

Veronica Murray, med dr, specialistläkare, medicinska kliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm (*veronica.murray@ki.ds.sll.se*)

Bo Norrving, professor, överläkare, neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Andreas Terént, docent, överläkare, medicinska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Per Wester, professor, överläkare, medicinska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Trombolys vid akut ischemisk stroke

Kritisk analys av aktuell kunskapsfront

II Trombolys är den hittills enda tillgängliga, och utan jämförelse mest lovande, medicinska behandlingen vid akut ischemisk stroke med en, trots ökad risk för intrakraniell blödning och död, klart positiv nettoeffekt med ökad andel oberoende överlevande patienter [1]. En signifikant variation av effektstorleken mellan olika trombolysstudier vid stroke finns dock, och man vet inte vilken individuell patient som kommer att dra nytta av behandlingen respektive vilken patient som kommer att skadas av den. Det finns därför all anledning att analysera fakta avseende trombolys vid akut ischemisk stroke.

Strokeenhet basen för behandling vid akut stroke

Vård på en välfungerande strokeenhet minskar dödlighet, beroende och behov av institutionsboende [2]. De positiva effekterna gäller samtliga strokepatienter oavsett ålder, kön och strokesvårighetsgrad [2]. Den absoluta riskreduktionen för dessa variabler är ca 4–5 procent enligt en systematisk metaanalys [2]. För tillvägagångssätt och något om tolkning av metaanalys se Fakta 1 [3].

Trombolytisk behandling kan med fördel ske på strokeenhet med lämplig övervakning under första dygnet. Systematiska metaanalyser av hittills genomförda randomiserade kontrollerade studier (RCT) av trombolys visar att alteplas (rekombinant vävnadsplasminogenaktivator, rt-PA) givet inom tre timmar efter ischemisk stroke ökar andelen oberoende överlevande patienter med i absoluta tal 11 procentenheter, 95 procent konfidensintervall 5–17 procent, vilket är en överväldigande stor behandlingseffekt [1]. En uppfattning om graden av denna effektstorlek fås genom jämförelse med trombolys vid akut hjärtinfarkt där den absoluta positiva nettoeffekten för att undvika död under första månaden beräknas till 3 procent.

Trombolys – teoretiskt attraktiv behandling

Av alla strokefall är 85 procent ischemiska, orsakade av en arteriell trombos eller emboli. Spontan rekanalisering med en förbättring av blodcirkulationen sker i 20–30 procent av fallen inom 24 timmar och har visats vara förenat med bättre kliniskt förlopp [4], men den spontana rekanaliseringen inträffar inte sällan då hjärnskadan redan är etablerad. Trombolys innebär en möjlighet till en tidigare rekanalisering vid en tidpunkt då hjärnskadan fortfarande kan förhindras [5]. Rent teoretiskt är proppupplösning därför en idealisk behandling

Sammanfattat



Trombolys utgör den utan tvivel mest lovande tilläggsbehandlingen till vård på strokeenhet vid akut ischemisk stroke. I metaanalys av studier inom 0–6 timmar är trombolys förenad med en signifikant minskning av risken för död eller beroende, men en signifikant variation mellan olika studier gör resultaten osäkra – den goda effekten kan antingen vara verkligt påtaglig eller mindre uttalad.

Ju snabbare behandlingen sätts in dess bättre, vinst finns åtminstone till 3, sannolikt till 6 timmar; tidsfönstren synes vara individuella.

Risken för intrakraniell blödning ökas fyrfaldigt med trombolys, i sig den enda säkert identifierade riskfaktorn. Någon skillnad i risk kan inte påvisas om trombolys ges 0–3 eller 3–6 timmar efter insjuknandet.

Det föreligger en tendens till ökad dödsrisk vid trombolys, med variation från en substantiell ökning till en mindre minskning.

Man vet inte vilken enskild patient som kommer att ha den större chansen till oberoende överlevnad och vilken patient som löper den lägre risken att skadas av behandlingen. Nya stora randomiserade kontrollerade studier behövs för att bredda vårt kunnande.

Serie slaganfall/stroke

Gästredaktör: Per Wester

Se även artiklar på sidorna 674 och 678 i detta nummer samt tidigare artiklar i serien i nr 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51-52/2003 och 5/2004.

II Fakta 1

Metaanalys – tillvägagångssätt och betydelse av heterogenitet [3]

Baseras oftast på randomiserade kontrollerade behandlingsstudier med redovisning av sammanställda resultat eller på individdata ur studierna

- Dikotoma variabler (ja/nej) är vanligast, men metaanalyser av kontinuerliga variabler förekommer också

Målsättning är att få fram bästa möjliga precision av flera studiers sammanlagda behandlingseffekt respektive risk

- Metaanalys kan ofta bidra med sammanlagd evidens som inte kan uppnås ur de enskilda studierna var och en för sig

Förutsätter predefinierade protokollförda kriterier av vilken typ av studier (med liknande studiedesign och jämförbara effektmått) man ska undersöka

- Redovisning med motivering sker även av vilka studier man inte inkluderat

Metaanalysen görs i två steg för den effekt eller risk man kartlägger

- Steg 1: För varje separat studie beräknas en summa (ofta uttryckt i oddskvot med 95 procents konfidensintervall)
- Steg 2: Varje studie tilldelas en vikt baserad på den mängd information den bidrar med, oftast grundad på patientantalet

Sammanlagd effekt eller risk av alla ingående studier beräknas (oftast uttryckt som oddskvot med 95 procents konfidensintervall)

- Ju lägre oddskvotvärde, desto mer gynnsam behandlingseffekt i aktiv behandlingsgrupp
- När konfidensintervallen innefattar 1 är resultaten inte statistiskt säkerställda

De enskilda studieresultatens, eller individdatas, eventuella brist på samstämmighet (heterogenitet) testas och redovisas separat

- Statistiskt säkerställd heterogenitet kan bero på olika typer av publikationsbias, exempelvis: a) överrepresentation av publicerade studier med (över)tydliga resultat; b) att studier med avgörande skillnader i studiedesign inkluderats; c) att urvalsprinciperna för vilka studier som tagits med i metaanalysen varit oklara
- Individdatabaserad metaanalys ger bättre möjlighet att finna orsaker till heterogenitet än metaanalys av sammanlagda studieresultat
- Samstämmiga studieresultat (redovisade som icke-signifikant heterogenitet) visar att resultaten är generaliserbara

för att öka andelen överlevande och uppnå inget, eller ringa, kvarstående funktionshinder. Genom sin funktion som plasminogenaktivatorer bryter de trombolytiska substanserna, inklusive rt-PA, ned fibrinpolymererna i en akut blodpropp genom omvandling av plasminogen till plasmin, vilket i sin tur bryter ned fibrin och frisätter fibrinbrytningsprodukter. rt-PA metaboliseras i en frisk lever vid första passagen och har därför mycket kort, några minuters, aktivitet i blodbanan efter det att tillförsel avbrutits. Substansen är i stället »propp-specifik« och anrikas i trombotiskt material, vilket är av godo för effekten. Men denna är inte specifik för just den okklusion som orsakat stroke, utan den trombolytiska substansen anrikas i vilken propp som helst. Om det t ex i randzonen kring det ischemiska området i hjärnan har uppstått småblödningar, vilka genom naturlig hemostas omvandlats till småproppar, kommer trombolys att kunna ske även i dessa – med åtföljande blödningsrisk.

Tabell I. Vanliga mätvariabler i trombolysstudier.

