

# Intraveneuze trombolysie in combinatie met plaatjesremmers. Achtergrond en studieopzet van de ARTIS-Trial: een multicenter, gerandomiseerde studie

S.M. Zinkstok, Y.B.W.E.M. Roos

Het werkingsmechanisme van trombolysie als behandeling voor een herseninfarct berust op rekanalisatie. De uiteindelijke bereikte rekanalisatie met intraveneuze toediening van 'recombinant tissue plasminogen activator' (rt-PA) is echter beperkt. Na initiële rekanalisatie treedt in 20 tot 34% van de gevallen al binnen 2 uur re-occlusie op. Daarmee is re-occlusie na initiële rekanalisatie één van de grootste beperkingen van de huidige trombolysiebehandeling. Re-occlusie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door activatie van bloedplaatjes. Het zou dus logisch zijn om trombolysie te combineren met een plaatjesremmer.

Internationale richtlijnen adviseren plaatjesremmers pas 24 uur na trombolysie te starten uit angst voor intracerebrale bloedingen. Dit is gebaseerd op bloedingen die ontstonden bij het behandelen van herseninfarcten met de combinatie van streptokinase en acetylsalicylzuur (ASA). Aangezien trombolysie met rt-PA veel minder geassocieerd is met het optreden van bloedingen dan trombolysie met streptokinase, is er ruimte om rt-PA in combinatie met acute plaatjesremming nader te onderzoeken. Bovendien zijn er aanwijzingen dat patiënten met een herseninfarct die van huis uit al plaatjesremmers gebruiken en behandeld worden met rt-PA, beter herstellen.

De ARTIS-Trial is een Nederlandse multicenterstudie, waarbij onderzocht wordt of de toevoeging van 300 mg ASA binnen anderhalf uur na start van de intraveneuze trombolysie meer kans op herstel geeft dan de huidige standaardbehandeling. Voor een absolute reductie van 10% op een ongunstige uitkomst zullen gedurende 4 jaar 800 patiënten geïncludeerd worden.

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2010;111:11-6)*

## Inleiding

De enige bewezen acute behandeling van een herseninfarct is intraveneuze trombolysie met recombinant tissue plasminogeen activator (rt-PA) binnen vier-en-half uur na het ontstaan van de klachten.<sup>1,2</sup> De opbrengst van deze behandeling is echter relatief beperkt: ongeveer 50% van de behandelde patiënten heeft toch nog een ongunstig herstel, dat wil zeggen functioneert onzelfstandig of is overleden na 3

maanden ('modified Rankin score' 3-6).<sup>2-4</sup>

In de 'Antiplatelet Therapy in combination with Recombinant t-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke' (ARTIS)-Trial wordt onderzocht of de directe toevoeging van acetylsalicylzuur (ASA) aan rt-PA de kans op een gunstig herstel bevordert. Dit artikel bespreekt de achtergrond en de studieopzet van deze multicenter, gerandomiseerde Nederlandse studie.

**Auteurs:** mw. drs. S.M. Zinkstok en dhr. dr. Y.B.W.E.M. Roos, afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. S.M. Zinkstok, arts-onderzoeker neurologie, Academisch Medisch Centrum, afdeling Neurologie, Postbus 22660, 1000 DD Amsterdam, tel: +31 (0)20 566 38 42, e-mailadres: s.m.zinkstok@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: ARTIS wordt mogelijk gemaakt door een subsidie van de Nederlandse Hartstichting (subsidienummer 2005B118). Trial registratie: Nederlands Trialregister NTR 822 ([www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl)).

