

Trombolytisk behandling ved akutt hjerneinfarkt

Bakgrunn. Målet for studien var å undersøke praktisk gjennomføring, klinisk resultat og sikkerheten ved intravenøs trombolytisk behandling hos pasienter behandlet i en akutt slagenhet. Artikkelen beskriver resultatene fra de første tre år med trombolyse som rutinemessig behandlingstilbud.

Materiale og metode. Alle pasienter innlagt i neurologisk avdeling med akutt hjerneinfarkt de første tre timene etter sykdomsstart ble vurdert med tanke på trombolytisk behandling. 33 pasienter med median alder 71 år ble behandlet.

Resultater. 16 pasienter hadde en rask klinisk bedring. Seks pasienter hadde en tydelig, men langsom bedring. 11 pasienter viste ingen bedring. En pasient fikk en intracerebral blødning og to pasienter utviklet hemoragisk infarkt uten klinisk forverring. Ved kontroll etter seks måneder hadde 16 pasienter (49 %) oppnådd uavhengighet (modifisert Rankin Scale (mRS) 0–2), 12 (36 %) hadde et dårlig resultat (mRS 3–5), fem pasienter (15 %) var døde innen tre måneder. Ingen døde av behandlingskomplikasjoner.

Fortolkning. Vår studie gir holdpunkter for at trombolytisk behandling kan gis med tilfredsstillende sikkerhet i en akutt slagenhet uten intensivovervåking. De kliniske resultatene og sikkerheten tilsvarte resultatene fra store randomiserte studier og åpne kliniske serier.

Trombolytisk behandling med intravenøs rekombinant human vevsplasminogenaktivator (tPA) ved akutt hjerneinfarkt de første tre timene etter sykdomsstart har en positiv effekt. Slik behandling medfører også økt risiko for intracerebrale blødninger (2). For å redusere risikoen ved trombolytisk behandling bør den skje etter en behandlingsprotokoll med klare indikasjoner og kontraindikasjoner (3, 4). En forutsetning for å gi slik behandling er effektive rutiner for rask utredning og nøye seleksjon av pasientene (5). Dette krever klinisk og røntgenologisk ekspertise i vurdering av den akutte slagpasient (6, 7). Behandlingen forutsetter en slagenhet innrettet mot akuttbehandling.

Målet for denne studien var å undersøke bruken av intravenøs trombolytisk behand-

Lars Thomassen

lars.thomassen@nevro.haukeland.no

Ulrike Waje-Andreassen

Halvor Næss

Neurologisk avdeling

Gunnar Moen

Alf Inge Smievoll

Røntgenavdelingen

Haukeland Sykehus

5021 Bergen

Thomassen L, Waje-Andreassen U, Næss H, Moen G, Smievoll AI.

Thrombolytic therapy in acute ischaemic stroke.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2095–7

Background. The aim of this study was to assess the feasibility, safety, and clinical results in patients treated with intravenous thrombolysis in an acute stroke unit. Results from the first three years with thrombolysis as standard treatment procedure are presented.

Material and methods. All patients admitted to our department within 3 hours after an acute ischaemic stroke were considered for thrombolysis. 33 patients with median age 71 years were treated.

Results. 16 patients demonstrated early clinical improvement. Six patients demonstrated a substantial but slow clinical improvement. 11 patients did not improve. One patient developed an intracerebral haematoma and two developed a haemorrhagic infarction without clinical deterioration. At follow-up after six months, 16 patients (49 %) had achieved independence [modified Rankin Scale (mRS) 0–2], 12 (36 %) had an unfavourable outcome (mRS 3–5). Five patients (15 %) died, all within the first 3 months. None died due to a treatment complication.

Interpretation. This study suggests that thrombolysis can be administered relatively safely in an acute stroke unit without intensive care facilities. The clinical results and safety were similar to those in large randomized studies and clinical series.