Mätvariabel	Måttillfälle	Definition
Risk		
Symtomgivande intrakraniell blödning (SIKB) Totalantal SIKB ¹ , inklusive dödlig Dödlig IKB	7–10 dagar efter insjuknandet	Klinisk försämring enligt neurologisk skattningsskala och påvisad IKB vid neuroradiologi
Död		
Oberoende av orsak, inklusive IKB	7–10 dagar efter insjuknandet Vid uppföljningstidens slut (vanligtvis tre månader)	Alla dödsfall
Effekt		
Död eller beroende ²	Vid uppföljningstidens slut (vanligtvis tre månader)	Vanligt sammanlagt effektmått vid stroke på grund av sjukdomens påverkan på både överlevnad och funktionsgrad

¹Man har i tidigare studier i regel klassat kombinationen neurologisk försämring och påvisad intrakraniell blödning som SIKB. Vid eftergranskning av neuroradiologiska undersökningar har man funnit att den intrakraniella blödningen i en del av fallen varit obetydlig och att den sannolika orsaken till försämringen snarare kan ha varit samtidigt förekommande hjärnödem [6], något som kan ha medfört en alltför stor andel redovisad SIKB.

²Beroende har i olika studier mätts på olika sätt, bl a med modified Rankin Scale (mRS) (gradering från 0 till 6 med: 0 = oberoende, 5 = svår funktionsnedsättning, 6 = död). I studierna har beroende definierats varierande; beroende = mRS 2–5 eller mRS 3–5. Med hjälp av respektive studieansvariga har beroende i metaanalys [1] kunnat omdefinieras som mRS:3–5 (6 = död). Endast angående patienter i ATLANTIS A har inte tillräcklig information ännu erhållits, varför beroende i ATLANTIS A även i metaanalysen är definierat som mRS:2-5 (6 = död).

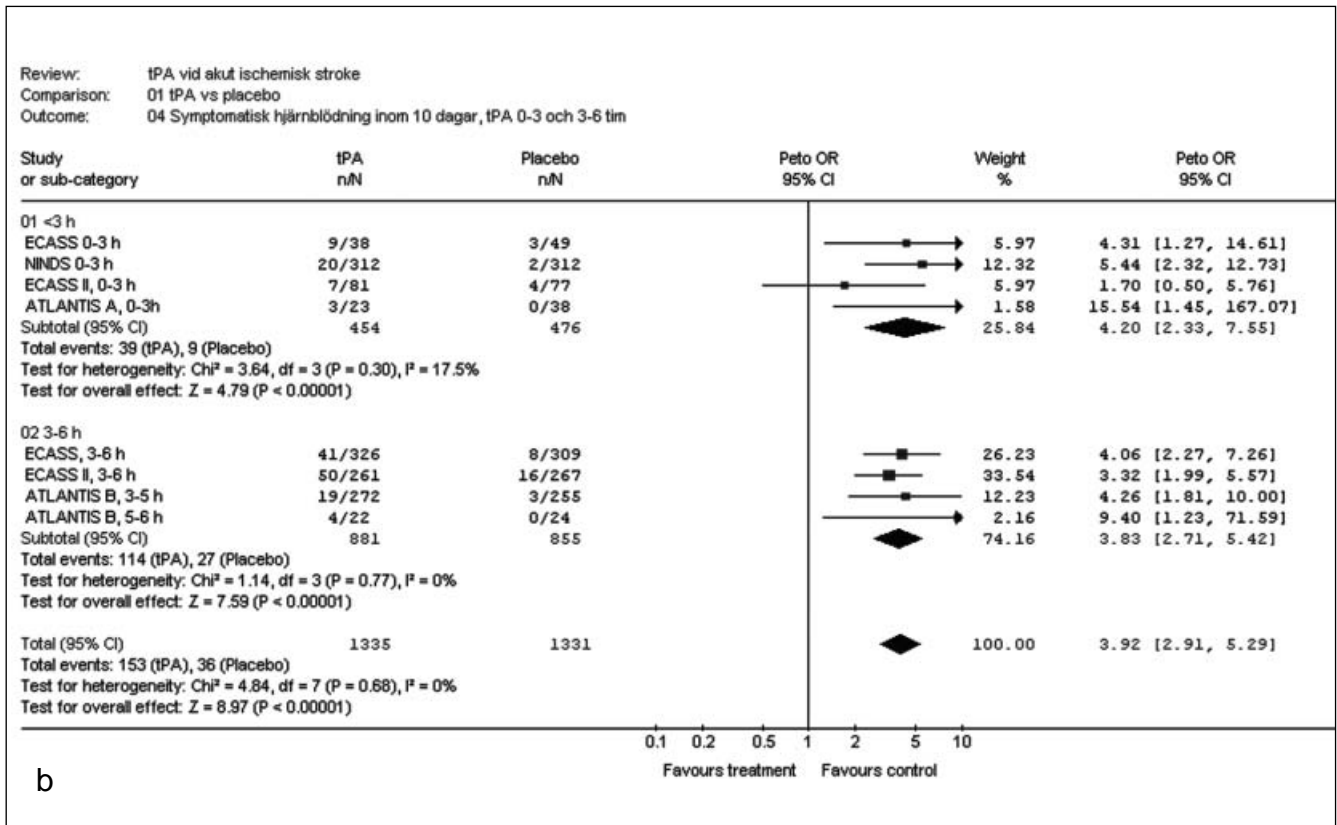
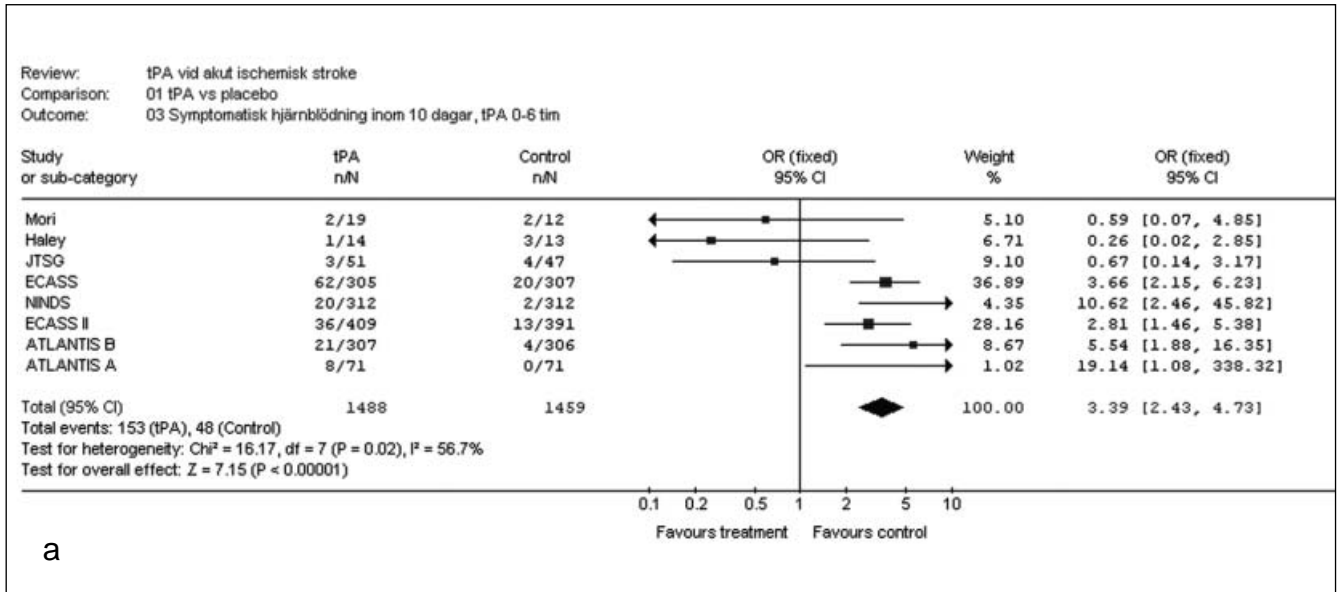
Blödningsrisk är således förenlig med verkningmekanismen för nuvarande trombolytiska medel.

