
Er trombolytisk behandling effektivt ved hjerneslag?

AKTUELT PROBLEM

BERIT MØRLAND

Senter for medisinsk metodevurdering
SINTEF Unimed
Postboks 124 Blindern
0314 Oslo

EKSPERTGRUPPE, SENTER FOR MEDISINSK METODEVURDERING:

JOHAN A. AARLI

EILIV LUND

HANS O. MYHRE

BENT INDREDAVIK

Senter for medisinsk metodevurdering ble anmodet om å foreta en undersøkelse av dokumentasjonsgrunnlaget for bruk av trombolytisk behandling ved hjerneinfarkt. Relevant litteratur ble innhentet fra Medline, the Cochrane Library (Systematic Reviews) og The International Network of Agencies for Health Technology Assessments, INAHTA (Systematic Reviews). Hovedvekten er lagt på tre randomiserte kliniske studier, én fra USA og to europeiske. En ekspertgruppe nedsatt av Senter for medisinsk metodevurdering har foretatt vurderingen. Gruppens konklusjoner er at man ennå ikke har tilstrekkelig dokumentasjon for nytten av trombolytisk behandling ved hjerneslag i forhold til den risiko behandlingen innebærer. Intrakranial blødning er en komplikasjon til behandlingen og forekommer med høyere frekvens hos dem som har fått trombolytisk behandling enn i

kontrollgruppene. Trombolytisk behandling av hjerneslag bør fortsatt bare utføres etter definert behandlingsprotokoll med løpende dokumentasjon av virkninger og bivirkninger.

Hjerneslag er den tredje viktigste dødsårsak og en av de viktigste årsaker til alvorlig funksjonshemming i Norge. Ca. 15 000 mennesker rammes årlig av hjerneslag (1). Mens subaraknoidalblødning og intracerebrale blødninger utgjør ca. 14 % av alle hjerneslag, regner man med at de resterende skyldes hjerneinfarkt (1). Behandlingstilbudet i den akutte fasen av hjerneslag har vært begrenset. Behandling ved hjerneblødning vil ikke bli drøftet nærmere her (2), idet man vil konsentrere fremstillingen om behandling av iskemisk hjerneslag/hjerneinfarkt.

Ved hjerneinfarkt har man prøvd ut forskjellige farmakologiske behandlingsprinsipper. Mer enn 35 randomiserte kontrollerte kliniske undersøkelser av forskjellige cytoprotektive behandlingsregimer er blitt rapportert i løpet av de siste ti år, men hittil har man ikke kunnet påvise sikre positive kliniske effekter (3). Når det gjelder plateaggregasjonshemmere, gir acetylsalisylsyre en viss effekt ved akutt hjerneinfarkt, men den er liten (4, 5). Nytteten av antikoagulasjonsbehandling i den akutte fasen ved bruk av heparin/lavmolekylært heparin er foreløpig ikke avklart (6, 7). Trombolytisk behandling av pasienter med akutt iskemisk hjerneinfarkt virker attraktivt ut fra et teoretisk synspunkt. For å kunne gjennomføre behandlingen må pasienten raskest mulig etter symptomdebut få injisert et trombeløsende medikament. Dette kan gjøres intraarterielt via kateter, men effekten av dette er ikke utprøvd i randomiserte kontrollerte undersøkelser (8). De medikamentene som har vært utprøvd i randomiserte kontrollerte undersøkelser, er vevsplasminogenaktivator (tPA) og streptokinase (9 – 14). Forutsetningen for å lykkes med trombolytisk behandling er at den kan startes raskt. I de forsøk som har vært utført, har man lagt opp til et maksimalt tidsintervall fra symptomdebut til behandling på tre-seks timer. En viktig forutsetning er at korrekt diagnose er stilt på forhånd. Det må blant annet avklares hvorvidt det foreligger et hjerneinfarkt eller om det er hjerneblødning. Til det kreves akutt CT-undersøkelse og ekspertise til å bedømme tidlige forandringer ved denne undersøkelsen.

Våren 1998 fikk Senter for medisinsk metodevurdering i oppdrag å vurdere status for dokumentasjonsgrunnlaget for trombolytisk behandling av hjerneinfarkt. En ekspertgruppe nedsatt av senteret fikk i oppdrag å utføre denne vurderingen og utarbeide en rapport om arbeidet (15).

