

**Hans-Göran Hårdemark**, med dr, överläkare, neurologiska kliniken, Neurocentrum (*h-g.hardemark@ks.se*)

**Örjan Nordmark**, avdelningsläkare, strokesektionen, medicindivisionen

**Andreas Terént**, docent, överläkare, strokesektionen, medicindivisionen; samtliga vid Akademiska sjukhuset, Uppsala

## Snabb trombolytisk behandling indicerad vid hotande hjärninfarkt

### Studie av 60 patienter behandlade vid Akademiska sjukhuset i Uppsala

■ Efter publiceringen av NINDS-studien 1995 [1] blev behandling med intravenös »tissue plasminogen activator« (tPA) 1996 godkänd i USA för användning inom tre timmar vid hotande ischemiskt slaganfall. En metaanalys begränsad till de patienter som behandlats inom tre timmar i alla publicerade randomiserade och kontrollerade studier visar att den absoluta vinsten med tPA jämfört med placebo är 13 procent med avseende på lättare funktionshinder och 10 procent avseende funktionellt oberoende [2]. Användning av tPA inom tre timmar vid hotande hjärninfarkt är i skrivande stund ännu inte en godkänd behandlingsindikation i Europa, men det råder konsensus bland många europeiska strokeexperter att terapin har positiv effekt och att behandling inom tre timmar rekommenderas [3].

Resultat av tPA-användning i klinisk praxis, s k fas 4-studier, har publicerats från USA [4-11], Kanada [12, 13] och Tyskland [14-16]. Målet har varit behandlingsstart inom tre timmar, och resultaten har i allmänhet jämförts med NINDS-studiens. I de flesta fall har man visat jämförbara resultat beträffande komplikationer och dödlighet. I de fall man haft en ökad andel blödningar har det spekulerats i att man behandlat en del patienter som tidigare haft slaganfall eller svår skallskada [11], att man inte följt riktlinjer för trombolys [9], att man alltför tidigt använt heparin, att en del patienter haft alltför högt blodtryck när behandlingen påbörjades [6] eller att behandlingen i en del fall påbörjades efter de tre inledande timmarna. Emellertid har ingen av tidigare publicerade randomiserade studier av tPA-behandling, med ett undantag, visat någon skillnad vare sig i blödningsfrekvens eller i mortalitet vid behandlingsstart före respektive efter tre timmar. Undantaget är ATLANTIS A-studien [17], i vilken man fann en ökad andel symtomatiska hjärnblödningar bland dem som behandlades efter mellan fem och sex timmar.

Det vetenskapliga stödet för en positiv effekt av användning av tPA efter tre timmar är mindre starkt än för användning före tre timmar. I ECASS-studien [18] gavs tPA inom sex timmar efter insjuknandet. Denna studie var negativ beträffande primära effektvariabler. En post hoc-analys, med liknande effektmått som i NINDS-studien, visade dock positivt resultat av tPA jämfört med placebo, och man fann en sig-

#### SAMMANFATTAT

Av 60 patienter med en medelålder på 68 år som inom sex timmar behandlades med intravenös »tissue plasminogen activator« (tPA) vid hotande hjärninfarkt drabbades två av större parenkymatös blödning.

Efter tre månader var 47 procent funktionellt oberoende, 35 procent var beroende, 18 procent hade avlidit.

Patientmaterialets relativt begränsade storlek medför att data måste tolkas med stor försiktighet, men resultaten beträffande effektvariabler, blödningskomplikationer och dödlighet förefaller vara jämförbara med dem från stora randomiserade kontrollerade prövningar och publicerade fas 4-studier.