Kunskaper om trombolys från RCT och metaanalyser

Kunskaper om trombolys vid stroke baseras på genomförda randomiserade kontrollerade studier och på metaanalyser av dessa studier och av observationsstudier från öppna serier där studiekriterierna använts. De vanligaste mätvariablerna i trombolysstudier ges i Tabell I [1, 6]. De två mest relevanta systematiska metaanalyserna avseende trombolys vid akut ischemisk stroke, vilka vi refererar till i denna översikt, är gjorda av Cochrane systematic review group respektive av The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. Cochrane-analysen omfattar alla randomiserade kontrollerade trombolysstudier [1]. NINDS rt-PA Stroke Study Group-analysen omfattar poolade individdata från de sex större trombolysstudierna [7] [hela analysen, Lancet, in press]. Vi har också speciellt fokus på tidsaspekten och redovisar rt-PA-behandling 0–6 timmar, respektive uppdelat i 0–3 och 3–6 timmar (Figur 1–3).

Trombolys vid stroke har genomförts i totalt 18 randomiserade kontrollerade studier omfattande 5 727 patienter med främst intravenös, men också intraarteriell, administration och med ett flertal olika substanser, bl a streptokinas, urokinas, prourokinas och olika varianter av vävnadsplasminogenaktivator, inklusive den rekombinanta rt-PA, alteplas (Actilyse). Direkt jämförande studier mellan olika trombolytika finns inte, men i Cochrane-analysen antyds att rt-PA medför lägre blödningsrisk och möjligen är mer effektivt än de andra testade substanserna. För rt-PA finns data från åtta studier med totalt 2 955 patienter. De sex större studiernas akronymer och kortfattade upplysningar ges i Tabell II.

Den studie som framför andra bidrar till den starka positiva effekten är den s k NINDS-studien (Tabell II), egentligen således två studier för 0–3-timmarsintervallet och med totalt 624



Figur 1. a. Oddskvoten för intrakraniell blödning under de första 7–10 dagarna hos trombolyspatienter jämfört med kontroller i studier inkluderade i Cochranes systematiska översikt för hela tidsintervallet 0–6 timmar [1]. b. Intrakraniell blödning i relation till tid mellan insjuknandet och insatt behandling för de två tidsfönstren 0–3 och 3–6 timmar. (OR = oddskvot, CI = konfidensintervall.)

patienter rapporterade 1995 [8]. Med olika effektmått visades 11–13 procent absolut ökning av gott utfall bland aktivt behandlade patienter (jämfört med kontroller). Öppet redovisade data [9] visade dock på flera metodologiska svagheter, bl a framkom en obalans mellan studiearmarna, med anrikning av fler lättare stroke i den aktiva studiearmen, problem med randomisering och oklarheter om huruvida den statistiska bearbetningen skett enligt ren »intention-to-treat«-analys. När våren 2002 också ojävigheten ifrågasattes hos den kommitté inom American Heart Association som utfärdat riktlinjerna för

trombolys i USA tillsatte the National Institutes of Health (NIH) en oberoende granskningskommitté. Från svensk sida har professor Kjell Asplund deltagit. NIH-kommittén presenterade sina första data vid det europeiska strokemötet i Valencia i maj 2003 [10]. En grundläggande beräkning visar att obalans föreligger men påverkar inte det totala utfallet. I en ny multivariatanalys inkluderades bl a graden av neurologiskt bortfall vid baslinjen, mätt med NIH Stroke Scale (NIHSS). Det justerar inte för obalansen men visar att strokesvårighetsgraden har haft betydelse för utfallet. Den bästa nettoeffekten

ANNONS

ANNONS

Tabell II. Översikt över de större rt-PA-studierna. (MCA = A cerebri media; BT = blodtryck; ASA = acetylsalicylsyra; AK = antikoagulantia.)

AKRONYM [ref]	NINDS [8] genomförd i två delar publicerade tillsammans	ECASS I [11]	ECASS II [12]	ATLANTIS A [13]	ATLANTIS B [14]
Ischemisk stroke, eventuellt extra exklusionskriteriet på DT förutom uteslutande av intrakraniell blödning	Alla typer av ischemisk stroke, inklusive lakunära	Ischemisk, klinisk MCA-stroke utan uttalade tidiga infarktstecken på DT	Ischemisk hemisfärstroke, efter uteslutande av >1/3 synlig MCA-infarkt	Alla typer av ischemisk stroke	Alla typer av ischemisk stroke till och med jan 1996. Feb 1996 tillägg av exklusionskriteriet: >1/3 synlig MCA-infarkt
Tillåten tid mellan insjuknande och inklusion	0–3 tim	0–6 tim	0–6 tim	0–6 tim	dec 1993–jan 1996: 0–5 (6) tim; feb 1996–1998: 3–5 tim
Antal patienter/antal aktiva centra	624/ca 40 centra	620/75 centra	800/108 centra	142/42 centra	619 randomiserade, 547 rapporterade/140 centra
Eventuella studie-specifika kliniska karakteristika avseende BT	BT<185/110; aktiv behandling för att erhålla och bibehålla detta max-BT	BT<200/110	BT<185/110	BT<185/110	BT<185/110
Behandling/kg kroppsvikt; administration: iv, 10 procent som bolusdos under 1–2 min, resterande mängd som infusion under 1 tim	0,9 mg/kg, max 90 mg	1,1 mg/kg, max 100 mg	0,9 mg/kg, max 90 mg	0,9 mg/kg, max 90 mg	0,9 mg/kg, max 90 mg
ASA/AK	ej ASA/AK<24 tim	ej ASA/AK<24 tim (subkutant heparin tillåtet)	ej ASA/AK<24 tim (subkutant heparin tillåtet)	ej ASA/AK<24 tim	ej ASA/AK<24 tim
Ålder	Del 1: 18–80 år Del 2: ≥18 år (42 patienter >80år)	18–80 år	18–80 år	18–79 år	18–79 år
Kommentar:	Del 1: 291 patienter: primär effektbedömning efter 24 tim. Del 2: 333 patienter: primär effektbedömning efter 90 dagar. Resultaten av Del 1 blindade till och med avslutning av Del 2. Patienter inkluderade inom 90 min analyserades separat från dem som inkluderades inom 91–180 min. Viss anrikning av lättare stroke i aktiv studiearm	Ej signifikant utfall i primärt effektmått	Ej signifikant utfall i primärt effektmått	Inledd 1991, avbruten nov 1993; efter protokolländring fortsatt som ATLANTIS B Ej signifikant utfall i primärt effektmått	Inledd 1993, avbruten 1998 före publicering av ECASS II Ej signifikant utfall i primärt effektmått Viss anrikning av svårare stroke i aktiv studiearm

förekom vid medelsvåra strokefall men visade också att patienter med svårare stroke (NIHSS >20) hade haft en absolut vinst på 4–5 procent för oberoende överlevnad.

IECASS I och ECASS II [11, 12] samt ATLANTIS A (0–5 (6) timmar) [13] och ATLANTIS B (3–5 timmar) [14] sågs en mindre minskning av död och beroende jämfört med NINDS, och skillnaden mellan rt-PA-behandlade och kontroller uppnådde inte statistisk signifikans avseende studiernas primära effektmått; alla fyra studierna hade dock för låg statistisk styrka. Studierna var för små för att fullt ut bekräfta den goda effekten i 0–3-timmarsintervall och bidrog bara med osäkra effektdata för 3–6-timmarsfönstret. Genomförandet av ATLANTIS-studierna var förknippat med svårigheter, protokolländringar och för tidigt avbrytande (Tabell II) (se fotnot² Tabell I).

