
Sammendrag

Innledning

Omtrent 80 prosent av alle hjerneslag er iskemiske, et resultat av blokkering av oksygentilførselen til hjernen. Dersom det ikke blir påvist intrakraniell blødning og det ikke foreligger kontraindikasjoner, kan intravenøs trombolyse iverksettes for å løse opp blodproppen. Trombolyse er en medisinsk betegnelse for nedbrytning av blodpropper ved hjelp av medisiner. Det er anbefalt å gi trombolyse så fort som mulig og helst innen 3 timer etter symptomdebut, men det er mer usikkerhet rundt effekten av trombolyse opp til 4,5 timer etter slaget. Helsedirektoratet jobber med å revidere Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag, og ønsker å finne ut om det er publisert ny forskning på effekten av trombolyse gitt i dette tidsintervallet. Wardlaw og medarbeidere publiserte en systematisk Cochrane-oversikt om temaet i 2014, og vi søkte etter forskning publisert etter dette.

Metode

Vi hadde følgende inklusjonskriterier:

Populasjon: personer i en akutfase etter iskemisk hjerneslag i alle aldre.

Intervensjon: intravenøs trombolytisk behandling 3 til 4,5 timer etter symptomer på blodpropp. Behandling gitt i intervallene 0-3 timer og 3-6 timer er også inkludert.

Sammenlikning: placebo 3-4,5 timer etter symptomdebut, placebo 0-3 timer etter debut, placebo mer enn 4,5 timer etter debut, gjeldende behandling.

Utfallsmål: «i live og selvhjelpen i daglige funksjoner» = modified Rankin Scale skåre (mRS) 0-2 versus 3-6 med oppfølging 3 til 6 måneder, «i live og uten nedsatt funksjon» (mRS 0-1 versus 2-6) med oppfølging 3 til 6 måneder, dødelighet primært med oppfølging 3-6 måneder, sekundært 0-7 dager, symptomatisk hjerneblødning (0-7 dager).

Studiedesign: Systematiske oversikter av høy kvalitet. Dersom vi ikke fant noen slike, skulle vi inkludere randomiserte kontrollerte studier.

Språk: i prinsippet var alle relevante studier aktuelle uansett språk. Vi har derfor ikke begrenset søket med hensyn på språk. Dersom det hadde blitt identifisert publikasjoner på andre språk enn skandinavisk og engelsk, ville vi på bakgrunn av det engelske sammendraget vurdert å oversette disse.

Publikasjonsdato: senere enn november 2013.

I oktober 2015 søkte vi etter systematiske oversikter i *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *Health Technology Assessment Database (HTA)*, *Epistemonikos*, *MEDLINE*, *Embase* og *PubMed*. Da vi ikke fant noen systematiske oversikter av høy kvalitet som oppfylte inklusjonskriteriene og som var nyere enn Cochrane-oversikten til Wardlaw, søkte vi i desember 2015 etter randomiserte kontrollerte studier publisert f.o.m. 2013.

To personer gikk gjennom titler og sammendrag fra trefflisten i litteratursøkene. Vi planla å hente ut i fulltekst de systematiske oversikter og artikler som ble vurdert som relevante og vurdere disse nærmere i henhold til inklusjonskriteriene. For systematiske oversikter skulle to personer uavhengig av hverandre vurdere kvaliteten på oversiktene med Kunnskapscenteret sin sjekkliste. Bare oversikter av høy kvalitet ble vurdert for inklusjon.

Fordi vi ikke fant relevante systematiske oversikter eller randomiserte kontrollerte studier har vi formidlet resultatene til Wardlaw og medarbeidere og gradert kvaliteten på dokumentasjonen. Vi har også supplert med data fra en metaanalyse med individuelle pasientdata av Emberson og medarbeidere (1). Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hvert av utfallsmålene har vi vurdert ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (2). Vi beskriver kvaliteten som høy, middels, lav eller svært lav.

Resultat

Resultatene beskrevet her er for sammenlikningen trombolyse versus placebo med en oppfølgingstid på tre til seks måneder. For utfallet «i live og selvhjulpen i daglige funksjoner» (Good stroke outcome) = modified Rankin Scale skåre (mRS) 0-2 versus 3-6 er det trolig effektivt med trombolyse gitt 0 til 3 timer etter symptomdebut (Odds ratio [OR]: 1,54, 95% KI: 1,26 til 1,88, middels kvalitet på dokumentasjonen). Dersom trombolyse blir gitt i intervallet 3 til 4,5 timer etter debut er det usikker effekt (OR: 0,93, 95% KI: 0,78 til 1,12, (svært lav kvalitet på dokumentasjonen). For tidsintervallet 3-6 timer er det trolig liten forskjell (OR: 1,15, 95% KI: 0,96 til 1,38, middels kvalitet på dokumentasjonen).