**Trefwoorden:** acuut herseninfarct, trombocytenaggregatieremmers, trombolysie.

*Ontvangen 17 juni 2009, geaccepteerd 18 augustus 2009.*

**Tabel 1.** In- en exclusiecriteria van de ARTIS-Trial.

## Inclusiecriteria

- herseninfarct waarvoor behandeling met intraveneus rt-PA
- leeftijd  $\geq 18$  jaar
- 'informed consent'

## Exclusiecriteria

- gebruik van plaatjesremmers (acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, dipyridamol of clopidogrel) in de afgelopen 5 dagen
- bekende trombocytopenie of trombocytengetal  $< 100 \times 10^9/l$
- contra-indicatie voor acetylsalicylzuur
- gebruik van orale antistolling in de afgelopen 5 dagen (ongeacht de waarde van INR)
- wilsonbekwaamheid vóór optreden van het herseninfarct

INR= 'international normalised ratio'; rt-PA= 'recombinant tissue plasminogen activator'.

## Reocclusie

Trombolysie wordt toegepast om rekanalisatie te bewerkstelligen in een door een stolsel geoccludeerde hersenarterie. Rekanalisatie is geassocieerd met een gunstige uitkomst.<sup>5</sup> Helaas lukt het lang niet altijd om met intraveneuze trombolysie rekanalisatie te bereiken. Uit een meta-analyse van studies naar rekanalisatie bij trombolysie bleek intraveneuze trombolysie gepaard te gaan met een rekanalisatiepercentage van slechts 43%.<sup>5</sup> Naast resistentie tegen trombolysie is re-occlusie een factor die duidelijk bijdraagt aan het relatief lage rekanalisatiepercentage. Uit studies waarbij continu met een transcraaniële dopplersonderzoek de cerebrale doorbloeding werd gemeten, blijkt namelijk dat in 61 tot 78% van de gevallen initieel (gedeeltelijke) rekanalisatie optreedt. Echter, al binnen 2 uur raakt 20 tot 34% van deze arteriën opnieuw ge-occludeerd.<sup>6,7</sup> Vanzelfsprekend vertaalt deze reocclusie zich klinisch in neurologische achteruitgang en daardoor in een grotere kans op een slechte uitkomst na 3 maanden.<sup>6-8</sup>

## Rol bloedplaatjes

Veel herseninfarcten ontstaan door trombo-embolieën die afkomstig zijn uit grote extracranieële bloedvaten. Deze embolieën bevatten naast fibrine ook veel bloedplaatjes. Geruptureerde atherosclerotische plaques en een beschadigde vaatwand ter plaatse leiden tot adhesie van bloedplaatjes. Daarnaast is systemische trombocytenuctivatie aangetoond in de acute fase van een herseninfarct.<sup>9-12</sup>

Trombolytica, zoals rt-PA, zorgen voor directe activatie van de fibrinolyse. Hierbij wordt plasminogeen omgezet in het actieve enzym plasmine, dat op zijn plaats weer zorgt voor de afbraak van fibrine tot oplosbare fibrinedegradatieproducten. In dierstudies blijken juist de trombi die veel bloedplaatjes bevatten resistent te zijn tegen de trombolysiebehandeling.<sup>13</sup>

Bovendien is bij patiënten met een herseninfarct aangetoond dat na toediening van rt-PA de concentratie trombine in het bloed, een potente plaatjes-agonist, stijgt.<sup>14</sup> Alles bij elkaar genomen lijkt het dan ook een logische gedachte dat de directe toevoeging van een plaatjesremmer de trombolysiebehandeling kan verbeteren door een efficiëntere trombusafbraak en door het voorkómen van reocclusie als gevolg van bloedplaatjesactivatie.

## Vergelijkbare situatie in de cardiologie

Binnen de cardiologie heeft men al langer ervaring met trombolysie voor acute infarcten, waarbij het optreden van reocclusie een zeer bekend fenomeen is. Bij patiënten met een myocardinfarct is het klinisch effect van de toevoeging van ASA aan trombolysie onomstotelijk vastgesteld. De tweede International Study of Infarct Survival toont aan dat de combinatie van ASA met streptokinase een veel grotere mortaliteitsreductie geeft dan streptokinase alleen (respectievelijk 42% en 25% ten opzichte van placebo).<sup>15</sup> Daarom wordt aan patiënten met een verdenking op een acuut myocardinfarct direct ASA toegediend.