Risk för symtomgivande och dödlig intrakraniell blödning

Trombolys medförde en fyrfaldigt ökad risk för symtomgivande, inklusive dödlig, intrakraniell blödning (IKB), något

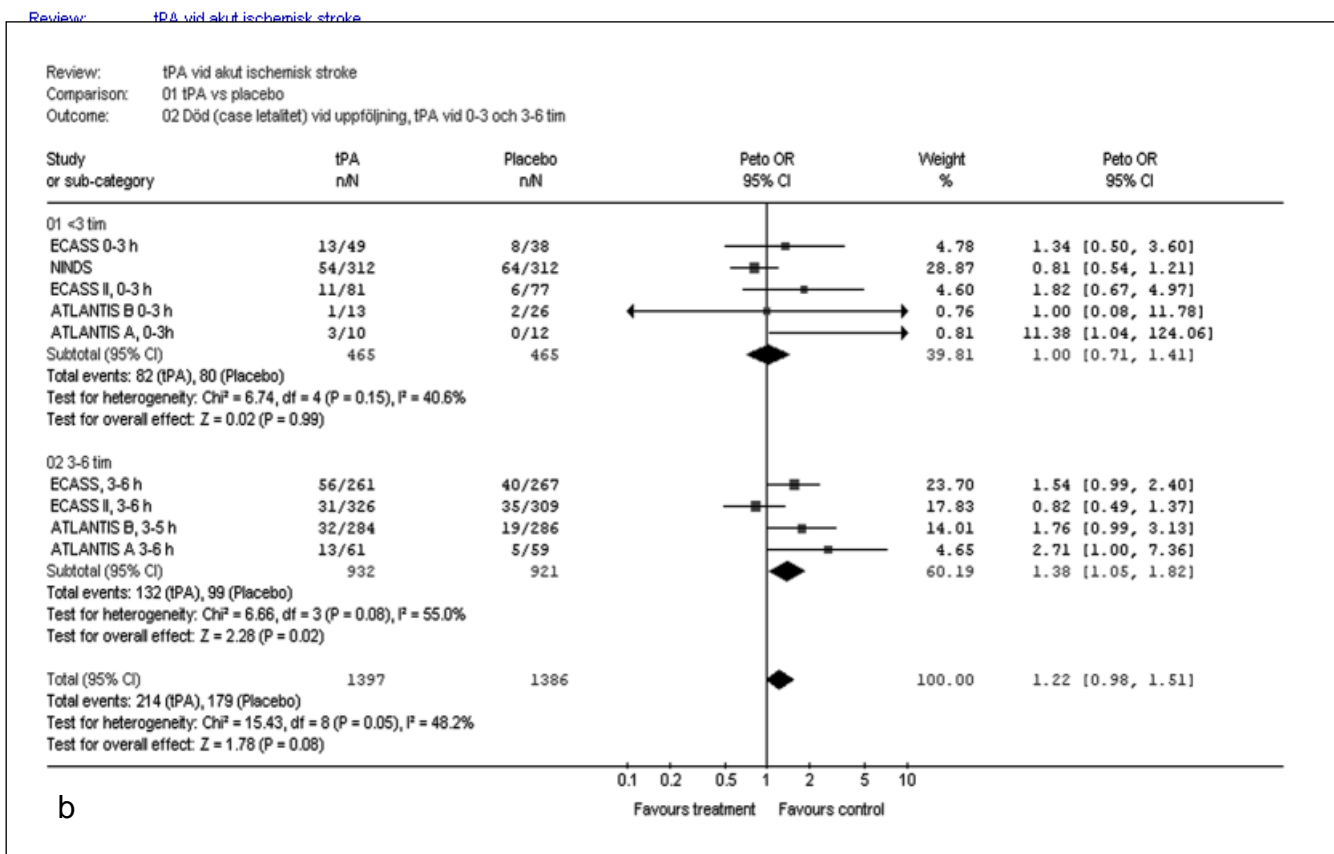
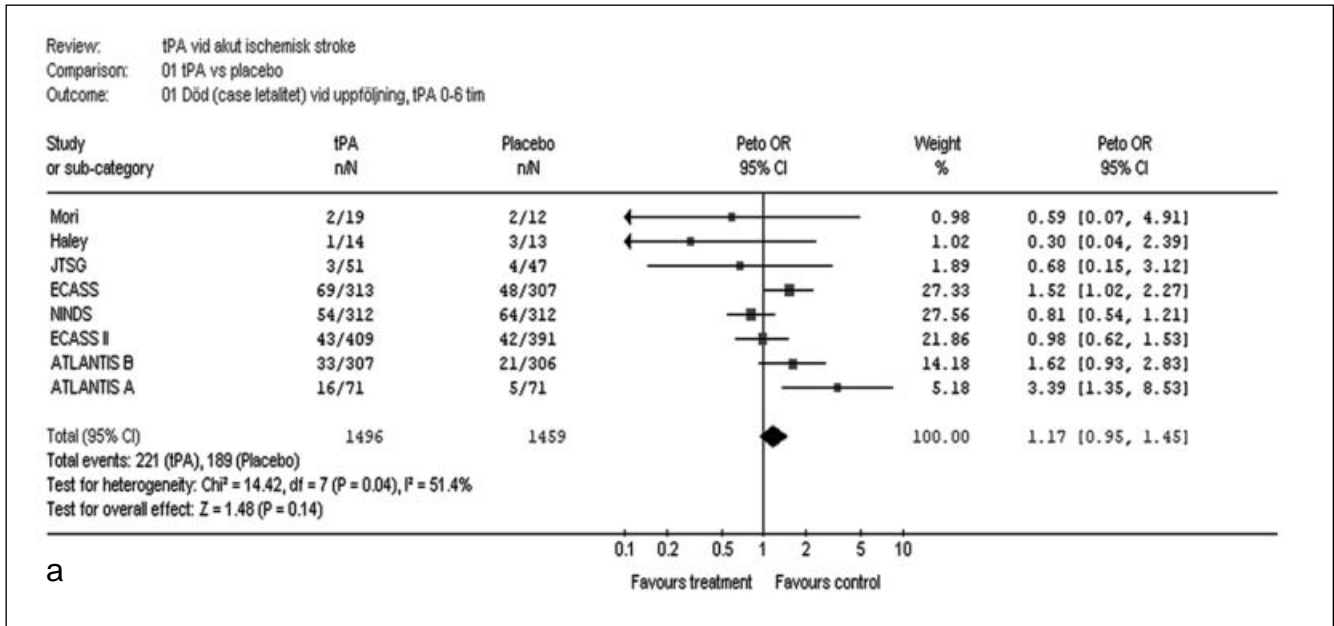
lägre med rt-PA (Figur 1A). För risk för intrakraniella blödningar förelåg ingen heterogenitet mellan studierna [1].

Totalt vid uppföljningstidens slut hade symtomgivande intrakraniell blödning (SIKB), inklusive dödlig IKB, inträffat i 62 (95 procentns konfidensintervall 40–90) fler fall (jämfört med kontroller) per 1 000 behandlade patienter (se fotnot¹ Tabell I). Av dessa var 25 dödliga (95 procentns konfidensintervall 13–44) [1] (Tabell III).

Delar man upp patienterna mellan dem som fick behandlingen insatt inom 3 timmar efter insjuknandet och dem som fick den startad inom 3–6-timmarsfönstret framgår ingen signifikant skillnad i risk för blödning mellan de två olika tidsfönstren (Figur 1B), således ingen signifikant högre risk för blödning bland patienter behandlade i det senare tidsfönstret.

