



Kommentar

Debattinnlegg på inntil 800 ord sendes inn via www.manusnett.no

Pasienter med akutt hjerneinfarkt bør få trombolytisk behandling

For selekterte pasienter med hjerneinfarkt er intravenøs trombolytisk behandling innen tre timer etter sykdomsstart godkjent i EU og av Statens legemiddelverk i Norge. Trombolyse er den eneste medikamentelle behandling som kan redusere skaden ved akutt hjerneinfarkt. Ved norske sykehus bør man derfor ta denne behandlingen i bruk, enten ved å gi dette til utvalgte pasienter innen tre timer etter sykdomsstart eller ved å inkludere pasienter med sykehistorie kortere enn seks timer, begge deler som ledd i SITS-MOST-studien og IST-3-studien, som nå pågår.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Trombolytisk behandling med intravenøs rekombinant human vevsplasminogenaktivator har vært studert i flere randomiserte kontrollerte undersøkelser, slik som NINDS-studien, ECASS I-studien, ECASS II-studien, ATLANTIS A-studien og ATLANTIS B-studien (1–6). På grunnlag av resultatene fra NINDS-studien ble behandling av akutt hjerneinfarkt innen tre timer godkjent i USA i 1996. Fra USA har man senere publisert resultatene fra flere åpne ikke-kontrollerte behandlingsserier (7–12).

Ulike studier

I Europa har behandlingen vært mer omdiskutert. Noen sentre har valgt å delta i en randomisert kontrollert studie av trombolytisk behandling gitt innen seks timer etter sykdomsstart (IST-3-studien) (13), mens andre sentre har valgt å behandle akutte hjerneinfarktpasienter med vevsplasminogenaktivator etter NINDS-kriteriene (14–16) og å registrere data i en europeisk trombolysedatabase (SITS-MOST-studien).

Resultatene fra de åpne behandlingsseriene i Europa og i USA har vært i god overensstemmelse med resultatene fra de randomiserte kontrollerte studiene.

Godkjent i Norge

I september 2002 godkjente legemiddelmyndighetene i EU (EMEA/CPMP) vevsplasminogenaktivator for behandling av akutt hjerneinfarkt de første tre timene etter sykdomsstart. Forutsetningen for godkjenningen er at effekt og sikkerhet ved behandling i vanlig klinisk praksis blir monitorert i en åpen overvåkingsstudie (SITS-MOST-studien). Legemiddelverket i Norge gav en betinget godkjenning av behandlingen i februar 2003.

Klare kriterier

Hovedtyngden av relevante data vedrørende trombolytisk behandling kommer fra NINDS-studien. Denne har vært kritisert for uregelmessigheter i gjennomføringen. National Institute of Health gjennomførte derfor en uavhengig gransking av studien og dens resultater. Konklusjonen er at til tross for uregelmessigheter og ubalanse mellom vevsplasminogenaktivatorgruppen og placebogruppen er resultatet entydig: Vevsplasminogenaktivator har en positiv effekt og reduserer avhengighet og død når behandlingen gis innen tre timer etter sykdomsstart i henhold til spesifiserte inklusjons- og eksklusjonskriterier (Asplund og medarbeidere, 12th Nordic Meeting on Cerebrovascular Diseases, Oslo 17.–20. september 2003).

Basert på resultatene fra NINDS-studien og metaanalyser av andre randomiserte kontrollerte studier er konklusjonen at trombolytisk behandling med intravenøs vevsplasminogenaktivator de første tre timer etter sykdomsstart er kunnskapsbasert behandling. Det foreligger allikevel sterke anbefalinger om at videre forskning bør prioriteres høyt (17).

Vi trenger kunnskap om effekt og risiko ved trombolytisk behandling hos pasienter som etter dagens kriterier ikke kan få

Ramme 1

Inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier for SITS-MOST-studien (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study). For fullstendige kriterier se www.acutestroke.org

Inklusjonskriterier

- Akutt hjerneinfarkt
- Alder 18–80 år
- Tydelige nevrologiske utfall
- Behandling < 3 timer etter ictus
- Symptomer som ikke er i rask bedring

Viktige eksklusjonskriterier

- Betydelige nevrologiske utfall
- Utbredte iskemiforandringer på CT
- Blodtrykk > 185/110 mm Hg
- Tidligere hjerneslag og diabetes
- Hjerneslag siste tre måneder

Ramme 2

Inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier i IST-3-studien (Third International Stroke Trial). For fullstendige kriterier se <http://www.dcn.ed.ac.uk/ist3>

Inklusjonskriterier

- Akutt hjerneinfarkt
- Cerebral CT utelukker blødning
- Behandling < 6 timer etter ictus
- Pasient > 18 år
- Tydelige nevrologiske utfall og symptomer som ikke er i rask bedring