## Plaatjesremmers en trombolysie bij herseninfarcten

Gezien het duidelijke klinische effect van deze cardiologische studie is destijds een vergelijkbare studie opgezet bij patiënten met een herseninfarct. In de Italiaanse Multicenter Acute Stroke Trial uit 1995 gaf de combinatie van streptokinase met directe toevoeging van aspirine een extra absolute risicoreductie van 14% op afhankelijkheid na 3 maanden ten opzichte van streptokinasebehandeling alleen. Het voordeel van de combinatiebehandeling werd echter volledig teniet gedaan door een hogere mortaliteit binnen deze groep, voornamelijk als gevolg van symptomatische intracerebrale bloedingen (SICH).<sup>16</sup> Uit angst voor bloedingen bij de combinatie van trombolysie met directe plaatjesremming wordt deze combinatietherapie vandaag de dag niet meer toegepast. Streptokinase is echter een niet-fibrinespecifiek trombolyticum dat zich richt op vrij circulerend plasminogeen. Bovendien was de gebruikte dosering streptokinase waarschijnlijk te hoog. rt-PA wordt als trombolyticum voor herseninfarcten lager gedoseerd en richt zich daarnaast voornamelijk op stolselgebonden plasminogeen. Theoretisch zou dit daarom tot minder bloedingscomplicaties moeten leiden. De combinatie van rt-PA en ASA is tot op heden niet prospectief onderzocht. Internationale richtlijnen adviseren, conform het voorschrift in trombolysiestudies, het starten met plaatjesremmers uit te stellen tot 24 uur na rt-PA-toediening.<sup>17</sup> Opmerkelijk is dat het gebruik van plaatjesremmers van huis uit – dus vóór het starten van de trombolysiebehandeling – geen contra-indicatie vormt voor rt-PA-behandeling, terwijl bekend is dat het remmende effect op bloedplaatjes dagenlang aanhoudt. Een subgroepanalyse van de National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)-studie heeft aangetoond dat patiënten die van huis uit al plaatjesremmers gebruiken, minder vaak klinische achteruitgang vertonen en meer kans hebben op een betere uitkomst zonder een toename van SICH.<sup>18</sup> Door de bekende associatie tussen het optreden van klinische achteruitgang en reocclusie ontstaat de hypothese dat ASA reocclusie misschien zou kunnen voorkómen, waardoor uiteindelijk een beter herstel optreedt. Recente trombolysiecohorten, waarbij een trend wordt gezien naar een gunstiger herstel bij patiënten die al plaatjesremmers gebruiken, steunen deze gedachte.<sup>19,20</sup> De ARTIS-Trial toetst daarom de hypothese dat acute toevoeging van ASA aan intraveneuze rt-PA-trombo-

lyse bij patiënten met een herseninfarct de kans op een gunstig herstel vergroot ten opzichte van trombolysie zonder acute ASA-behandeling.

## Methode

### *Patiëntenpopulatie*

De ARTIS is een multicenter, gerandomiseerde, open-labelstudie met blinde eindpuntmeting; een zogeheten PROBE-design. De studiepopulatie bestaat uit patiënten met een herseninfarct die behandeld worden met intraveneuze trombolysie. Patiënten die al plaatjesremmers (acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, dipyridamol of clopidogrel) gebruiken, worden geëxcludeerd. Ziekenhuizen hanteren hun lokale protocol voor trombolysie. Wel worden strikte exclusiecriteria gehanteerd vanwege het mogelijke bloedingsrisico. Deze criteria zijn te vinden in *Tabel 1*.