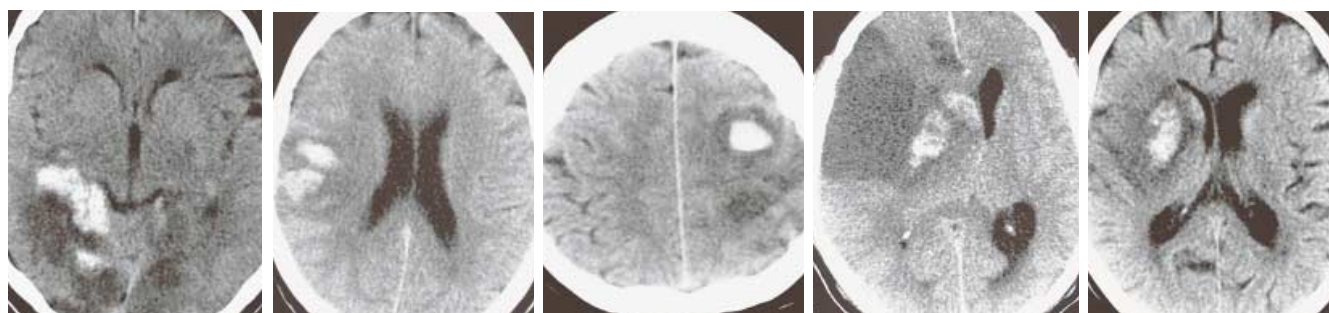
Risken med tPA-behandling efter tre till sex timmar synes inte vara påtagligt ökad jämfört med behandling inom tre timmar.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

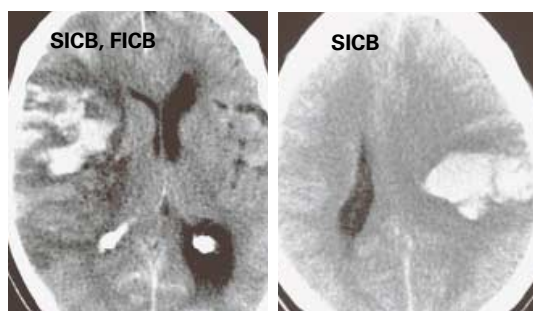
nifikant effekt på lättare funktionshinder [19]. I ECASS 2-studien, som publicerades 1998 [20], påvisades en signifikant effekt av tPA på funktionellt oberoende. Trots negativa resultat i ATLANTIS-studierna [17, 21] visar en metaanalys att användning av tPA efter tre till sex timmar har en signifikant effekt på lättare funktionshinder och en tendens till positiv effekt på funktionellt oberoende [2].

Erfarenheter av rutinmässig användning av tPA efter upp till sex timmar har inte publicerats. På Akademiska sjukhuset har vi sedan 1993 använt tPA i detta tidsfönster vid hotande hjärninfarkt. Målsättningen med denna rapport är att redovisa våra erfarenheter och resultat beträffande de första 60 pa-

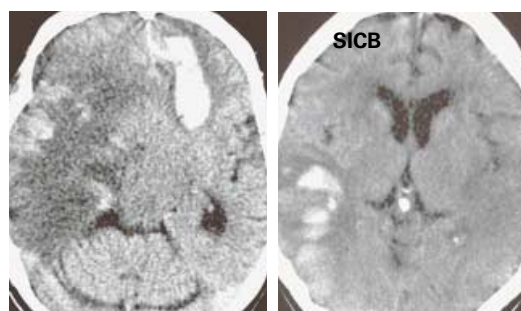
## Parenkymatös blödning typ 1



## Parenkymatös blödning typ 2



## Blödning utanför infarkten



**Figur 1.** Parenkymatös blödning typ 1 och 2 respektive blödning utanför infarkten (enligt ECASS-kriterierna) i Uppsalamaterialet. SICB och FICB indikerar patienter med symtomatisk respektive fatal intracerebral blödning enligt NINDS-klassifikationen. Den datortomografibild där blödningarna har sin största utbredning i varje enskilt fall har återgivits.

tienterna och i första hand jämföra resultaten med dem i NINDS-studien och publicerade fas 4-studier.

## II Material och metod

Under 34 månader, november 1993–augusti 1996 (period A), och 46 månader, augusti 1997–april 2001 (period B), behandlades 60 patienter med symtom på akut hjärninfarkt med intravenös tPA vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. De 13 patienter som randomiserades till tPA eller placebo i ECASS 2-studien mellan september 1996 och juli 1997 är inte inkluderade i den aktuella analysen.

## Utredningsgång

Akademiska sjukhuset har ett primärt upptagningsområde för slaganfall omfattande ca 270 000 invånare; antalet strokefall är drygt 600 per år. Sedan 1995 har vi använt ett särskilt protokoll, »Rädda Hjärnan-112«, för att försöka öka antalet patienter som behandlas med tPA. SOS-centralen har uppmanats att ge slaganfallspatienter högre prioritet för ambulanstransport: 1–2 i stället för 3. Ambulanspersonal har fått utbildning om symtom vid stroke och har uppmanats kontakta sjukhuset per telefon när de träffat en patient med symtom på slaganfall som varat mindre än fyra timmar.

