

Trombolytisk behandling ved akutt hjerneslag

REDAKSJONELT

SANDSET PM

I Norge rammes hvert år 12000-18000 mennesker av hjerneslag (1). Hjerneslag er en alvorlig sykdom med høy dødelighet, og mange får alvorlige og varige funksjonstap. Forebygging og behandling av hjerneslag må derfor ha høy prioritet. Det foreligger nå god dokumentasjon på effekten av enkelte forebyggende tiltak, blant annet effekten av hypertensjonsbehandling og antitrombotisk behandling. Det er også klart dokumentert at systematisk organisering av den akutte slagbehandlingen kan redusere dødelighet og funksjonsutfall (2). Imidlertid har vi hittil manglet dokumentasjon på effekten av medikamentell behandling ved akutt hjerneslag. For tiden planlegges og gjennomføres en rekke større kliniske undersøkelser som blant annet vil gi svar på om tidlig antitrombotisk behandling og neuroprotektiv behandling kan redusere hjerneslagets størrelse.

I den vestlige verden skyldes 80-90% av alle hjerneslag tromboembolisk okklusjon av en cerebral arterie, noe som fører til utvikling av et hjerneinfarkt. Det er vist eksperimentelt at resterende blodgjennomstrømming bestemmer hvor hurtig irreversibel nervecelleskade inntreffer. Under en terskelverdi (ca. 20 ml/100 g hjernevev/minutt) oppstår irreversibel celledskade som funksjon av tid (3). Elektrisk inaktivt hjernevev omkring sentrum av det infarserte området (såkalt iskemisk "penumbra") kan derfor være potensielt levedyktig i noen timer etter en akutt okklusjon. Innenfor dette tidsintervallet kan spontan eller medikamentell oppløsning av trombematerialet trolig hindre celledød og redusere infarktstørrelsen.

De første undersøkelsene av effekten av trombolytisk behandling ved akutt hjerneinfarkt ble gjennomført allerede på 1960- og 70-tallet, men resultatene var dårlige. Behandlingen ble gjenopptatt etter at computertomografi (CT) gjorde det mulig å utelukke blødning. Dyreforsøk og angiografiske pilotundersøkelser hos mennesker viste at det var mulig å oppnå trombolyse, og at det var sammenheng mellom vellykket trombolyse og funksjon. Det er nå gjennomført til sammen 11 randomiserte undersøkelser (totalt ca. 3400 pasienter) som gjør det mulig å bedømme effekten av intravenøs trombolytisk behandling ved akutt hjerneinfarkt (4). I fem av disse undersøkelsene (5-9), med til sammen over 2500 randomiserte pasienter, er det brukt høy dose aktivator (som ved akutt hjerteinfarkt) med kort tid fra symptomdebut til inklusjon (< 6 timer), lang tids oppfølging (> 3 måneder) og med funksjonsutfall som primært endepunkt.

Effekten av rekombinant karvegsaktivator (recombinant tissue plasminogen activator, r-tPA) er undersøkt i to studier. Den europeiske ECASS-studien (5) ble gjennomført som en

multisenterstudie ved 75 sykehus. Fem norske sykehusavdelinger (Aker sykehus, Sentralsykehuset i Akershus, Vestfold Sentralsykehus, Haukeland Sykehus og Regionsykehuset i Trondheim) deltok i undersøkelsen. Den nordamerikanske NINDS-studien ble gjennomført som en multisenterstudie ved åtte sykehus i USA (6).

I ECASS-studien ble 620 pasienter med akutt hjerneinfarkt i forsyningsområdet til arteria cerebri media, med moderate til alvorlige utfall og med symptomer mindre enn seks timer, randomisert til r-tPA (Actilyse), 1,1 mg/kg, eller placebo. De fleste pasientene ble randomisert etter tre timer fra de første symptomene. Protokollen stilte krav om at CT av hjernen ikke skulle vise tidlige infarktforandringer før behandling. Det primære endepunktet var funksjonsutfall etter 90 dager bedømt ved ADL (activity of daily living)-undersøkelse (Barthels indeks) og klinisk inntrykk (Rankins skala). Undersøkelsen viste ikke-signifikant effekt av r-tPA ved "intention-to-treat"-analyse. Det var betydelig økning av alvorlige hjerneblødninger og dødsfall i behandlingsgruppen. Hele 109 av pasientene oppfylte ikke spesifiserte inklusjonskriterer, hovedsakelig på grunn av oversette tidlige infarkt tegn i det initiale CT-bildet. Etter eksklusjon av disse pasientene var det statistisk signifikant bedring av funksjon etter 90 dager i r-tPA-gruppen. Resultatene tyder på at behandlingen kan være effektiv og trygg dersom det er mulig å utelukke visse morfologiske forandringer ved CT-undersøkelse.