Medisinsk metodevurdering

Medisinsk metodevurdering (health technology assessment, HTA) innebærer en vurdering av effekter, bivirkninger, omkostninger og andre virkninger av prosedyrer som benyttes eller er foreslått benyttet i helsevesenet for å forebygge, diagnostisere eller behandle sykdom. Det viktigste ved en slik metodevurdering er en kritisk og systematisk gjennomgang av den foreliggende

vitenskapelige dokumentasjonen. I en medisinsk metodevurdering vil i tillegg til de kliniske effekter også økonomiske, juridiske, etiske og organisatoriske forhold som påvirker beslutninger i helsevesenet, bli trukket inn. Målet med medisinsk metodeevaluering er å gi best mulig faglig grunnlag for beslutningstakere i helsevesenet. Temaene kan ofte omfatte områder hvor det er usikkerhet eller uenighet i fagmiljø eller forvaltning. Ikke-kommersielle offentlig finansierte og forankrede sentre for medisinsk metodeevaluering er knyttet sammen i et nettverk kalt The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA).

I den aktuelle undersøkelsen ble det foretatt identifisering og innhenting av litteratur fra Medline, Cochrane og INAHTA. Søk i den medisinske litteraturdatabasen Medline gav 59 litteraturhenvisninger i tidsrommet 1995 – 98, og av disse var det fem randomiserte kliniske studier. Tilsvarende søk i Cochrane viste at det var utført seks systematiske vurderinger (Systematic Reviews, SR) og fem protokoller. Imidlertid omhandlet kun to systematiske vurderinger trombolytisk behandling av hjerneslag i den akutte fasen. Søkning i INAHTA gav sju rapporter, men bare én av dem omhandlet trombolytisk behandling i den initiale fasen av hjerneslag.

I Cochranes Systematic Review fra 1996 er 12 randomiserte kliniske undersøkelser tatt med. De er også omtalt i Cochranes Systematic Review Issue 1 og 2, 1999. NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group) fra USA og den europeiske ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) er blant disse studiene. Totalt er 3 435 pasienter inkludert.

ECASS II ble avsluttet høsten 1998. Denne undersøkelsen omfattet 800 pasienter fra 108 sentre i 14 europeiske land, i tillegg til Australia og New Zealand. Protokollen var aktiv behandling med alteplase (rec-tPA) i forhold til placebo gitt intravenøst innen seks timer etter hjerneslag verifisert med CT. Svært alvorlige hjerneinfarkter ble ekskludert fra undersøkelsen, og resultatene ble vurdert etter tre måneder. En kommentarartikkel i Lancet (16) beskriver resultatene slik at det fortsatt hersker usikkerhet om nytten av trombolytisk behandling ved hjerneslag.

I de ulike studiene er flere typer medikamenter testet, for eksempel urokinase, streptokinase, lumbrokinase og vevsplasminogenaktivator. Hjerneinfarkt ble verifisert med CT eller MR før medisineringsen ble påbegynt. Medisineringsen har startet fra tre timer til 14 dager etter symptomdebut og resultatet av behandlingen – endepunktet – ble målt ved bruk av følgende parametere: død (tidlig eller sent), funksjonell status målt med spesiell metode som viser i hvilken grad pasienten er avhengig av andre (disability) og forekomst av intrakranial blødning. Det har vært enighet om at medisineringsen bør starte innen tre – seks timer fra symptomdebut.

Resultater av litteraturvurderingen

I litteraturen som omhandler de kliniske studier som ble gjort inntil 1998 understrekes det at antall pasienter er for lite og at større prospektive randomiserte undersøkelser må gjennomføres hvis man skal bli sikker på eventuelle effekter. Den siste felleseuropeiske studien ECASS II ble iverksatt på denne bakgrunn.

Enkelte studier angir at det er dødelighet i forbindelse med behandlingen, og at dette antakelig skyldes økt frekvens av intrakranial blødning. Således var det en signifikant økning av intrakranial blødning i NINDS-studien og de to ECASS-studiene. I disse studiene var det imidlertid ingen signifikant forskjell i dødelighet når man sammenlikner de behandlede pasientene med kontrollgruppene. I enkelte studier hadde trombolytisk behandling vært kombinert med andre medikamenter som nedsetter plateaggregasjonen, og dette ble angitt som årsak til økt dødelighet. Adjuvant antitrombotisk behandling ble først og fremst benyttet i studiene der man hadde brukt streptokinase. En bedre funksjonell status i henhold til Rankins skala ble funnet i den amerikanske NINDS-studien, men ikke i de europeiske undersøkelsene, selv om det også i disse studiene var en viss tendens i samme retning. Pasientens alder ser ikke ut til å ha betydning for resultatet, og det er også usikre konklusjoner med henblikk på betydningen av type medikament. Imidlertid gir høyere doser økt frekvens av tidlig død og intrakranial blødning.