Läkaren på akutmottagningen, i allmänhet en invärtesmedicinare, har gjort en snabb undersökning för att bekräfta strokekemiastanken och utesluta t ex epileptiskt anfall eller hypoglykemi. I förväg delvis ifyllda remisser till datortomografi har använts och rutinblodprov har tagits på akutmottagningen. Tolkning av datortomografi har gjorts av radiolog eller neuroradiolog, som också försökt att kvantifiera tidiga ischemiska förändringar som större eller mindre än en tredjedel av arteria cerebri medias utredningsområde. Efter datortomografi har patienten undersökts av neurolog eller strokespecialist och har bedömts vara kandidat för tPA-behandling om symtom och tomografifynd överensstämde med behandlings-

kriterierna i ECASS- (period A) eller ECASS 2-studien (period B). Behandling har givits efter samråd med patient och/eller anhöriga.

## Målsättning

Vår målsättning var att påbörja tPA-behandlingen så snart som möjligt efter insjuknandet, men upp till sex timmars fördröjning accepterades. Under period A gavs 1,1 mg tPA/kg, under period B 0,9 mg/kg. Patienterna behandlades på en neurointensivvårdsavdelning (NIVA) med personal väl förtrogen med övervakning av vitalfunktioner och neurologiskt status. Scandinavian Stroke Scale [22] (SSS) registrerades före behandling och när patienten lämnade avdelningen, vanligen efter 12–24 timmars observation. Patienterna fördes från NIVA till strokeenheten, där SSS också användes för övervakning av neurologiskt status. Normalt neurologiskt status enligt SSS ger 58 poäng.

En kontrollundersökning med datortomografi gjordes 24–48 timmar efter ankomsten. Hemorragiska förändringar såsom hemorragisk infarkt, parenkymatös blödning (PB) eller blödning utanför infarkten, »remote hemorrhage«, klassificerades enligt ECASS-studiens kriterier. Fallen med parenkymatös blödning delades upp efter blodmängd i typ 1, med blod i mindre än en tredjedel, och typ 2 med blod i mer än en tredjedel av infarktområdet. Infarktvolymer i ml uppskattades med hjälp av algoritmen ABC/2, där bokstäverna representerar diameter i centimeter av infarkten i tre mot varandra vinkelräta plan [23]. På grund av mätproblem mättes inte infarktvolymer hos patienter med parenkymatös blödning i det infarcerade området. Symtomatisk respektive dödlig intracerebral blödning definierades enligt NINDS-studiens kriterier [24].

## Insamling och analys av data

Data insamlades prospektivt beträffande riskfaktorer, tidpunkt för symtomdebut, ankomst till sjukhus, datortomogra-

**Tabell I.** Patientkaraktistika.

	Antal	Procent
Hypertoni	22	37
Ischemisk hjärtsjukdom eller kardiomyopati	17	28
Förmaksflimmer	14	23
Tidigare TIA eller mindre hjärninfarkt	6	10
Diabetes mellitus	4	7
Hyperlipidemi	4	7
<i>Behandling vid insjuknandet</i>		
Acetylsalicylsyra	20	33
Antikoagulantia	1	2
<i>Modifierad Rankinskala före insjuknandet</i>		
0	33	56
1	17	28
2	8	13
4	2	3

fi och behandlingsstart. Hypertoni diagnostiserades om patienten medicinerade med antihypertensiv behandling eller hade känd hypertoni utan behandling. Diabetes mellitus diagnostiserades om patienten medicinerade med antidiabetisk behandling, hyperlipidemi diagnostiserades om patienten medicinerade med blodfettssänkande läkemedel. Patienter med angina pectoris eller hjärtinfarkt bedömdes ha ischemisk hjärtsjukdom. Förmaksflimmer diagnostiserades om patienten hade känt paroxysmalt eller kroniskt förmaksflimmer eller EKG-verifierat förmaksflimmer under de första dagarna efter insjuknandet.

