do pojedynczego pacjenta należy skupić się na ocenie indywidualnego ryzyka wystąpienia sICH. Opracowanie jednolitej definicji objawowego krwotoku śródmózgowego może ułatwić lekarzom ocenę wielkości efektu (effect size) w przyszłych badaniach, w których oceniane będą różne dodatkowe metody leczenia w celu zapobiegania wystąpieniu krwotoku związanego z leczeniem trombolitycznym. Pomoże to także porównać wyniki wcześniejszych i przyszłych badań.

Wkład autorów

Dr Strbian: projekt/korekta rękopisu, pomysł i projekt badania, analiza lub interpretacja danych, gromadzenie danych, analiza statystyczna. Dr Sairanen: projekt/korekta rękopisu, pomysł i projekt badania, analiza lub interpretacja danych. Dr Meretoja: projekt/korekta rękopisu, pomysł i projekt badania, analiza lub interpretacja danych, gromadzenie danych. Dr Pitkääniemi: projekt/korekta rękopisu, analiza lub interpretacja danych, analiza statystyczna. Dr Putaala: projekt/korekta rękopisu, pomysł i projekt badania, gromadzenie danych. Dr Salonen: analiza lub interpretacja danych. Dr Silvennoinen: projekt/korekta rękopisu, pomysł i projekt badania, gromadzenie danych. Dr Kaste: projekt/korekta rękopisu, pomysł i projekt badania, analiza lub interpretacja danych, nadzorowanie badania. Dr Tatlisumak: projekt/korekta rękopisu, pomysł i projekt badania, analiza lub interpretacja danych, zapewnienie istotnych odczynników/narzędzi/pacjentów, gromadzenie danych, nadzorowanie badania, uzyskanie funduszy.

Współbadacze

Do Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group należą również: Ville Arto, MD, PhD; Sari Atula, MD, PhD; Sami Curtze, MD, PhD; Olli Häppölä, MD, PhD; Ron Liebkind, MD, PhD; Perttu J. Lindsberg, MD, PhD; Satu Mustanoja, MD, PhD; Katja Piironen, MD; Kirsi Rantanen, MD; Lauri Soine, MD, PhD i Marjaana Tiainen, MD, PhD. Wszyscy są pracownikami Oddziału Neurologii Centralnego Szpitala Uniwersyteckiego w Helsinkach w Finlandii i każdy z nich brał udział w gromadzeniu danych.

Konflikt interesów

Dr Strbian otrzymał wsparcie naukowe od Finnish Medical Foundation. Dr Sairanen otrzymała honorarium wykładowcy od firmy Boehringer Ingelheim; zasiada w zespole redakcyjnym *Experimental & Translational Stroke Medicine*, a także otrzymała wsparcie naukowe od Finnish Medical Association i Finnish Medical Foundation. Dr Meretoja otrzymał fundusze na podróż i (lub) honoraria wykładowcy od firmy Boehringer Ingelheim, Lundbeck Inc., Orion Corporation, Abbott i AstraZeneca; pracuje jako konsultant firmy Boehringer Ingelheim; otrzymuje wsparcie naukowe od Biomedicum Helsinki Foundation, Finnish-Norwegian Medical Foundation, Emil Aaltonen Foundation, Yrjö Jahnsson Foundation i Finnish Medical Foundation, a także jest udziałowcem Orion Corporation. Dr Pitkääniemi nie zgłasza konfliktu interesów. Dr Putaala otrzymał fundusze na podróż od firmy Boehringer Ingelheim i Genzyme Corporation. Dr Salonen i Dr Silvennoinen nie zgłasza konfliktu interesów. Dr Kaste zasiada w zespołach doradców naukowych i otrzymał fundusze na podróż oraz honorarium od firmy Boehringer Ingelheim, Paion AG, Forest Laboratories, Inc. i Lundbeck Inc.; otrzymał honoraria wykładowcy od firmy Boehringer Ingelheim; pracuje jako konsultant czasopisma *Stroke* i zasiada w redakcji *International Journal of Stroke* oraz *Auh-Lehti (Journal of Cerebrovascular Disorders)*; ponadto pracuje jako konsultant firmy Boehringer Ingelheim, Paion AG, Forest Laboratories Inc. i Lundbeck Inc. Dr Tatlisumak zasiada w zespołach doradców naukowych firmy Boehringer Ingelheim i Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation; otrzymał fundusze na podróż od firmy Boehringer Ingelheim; pracuje/pracował w redakcji czasopism *Stroke*, *Current Vascular Pharmacology*, *The Open Pharmacology Journal*, *Clinics of Turkey*, *Clinics of Turkey/Neurology*, *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, *Recent Patents on Biotechnology*, *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, *Experimental and Translational Stroke Medicine*, *Stroke Research and Treatment*, *BMC Journal of Experimental and Translational Stroke Medicine* i *Frontiers in Stroke*, a także na stanowisku redaktora naczelnego *Case Reports in Neurology*; złożył wnioski patentowe dotyczące prac: Białka stanniokalcykowe i kwasy nukleinowe oraz metody oparte na ich wykorzystaniu, nowa użyteczność terapeutyczna (metoda prewencji obrzęku mózgu i uszkodzenia związanego z reperfuzją) oraz Układy trombolityczne (metoda zapobiegania występowaniu krwotoku po leczeniu trombolitycznym); pracuje jako konsultant firmy Boehringer Ingelheim, PhotoThera, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation BrainsGate, Schering-Plough Corp., Lundbeck Inc., sanofi-aventis, Concentric Medical, Inc. i otrzymuje/otrzymał wsparcie naukowe od firmy Boehringer Ingelheim, the Finnish Academy of Sciences, the European Union, Biocentrum Finland, Biocentrum Helsinki, Sigrid Juselius Foundation, Liv och Hälsa i Maire Taponen Foundation.

Copyright © 2011 AAN Enterprises, Inc. Translated and reproduced with permission from Wolters Kluwer.

PIŚMIENNICTWO

1. Kaste M. Do not wait, act now. *Stroke* 2007;38:3119–3120.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–1329.
3. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275–282.
4. 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;333:1581–1587.
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised doubleblind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245–1251.
6. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010;41:1450–1458.
7. Lindsberg PJ, Soenne L, Tatlisumak T, et al. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA* 2004;292:1862–1866.
8. 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;274:1017–1025.
9. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768–774.
10. Kharitonova T, Thoren M, Ahmed N, et al. Disappearing hyperdense middle cerebral artery sign in ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: Clinical course and prognostic significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:273–278.
11. Strbian D, Soenne L, Sairanen T, et al. Ultraearly thrombolysis in acute ischemic stroke is associated with better outcome and lower mortality. *Stroke* 2010;41:712–716.
12. Saver JL. Hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: the clinically relevant number needed to harm. *Stroke* 2007;38:2279–2283.
13. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the roc curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157–172.
14. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107–2116.
15. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839–843.
16. Levy DE, Brott TG, Haley ECJ, et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:291–297.
17. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, et al. The HAT score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology* 2008;71:1417–1423.
18. Lyden P, Raman R, Liu L, et al. NIHSS training and certification using a new digital video disk is reliable. *Stroke* 2005;36:2446–2449.
19. Hill MD, Buchan AM, for The Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study I. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005;172:1307–1312.
20. Dzialowski I, Pexman JH, Barber PA, Demchuk AM, Buchan AM, Hill MD. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study registry. *Stroke* 2007;38:75–79.