Risk för död, oberoende av orsak

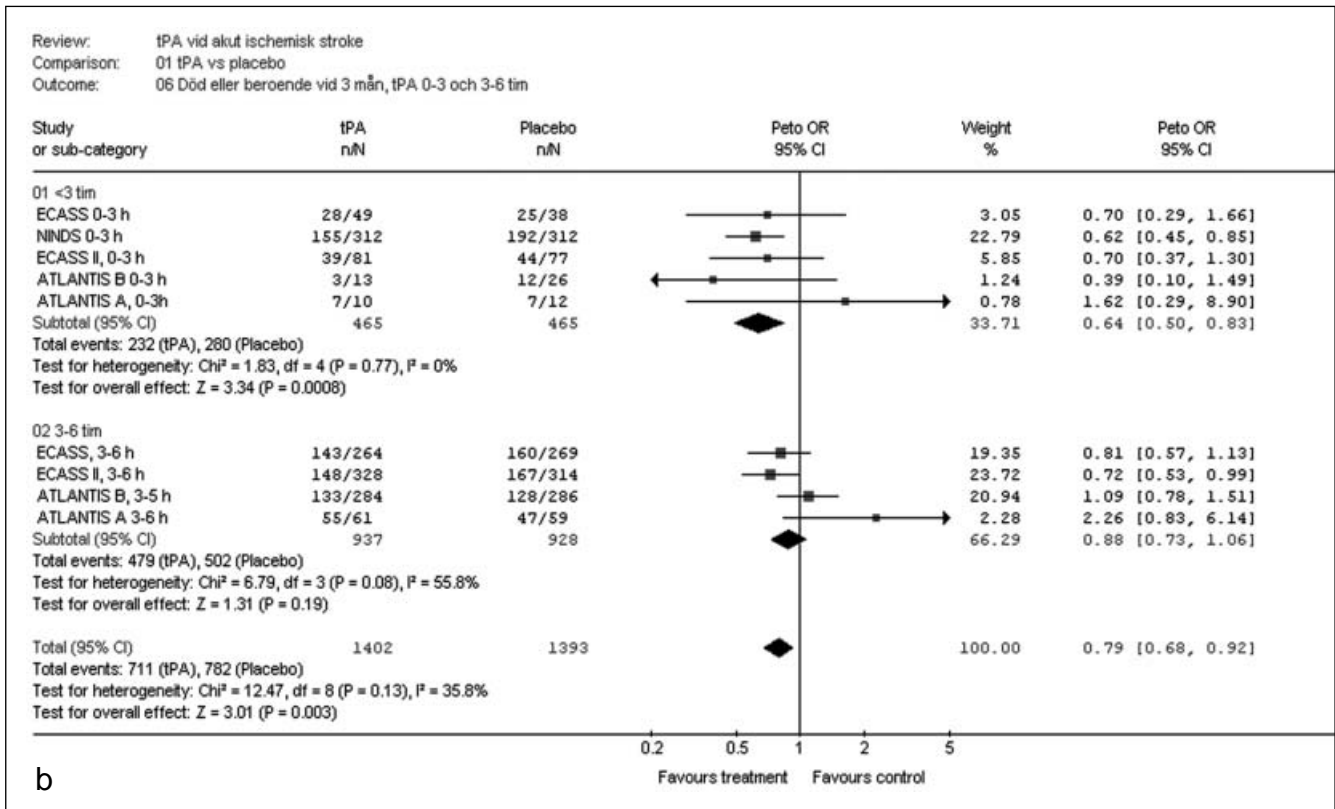
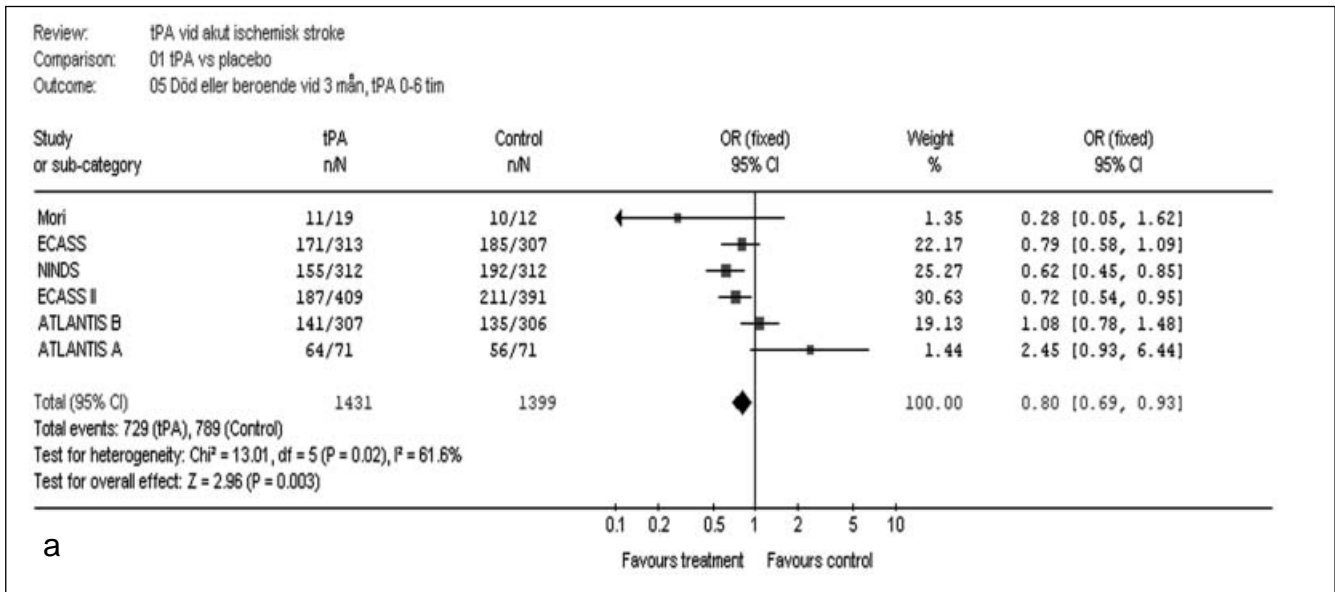
Numeriska data för död de första 7–10 dagarna efter trombolys redovisas endast i fyra av rt-PA-studierna. I NINDS ingår



Figur 2. a. Oddskvoten för död, oberoende av orsak, till uppföljningstidens slut för trombolyspatienter jämfört med kontroller i studier inkluderade i Cochranes systematiska översikt för hela tidsintervall 0–6 timmar [1]. **b.** Död, oberoende av orsak, i relation till tid mellan insjuknandet och insatt behandling för de två tidsfönstren 0–3 och 3–6 timmar. (OR = oddskvot, CI = konfidensintervall.)

i stället en överlevnadskurva som visar färre dödsfall i rt-PA-gruppen än för kontroller från 24 timmar och framåt [1, 8]. Sammanslagna data från de andra rt-PA-studierna visade en icke-signifikant ökning av risken för död, omräknat i absoluta tal, 15 fler döda (95 procenta konfidensintervall 10 färre–50 fler) per 1 000 behandlade och utan heterogenitet mellan studierna [1] (Tabell III.) Resultaten från uppfölj-

ningstidens slut, inklusive de tidiga dödsfallen, baserades på åtta studier. Inga säkerställda skillnader av andel döda förelåg mellan rt-PA och kontrollgruppen [1] (Figur 2A). I absoluta tal avled 19 fler (95 procenta konfidensintervall 6 färre–48 fler) per 1 000 behandlade, med en signifikant heterogenitet mellan studierna [1]. Påverkan på död är svår att tolka på grund av heterogeniteten; beräkningarna ger ingen



Figur 3. a. Oddskvoten för den kombinerade effektvariabeln »död eller beroende« till uppföljningstidens slut för trombolyspatienter jämfört med kontroller i studier inkluderade i Cochranes systematiska översikt för hela tidsintervallet 0–6 timmar [1668]. **b.** Den kombinerade effektvariabeln »död eller beroende« i relation till tid mellan insjuknandet och insatt behandling för de två tidsfönstren 0–3 och 3–6 timmar. (OR = oddskvot, CI = konfidensintervall.)

klar evidens. Både i akutfasen och vid uppföljningstidens slut förelåg en variation från en mindre minskning till en större ökning av dödsfallen.

För att också för belysa tidsfönstrets betydelse har vi gjort en metaanalys (Figur 2B). Vi har inkluderat NINDS-studien. Andelen dödsfall bland patienter med behandlingsstart inom det senare tidsfönstret var signifikant större bland aktivt behandlade än bland kontroller ($P=0,02$). Detta utgör ett observandum men är ändå svårtolkat, då det föreligger en heterogenitet mellan studierna i de två tidsfönstren

($P=0,05$); hela den mera positiva NINDS ingår i det första tidsfönstret och merparten av den mer negativt belastade ATLANTIS B i det senare tidsfönstret.