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [25] före behandling och efter 24 timmar skattades retrospektivt med hjälp av journaluppgifter [26]. Normalt neurologiskt status enligt NIHSS ger 0 poäng. Modifierad Rankinskala (mRS) [27] före insjuknandet och vid tre månader skattades med hjälp av journaluppgifter och/eller telefonintervju. I Rankinskalan ges 0 poäng om patienten är symptomfri. Om symptom föreligger men inte hindrar funktion eller aktivitet ges 1 poäng. Om symptomen medför funktionsinskränkning men inte aktivitetsbegränsning ges 2 poäng; 3 poäng ges om hjälp med aktiviteter krävs, 4 poäng om patienten har svårigheter att gå utan hjälp, 5 poäng om patienten är sängliggande. Avlidna patienter ges 6 poäng. Med lättare funktionshinder avses i denna artikel mRS 0–1, med funktionellt oberoende avses mRS 0–2.

Data analyserades med kommersiell programvara (JMP 4.0, SAS Institute Inc, USA). De använda statistiska metoderna var t-test, Wilcoxon's test, chi-2, oddskvot och multipel logistisk regressionsanalys. Skillnader ansågs signifikanta vid ett P-värde <0,05.

## II Resultat

60 patienter, varav 45 var män, med medelålder 68 år (35–88) behandlades med intravenös tPA. Patientkaraktistika redovisas i Tabell I. Medelvärde enligt NIHSS före behandling var 14 (3–25). Tid från insjuknande till ankomst till sjukhus var i medeltal 74 minuter (10–170), tid från ankomst till behandlingsstart, s k »door to needle time«, var 118 minuter (50–317). Sju patienter insjuknade i samband med besök eller vård på sjukhuset av annan orsak. Tid från symptomdebut till tPA-behandling var i medeltal 187 minuter (75–365); två

grupper om vardera 30 patienter behandlades inom tre timmar respektive tre till sex timmar efter insjuknandet; 20 patienter behandlades med totalt 1,1 mg/kg, 40 patienter med 0,9 mg tPA/kg.

Totalt 41 patienter, 68 procent, fick antingen en högre tPA-dos än i NINDS-studien eller behandling efter tre timmar eller medicinerade med antikoagulantia vid insjuknandet, således avvikelser gentemot NINDS-protokollet. Efter 1995 har i medeltal tio till tolv patienter per år behandlats med tPA, vilket motsvarar ca 2 procent av dem som årligen insjuknar med slaganfall i upptagningsområdet.

Medelvärde enligt NIHSS före respektive 24 timmar efter behandling förbättrades signifikant från 14 till 11 ( $P < 0,01$ ), SSS från 28 till 34 ( $P < 0,001$ ). NIHSS före behandling var signifikant relaterat till funktionellt utfall efter tre månader ( $P < 0,001$ ). Alla patienter som avlidit efter tre månader hade NIHSS >14 före behandling. Fyra av 28 patienter (14 procent) med NIHSS >14 och 24 av 32 patienter (75 procent) med NIHSS <15 var funktionellt oberoende efter tre månader. Några patienter förbättrades dramatiskt, bl a var två patienter med NIHSS >21 före behandling funktionellt oberoende efter tre månader.

Tid från ankomst till datortomografi var i medeltal 50 minuter (12–235). I ett fall uppkom strokesymtom i samband med hjärtkateterisering, och första datortomografi gjordes fyra timmar efter tPA-behandling. Bland övriga var tid från datortomografi till tPA-behandling i medeltal 67 minuter (24–170). I två fall (3 procent), behandlade i början av 1996, fanns vid eftergranskning av datortomografen tidiga infarkt-tecken omfattande mer än en tredjedel av arteria cerebri media (MCA) utbredningsområde, vilket borde ha kontraindicerat tPA-behandling.

Tid från symptomdebut till uppföljning med datortomografi var i medeltal 46 timmar (4–197). En patient dog av andningsinsufficiens innan uppföljnings-DT blev utförd. Uppföljnings-DT visade inga infarkt-tecken relaterade till aktuella symptom i åtta fall (13 procent), icke-hemorragisk hjärnin-farkt i 37 (60 procent), hemorragisk infarkt i åtta (13 procent), parenkymatös blödning typ 1 i fem (8 procent), parenkymatös blödning typ 2 i två (3 procent) och blödning utanför infarkten i två fall (3 procent).

Infarktvolymen var i medeltal 68 ml (0–487). Patienter

**Tabell II.** Patientkaraktäristika, handläggning och resultat från publicerade fas 4-studier av tPA-behandling vid hotande hjärninfarkt i jämförelse med aktuell studie och NINDS-studien.