### *Randomisatie*

Patiënten zullen loten voor óf directe toevoeging van 300 mg ASA intraveneus aan rt-PA-trombolysie óf standaardbehandeling met alleen rt-PA, via een webgebaseerd randomisatieprogramma waarop ieder ziekenhuis zelf kan inloggen. ASA dient zo snel mogelijk, maar uiterlijk binnen anderhalf uur na start van de rt-PA-behandeling, als bolus toegediend te worden. De ratio voor het tijdsinterval van anderhalf uur is gebaseerd op het feit dat er 2 uur na start van de rt-PA-behandeling een piek in stollingsactivatie optreedt.<sup>14</sup> Als standaardbehandeling wordt geadviseerd plaatjesremmers 24 uur na trombolysie te starten conform de huidige richtlijnen.

### *Gegevensverzameling*

De mate van neurologische uitval wordt bepaald aan de hand van de National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) bij binnenkomst en na 7 tot 10 dagen (of op de dag van ontslag, indien dit voor dag 7 is). Tenslotte wordt na 3 maanden de klinische uitkomst gemeten door het telefonisch afnemen van de 'modified Rankin score' (mRS). Deze laatste uitkomstmeting wordt blind uitgevoerd, dat wil zeggen door een onderzoeksverpleegkundige die niet op de hoogte is van de behandelallocatie. Patiënten zijn daarentegen niet blind voor de toegewezen behandeling, hetgeen van invloed zou kunnen zijn op de uitkomstmeting. Gezien de eenmalige toediening van ASA in de acute fase van de behandeling is het echter de vraag of patiënten de behandelallocatie na

**Tabel 2.** Participerende centra aan de ARTIS-Trial.

Centrum	Onderzoeker
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam	Y.B. Roos
Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht	H. Kerkhoff
Alysis Zorggroep - Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem	S.E. Vermeer
Amphia Ziekenhuis, Breda	H.B.C. Verbiest
Atrium Medisch Centrum, Heerlen	C.L. Franke
Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen	W. Mulleners
Catharina-ziekenhuis, Eindhoven	K. Keizer
Elkerliek Ziekenhuis, Helmond	A.J.M. Kok
Flevoziekenhuis, Almere	I.M. Bronner
Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn	H.P. Bienfait
Groene Hart Ziekenhuis, Gouda	L. Kloos
HagaZiekenhuis, Den Haag	S.F.T.M. de Bruijn
Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch	H.F. Visée
Kennemer Gasthuis, Haarlem	H.M.E. Bienfait
Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam	R. Saxena
Medisch Centrum Alkmaar	J.W.M. Brans
Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag	K. Jellema
Medisch Centrum Leeuwarden	W.J. Schuiling
Nij Smellinghe, Drachten	H.L. van der Wiel
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam	P. Portegies
Orbis Medisch Centrum, Sittard	F.A. Rooyer
Reinier de Graaf Gasthuis, Delft	L.A.M. Aerden
Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk	W. van der Meulen
Sint Anna Ziekenhuis, Geldrop	A.E. Boon
Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg	P.L.M. de Kort
Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam	S.L.M. Bakker
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam	R.M. van den Berg - Vos
Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem	R.A. van der Kruijk
Slotervaartziekenhuis, Amsterdam	V.I.H. Kwa
Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp	R.J. Meijer
Tergooiziekenhuizen, Blaricum	J.R. de Kruijk
TweeSteden ziekenhuis, Tilburg	B.P.W. Jansen
Universitair Medisch Centrum Utrecht	H.B. van der Worp
Vlietland Ziekenhuis, Schiedam	J.C.B. Verhey
VU medisch centrum, Amsterdam	M.C. Visser
Westfriesgasthuis, Hoon	T.C. van der Ree
Ziekenhuis Sint Jansdal, Harderwijk	D.J. Hofstee

3 maanden nog weten. Of patiënten zich de gegeven behandeling nog kunnen herinneren, wordt overigens in het onderzoek gecontroleerd.

Daarnaast is het afkappunt van de primaire uitkomstmeting zo gekozen dat beïnvloeding hiervan door de (ongeblindeerde) patiënt nauwelijks moge-

lijk is. Al met al wordt er daarom vanuit gegaan dat het effect van een ontbrekende blinding van patiënten in deze studie gering zal zijn.

