



UiT Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige Fakultet

Identifisering av pasienter med hjerneslag ved søk i diagnoseregister på sykehus. Grenseoppgang mellom diagnosen hjerneinfarkt og forbigående ischemisk attack.

Rosa Elisabeth Theresia Wang-Iversen

Veileder: Ellisiv B. Mathiesen

Biveileder: Tom Wilsgaard

Masteroppgave i medisin profesjonsstudium (MED-9050)

August 2020

Forord

Som forskerlinjestudent var jeg allerede i kontakt med min hovedveileder Ellisiv B. Mathiesen, og valgte derfor å spørre henne om hun hadde et forslag til en masteroppgave. Hun foreslo denne oppgaven med problemstillingene «å undersøke om utvidet diagnosesøk som omfatter TIA-diagnose øker muligheten for korrekt å identifisere personer som får førstegangs hjerneslag blant deltakere i Tromsøundersøkelsen», samt «å undersøke forekomst av radiologiske tegn til iskemi ved MR-undersøkelse av hjernen ved symptomvarighet < 24 timer hos personer som fanges opp av utvidet søkestrategi».

Dette hørtes ut som en spennende oppgave, og prosjektbeskrivelse ble skrevet og veilederkontrakt signert og levert våren 2018. Høsten 2018 til våren 2019 hadde jeg forskerår, og arbeidet med masteroppgaven ble derfor satt på vent. Høsten 2019 til våren 2020 leste jeg relevant litteratur for oppgaven parallelt med studiet. Jeg fikk datasettet våren 2020, og startet da arbeidet. Det meste av skrivearbeidet ble gjort sommeren 2020.

Jeg vil rette en stor takk til veileder Ellisiv som har hjulpet meg gjennom hele perioden, både i forhold til prosjektbeskrivelse, arbeid med datasettet, analyser, og gode tilbakemeldinger i skriveprosessen. Biveileder Tom Wilsgaard har hjulpet til med å lage deler av datasettet.

Jeg vil takke min familie og samboer for oppmuntring og støtte gjennom perioden, og for bidraget av figur 1 som min samboer Christan H. Gullaksen har tegnet.

Tromsø, 29. august 2020

Rosa E. T. Wang-Iversen

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Innholdsfortegnelse	II
Sammendrag	III
Forkortelser	IV
1 Innledning.....	1
1.1 Hjerneslag.....	1
1.1.1 Etiologi og patofysiologi.....	1
1.2 Transitorisk iskemisk anfall (TIA).....	3
1.2.1 Forslag til ny definisjon.....	4
1.3 Tromsøundersøkelsen.....	4
1.4 Mål for studien	5
2 Materiale og metode.....	5
2.1 Tromsøundersøkelsens endepunksregister.....	5
2.1.1 Validering etter kodesøk	6
2.2 Studiepopulasjon	7
2.3 Dataanalyser	8
2.4 Godkjenninger og etikk.....	9
3 Resultater.....	9
3.1 Kategorifordeling etter validering.....	9
3.2 Testegenskaper	10
3.3 Forekomst av radiologiske tegn til iskemi	11
4 Diskusjon.....	11
5 Konklusjon	12
Referanser.....	14
Vedlegg 1-5: Kunnskapsevaluering av artikler.....	16

Sammendrag

Bakgrunn: Hjerneslag defineres som en plutselig oppstått fokal eller global forstyrrelse i hjernens funksjoner som vedvarer i mer enn 24 timer og som har vaskulær årsak. Et TIA (transitorisk iskemisk anfall) er tradisjonelt definert på samme måte som et hjerneslag, men med varighet under 24 timer. Denne tidsbaserte definisjonen gjenspeiler i liten grad patofysiologien ved hjerneslag og TIA. Ved økt bruk av bildediagnostikk har man sett at en del TIA-pasienter har radiologiske tegn til fersk iskemi. I flere internasjonale retningslinjer er derfor TIA-definisjonen endret slik at pasienter med forbigående symptomer, men radiologiske tegn til akutt infarkt ekskluderes fra denne diagnosekategorien og i stedet klassifiseres som hjerneinfarkt. Slik definisjonsendring vil ha betydning for epidemiologiske studier av hjerneslagsforekomst.

Formål: Å undersøke om utvidet diagnosesøk som omfatter TIA-diagnose øker muligheten for korrekt å identifisere personer som får førstegangs hjerneslag blant deltakere i Tromsøundersøkelsen, samt å undersøke forekomst av radiologiske tegn til iskemi ved MR-undersøkelse av hjernen ved symptomvarighet < 24 timer hos personer som fanges opp av utvidet søkestrategi.

Materiale og metode: Studiepopulasjonen er 26 999 deltagere fra Tromsø 1-6, hvorav 935 personer ble validert i Tromsøundersøkelsens endepunksregister (gullstandard). Data er beskrevet med enkel deskriptiv statistikk. Sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV) er beregnet med 4x4-tabell.