Institution	Antal patienter/ månad/ sjukhus	Ålder, medel	Män, %	NIHSS före be- handling, medel	Mortalitet vid ut- skrivning, %	mRS vid 1–5 månader, %						Symto- matisk ICB, %	Fatal ICB, %	Start av behandling efter tre timmar, %
						0–1	1–3	4–5	0–2	3–5	6			
Houston [4]	0,8	66	53,3	14		30,0	33,3	13,3			23,3	6,7	3,3	10,0
Köln A [14]	5,6	63	60,0	12		40,0	24,0	24,0				5,0	1,0	
Oregon [5]	0,3	75	66,7	17		36,4					18,2	9,1	6,1	
US multi- center [6]	0,6	65	60,8		9,5							5,8	2,1	8,0
Winthrop [7]	0,8	76		14	21,4							7,1	7,1	
STARS [8]	0,3	69	55,0	13		34,6	20,9	31,2	43,2	43,5	13,4	3,3	1,8	13,4
Calgary [13]	2,3	69	54,4	15					57,4	26,5	16,2	8,8	8,8	1,5
Vancouver [12]	1,0	67	56,5	14	21,7							2,2	2,2	10,9
Cleveland [9]	0,2	69	48,6		15,7							15,7	8,6	15,0
Peoria [10]	0,1	71	59,6	15	8,8							5,3	1,8	8,8
Köln [15]	5,2	63	66,7	11							10,7	4,0	1,3	1,3
Indianapolis [11]	0,3	65	56,0	11	10,0							10,0	8,0	0,0
Berlin [16]	3,1	68	56,0	13		40,0	32,0	13,0			15,0	2,7	2,7	17,3
Fas 4-studier <sup>1</sup> , medel	1,3	1,3	57,6	14	12,2	36,0	23,5	26,7	45,3	40,9	13,8	5,5	3,2	9,5
Aktuell studie, medel	0,8	68	75,0	14	15,0	20,0	40,0	21,7	46,7	35,0	18,3	5,0	1,7	50,0
NINDS [1], medel	0,8	68	58,0	14		42,6	20,2	19,6	50,3	32,4	17,3	6,4	2,9	

<sup>1</sup> Data från Köln har bara använts vid ett tillfälle vid medelvärdesberäkning.

**Tabell III.** Patientkaraktäristika, handläggning och resultat i ECASS-studierna och aktuell studie.

Studie	Antal patienter	Ålder, medel	NIHSS före behandling, medel	Behandlingsstart efter tre timmar, procent	mRS efter tre månader, procent			
					0–2	3–5	6	PB
Aktuell studie	60	68	14	50	46,7	35,0	18,3	11,7
ECASS tPA-grupp [18]	313	65	12	84	45,4	32,3	22,3	20,2
ECASS 2 tPA-grupp [20]	409	63	12	80	54,3	35,4	10,3	11,8

med hemorragisk infarkt hade signifikant större infarkter, i medeltal 224 ml, än patienter med infarkter utan hemorragiska förändringar hos vilka volymen i medeltal var 47 ml ( $P < 0,001$ ). Den exakta infarktvolymer mättes inte hos patienter med parenkymatös blödning, men i tre av sju fall (43 procent) var den parenkymatösa blödningen belägen i en infarkt som föreföll vara större än 100 ml. Symtomatisk intracerebral blödning förekom i tre fall. En 71-årig man hade en parenkymatös blödning typ 2 i en stor högersidig MCA-infarkt och dog efter fyra dagar. Denna blödning klassificerades som letal. En 49-årig kvinna hade en parenkymatös blödning typ 2 i en vänstersidig MCA-infarkt. Hennes medvetande sjönk omkring tolv timmar efter insjuknandet, då blödningen konstaterades, varefter hon opererades och förbättrades. En 88-årig kvinna hade en vänstersidig infarkt relaterad till de aktuella symtomen men också en blödning i en äldre högersidig infarkt, vilket var relaterat till viss klinisk försämring.

De parenkymatösa blödningarna i eller utanför infarkten framgår av Figur 1. En patient med en stor icke-hemorragisk hemisfärinfarkt dog plötsligt, 24 timmar efter tPA-behand-

ling, av en perikardblödning beroende på ett proximalt dissekerande aortaaneurysm som upptäcktes först vid obduktion.