Resultatene fra de første 24 pasientene i dette materialet er publisert i *Cerebrovascular diseases* (1)

☞ Se også side 2086

ling i en akutt slagenhet uten intensivfunksjoner. Artikkelen presenterer resultatene fra de første tre år med trombolyse som rutinemessig behandlingstilbud til selekterte pasienter med akutt hjerneinfarkt.

Materiale og metode

Trombolytisk behandling ble vurdert hos alle pasienter over 18 år innlagt i vår avdeling med akutt hjerneinfarkt. Vi benyttet in-

dikasjoner og kontraindikasjoner (tab 1) fra de kontrollerte trombolysestudiene (NINDS, ECASS I og II) og baserte behandlingen på internasjonale retningslinjer (3, 4) og behandlingsprotokoll utarbeidet for Norsk Forening for Hjerneslagsykdommer (5).

I akuttmottak ble pasienten raskt vurdert neurologisk, det ble tatt standardiserte blodprøver og EKG, lagt inn to intravenøse kanyler og målt puls, blodtrykk og temperatur (6).

I røntgenavdelingen ble det gjennomført en standardisert CT, og bildene ble umiddelbart vurdert med henblikk på tidlige infarkt-tegn (tab 2) (7, 8). Iskemiske forandringer i mer enn en tredel av a. cerebri medias forsyningsområde var en kontraindikasjon for behandlingen.

I slagenheten ble pasienten på ny undersøkt klinisk, og neurologiske utfall ble kvantitert med Scandinavian Stroke Scale (SSS, 58–0 punkter). SSS-skåre ≤ 20 ble definert som et alvorlig hjerneinfarkt, 21–39 som et moderat hjerneinfarkt og ≥ 40 som et lett hjerneinfarkt. Trombolytisk behandling ble gitt som alteplase 0,9 mg/kg kroppsvekt (maksimaldose 90 mg), 10 % som bolus i løpet av ett minutt og 90 % som infusjon i løpet av en time. Før, under og det første døgnet etter behandlingen ble bevissthetsnivå, neurologiske utfall, puls og blodtrykk kontrollert hyppig av sykepleier. Blodtrykk over 185/105 mm Hg ble behandlet med labetalol intravenøst. Heparin, warfarin eller acetylsalisylsyre var kontraindisert de første 24 timene etter behandlingen.

Klinisk vurdering med Scandinavian Stroke Scale ble foretatt etter to timer, 24 timer og deretter daglig i sju døgn. Tidlig bedring forenlig med rask rekanalisering ble definert som en bedring på ≥ 10 punkter på skalaen etter 24 timer. Ved klinisk forverring ble det umiddelbart rekvirert cerebral CT med spørsmål om intracerebral blødning. CT ble alltid kontrollert etter ca. ett døgn. Hemoragisk transformasjon av infarktete ble definert som enten hemoragisk infarkt eller parenkymatøst hematoma.

Endelig resultat ble vurdert gjennom et telefonintervju etter seks måneder ved hjelp av modifisert Rankin Scale (mRS; grad 0–6) (tab 3). Et godt resultat ble definert som modifisert Rankin Scale 0–2, dvs. uavhengighet. Hvis det var usikkerhet med henblikk på Rankin Scale-gradering, ble pasienten plassert i den lavere (verre) gruppen.

Resultater

Trombolytisk behandling ble fra mai 1998 til mai 2001 gitt til 33 pasienter, 18 menn og

15 kvinner, i alderen 18–80 år (median 71 år). Alle pasientene hadde infarkt i forsyningsområdet for a. cerebri media.

Behandlingen startet i gjennomsnitt 165 minutter (variasjon 44–240 min) etter ictus. En pasient fikk behandling innen en time, tre fikk behandling innen to timer og 29 fikk behandling mer enn to timer etter ictus. Seks pasienter ble behandlet mer enn tre timer etterpå (median 203 min, variasjon 190–240 min). Hos disse ble behandling gitt etter nøye klinisk og radiologisk vurdering av hver enkelt.