#### *Statistische analyse*

De primaire uitkomstmaat van de ARTIS-Trial is een

## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Patiënten met een acuut herseninfarct die zich presenteren binnen vierenhalf uur na het ontstaan van klachten dienen zo snel mogelijk behandeld te worden met intraveneus 'recombinant tissue plasminogen activator' (rt-PA). Het starten van plaatjesremmers dient volgens internationale richtlijnen tot 24 uur na de start van de trombolysie uitgesteld te worden.<sup>17</sup>
- 2.** In relatie tot bovenstaande is het opmerkelijk dat er geen overtuigende redenen zijn om patiënten die van huis uit al plaatjesremmers gebruiken, uit te sluiten van trombolysie.
- 3.** Patiënten die getrombolysed worden in deelnemende centra en van huis uit nog geen plaatjesremmers gebruiken, komen in aanmerking voor de ARTIS-Trial. Hierbij wordt geloot voor intraveneuze toediening van acetylsalicylzuur binnen anderhalf uur na starten van de rt-PA-behandeling of een standaardbehandeling met alleen rt-PA zonder directe plaatjesremming.
- 4.** Geïnteresseerde centra met expertise in trombolysiebehandeling worden van harte uitgenodigd te participeren in de ARTIS-Trial.

slechte functionele uitkomst na 3 maanden, dat wil zeggen afhankelijkheid of overlijden (mRS 3-6). Statistische analyse zal uitgevoerd worden op basis van het 'intention-to-treat'-principe.

Voor de berekening van de steekproefomvang is gekozen voor een klinisch relevant eindpunt van 10% absolute risicoreductie op een slechte uitkomst (20% relatieve risicoreductie), waarbij uitgegaan is van 50% kans op een slechte uitkomst na trombolysie.<sup>2-4</sup> Op basis van deze gegevens is berekend dat per behandelgroep 400 patiënten nodig zijn, waarbij het totaal op 800 patiënten komt.

### Veiligheidsaspecten

Het belangrijkste veiligheidsrisico in de ARTIS-Trial is het optreden van symptomatische intracranieële hematomen (SICH). 'SICH' is gedefinieerd als een klinische achteruitgang van 4 punten of meer op de NIHSS én een radiologisch bewezen intracranieële bloeding. Aangezien de combinatie van rt-PA en ASA niet prospectief is onderzocht, is het moeilijk een inschatting van de omvang van het risico te geven. Een subgroepanalyse van de European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS-I) liet zien dat behandeling met plaatjesremmers binnen 24 uur na trombolysie een lichte trend naar SICH veroorzaakte. Waarschijnlijk had dit ook te maken met de hoge dosering rt-PA (1,1 mg/kg) in deze studie. De vervolgstudie ECASS-II, waarbij een dosering

van 0,9mg/kg rt-PA gehanteerd werd, toonde geen relatie tussen SICH en de toediening van plaatjesremmers binnen 24 uur.<sup>4</sup> Verschillende cohortonderzoeken hebben geen associatie kunnen aantonen tussen het gebruik van plaatjesremmers voorafgaand aan trombolysie en het optreden van SICH.<sup>21-24</sup> In andere studies is deze relatie wel aangetoond,<sup>19,20,25</sup> maar dit vertaalde zich niet naar een ongunstige klinische uitkomst.<sup>25</sup> Integendeel, ondanks het bloedingsrisico vertoonde deze groep juist een trend naar een beter herstel.<sup>19,20</sup>

Vanwege het risico op SICH heeft een onafhankelijke veiligheidscommissie continu inzage in de onderzoeksgegevens. Naast SICH is het optreden van een systemische bloeding die direct interventie vereist, een complicatie die binnen 24 uur gemeld moet worden aan de hoofdonderzoeker, waarna directe rapportage aan de veiligheidscommissie volgt.