I NINDS-studien ble til sammen 624 pasienter randomisert til behandling med r-tPA (Activase), 0,9 mg/kg, eller placebo. Undersøkelsen inkluderte pasienter med alle typer hjerneinfarkter med symptomer mindre enn tre timer. Studien viste en signifikant bedring av ADL-funksjoner og klinisk inntrykk i r-tPA-gruppen etter tre måneder. Det var ikke-signifikant reduksjon i dødelighet, men det var signifikant økning av antall symptomgivende hjerneblødninger (6).

Effekten av streptokinase er undersøkt i tre studier; den australske AST-studien (7), den italienske MAST-I studien (8) og den europeiske MAST-E studien (9). Disse undersøkelsene ble avsluttet etter at interimanalyser viste signifikant økt dødelighet, hovedsakelig som følge av alvorlig hjerneblødning. I MAST-I studien ble det i tillegg påvist en betydelig økt risiko for blødningskomplikasjon hos pasienter som fikk kombinasjon av acetylsalisylsyre og streptokinase.

Hvilke konklusjoner kan vi så trekke av disse undersøkelsene til den kliniske hverdagen i Norge? Etter den norske ECASS-gruppens oppfatning (gruppen består av Nils Jakob Brautaset, Trond Dahl, Bent Indredavik, David Russell, Øyvind Røsjø, Per Morten Sandset og Lars Thomassen) avklarer studiene at tidsvinduet er meget kritisk. I NINDS-studien, som inkluderte pasienter innen tre timer fra symptomdebut, ble det oppnådd gunstig effekt på funksjon uten at det var økning av blødningsrelaterte dødsfall, men det var økt forekomst av symptomgivende hjerneblødninger. Analyse av data fra de andre undersøkelsene, som bare inkluderte et lite antall pasienter med symptomer mindre enn tre timer, peker i samme retning (4). ECASS-studien påviste videre en betydelig økt risiko for alvorlig blødning hos pasienter med tidlige infarkt tegn ved CT-undersøkelse. Dette reflekterer trolig den økte risikoen for alvorlig blødningskomplikasjon observert hos pasienter som ble behandlet etter tre timer. Det blir viktig i fremtidige studier å undersøke om CT-undersøkelse (eller MT-undersøkelse) kan brukes i klinisk praksis til å skille ut pasienter med høy risiko for blødningskomplikasjon.

Undersøkelsene kan tyde på at r-tPA er streptokinase overlegent ved behandling av akutt iskemisk hjerneslag. I metaanalyse av pasienter som har fått behandling innen tre timer fra de første symptomer, er riktignok resultatene for r-tPA og streptokinase relativt like (4). Disse estimatene er usikre fordi få pasienter er behandlet med streptokinase innen tre timer etter symptomdebut. Den økte risikoen for blødningskomplikasjon ved streptokinasebehandling kan være relatert til forsinket behandling eller til bedre seleksjon i r-tPA studiene. Et spesielt problem med streptokinase er imidlertid risikoen for alvorlig hypotensjon som kan forverre tilstanden. Den optimale dosen for r-tPA og streptokinase er heller ikke kjent.

Rekombinant tPA er godkjent av legemiddelmyndighetene i USA for behandling av pasienter med hjerneinfarkt med symptomer mindre enn tre timer. Etter den norske ECASS-gruppens oppfatning kan denne behandlingen også få anvendelse på noen selekterte pasienter i Norge. Det er imidlertid fortsatt mange spørsmål som må avklares nærmere. Gruppen mener derfor at trombolytisk behandling foreløpig ikke bør tas i bruk som rutinebehandling ved akutt hjerneinfarkt i Norge. Den gunstige effekten av r-tPA i NINDS-studien og delvis i ECASS-studien er oppnådd i ekstremt selekterte materialer. Funnene må derfor bekreftes i nye kliniske undersøkelser. Resultatene av slike nye undersøkelser vil kunne få store helsepolitiske konsekvenser og vil kunne rettferdiggjøre langt mer omfattende bruk av ressurser til tidlig innleggelse og behandling av pasienter med symptomer på akutt hjerneslag.

Per Morten Sandset

LITTERATUR:

1. Dahl T, Indredavik B, Mamen K, Russell D, Thomassen L, Waaler HM. Utredning og behandling av pasienter med cerebrovaskulær sykdom. Skriftserie for leger: Utdanning og kvalitetssikring. Lysaker: Den norske lægeforening, 1996.
2. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? Lancet 1993; 342: 395-8.
3. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. J Neurosurg 1981; 54: 773-82.
4. Wardlaw JM, Yamaguchi T, del Zoppo G, Hacke W. Thrombolysis in acute ischaemic stroke. I: Warlow CP, Sandercock PAG, van Gijn J, red. Cochrane database of systematic reviews acute stroke module. London: BMJ Publishing, 1996.
5. 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. JAMA 1995; 274: 1017-25.
6. 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.
7. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ et al. Trials of streptokinase in severe ischemic stroke. Lancet 1995; 345: 578-9.
8. Multicentre Acute Stroke Trial - Italy (MAST-I) group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination in treatment of acute ischemic stroke. Lancet 1995; 346: 1509-14.
9. The Multicentre Acute Stroke Trial - Europe study group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. N Engl J Med 1996; 335: 145-50.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no