Resultater: 741 av 935 personer hadde iskemisk slag. 94 personer ble inkludert ved utvidet diagnosesøk, og 12 av disse hadde iskemisk slag. Testegenskaper for søkestrategi uten tilleggsdiagnoser ble: sensitivitet = 0,98, PPV = 0,87, spesifisitet og NPV = 1,0. 34 av 106 personer med validert TIA hadde ferske infarktforandringer på MR. Av disse hadde 38,2% en G45-diagnose, 79,4% en I63-diagnose, og 85,3% en I60-69-diagnose.

Konklusjon: Utvidet diagnosesøk førte til marginal forbedring av sensitivitet og spesifisitet, og lett svekkelse av PPV. Forbedringen av datakompletthet ved utvidet diagnosesøk, må veies opp mot den økte ressursbruken det medfører. Diagnosepraksis for pasienter med forbigående symptomer og funn av fersk iskemi på MR varierte betydelig. Dette taler for at det er nyttig å identifisere denne gruppen med egen diagnosekategori i registeret.

Forkortelser

AHA/ASA – The American Heart Association and the American Stroke Association

BMI – Body mass index

CT – Computed tomography

DWI – Diffusion weighted imaging

HDL kolesterol – High density lipoprotein kolesterol

ICD – Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer (International Classification of Diseases)

LDL kolesterol – Low density lipoprotein kolesterol

MR – Magnetresonanstomografi

NNP – Negativ prediktiv verdi

PPV – Positiv prediktiv verdi

REK – Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

TIA – Transitorisk iskemisk anfall

UNN – Universitetssykehuset i Nord-Norge

WHO – Verdens helseorganisasjon (World Health Organization)

1 Innledning

1.1 Hjerneslag

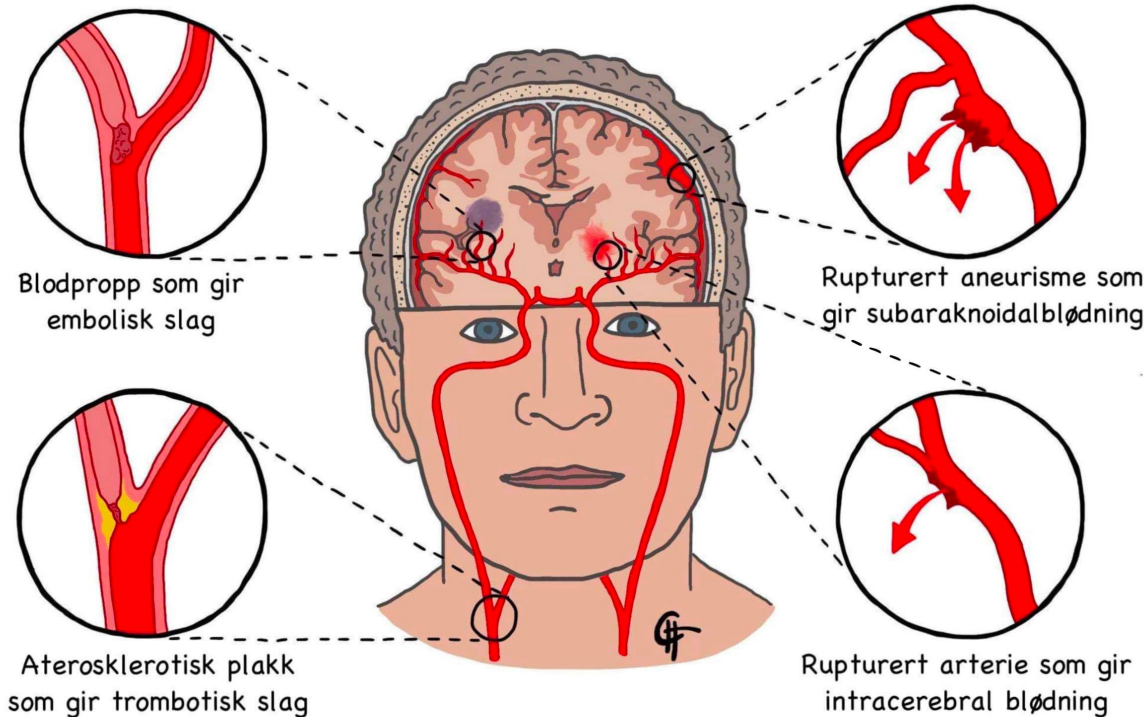
Hjerneslag defineres av Verdens helseorganisasjon (WHO) som en plutselig oppstått fokal eller global forstyrrelse i hjernens funksjoner som vedvarer i mer enn 24 timer eller fører til død, og som har vaskulær årsak (1, 2). I Norge er den årlige insidensen av hjerneslag på rundt 12.000 (2), og rundt 70.000 lever med sekvele etter slag. Hjerneslag er den største årsaken til funksjonsnedsettelse, og den tredje største årsaken til død (3). Også globalt rammer hjerneslag mange, hvor det er den andre største årsaken til død og den tredje største årsaken til funksjonsnedsettelse (4). Hjerneslag kan gi en rekke ulike akutte symptomer avhengig av hvilket område av hjernen som rammes. Vanligst er lammelser, sanse- og taleforstyrrelser. Symptomene kan være alt fra milde og forbigående til alvorlige og permanente, i verstefall dødelige. Majoriteten av de som får hjerneslag er over 70 år (75%), men også unge mennesker kan få slag (3).