### Status

ARTIS is eind 2008 in het Academisch Medisch Centrum Amsterdam van start gegaan. Momenteel participeren 37 ziekenhuizen, waarvan 35 ziekenhuizen inmiddels patiënten kunnen includeren. Overige centra zijn nog in afwachting van beoordeling van de lokale uitvoerbaarheid en zullen op korte termijn gereed zijn voor inclusie. Een overzicht van alle participerende centra is te vinden in *Tabel 2*. Op dit moment zijn bijna 300 patiënten geïncludeerd.

## Conclusie

Intraveneuze trombolysie met intraveneus rt-PA is momenteel de enige bewezen behandeling voor het acute herseninfarct, maar kent beperkingen in termen van uiteindelijk bereikte rekanalisatie. Het optreden van vroege re-occlusie na initiële rekanalisatie leidt overduidelijk tot een slechtere uitkomst. De toevoeging van een plaatjesremmer aan intraveneuze trombolysie is een logische stap om een efficiëntere stolstelaafbraak te bevorderen en re-occlusie te voorkomen. Deze hypothese wordt ondersteund door het betere herstel dat in enkele studies gezien wordt bij patiënten die getrombolysieerd worden terwijl zij van huis uit al plaatjesremmers gebruiken.

ARTIS is een pragmatische Nederlandse multicenterstudie die het effect van directe toevoeging van een plaatjesremmer aan rt-PA gerandomiseerd onderzoekt.

## Referenties

1. 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.
2. 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.
3. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, 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;369:275-82.
4. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD000213.
5. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-73.
6. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002;59:862-7.
7. Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, Montaner J, Santamarina E, Arenillas JF, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1452-6.
8. Saqqur M, Molina CA, Salam A, Siddiqui M, Ribo M, Uchino K, et al. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study. *Stroke* 2007;38:69-74.
9. Fateh-Moghadam S, Htun P, Tomandi B, Sander D, Stellos K, Geisler T, et al. Hyperresponsiveness of platelets in ischemic stroke. *Thromb Haemostasis* 2007;97:974-8.
10. Htun P, Fateh-Moghadam S, Tomandi B, Handschu R, Klinger K, Stellos K, et al. Course of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia. *Stroke* 2006;37:2283-7.
11. Koudstaal PJ, Ciabattini G, Van Gijn J, Nieuwenhuis HK, De Groot PG, Sixma JJ, et al. Increased thromboxane biosynthesis in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 1993;24:219-23.
12. Van Kooten F, Ciabattini G, Patrono C, Schmitz PI, Van Gijn J, Koudstaal PJ. Evidence for episodic platelet activation in acute ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:278-81.
13. Parise P, Agnelli G. Thrombus resistance to lysis and reocclusion after thrombolysis: the role of platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2:749-58.
14. Tanne D, Macko RF, Lin Y, Tilley BC, Levine SR. Hemostatic activation and outcome after recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:1798-804.
15. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
16. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. *Lancet* 1995;346:1509-14.
17. Albers GW, Amarencu P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):630S-69S.
18. Grotta JC, Welch KM, Fagan SC, Lu M, Frankel MR, Brott T, et al. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:661-8.
19. Rodrigues AM, Mariz JA, Pinho JD, Maré R, Ferreira C, Fontes J. Antiplatelet therapy before endovenous thrombolysis in acute stroke. Ref Type: Generic. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(Suppl 6):80.
20. Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, Vroomen PC, De Keyser J, Lujckx GJ. Safety of antiplatelet therapy prior to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2008;65:607-11.
21. 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.
22. Schmulling S, Rudolf J, Strotmann-Tack T, Grond M, Schneweis S, Sobesky J, et al. Acetylsalicylic acid pretreatment, concomitant heparin therapy and the risk of early intracranial hemorrhage following systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:183-90.
23. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro WO, Hahn M, Moller-Hartmann W, Rudolf J, et al. The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:56-65.
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. Diedler J, Ahmed N, Sykora M, Uyttenboogaart M, Overgaard K, Lujckx GJ, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients with antiplatelet therapy at stroke onset. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(Suppl 6):16.