To pasienter fikk hjerneinfarkt under angiografi og ble undersøkt primært med MR. Hos de resterende 31 pasientene ble CT utført i gjennomsnitt 99 minutter (variasjon 20–212 min) etter ictus. 14 pasienter (42 %) hadde normal CT. 13 pasienter (42 %) hadde en hyperdens a. cerebri media, forenlig med proksimal okklusjon av arterien.

22 pasienter hadde et klinisk bilde forenlig med et totalt mediainfarkt, ni hadde et partielt mediainfarkt og to pasienter hadde et sentralt kapsulært infarkt. Ved behandlingsstart var gjennomsnittlig SSS-skåre 23 (variasjon 2–54). Dette inkluderte 15 pasienter med alvorlig hjerneinfarkt (gjennomsnitt SSS-skåre 9), 11 med moderat hjerneinfarkt (gjennomsnitt SSS-skåre 29) og sju pasienter med lett hjerneinfarkt (gjennomsnitt SSS-skåre 45).

16 pasienter (48 %) viste en tidlig klinisk bedring fra gjennomsnittlig SSS-skåre 25 til SSS-skåre 43 etter 24 timer, forenlig med en rask rekanalisering. Seks pasienter hadde en betydelig, men langsom bedring og 11 pasienter viste liten eller ingen bedring.

Tre pasienter (9 %) fikk cerebrale blødningskomplikasjoner. En pasient hadde et mindre cerebraalt hematoma ved CT etter 24 timer uten klinisk forverring og oppnådde modifisert Rankin Scale-skåre 3 etter seks måneder. To pasienter hadde hemoragiske infarkter og oppnådde modifisert Rankin Scale-skåre 2 etter seks måneder. En pasient, som fikk en embolus under angiografi, fikk et stort hematoma i lysken uten videre komplikasjoner. Mindre subkutane hematomer eller effusjoner, spesielt i forbindelse med hyppige blodtrykksmålinger, og blødning fra innstikkssted for venekateter var vanlig.

Ved undersøkelse etter seks måneder (fig 1) hadde 16 pasienter (49 %) oppnådd modifisert Rankin Scale-skåre 0–2 og 12 pasienter (36 %) skåre 3–5. Fem pasienter (15 %) var døde (modifisert Rankin Scale-skåre 6). To pasienter døde i akutfasen, én etter 30 timer av en mesenterial trombose og én etter åtte døgn i et pleiehjem. Tre pasienter døde etter henholdsvis en, to og tre måneder av komplikasjoner til hjerneinfarkt. Ingen døde av blødningskomplikasjoner eller malignt cerebraalt ødem. Blant 15 pasienter med initialt alvorlig hjerneinfarkt oppnådde to pasienter (initial SSS-skåre 5 og 8) modifisert Rankin Scale-skåre 1 og tre pasienter (initial SSS-skåre 10, 12 og 20) oppnådde

Tabell 1 Indikasjoner og kontraindikasjoner ved trombolytisk behandling ved Haukeland Sykehus

Indikasjoner

Iskemisk hjerneinfarkt hos person mellom 18 og 80 år

Målbare nevrologiske utfall (tydelige pareser, afasi)

Behandlingsstart innen tre timer etter sikker sykdomsstart

Kontraindikasjoner

Cerebral CT: Intrakranial blødning

Cerebral CT: Hypodense forandringer og/eller utplanert kortikalt relieff i > 1/3 av a. cerebri media-området

Kjent intrakranial arteriovenøs malformasjon eller aneurisme

Tidligere hjerneblødning/subaraknoidalblødning

Blødningstendens

Heparin siste 48 timer, warfarinbehandling

Trombocytter < 100 10⁹/l

Hodetraume, nevrokirurgi, hjerneslag (infarkt/blødning) de siste tre måneder

Blodtrykk > 185 systolisk eller > 105 diastolisk ved behandlingsstart

Lette eller avtakende symptomer

Koma

Kirurgi, biopsi siste 14 dager

Gastrointestinal blødning eller urinveisblødning siste tre uker

Arteriepunksjon eller spinalpunksjon siste sju dager

Septisk embolus eller kjent endokarditt

Epileptisk anfall ved sykdomsstart

Graviditet eller gjennomgått fødsel siste 30 dager

Glukose < 2,75 µmol/l eller > 22,0 µmol/l

Nylig gjennomgått hjerteinfarkt

Tabell 2 Spørsmål ved vurdering av tidlige CT-tegn ved hjerneinfarkt

Foreligger en hyperdens a. cerebri media og/eller hyperdensitet i andre intrakraniale hovedarterier?