1.1.1 Etiologi og patofysiologi

Hjerneslag kan skyldes enten hjerneinfarkt eller hjerneblødning: omtrent 85% av tilfellene er infarkt, omtrent 10 % er intracerebral blødning og omtrent 5% er subaraknoidalblødning (2, 3). Ved infarkt er årsaken oftest en trombotisk eller embolisk okklusjon av karlumen, mens blødning skyldes en ruptur av karet. Vanligste årsak til subaraknoidalblødning er ruptur av et intrakranielt aneurisme. Ved intracerebrale blødninger er det små arterier i hjernevevet som blør, dette på grunn av mikroaneurismer eller andre degenerative forandringer. De vanligste årsakene til infarkt er storkarsykdom (50%), småkarsykdom (20-25%) og kardioembolisme (25%). Ved storkarsykdom er det hovedsakelig arteriosklerose og dannelse av aterosklerotisk plakk i de intratorakale og precerebrale karene som gir opphav til tromber og embolier. Ved småkarsykdom er det aterosklerose og degenerative forandringer i de små arteriene i hjernen som gir lokal trombedannelse og okklusjon. Kardielle embolier kan oppstå ved en rekke ulike hjertelidelser som blant annet rytmeforstyrrelser, klaffefeil, medfødte defekter, ved kirurgi og iskemisk hjertesykdom. Atrieflimmer er den vanligste årsaken (3).

ISKEMISK HJERNESLAG

HEMORAGISK HJERNESLAG



Figur 1 – Mekanismer ved hjerneinfarkt (iskemisk hjerneslag) og hjerneblødning (hemoragisk hjerneslag).

Ved trombose/emboli reduseres eller opphører blodtilførselen til området forsynt av blodåren. Selv om hjernen kun utgjør 2% av kroppens totalvekt mottar den 15% av cardiac output og står for 20% av kroppens oksygenforbruk. Hjernevevet trenger kontinuerlig tilførsel av oksygen og glukose, og redusert eller opphørt perfusjon kan føre til utvikling av infarkt og/eller iskemisk skade (5). Mangel på oksygen starter en rekke uheldige biokjemiske prosesser i hjernecellen som fører til celledød. Celledød skjer etter alt fra få minutter til få timer, avhengig av i hvilken grad og hvor lenge blodtilførselen er redusert. I sentrum av et infarkt vil blodtilførselen være dårligst, og hjernecellene her dør raskt (minutter). I sonen rundt infarkt vil hjernevevet kunne få noe blodtilførsel fra andre kar, cellene vil derfor kunne overleve lengre, og reddes om blodtilførselen gjenopprettes etter opptil 12 timer (3). Dette området kalles den iskemiske penumbra. Skadet hjernevev kan fremstilles på CT og MR. MR med diffusjonsvektet serie er særlig egnet til å framstille tidlige infarktforandringer (3).

De fleste hjerneinfarkt skyldes aterosklerotisk sykdom, og derfor er mange av risikofaktorene for hjerneslag de samme som for utvikling av aterosklerose. Disse risikofaktorene er blant annet: økende alder, hypertensjon, diabetes mellitus, røyking, høy LDL kolesterol, lav HDL kolesterol, høy BMI og lite fysisk aktivitet (3, 6, 7). Sammenliknet med iskemisk hjertesykdom ser det ut som hypertensjon er en viktigere risikofaktor for iskemisk hjerneslag, mens hyperlipidemi er mindre viktig. Hypertensjon gir både aterosklerose i små og store kar, samt fører til degenerative forandringer i de små karene i hjernen. Diabetes har også vist seg å gi degenerative forandringer, som igjen kan gi trombedannelse og blødning i hjernens små kar. Økende alder gir også slike degenerative forandringer (3).