Oppsummeringsvis må man derfor konkludere med at det ikke ser ut til at trombolytisk behandling påvirker dødelighet, verken i negativ eller positiv retning, men at det er en viss tendens til moderat bedring av funksjonen. Det er en signifikant økt risiko for symptomatisk intrakranial blødning ved trombolytisk behandling.

Diskusjon

Ekspertgruppens konklusjon er at trombolytisk behandling ennå ikke har vist en sikker klinisk nytteeffekt ved å redusere dødelighet og invaliditet hos pasienter med iskemisk hjerneslag. Behandlingen fører til økt forekomst av intrakranial blødning. Skal trombolytisk behandling brukes ved akutt hjerneinfarkt, for eksempel i forbindelse med prospektive randomiserte studier, må medikamentet gis kort tid etter at symptomene er satt inn. Det terapeutiske vindu, det vil si tid fra symptomdebut til behandling, er trolig meget kort, kanskje mindre enn tre timer. Videre må diagnosen bekreftes ved bruk av CT. Behandlingen medfører en viss risiko. Det er derfor nødvendig at man har høyt kvalifiserte eksperter i behandling av pasienter med akutt hjerneslag og kompetanse i nevroradiologisk diagnostikk for at behandlingen ikke skal gis på feil indikasjoner. Forutsetningen for å gi denne behandlingen er en velfungerende slagenhet. En eventuell behandling med trombolytiske

medikamenter vil føre til endrede kompetansebehov i helsetjenesten, behov for økte ressurser og organisatoriske endringer. Dette har man imidlertid ikke drøftet i rapporten.

En meget veldokumentert fordel for pasienter med akutt hjerneslag er behandling i spesialenheter, såkalte slagenheter. I metaanalyser som inkluderer mer enn 20 randomiserte undersøkelser, har det vist seg at dødeligheten kan reduseres med 18 %, død eller avhengighet av andre med 25 % og død eller behov for sykehjemsplass med 30 % (17). WHO, region Europas anbefaling om at alle slagpasienter bør behandles ved slagenhet bygger derfor på solid vitenskapelig dokumentasjon (18). Slike slagenheter er en forutsetning om man vil organisere og gjennomføre behandling med trombolytiske medikamenter. Ekspertgruppen konkluderer med at det å organisere behandling ved akutt hjerneslag ved opprettelse av slagenheter gir god uttelling i form av bedre resultater. Bruk av trombolytisk behandling forutsetter god logistikk og høy kompetanse i vurdering av akutt hjerneslag. Ekspertgruppen konkluderer videre med at behandlingen ikke bør brukes rutinemessig i Norge, men bare i slagenheter med kompetanse i denne behandlingen. Den bør gjennomføres etter definert forskningsprotokoll og med løpende dokumentasjon av virkning og bivirkninger, slik at man får ytterligere kunnskaper om behandlingsformen.

LITTERATUR

1. Ellekjær H, Holmen J, Indredavik B, Terent A. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway 1994 – 1996. *Stroke* 1997; 28: 2180 – 4.
2. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M et al. The treatment of spontaneous intracerebral haemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg* 1989; 70: 755 – 8.
3. Dorman P, Counsell C, Sandercock P. Systematic review of clinical trials of neuroprotective therapy for acute stroke. *CNS Drugs* 1996; 5: 457 – 74.
4. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19.435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1559 – 81.
5. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20.000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641 – 9.
6. Kay R, Wong KS, Yu L. Low molecular weight heparin (Fraxiparine) in the treatment of acute ischaemic stroke, a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1995; 333: 1588 – 93.
7. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 1998; 29: 1265 – 72.

8. Del Zappo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M and the PROACT Investigators. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant prourokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998; 29: 4 – 11.
9. Multisentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995; 346: 1509 – 14.
10. The Multicenter Acute Stroke Trial – Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 335: 145 – 50.
11. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeill JJ et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA* 1996; 276: 961 – 6.
12. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study 1 Group. Tissue plasminogen activator for acute stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581 – 7.
13. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R et al. Intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke; the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017 – 25.
14. 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 ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245 – 51.
15. Behandling av hjerneslag med trombolyse. Rapport nr. 2/1999. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 1999.
16. Bath P. Alteplase not yet proven for acute ischaemic stroke. *Lancet* 1998; 352: 1238 – 9.
17. Stroke Unit Trialist's Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997; 314: 1151 – 9.
18. WHO, Region Office for Europe. Pan European Consensus Meeting on Stroke Management, Helsingborg. Oslo: Landsforeningen for slagrammende 1995, 39.

Publisert: 30. mars 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. mars 2026.