### Uppföljning

Vid uppföljning efter tre månader var mRS-värdet 0 i 8 procent av fallen, 1 i 12 procent, 2 i 27 procent, 3 i 13 procent, 4 i 17 procent och 5 i 5 procent av fallen. Andelen patienter med lättare funktionshinder var 20 procent (95 procents konfidensintervall [KI]: 10–30 procent), patienter som var funktionellt oberoende 47 procent (95 procents KI: 34–59 procent), andelen avlidna 18 procent (95 procents KI: 9–28 procent). Faktorer relaterade till död vid tre månader vid univariat analys var ålder ( $P = 0,05$ ), förmaksflimmer ( $P < 0,05$ ), NIHSS och SSS före behandling ( $P < 0,001$  respektive  $P < 0,01$ ), NIHSS och SSS vid 24 timmar ( $P < 0,0001$  respektive  $P < 0,001$ ), förekomst av hemorragisk infarkt ( $P < 0,05$ ) och infarktvolymer ( $P < 0,0001$ ).

I en multivariat nominell logistisk regressionsmodell var endast infarktvolymer ( $P < 0,01$ ) och NIHSS ( $P = 0,05$ ) före behandling signifikant relaterade till dödligheten vid tre måna-

der och förklarade 61 procent av variabiliteten av dödligheten.

Patienter med parenkymatös blödning var inte inkluderade i denna analys eftersom infarktvolum inte mättes i denna grupp (se ovan). När infarktvolum exkluderades från analysen var NIHSS före behandling ( $P < 0,05$ ), utveckling av hemorragisk infarkt ( $P < 0,05$ ), och parenkymatös blödning ( $P < 0,05$ ) signifikant relaterade till mortaliteten efter tre månader, och modellen förklarade 48 procent av variabiliteten i mortalitet. Det är sannolikt att infarktvolum ändå bidrog till modellen, eftersom det fanns en signifikant relation mellan utveckling av hemorragisk infarkt och infarktvolum, och tre av sju patienter (43 procent) med parenkymatös blödning hade stora infarkter (se ovan). Ingen enskild faktor var relaterad till utveckling av parenkymatös blödning. Vi fann således inget samband mellan risken att utveckla parenkymatös blödning och ålder, inte heller avseende behandling med acetylsalicylsyra före insjuknandet eller tid från symtomdebut till behandlingsstart.

## II Diskussion

I Tabell II sammanfattas patientkaraktistika och huvudresultat beträffande effekt och säkerhet i hittills publicerade fas 4-studier, NINDS-studien och den aktuella studien. Jämfört med sammanställda data från övriga fas 4-studier hade vi en signifikant större andel män (oddskvot, OR, 0,44; 95 procent KI: 0,24–0,80). Andelen patienter med mRS-poäng 0–1 var signifikant mindre (OR 2,25; 95 procent KI: 1,17–4,32), och andelen patienter med mRS-poäng 2–3 var signifikant större (OR 0,46; 95 procent KI: 0,27–0,80). Någon säker förklaring till könsskillnaden har vi inte.

Den mest sannolika förklaringen till övriga skillnader är att 44 procent av våra patienter redan hade nedsatt funktionsförmåga enligt mRS när de insjuknade. I NINDS-studien hade bara 7 procent någon nedsättning av funktionsförmågan som påverkade mRS före insjuknandet, och i fas 4-studierna har andelen patienter med nedsatt funktionsförmåga vid tiden för insjuknandet inte angivits. Vi fann inga skillnader i vårt material jämfört med sammanställda data i publicerade fas 4-studier avseende vare sig ålder, NIHSS före behandling eller antal patienter behandlade per månad per sjukhus. Inte heller noterades någon signifikant skillnad beträffande dödlighet vid utskrivning eller efter en till fem månader, inte heller avseende andelen patienter som var funktionellt oberoende efter en till fem månader eller andelen SICB eller FICB.

Det förefaller således som om användningen av tPA på vårt sjukhus inte är förenad med oacceptabla risker och att vårt resultat är jämförbara med resultat från andra institutioner där tPA i allmänhet givits i lägre dos och inom en snäva tidsram.

### Blödningskomplikationer

Variationen beträffande hemorragiska komplikationer mellan institutionerna i Tabell II är påtaglig men inte statistiskt signifikant. Det har spekulerats att den stora andelen blödningar på vissa ställen beror på att man där skulle ha mindre erfarenhet av behandlingen. Det finns dock inget signifikant samband mellan komplikationsfrekvens och antal patienter behandlade per månad per sjukhus.