Effekt på död och beroende

I Cochrane-översikten av rt-PA-studierna inom 0–6 timmar var behandlingen förenad med en signifikant minskning av risken för död eller beroende (Figur 3A). Konfidensintervallen var vida med signifikant heterogenitet mellan studierna, vilket gör resultaten osäkra (Figur 3A) och inkluderar möjlighe-

ANNONS

ANNONS

Tabell III. »Number needed to treat« (NNT) och »number needed to harm« (NNH) för de olika mätvariablerna vid trombolys i jämförelse med vård på strokeenhet. Dvs hur många som behöver behandlas för att 1 patient skall få god effekt eller skadas av behandlingen. (IKB=intrakraniell blödning.)

Behandling/mätvariabel	NNT, antal	NNH, antal
TROMBOLYS		
<i>Intrakraniell blödning</i>		
Symtomgivande, inklusive dödlig, IKB	–	14
Dödlig IKB	–	30
<i>Död, oberoende av orsak</i>		
7–10 dagar efter insjuknandet	–	65
Vid uppföljningstidens slut	–	55
<i>Effekt</i>		
Undvikande av död eller beroende vid uppföljningstidens slut vid behandling i tidsintervall:		
0–6 timmar	18	–
3–6 timmar	34	–
0–3 timmar	10	–
STROKEENHET		
<i>Effekt</i>		
Undvikande av död eller beroende vid uppföljningstidens slut	21	–

ten att den goda effekten antingen är utomordentligt påtaglig eller förhållandevis låg, fast fortfarande kliniskt betydelsefull. I absoluta tal motsvarar medeleffekten att 55 färre patienter per 1 000 hade avlidit eller var beroende vid uppföljningstidens slut (95 procents konfidensintervall 18–92).

I Figur 3B ses en klart positiv effekt av rt-PA-behandling inom 3 timmar men en icke-signifikant effekt i tidsintervall 3–6 timmar. Inom 0–3-timmarsintervall var 49,9 procent rt-PA-behandlade och 60,2 procent placebo-behandlade döda eller beroende, vilket motsvarar en absolut riskminskning med 10,3 procent (Tabell III). Det fanns ingen säkerställd heterogenitet mellan de båda tidsintervallen och en signifikant totaleffekt, vilket visar att det finns troliga vinster även vid behandling insatt efter 3 timmar. Detta stärks av metaanalysen av poolade individdata i NINDS-, ECASS- och ATLANTIS-materialen. I medeltal ses en sjunkande effekt av trombolys med tiden (Tabell IV), men konfidensintervallet för behandling i intervallet 3–6 timmar kan vara förenligt med såväl en positiv relativ reduktion av risken för död och beroende med 32 procent som en negativ relativ ökning av motsvarande risk på upp till 6 procent [7]. I samma metaanalys fann man också att redan 3 timmar kunde vara för lång tid för vissa patienter, medan effekt upp till 6 timmar kunde vara möjlig för andra [7]. Rimligen är tidsfönstret för positiv behandlingseffekt av trombolys individuellt och påverkas av flera olika faktorer, som hur länge kärlocklusionen varat, kollateralcirkulationen, hur kraftigt blodflödet sänkts samt vilka skador som redan hunnit inträffa i hjärnvävnaden [15]. Magnetkamerastudier pågår för att kartlägga betydelsen av dessa olika faktorer.

Få ges trombolys i USA trots att indikationen godkänts

NINDS-studierna var de som 1996 ledde till godkännandet av indikationen trombolys med rt-PA vid akut ischemisk

Tabell IV. Oddskvot för »gott utfall« (här visar hög oddskvot på god effekt) i relation till tid mellan insjuknandet och inledande av behandling. Oddskvoten sjunker med tiden, men även efter 3 timmar visar den fördel för aktiv behandling med rt-PA. Den bortre gränsen för konfidensintervallet i tidsfönstret 4,5–6,0 timmar anger möjlig vinst upp till minst 6 timmar [1, 7]. KI = konfidensintervall.

Tid, timmar	Oddskvot	95 procents KI
<1,5	2,8	1,8–4,5
<3,0	1,5	1,1–2,1
3,0–4,5	1,4	1,1–1,9
4,5–6,0	1,2	0,9–1,5

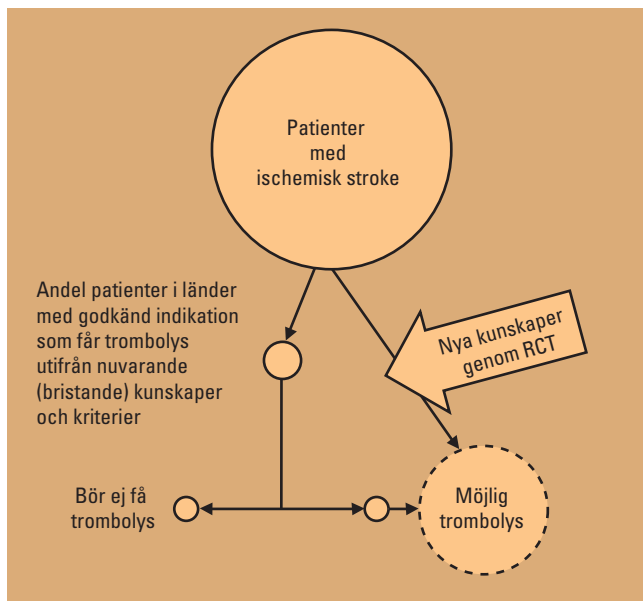
stroke inom tre timmar efter symtomdebut i USA, 1999 i Kanada, och under en period också i Tyskland. Trombolys vid akut ischemisk stroke ges i stort enligt NINDS-studiernas kriterier och följer American Stroke Associations riktlinjer [16], men trots att indikationen varit godkänd i drygt sju år nu är det en mycket liten andel (ca 4 procent) i USA som får trombolys [17], och inte annat än undantagsvis i större andel [18] ens på de mest entusiastiska centra [19]. En, och sannolikt den viktigaste, anledning till att trombolys inte blivit allmänt spridd är att läkarna är osäkra på vinsterna med behandlingen [20]. I en intervjuundersökning i Storbritannien svarade 74 procent av de tillfrågade läkarna att de var osäkra när det gällde just behandlingens vinst, 8 procent bedömde trombolys vara av positivt värde, medan 17 procent svarade att trombolys var direkt farligt [21]. Likartade bedömningar har påvisats i motsvarande undersökningar bland behandlande läkare i USA [22] och i bl a Australien [23]. En annan anledning till det ringa användandet är att trombolys kräver viss omorganisation av sjukvården [8], framför allt genom behov av snabb klinisk och neuroradiologisk diagnostik av patienter med akut stroke [20]. Trombolys har därför förblivit en behandling för de få av de få [24].

Från alla rt-PA-studier finns således studiedata på 2 955 patienter [1]. Från NINDS-, ECASS- och ATLANTIS-studierna finns poolade data från 2 727 randomiserade patienter [7]. Totalt från alla rt-PA-studier finns från 0–3-timmarsfönstret endast data på 957 randomiserade patienter. Vid akut hjärtinfarkt (AHI) behövdes underlag från >58 000 patienter i RCT innan behandlingen blev vedertagen. Utvecklingen av trombolys vid AHI är intressant; där fanns i mitten av 1980-talet dels en positiv översikt [25], dels positiva fynd i en stor RCT (GISSI) [26], totalt data från ungefär 22 000 patienter, med en genomgående positiv nettoeffekt, till skillnad från den olikhet i effektstorlek som föreligger för stroke-trombolysstudierna. Ändå behövdes det för AHI ytterligare ett antal megastudier, främst den stora ISIS-2-studien [27], och deltagande också av läkare på de vanliga sjukhus där behandlingen skulle ges [28] samt att dessa studier blev publicerade innan behandlingen kom att bli spridd och kunde komma hela målgruppen tillgodo [29].