For utfallet «i live og uten nedsatt funksjon» (Good stroke outcome mRS 0-1 versus 2-6) er trombolyse trolig effektivt gitt innen 3 timer (OR: 1,75, 95% KI: 1,35 til 2,27, middels kvalitet på dokumentasjonen) og også trolig effektivt gitt i intervallet 3-4,5 timer (OR: 1,26, 95% KI: 1,05 til 1,51, middels kvalitet på dokumentasjonen). Det er trolig liten eller ingen effekt av trombolyse gitt ut over 4,5 timer (OR: 1,15, 95% KI: 0,95 til 1,39, middels kvalitet på dokumentasjonen).

Når det gjelder risiko for død er det muligens liten forskjell mellom trombolyse gitt innen 3 timer etter symptomdebut og placebogruppen (OR: 0,91, 95% KI: 0,73 til 1,13, lav kvalitet på dokumentasjonen). For trombolyse gitt mellom 3 og 4,5 timer etter debut er det muligens liten forskjell (OR: 0,90, 95% KI: 0,54 til 1,49, lav kvalitet på dokumentasjonen). For intervallet 3-6 timer er det trolig økt risiko for død sammenliknet med placebogruppen (OR: 1,16, 95% KI: 1,00 til 1,35, middels kvalitet på dokumentasjonen).

For symptomatisk intrakraniell blødning er det muligens økt risiko når trombolyse gitt innen 3 timer etter debut (OR: 5,71, 95% KI: 3,16 til 10,32, lav kvalitet på dokumentasjonen). For trombolyse gitt mellom 3 og 4,5 timer etter debut er estimatet usikkert for symptomatisk intrakraniell blødning (OR: 9,85, 95% KI: 1,26 til 77,32, svært lav kvalitet på dokumentasjonen). For tidsintervallet 3-6 timer er det en trolig en økt risiko for intrakraniell blødning (OR: 4,38, 95% KI: 3,12 til 6,14, middels kvalitet på dokumentasjonen.)

Diskusjon

Det gir trolig positive helseeffekter å gi trombolyse innen tre timer.

I tidsintervallet 3 til 4,5 timer er estimatet usikkert for utfallet «i live og selvhjulpen i daglige funksjoner», sannsynligvis fordi det er lite data på dette. Det er flere studier på det overlappende tidsintervallet 3-6 timer. Siden det her er funnet liten effekt (med middels kvalitet på dokumentasjonen), sannsynliggjør dette at det også er liten effekt mellom 3 og 4,5 timer.

For utfallet «i live og uten nedsatt funksjon» er det trolig en positiv effekt i tidsintervallet 3 til 4,5 timer.

For utfallet «risiko for død» er det muligens ingen effekt av trombolyse i tidsintervallet 3 til 4,5 timer, men det er lav kvalitet på dokumentasjonen. I det overlappende tidsintervallet 3 til 6 timer er det trolig økt risiko for død, og kvaliteten på dokumentasjonen er middels. Her trengs det også mer forskning.

Risikoen for symptomatisk intrakraniell blødning er usikker i tidsintervallet 3 til 4,5 timer på grunn av at det bare er én studie. For det overlappende tidsintervallet 3 til 6 timer gir det trolig økt risiko for

intrakraniell blødning, noe som sannsynliggjør at det også er økt risiko for symptomatisk intrakraniell blødning i førstnevnte tidsrom.

Konklusjon

Vi fant for tidsintervallet 3 til 4,5 timer at resultatene trolig blir positive hvis man bruker utfallet «i live og uten nedsatt funksjon». Antallet som dør ser ikke ut til å være forskjellig i trombolysegruppen og placebogruppen, mens det er en økt risiko for intrakraniell blødning i trombolysegruppen.

Tabell 2. «Summary of Findings» tabell over resultatene fra Cochraneoversikten til Wardlaw og hvilken tillit vi har til estimatene

Trombolyse sammenliknet med placebo for akutt iskemisk hjerneslag						
Pasienter eller populasjon: akutt iskemisk hjerneslag Setting: akuttavdelinger Tiltak: trombolyse Sammenlikning: placebo						
Utfall Antall pasienter (studier)	Relativ effekt (95% KI)	Forventede absolutte effekter (95% KI)			Kvalitet	Kommentar
		Uten trombolyse	Med trombolyse	Forskjell		
I live og selvhjulpen: randomisering innen 3 timer Antall pasienter: 1779 (6 RCTer)	OR 1,54 (1,26 til 1,88)	407 per 1000	514 per 1000	107 flere per 1000 (57 flere til 156 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for upresist estimat
I live og selvhjulpen: randomisering mellom 3 og 4,5 timer Antall pasienter: 1998 (2 RCTer)	OR 0,93 (0,78 til 1,12)	462 per 1000	444 per 1000	18 færre per 1000 (61 færre til 28 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV	Trukket ned for systematiske skjvheter, inkonsistens og upresist estimat
I live og selvhjulpen: randomisering mellom 3-6 timer Antall pasienter: 4950 (7 RCTer)	OR 1,15 (0,96 til 1,38)	490 per 1000	525 per 1000	35 flere per 1000 (10 færre til 80 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for upresist estimat
I live og uten nedsatt funksjon (alive and independent, mRS 0-1) 0-3 timer Antall pasienter: 1549 (9 RCTer)	OR 1,75 (1,35 til 2,27)	231 per 1000	345 per 1000	114 flere per 1000 (58 flere til 174 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for upresist estimat
I live og uten nedsatt funksjon 3-4,5 timer Antall pasienter: 2812 (9 RCTer)	OR 1,26 (1,05 til 1,51)	301 per 1000	351 per 1000	51 flere per 1000 (10 flere til 93 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for upresist estimat