Variationen beträffande andelen SICB kan också bero på att olika definitioner använts. I den första publikationen av NINDS-studiens resultat [1] definierades SICB enligt följande: »... if it was not seen on a previous CT scan and there had subsequently been either a suspicion of hemorrhage or any decline in neurologic status«. I en senare publikation hade definitionen ändrats [24] till: »... a CT-documented hemorrhage that was temporally related to deterioration in the patient's

clinical condition in the judgement of the clinical investigator ... that occurred within 36 hours from treatment onset«.

Vi har använt oss av den senare definitionen, men i de publicerade fas 4-studierna framgår det inte alltid klart vilken definition som använts. Det är tämligen uppenbart att användning av den första definitionen kommer att leda till att betydligt fler SICB rapporteras.

Analysen av både ECASS- och ECASS 2-studiens resultat [28, 29] har visat att parenkymatös blödning typ 2 är den enda hemorragiska komplikationen av betydelse för långtidsprognosen. Avgränsningen mellan hemorragisk infarkt typ 2 och parenkymatös blödning typ 1 är inte alltid klar, men parenkymatös blödning typ 2 är lätt att känna igen. Vår erfarenhet av klassifikation av sena blödningsförändringar ger stöd för den klassificering som använts i ECASS-studierna framför den som använts i NINDS-studien. Den senare NINDS-definitionen kräver en subjektiv skattning av relationen mellan blödningsförändringen och det kliniska förloppet och kan därför alltid ifrågasättas, medan ECASS-klassifikationen är mer objektiv och baseras enbart på en radiologisk värdering.

I Tabell III sammanfattas vissa patientkaraktistika och huvudresultaten beträffande säkerhet och effekt i ECASS- och ECASS 2-studien och våra resultat. Vi fann ingen signifikant skillnad mellan vår patientgrupp och de grupper som behandlats med tPA i ECASS-studierna, vare sig beträffande andelen patienter som var funktionellt oberoende eller döda efter tre månader eller beträffande andelen patienter med parenkymatös blödning. Det förefaller således som om vår komplikationsfrekvens vid tPA-behandling är jämförbar med den i de kliniska prövningar som använt tPA i liknande dos och inom likartad tidsram. Konfidensintervallen i vår studie är emellertid stora, och några säkra slutsatser om effekt och säkerhet kan inte dras.

En patient med stor hemisfärinfarkt avled efter 24 timmar med perikardblödning i samband med dissekerande aortaneurysm. Detta är en sedan länge känd och fruktad komplikation vid behandling av akut hjärtinfarkt, medför ofta hög dödlighet [30, 31] men har bara i något enstaka fall tidigare rapporterats i samband med undersökning inför trombolytisk behandling av hotande hjärninfarkt [32]. Aortadissektion är en mycket ovanlig orsak till ischemisk stroke, och rutinmässig screening för att påvisa sådan skulle sannolikt bara onödigt fördröja behandling i de allra flesta fall. Med tanke på den sannolikt försämrade prognosen vid tPA-behandling är det dock viktigt att ha denna diagnos i åtanke, särskilt om patienten haft bröst- eller ryggsmärtor vid insjuknandet eller har anmärkningsvärt lågt blodtryck, svaga perifera pulsar eller blåsljud som vid aortainsufficiens.

Vi försökte medvetet att undvika att behandla patienter med tidiga infarktförändringar i mer än en tredjedel av MCAs försörjningsområde. Trots detta behandlades två patienter (3 procent) med sådana förändringar under 1996. Efter 1997, då vi deltagit i ECASS 2-studien som krävde en formell träning i DT-bedömning innan ett center blev accepterat, har ingen patient med utbredda tidiga infarktförändringar behandlats, vilket kan vara ett resultat av denna utbildning [33].

### Tre eller sex timmar?

Sammanfattningsvis är våra resultat efter användning av intravenös tPA vid hotande hjärninfarkt beträffande effektvariabler, blödningskomplikationer och dödlighet jämförbara med resultat från stora kliniska prövningar och publicerade fas 4-studier. Det förefaller också som om risken med tPA-behandling inom tre till sex timmar inte är påtagligt ökad jämfört med behandling inom tre timmar.