Er det tegn til hypodensitet i basalgangliene (caput nucleus caudatus eller nucleus lentiformis) på den affiserte siden?

Er grensen mellom grå og hvit substans i insula vanskeligere å definere enn på den friske siden? Er volumet av fissura Sylvii mindre markert enn på den friske siden?

Er grensen mellom grå og hvit substans i resten av cortex over den affiserte hemisfæren vanskeligere å definere enn på den friske siden? Er det tegn til utplanert kortikalt relieff, forenlig med ødem?

modifisert Rankin Scale-skåre 2. Blant 14 pasienter med initialt normal CT hadde seks (43 %) et dårlig resultat.

Diskusjon

Denne studien viser at trombolytisk behandling kan gjennomføres med tilfredsstillende sikkerhet i en akutt slagenhet uten intensivfunksjoner. Den kliniske overvåkingen må imidlertid foretas vesentlig hyppigere enn i en vanlig slagenhet. Spesielt må blodtrykkkontroll gjøres ofte det første døgnet, fordi det sannsynligvis er viktig å holde blodtrykket innenfor etablerte grenser og dermed redusere blødningsrisikoen.

Pasientene i denne studien hadde en gjennomsnittlig SSS-skåre på 23, som indikerer at de var noe dårligere enn pasientene i trombolysestudiene ECASS I og II (gjennomsnittlig SSS-skåre 28 og 31). Av praktiske grunner ble etterkontroll utført etter seks måneder og ikke etter tre måneder, som i andre studier. Vi fant et gunstig resultat (modifisert Rankin Scale-skåre 0–2) hos 49 % av pasientene. Dette er sammenliknbart med NINDS-studien og åpne behandlingsserier (9–12) (fig 1), hvor man fant et gunstig resultat hos 37–57 % av pasientene. Sju av våre pasienter oppnådde modifisert Rankin Scale-skåre 0–1, som er lavere enn hva man har funnet i andre studier (9–12). Dette kan skyldes at våre pasienter var noe dårligere og at vi benyttet en streng fortolkning av definisjonene i modifisert Rankin Scale i vår studie.

Ingen av våre pasienter fikk en symptomatisk intracerebral blødning. Vi registrerte asymptomatisk hemoragisk transformasjon hos 9 % av pasientene. Dette er sammenliknbart med andre åpne behandlingsserier (9–12), hvor man har funnet blødninger hos 10–31 % av pasientene. Store, romoppfyllende hematomer er vanligvis den eneste type blødning som har negativ klinisk betydning for pasienten. Ingen av våre pasienter fikk slike hematomer. I kontrollerte trombolysestudier har man funnet at klinisk alvorlighetsgrad korrelerer med risiko for symptomatisk blødning (13, 14), og at utbredte tidlige iskemiske forandringer på CT predikerer økt blødningsrisiko (15). Vi behandlet 11 pasienter med alvorlige symptomer (SSS-skåre 2–10), men først etter nøye vurdering av CT-bildene (tab 2). Grundig pasientvurdering, spesielt med henblikk på CT-funn, kan derfor forklare den gode sikkerheten i vår studie.