I live og uten nedsatt funksjon mer enn 4,5 timer Antall pasienter: 2395 (9 RCTer)	OR 1,15 (0,95 til 1,39)	306 per 1000	337 per 1000	30 flere per 1000 (11 færre til 76 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for upresist estimat
Død etter seneste tid til behandling 3 timer Antall pasienter: 1806 (7 RCTer)	OR 0,91 (0,73 til 1,13)	260 per 1000	242 per 1000	18 færre per 1000 (56 færre til 24 flere)	⊕⊕○○ LAV	Trukket ned for inkonsistens og upresist estimat
Død etter seneste tid til behandling 4,5 timer Antall pasienter: 821 (1 RCT)	OR 0,90 (0,54 til 1,49)	84 per 1000	77 per 1000	8 færre per 1000 (37 færre til 36 flere)	⊕⊕○○ LAV	Trukket ned for upresist estimat og for bare én studie
Død etter seneste tid til behandling 3 til 6 timer Antall pasienter: 4966 (7 RCTer)	OR 1,16 (1,00 til 1,35)	160 per 1000	181 per 1000	21 flere per 1000 (0 færre til 45 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for inkonsistens
Symptomatisk intrakraniell blødning etter seneste tid til behandling 3 timer Antall pasienter: 1806 (7 RCTer)	OR 5,71 (3,16 til 10,32)	13 per 1000	56 per 1000	59 flere per 1000 (28 flere til 109 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV	Trukket ned 2 for upresist estimat
Symptomatisk intrakraniell blødning etter seneste tid til behandling 4,5 timer Antall pasienter: 821 (1 RCT)	OR 9,85 (1,26 til 77,32)	2 per 1000	12 per 1000	21 flere per 1000 (1 flere til 159 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV	Trukket ned 2 for upresist estimat og 1 for bare én studie
Symptomatisk intrakraniell blødning etter seneste tid til behandling 3-6 timer Antall pasienter: 4013 (5 RCTer)	OR 4,38 (3,12 til 6,14)	22 per 1000	75 per 1000	53 flere per 1000 (37 flere til 75 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for upresist estimat

***Risiko i tiltaksgruppen** (med 95 % konfidensintervall) er basert på forventet risiko i sammenlikningsgruppen og den **relative effekten** av tiltaket (med 95% KI).

KI: konfidensintervall; **OR:** Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

Høy kvalitet: Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Middels kvalitet: Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynlig nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten

Lav kvalitet: Vi har begrenset tillit til effektestimatet: effektestimatet kan være vesentlig ulikt den sanne effekten

Svært lav kvalitet: Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Oppsummering av effektene:

- For utfallet «i live og selvhjulpen i daglige funksjoner» er estimatet usikkert for 3-4,5 timer.
- Det er trolig økt sannsynlighet for å være i live og selvhjulpen i daglige funksjoner etter trombolyse gitt innen 3 timer sammenliknet med placebo. Dersom trombolyse blir gitt mellom 3 og 6 timer etter hjerneslag er det liten eller ingen effekt på utfallet «i live og selvhjulpen» .
- Det er trolig flere som er i live og uten nedsatt funksjon dersom trombolyse blir gitt i tidsintervallet 3 til 4,5 timer
- Dersom trombolyse blir gitt innen 3 timer er det også trolig en positiv effekt med hensyn til å være i live og uten nedsatt funksjon, men dersom det blir gitt etter 4,5 timer er det trolig liten eller ingen effekt på dette utfallet.
- For trombolyse gitt mellom 3 og 4,5 timer er det muligens liten effekt på dødelighet (37 færre til 36 flere).
- Det er muligens ingen forskjell i risiko for død når trombolyse blir gitt innen 3 timer. Blir trombolyse gitt mellom 3 og 6 timer etter hjerneslag, er det trolig en svak *økning i* dødelighet sammenliknet med placebogruppen.
- For utfallet symptomatisk intrakraniell blødning er estimatet usikkert for 3-4,5 timer.
- For trombolyse gitt innen tre timer er det muligens en økt risiko for symptomatisk intrakraniell blødning. For tidsintervallet 3-6 timer er det også trolig en økt risiko.