Viktige eksklusjonskriterier

- Blødning eller blødningstendens (f.eks. warfarinbehandling eller nylig kirurgi)
- Pasient vesentlig svekket (av sykdom eller alderdom) før hjerneslaget



Illustrasjonsfoto SCANPIX/CREATIV Benelux

trombolyse. Dette gjelder for eksempel pasienter som kan behandles mellom tre og seks timer etter sykdomsstart, pasienter over 80 år, pasienter med store nevrologiske utfall, pasienter med utbredte infarktforandringer på CT og pasienter med tidligere slag og diabetes. IST-3-studien er en internasjonal randomisert kontrollert studie som er startet for å gi svar på slike spørsmål.

Norske sykehusavdelinger som tar imot slagpasienter, bør nå vurdere å delta i SITS-MOST-studien, IST-3-studien eller begge. Vi anbefaler at man deltar i begge.

Avgjørende timer

Pasienter som faller innenfor NINDS-kriteriene, vurderes med henblikk på trombolytisk behandling innenfor SITS-MOST-studien. Dette er pasienter under 80 år med målbare nevrologiske utfall som ikke er i rask bedring og hvor behandlingen kan starte innen tre timer. Inklusjons- og eksklusjonskriteriene skal følges nøye (ramme 1).

Sentre som vil starte med trombolytisk behandling må registrere seg i SITS-MOST-studien (www.acutestroke.org). Studien koordineres i Norge fra Nevrolo-

gisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus (lars.thomassen@haukeland.no).

Pasienter med sykehistorie kortere enn seks timer vurderes med henblikk på inklusjon i IST-3 (ramme 2). Sentre som vil starte behandling innenfor IST-3-studien, kontakter Medisinsk divisjon, Ullevål universitetssykehus (eivind.berge@ioks.uio.no). Informasjonen om IST-3-studien er tilgjengelig på Internett (www.dcn.ed.ac.uk/ist3).

David Russell
david.russell@klin.med.uio.no
Nevrologisk avdeling
Rikshospitalet

Lars Thomassen
Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus

Bent Indredavik
Medisinsk avdeling
St. Olavs Hospital

Per Morten Sandset
Hematologisk avdeling
Medisinsk divisjon
Ullevål universitetssykehus

Oddmund Joakimsen
Nevrologisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge

Eivind Berge
Medisinsk divisjon
Ullevål universitetssykehus

Forfatterne representerer styret i Norsk Forening for Hjerneslagsykdommer. Lars Thomassen er også norsk leder for SITS-MOST-studien. Eivind Berge er norsk leder for IST-3-studien.

Oppgitte interessekonflikter: Lars Thomassen har mottatt reisetilrette til europeiske møter om trombolytisk behandling. Bent Indredavik har fått reisetilrette fra Boehringer Ingelheim til deltakelse på slagkongresser. Øvrige forfattere: Ingen oppgitte interessekonflikter

Litteratur

1. 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.
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995; 274: 1017–25.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C 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.
4. Clark WM, Wissman S, Albers GW et al. 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.
5. Clark WM, Albers GW, Madden KP et al. 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.
6. Albers GW, Clark WM, Madden KP et al. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2002; 33: 493–5.
7. Tanne D, Bates VE, Verro P et al. Initial clinical experience with iv tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. *Neurology* 1999; 53: 424–7.
8. Wang DZ, Rose JA, Honings DS et al. Treating acute stroke patients with intravenous tPA. The OSF stroke network experience. *Stroke* 2000; 31: 77–81.
9. Albers GW, Bates VE, Clark WM et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke. *JAMA* 2000; 283: 1145–50.
10. Buchan AM, Barber PA, Newcommon N et al. Effectiveness of t-PA in acute ischemic stroke: Outcome relates to appropriateness. *Neurology* 2000; 54: 679–84.
11. Katzan IL, Furlan AJ, Frank JI et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. The Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283: 1151–8.
12. Grotta JC, Burgin SB, El-Mitwalli A et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke. Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol* 2001; 58: 2009–13.
13. Indredavik B. Trombolytisk behandling ved hjerne- slag – bare for noen få? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2086.
14. Grond M, Stenzel C, Schmülling S et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998; 29: 1544–9.
15. Koennecke HC, Nohr R, Leistner S et al. Intravenous tPA for ischemic stroke. Team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke* 2001; 32: 1074–8.
16. Thomassen L, Waje-Andreassen U, Morsund ÅH et al. Thrombolytic therapy in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 163–7.
17. Warlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke (Cochrane Review): The Cochrane Library Issue 4, 2003.