Det er ønskelig å kunne forutsi den kliniske prognosen hos den enkelte pasient før man gir trombolytisk behandling, med den blødningsrisiko dette medfører. Den kliniske alvorlighetsgrad kan være en prediktor for langtidsresultatet, men hos den enkelte pasient er det kliniske bildet av begrenset verdi (16, 17). Dette antydes også i vår studie, hvor fem av 15 pasienter med alvorlig hjerneinfarkt (SSS-skåre ≤ 20), forenlig med okklusjon av a. cerebri media, hadde et godt langtidsresultat (modifisert Rankin Scale-

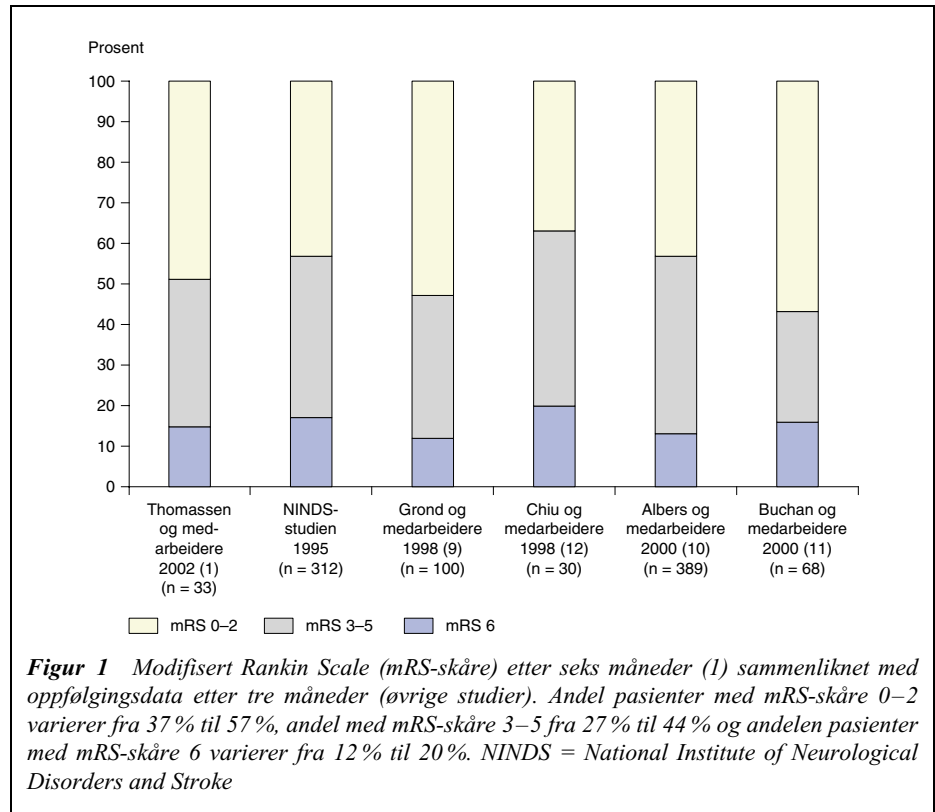
skåre 0–2). Dette kan ha sammenheng med at blant pasienter med en klinisk mistenkt mediaokklusjon kan over halvparten ha en angiografisk verifisert åpen a. cerebri media ved trombolysetidspunktet (18).

Cerebral CT predikerer et dårlig klinisk resultat når det initialt foreligger betydelig hypodensitet eller ødem, men har liten prognostisk verdi når tidlige iskemiforandringer er beskjedne eller mangler (19). Også dette antydes i vår studie, hvor seks av 14 pasienter med normal CT hadde et dårlig langtidsresultat (mRS 3–6). CT kan vise en hyperdens a. cerebri media som indikasjon på en proksimal mediaokklusjon, men opptil 73 % av pasienter med angiografisk verifisert mediaokklusjon kan mangle dette tegnet (20). Hyperdens a. cerebri media er assosiert med dårlig langtidsresultat, men har ikke selvstendig prognostisk verdi (21). Dette synes også å være tilfellet i vår studie, hvor seks av 13 pasienter med hyperdens a. cerebri media hadde et godt langtidsresultat, seks hadde et dårlig resultat og en pasient døde.