Trombolysbehandling förväntas öka i Sverige

I Europa har trombolys hittills varit begränsad till några få högspecialiserade centra. I Sverige har hittills endast 0,6 procent av patienterna fått trombolys (Riksstroke), främst inom studier. Målgruppen är teoretiskt de 85 procent ischemiska stroke, men en viss del av patienterna har primär kontraindikation för trombolys, t ex pågående antikoagulantbehandling.

Hösten 2002 rekommenderade de samlade europeiska läkemedelsmyndigheterna att trombolys skulle bli godkänd indikation också i Europa, med ett villkorat godkännande för en treårig försöksperiod under vilken behandlade patienter (0–3 timmar ≤80 år) bör registreras i ett kvalitetsregister, SITS-MOST, vilket redovisas av Nils G Wahlgren i detta nummer



Figur 4. Kan ökade kunskaper, genom nya randomiserade kontrollerade studier (RCT), om effektstorlek, risker och vinster och förtrogenhet med behandlingen på de sjukhus där patienterna vårdas, ge en total ökning av andelen patienter som får trombolys och/eller medföra ökning av effekt och säkerhet jämfört med behandling baserad på kriterier från gamla studier och bristfällig evidens?

av Läkartidningen. Resultat från kvalitetsregistret avses att jämföras med historiska kontroller. Våren 2003 togs beslut om detta tillfälliga godkännande av det svenska Läkemedelsverket. Indikationerna är till dels något striktare än de enligt NINDS.

Svenska sjukhus förbereder sig organisatoriskt för att kunna ge trombolysbehandling vid ischemisk stroke med kvalitetsssäkring inom SITS-MOST och Riksstroke. En revision av Nationella riktlinjer för stroke är under utarbetning. Detta motiveras bl a av ställningstagande till prioritering av trombolysbehandling vid ischemisk stroke vid landets samtliga sjukhus som handlägger strokepatienter (dvs såväl universitetssjukhus, centralasarett som länsdelssjukhus). En landsomfattande kampanj med sikte på en allmänt ökad medvetenhet om stroke och om att söka sjukhus direkt vid insjuknandet planeras i Sverige. Man kan förvänta en ökning av andelen fall som söker snabbt på grund av den mediala uppmärksamheten om trombolys.

Frågor återstår att få besvarade

Vilket är det effektiva tidsfönstret för trombolys? Tillgängliga data indikerar att tidsfönstret för positiv behandling med trombolys kan sträcka sig till åtminstone 6 timmar från strokeinsjuknandet. NINDS rt-PA Stroke Study Group har beräknat att det behövs en randomiserad kontrollerad studie med >5 000 patienter för att bekräfta eller emotsäga denna iakttagelse [pers medd rt-PA Stroke Study Group, 2003, Lancet, in press]. Varierar tidsfönstret med specifika patientbundna faktorer? Tid efter insjuknandet är sannolikt inte den enda faktor som avgör behandlingseffekt – rimligen spelar andra faktorer också roll: kärlocklusionens duration, kollateralcirkulationen, hur kraftigt blodflödet sänkts och vilka skador i hjärnvävnaden som redan hunnit inträffa [15]. För hjärtinfarkt har nya kunskaper gjort att tidsfönstret successivt förlängts. Det är nu 12 timmar, men effekt har också setts på andra sidan ett intervall, från 18-timmarsnivå [30]. Om trombolys visas effektiv upp till åtminstone 6 timmar från stroke-

insjuknandet skulle en betydligt större andel av patienter med ischemisk stroke kunna få behandling. Tidsfönstren är bland de viktigaste frågorna i nya studier.

Vad är effekten av trombolys hos äldre patienter? Endast 42 patienter över 80 år har inkluderats i rt-PA-studierna (främst som en konsekvens av den övre gränsen vid 80 år i alla studierna utom del 2 av NINDS). Eftersom ungefär en tredjedel av patienter med stroke är över 80 år är denna underrepresentation av äldre patienter i studier hittills ett stort problem. Vinst-riskförhållandet förändras med ökande ålder. Den högre risken för dålig prognos hos äldre strokepatienter kan medföra att trombolys skulle kunna vara av positiv betydelse för individuella patienter. Endast genom inklusion av äldre patienter i randomiserade kontrollerade studier kan detta fastställas.

Hur påverkar trombolys risken för död? Effekten av rt-PA på död är oklar. Det finns en icke-signifikant ökning av antal döda både i akutfasen och till uppföljningstidens slut. Konfidensintervallen i de randomiserade studierna är vida och förenliga både med en mindre minskning och med en substantiell ökning av antal döda. Genom stratifiering för viktiga patient- och strokekaraktäristika bör den effekt på död som betingas av själva trombolysen kunna fastställas. Behandlande läkare skulle helt självklart bli lugnade om trombolys visades inte öka dödligheten. Om framtida studier dock skulle visa att trombolys ändå ökar risken för död kan det fortfarande finnas patienter som vill och bör ha behandlingen om de som överlever har en betydligt större chans att bli fysiskt oberoende. Intervjustudier av pensionärsgrupper visar dels förståelsen för behovet av nya studier, dels att ett sådant vinst-riskresonemang upplevs etiskt och humanitärt [31].

Vad predicerar dödlig intrakraniell blödning? Intrakraniell blödning är den fastställda stora risken med trombolys. Trots att ett flertal faktorer antas öka blödningsrisken var det i den på individdata baserade metaanalysen gjord av NINDS rt-PA Stroke Study Group [7] endast rt-PA-behandlingen i sig som föll ut som enskild riskfaktor. Dostitreringsstudier föreslås från NIH/NINDS, och dessutom bör, liksom för död, inverkan av patient- och strokekaraktäristika, såsom ålder, pågående behandling med acetylsalicylsyra vid insjuknandet, svårighetsgrad och typ av stroke, blodtryck, eventuella metaboliska faktorer, utseendet på den initiala neuroradiologiska undersökningen och tid till behandling, användas vid stratifiering i nya randomiserade kontrollerade studier.

Vilket DT-utfall före behandlingen predicerar behandlingsvaret? Neuroradiologisk undersökning med DT eller MR är obligatorisk inför trombolys för att utesluta intrakraniell blödning. Det är möjligt att vissa specifika neuroradiologiska fynd på förbehandlingsundersökningen kan predicera behandlingsutfallet. Andra fynd kan möjligen identifiera patienter med större risk för intrakraniell blödning. Tidigare genomgångar av pre- och posttrombolys-DT i studier har inte varit blindade till behandlingsarm eller till ordningsföljden mellan DT-undersökningarna, och de har haft olika definition av vad som bedömts som patologiskt [1, 10, 32]. Det är således möjligt att de oblindade omgranskningarna kan ha påverkat tolkningen av betydelsen av vissa DT-fynd.

Nya RCT krävs för ökad kunskap trots kvalitetsregister

Skiljelinjen mellan kvalitetsregister och forskning i form av randomiserade kontrollerade prövningar ter sig viktig att klargöra. Kvalitetsregister baseras på registrering av data på

patienter som är valda utifrån kriterier i tidigare studier och utgör instrument för att kunna kontrollera t ex hur en viss behandling utförs i praktiken. Nya eller utvidgade indikationer kan inte testas. Kvalitetsregistren har en viktig funktion för att påverka användandet av den registrerade behandlingen. Teoretiskt kan det vara av värde att iakttagelser vid sammanställningar av ett register jämförs med resultat i tidigare studier (ofta de studier som ligger till grund för indikationen), vilket kan jämföras med användande av historiska kontroller. Exempelvis kan man kontrollera att registerdata inte skiljer sig i konfidensintervall från de gamla studierna och därmed få en uppfattning om huruvida man följer givna anvisningar. Genom att det ofta hinner gå lång tid mellan de studier som man jämför med och registrets sammanställning kan jämförelserna dock bli svårtolkade. Andra behandlingsprinciper som rör de aktuella patienterna kan ha ändrats; t ex är det idag en mycket större andel strokepatienter än tidigare som redan vid sitt strokeinsjuknande har sekundärprofylaktisk behandling, t ex acetylsalicylsyra. Likaså kan det vara svårt att dra slutsatser genom att diagnostiska instrument finns och genom att det är en något annorlunda patientgrupp som förs in i registret i jämförelse med de fall som utgjorde grunden för indikationen i de gamla studierna. Som exempel kan nämnas den stora skillnaden mellan de placebobehandlade grupperna i ECASS I och ECASS II, där naturalförloppet av placebobehandlade patienter i ECASS II hade avsevärt bättre utfall än de i ECASS I i dessa europeiska strokepopulationer, undersökta med bara några års mellanrum, trots att inklusionskriterierna var relativt snarlika.