Våra resultat baseras dock på ett relativt litet patientmaterial; alla jämförelser måste därför göras med stor försiktighet.

het. Relativt små skillnader i patientselektion och andra behandlingsmetoder kan ge upphov till stora skillnader i slutgiltigt behandlingsresultat. Som exempel kan nämnas de båda placebogrupperna i ECASS-studierna, där skillnaden beträffande mortalitet var ca 5 procent, och skillnaden i effekt på lättare funktionshinder respektive funktionellt oberoende var 8 respektive 6 procent.

Ett eventuellt europeiskt godkännande av ischemisk stroke som indikation för tPA kommer att avse behandling inom tre timmar. Metaanalys av publicerade studier visar att det sannolikt finns en positiv effekt även efter tre timmar, men detta bör studeras ytterligare inom ramen för randomiserade kontrollerade studier. Ett godkännande, vilket sannolikt är en förutsättning för att behandlingen skall bli mer spridd, kommer att ställa nya krav på sjukvårdens organisation och medföra betydande utbildningsinsatser. Det är mycket viktigt att behandlingseffekten noga monitoreras inom ramen för ett internationellt register, så att behandlingsresultaten kan jämföras dels med resultaten från publicerade studier, dels mellan olika centra.

## Referenser

- 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.
- Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, Kasner SE, Morgenstern LB, Bratina PL, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 1998;29:18-22.
- Egan R, Lutsep HL, Clark WM, Quinn J, Kearns K, Lockfield A, et al. Open label tissue plasminogen activator for stroke: the Oregon experience. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1999;8:287-90.
- Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, et al. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. The t-PA Stroke Survey Group. *Neurology* 1999;53:424-7.
- Wirkowski EJ, Gottesman MH, Mazer C, Brody GM, Manzella SM. Tissue plasminogen activator for acute stroke in everyday clinical practice. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1999;8:291-4.
- Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145-50.
- Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000;283:1151-8.
- Wang DZ, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA. The OSF stroke network experience. *Stroke* 2000;31:77-81.
- Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32:12-6.
- Chapman KM, Woolfenden AR, Graeb D, Johnston DC, Beckman J, Schulzer M, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: A Canadian hospital's experience. *Stroke* 2000;31:2920-4.
- Buchan AM, Barber PA, Newcommon N, Karbalai HG, Demchuk AM, Hoyte KM, et al. Effectiveness of t-PA in acute ischemic stroke: outcome relates to appropriateness. *Neurology* 2000;54:679-84.
- Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998;29:1544-9.
- Schmulling S, Grond M, Rudolf J, Heiss WD. One-year follow-up in acute stroke patients treated with rTPA in clinical routine. *Stroke* 2000;31:1552-4.
- Koennecke HC, Nohr R, Leistner S, Marx P. Intravenous tPA for ischemic stroke. Team performance over time, safety and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke* 2001;32:1074-8.
- Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke* 2000;31:811-6.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
- Hacke W, Bluhmki E, Steiner T, Tatlisumak T, Mahagne MH, Sachchett ML, et al. Dichotomized efficacy end points and global end-point analysis applied to the ECASS intention-to-treat data set: post hoc analysis of ECASS I. *Stroke* 1998;29:2073-5.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-51.
- Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:2019-26.
- Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001;32:1330-5.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://tarkiv.lakartidningen.se>  
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

## SUMMARY

Early thrombolysis indicated for acute ischemic stroke. 60 patients studied at Akademiska sjukhuset, Uppsala

**Hans-Göran Hårdemark, Örjan Nordmark, Andreas Terént**

*Läkartidningen* 2002;99:4350-5

Results of the routine use of tissue plasminogen activator (tPA) within 3 hours of an acute ischemic stroke have been reported from the United States, Canada and Germany. Published reports from other countries and from centers using tPA within a wider timeframe are limited. 60 patients in a Swedish University Hospital were treated with i.v. tPA within 6 hours of onset of acute ischemic stroke symptoms. Two patients suffered more extensive parenchymal intracerebral hemorrhages, of which one required surgery and one died. At 3 months, 47% were independent, 35% dependent and 18% deceased. Due to the relatively low number of patients in this series, data should be cautiously interpreted, but the results are comparable to those of large randomized controlled trials and published phase 4 studies. The risk of tPA treatment after 3-6 hours does not seem to be significantly increased as compared to treatment within 3 hours.

Correspondence: Hans-Göran Hårdemark, Dept of neurology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden (h-g.hardemark@ks.se)