Målet for trombolytisk behandling er å løse opp en okkluderende trombe i en større intrakranial arterie. Før behandlingen er det da naturlig å kartlegge om det foreligger en okklusjon og hvor okklusjonen sitter. Fremtidige studier av trombolytisk behandling ved akutt hjerneinfarkt må fortsatt baseres på nøyaktig klinisk vurdering og cerebral CT, men bør også inkludere mer informasjon om de intrakraniale vaskulære forhold før behandling iverksettes.

Litteratur

- Thomassen L, Waje-Andreassen U, Mour-sund AH, Hordres J, Maintz C, Smievoll AI et al. Thrombolytic therapy in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 163–7.
- Lees KR. Thrombolysis. *Br Med Bull* 2000; 56: 389–400.
- Practice advisory: thrombolytic therapy for acute ischemic stroke – summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 47: 835–9.
- Adams HP jr., Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 1167–74.
- Norsk Forening for Hjerneslagsykdommer. Retningslinjer for cerebral trombolyse. Konsensusdokument. 11.2. 1999. Bergen: Nevrologisk avdeling, Haukeland Sykehus, 1999.
- Thomassen L, Waje-Andreassen U, Maintz C. Trombolytisk behandling ved akutt hjerneinfarkt – en tidsstudie ved organisering av et nytt behandlingstilbud. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2978–81.
- Waje-Andreassen U, Thomassen L, Smievoll AI. Tidlige CT-tegn ved akutt cerebral iskemi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1591–3.
- Marks MP, Holmgren EB, Fox AJ, Patel S, von Kummer R, Froehlich J. Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 389–92.
- Grond M, Stenzel C, Schmülling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a



Figur 1 Modifisert Rankin Scale (mRS-skåre) etter seks måneder (1) sammenliknet med oppfølgingsdata etter tre måneder (øvrige studier). Andel pasienter med mRS-skåre 0–2 varierer fra 37 % til 57 %, andel med mRS-skåre 3–5 fra 27 % til 44 % og andelen pasienter med mRS-skåre 6 varierer fra 12 % til 20 %. NINDS = National Institute of Neurological Disorders and Stroke

Tabell 3 Modifisert Rankin Scale-skåre

- 0 = Ingen symptomer
 1 = Noe symptomer, men i stand til å utføre alle vanlige aktiviteter
 2 = Noe begrensninger i livsstilen, men kan ta vare på seg selv uten hjelp
 3 = Har behov for noe hjelp, men kan gå uten hjelp
 4 = Kan ikke gå uten hjelp og trenger hjelp i daglige aktiviteter
 5 = Sengeliggende, inkontinent, med behov for kontinuerlig hjelp
 6 = Død
- Funksjonelt uavhengig = Grad 0, 1, 2
 Funksjonelt avhengig = Grad 3, 4, 5

- community-based approach. *Stroke* 1998; 29: 1544–9.
- Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke. *JAMA* 2000; 283: 1145–50.
 - 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.
 - 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.
 - The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2109–18.

- Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR et al. Baseline NIH stroke scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Neurology* 1999; 53: 126–31.
- Larrue V, von Kummer R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001; 32: 438–41.
- Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Burgin WS, Malkoff M et al. Deterioration following spontaneous improvement. Sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. *Stroke* 2000; 31: 915–9.
- Trouillas P, Nighoghossian N, Derex L, Adeleine P, Honnorat J, Neuschwander P et al. Thrombolysis with intravenous rTPA in a series of 100 cases of acute carotid territory stroke. *Stroke* 1998; 29: 2529–40.
- Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin MS, del Zoppo GJ. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 3–13.
- Fiorelli M, Toni D, Bastianello S, Sacchetti ML, Sette G, Falcou A et al. Computed tomography findings in the first few hours of ischemic stroke: implications for clinicians. *J Neurol Sci* 2000; 173: 10–7.
- del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998; 29: 4–11.
- Manelfe C, Larrue V, von Kummer R, Bozzao L, Ringleb P, Bastianello S et al. Association of hyperdense middle cerebral artery sign with clinical outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 1999; 30: 769–72.