Kvalitetsregister kan således aldrig medföra nya kunskaper men tjäna som grund för att se hur godkända indikationer efterlevs; de kan aldrig utvidga eller förändra indikationerna. Således är det avgörande att forskning i form av randomiserade kontrollerade prövningar kan bedrivas för att få fram nya kunskaper.

Trombolysituationen kan möjligen beskrivas såsom i Figur 4. Med nuvarande kriterier berör behandlingen bara en mycken liten del av patienterna, medan andelen behandlade teoretiskt skulle kunna bli betydligt större med ökade kunskaper; åtminstone torde säkerheten ökas när kunskap om riskfaktorer ökar.

IST-3 en randomiserad klinisk prövning

Randomiserade kontrollerade studier, tillräckligt stora för att med statistisk styrka kunna fastställa effektstorlek och frekvens av sidoeffekter och för att kunna besvara nya frågeställningar, måste således göras för att erhålla ny kunskap inom området. För att inte upprepa tidigare metodologiska misstag, med möjlighet till bortfall ur analyser och med risk för snedbalansering av studiearmarna, bör nya studier utnyttja metodologi med telefonrandomisering, vilket ger garanti för att alla randomiserade patienter inkluderas i »intention-to-treat«-analyser. Stratifiering säkrar en jämn balansering av studiearmarna utifrån viktiga baslinjekarakteristika, t ex strokesvårighetsgrad och typ, behandling vid insjuknandet, utseendet och utbredningen av tidiga ischémitecken på den akuta DT-undersökningen, blodtryck osv. Det är författargruppens absoluta uppfattning att det är av avgörande betydelse för strokevården att nya stora randomiserade kontrollerade studier med tillräcklig statistisk styrka genomförs avseende trombolys vid akut ischémisk stroke och att dessa bör prioriteras. SBU anger i sitt nyligen uppdaterade Alerdokument om trombolys [33] att Sverige bör bygga ut och genomföra trombolysbehandling enligt indikationen men också att vi bör delta i randomiserade kontrollerade studier av trombolys.

IST-3 är en RCT som svarar mot de krav som bör ställas

på en studie som skall ge evidens. En av styrkorna med IST-3-studien är att den tillåter kombinationen klinisk praxis och forskning [34-36]. En blindad omgranskning av alla DT-undersökningar kommer att göras av en expertpanel. I Sverige är IST-3 lagd som ett komplement (0-3 timmar >80 år, 3-6 timmar ≥18 år) till den godkända indikationen, medan den över världen kan anpassas till tillgängliga regelverk och patienter i de två tidsfönstren kan samlas in. 6 000 patienter avses inkluderas i studien, 1 500 i det första tidsfönstret och 4 500 i det andra. Ytterligare en styrka med IST-3 är att varierande typer av strokepatienter kommer att inkluderas och att resultaten för första gången i en trombolysstudie blir analyserade i förhållande till predefinierade subgrupper.

Samarbete mellan studier

Samarbete har inletts mellan olika trombolysstudiers styrgrupper (IST-3, ECASS III, EPITHET, planerade NIH-studier, m fl) för att underlätta information under studiegenomförande och för att i görlig mån samordna protokoll så att metaanalyser möjliggörs eller att resultat kan poolas.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Per Wester, Andreas Terént, Bo Norrving och Veronica Murray, nationell koordinator, utgör tillsammans den svenska ledningsgruppen för IST-3.

Referenser

1. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software; 2003.
2. Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribó M, Huertas R. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke. A case-control study. *Stroke* 2001;32:2821-7.
3. von Kummer R. Cerebral hemorrhage following thrombolysis in stroke. In: Wahlgren NG, Ahmed N, Hårdemark H-G, editors. Update on stroke therapy 2002-2003. Stockholm: Karolinska Stroke Update; 2003. pp.271-7.
4. Brott T. Individual patient data metaanalysis of rt-PA. Proceedings of the AHA 27th Annual Meeting on Stroke; 2002, Feb 7-9; San Antonio, USA: American Heart Association; 2002.
5. The National Institute of Stroke and Neurological Disorders rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
6. Ingall TJ, O'Fallon WM, Louis TA, Hertzberg V, Goldfrank LR, Asplund K. Initial findings of the rt-PA acute stroke treatment review panel. Proceedings of the 12th European Stroke Conference; 2003 May 21-24; Valencia, Spain. *Cerebrovasc Dis* 2003;16 (suppl 4):125.
7. 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.
8. 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). *Lancet* 1998;352:1245-51.
9. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton SA for the Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators. The rtPA (Alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g). Results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke* 2000;31:811-6.
10. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2019-26.
11. Warach S. Tissue viability thresholds in acute stroke. The 4-factor model. *Stroke* 2001;32:2460-1.
12. Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo G, Furlan AJ, Goldstein LB, et al. Guidelines for the early management of patients with

- ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-83.
17. 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.
 18. Hårdemark HG, Nordmark Ö, Terént A. Snabb trombolytisk behandling indicerad vid hotande hjärninfarkt. *Läkartidningen* 2002;99:4350-5.
 19. Johnston S, Fung L, Gillum L, Smith W, Brass L, Lichtman J, et al. Utilization of intravenous tissue-type plasminogen activator for ischemic stroke at Academic centers. The influence of ethnicity. *Stroke* 2001;32:1061-8.
 20. Sandercock P, Berge E, Dennis M, Hand P, Kwan J, Lewis S, et al. A systematic review of the effectiveness, cost-effectiveness and barriers to the implementation of thrombolytic and neuroprotective treatment in the NHS. *Health Technology Assessment* 2002;6:26. <http://www.ncchta.org/>
 24. Wardlaw MJ, Lindley RI, Lewis S. Thrombolysis for acute ischemic stroke: still a treatment for the few by the few. *West J Med* 2002;176:198-9.
 28. Ketley D, Woods KL. Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:891-4.
 33. Trombolys vid stroke. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) Alert; 2003 <http://www.sbu.se/Admin/index.asp>.
 36. Indredavik B. Skal alle (slag)pasienter ha samme behandling? B. Indredavik svarer. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;25:122.

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



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Thrombolysis is a highly promising treatment in acute ischaemic stroke. There is evidence of positive effects at least up to three hours and most probably up to six. The risk of intracranial haemorrhage is increased fourfold with thrombolysis; risk factors other than the treatment as such have not been identified for certain; the risk is not related to giving thrombolysis during the 0–3 as opposed to the 3–6 hour time window. There is a non-significant excess of deaths, ranging from a small reduction to a substantial excess. There is not enough evidence to answer several questions regarding the influence of patient- and stroke characteristics on effectsize; death; and risk of intracranial haemorrhage. Giving priority to new large randomized controlled trials is essential to achieve this knowledge.

Veronica Murray, Bo Norrving, Andreas Terént, Per Wester
Läkartidningen 2004;101:662-73

Correspondence: Veronica Murray, Dept of Medicine, Danderyds sjukhus, SE-182 88 Stockholm, Sweden
(veronica.murray@ki.ds.sll.se)