De siste tiårene har vi sett en nedgang i insidens av hjerneslag i Norge og liknede land. Dette skyldes sannsynligvis forebyggende tiltak med folkeopplysning og følgelig bedre livsstil med reduksjon av risikofaktorer som kolesterolnivå, systolisk blodtrykk og røyking. I en studie fra Tromsøundersøkelsen bidro reduksjon i systolisk blodtrykk og antall røykere mest til fallet i insidens, mens den økende prevalensen av diabetes mellitus bidro i motsatt retning (8). Reduksjonen i insidens er høyest blant middelaldrende, mens den er relativt stabil hos de eldre. Svakt økende insidensen har vært rapportert hos yngre voksne kvinner (6).

1.2 Transitorisk iskemisk anfall (TIA)

Et TIA (transitorisk iskemisk anfall) er tradisjonelt definert som en plutselig oppstått fokal forstyrrelse i hjernens funksjoner av vaskulær årsak som vedvarer kortere enn 24 timer (11). Denne definisjonen er basert på varigheten av symptomer, og forskjellen mellom et TIA og et hjerneslag blir da hvorvidt symptomene varer under eller over 24 timer.

De fleste TIA varer i under 30 minutter, oftest bare noen få minutter, mens et fåtall varer i over 60 minutter (3, 11). Årsaken til et TIA er oftest embolier fra aterosklerotiske plakk i intratorakale og precerebrale kar. Kardioembolier kan i noen tilfeller også gi TIA (3). En pasient med et TIA har betydelig økt risiko for hjerneslag i etterkant (3, 9, 10, 11, 12). Sjansen for hjerneslag er aller størst de første dagene. Rundt 10% av TIA-pasienter får et nytt hjerneslag innen 90 dager, og hos halvparten av disse skjer slaget innen 24-48 timer (7, 9, 10, 11).

1.2.1 Forslag til ny definisjon

Den tids-baserte definisjonen av TIA ble laget for nesten 50 år siden, før den enorme utviklingen innenfor medisinsk bildediagnostikk. Den var basert på antagelsen om at det ved TIA skjer en total resolusjon av iskemien slik at symptomene er forbigående og det ikke skjer en varig skade av hjernevevet. Motsatt har man tenkt at det ved hjerneslag skjer en permanent skade i hjernevevet. Økt bruk av MR i hjerneslagsdiagnostikk har vist at mange pasienter med klinisk TIA, dvs. kortere symptomvarighet enn 24 timer, har samme akutte radiologiske tegn som ved hjerneinfarkt (7, 9, 10), dvs. tegn til restriktiv diffusjon ved diffusjonsvektet MR (diffusion weighted imaging, DWI). Det er fremmet forslag om en ny TIA definisjon som er vevs-basert fremfor tids-basert. The American Heart Association and the American Stroke Association (AHA/ASA) foreslår å definere TIA som: «en raskt forbigående episode med nevrologisk dysfunksjon av vaskulær årsak, med kliniske symptomer som vanligvis varer i under en time, og uten tegn på infarkt på bildediagnostikk» (11, 12) . Imidlertid er det vist at tidlige DWI-forandringer kan være forbigående hos noen pasienter og det er derfor omdiskutert om slike forandringer faktisk representerer irreversibel skade av hjernevev (13).

Endring av TIA-definisjonen i flere internasjonale retningslinjer fører til at pasienter med radiologiske tegn til akutt infarkt ekskluderes fra denne diagnosekategorien og i stedet klassifiseres som hjerneinfarkt (11, 12). Dette byr imidlertid på utfordringer for epidemiologiske studier av hjerneslagsforekomst. Dersom vesentlig flere tilfeller som før ville blitt kategorisert som TIA nå kategoriseres som hjerneinfarkt, er det viktig å ta hensyn til dette i tolkningen av insidenstrender i epidemiologiske studier (8).

1.3 Tromsøundersøkelsen

Tromsøundersøkelsen er en langsgående helseundersøkelse av Tromsøs befolkning som startet tidlig på -70-tallet. Det har hittil vært gjort sju runder med datainnsamling, i 1974, 1979-80, 1986-87, 1994-95, 2001-2, 2007-8 og 2015-16 (Tromsø 1-7). Hovedformålet med Tromsøundersøkelsen var forskning på årsaker til den høye dødeligheten av hjerte- og karsykdommer, samt å utvikle metoder for å forebygge hjerteinfarkt og hjerneslag (14, 15). Hensikten med Tromsøundersøkelsen var primært «å undersøke årsakene til den høye dødeligheten av hjerte- og karsykdommer, samt å utvikle metoder for å forebygge hjerteinfarkt og hjerneslag» (14, 15). Undersøkelsen er i senere tid utvidet til å omfatte en

rekke andre områder. Det har vært høy deltagelse blant de inviterte, og totalt har over 45 000 mennesker deltatt i en eller flere av de syv studiene.

Helt siden starten har deltakerne blitt fulgt opp med tanke på utvikling av kardiovaskulær sykdom. Tromsøundersøkelsen har opprettet et eget register over førstegangs (insidente) kardiovaskulære hendelser, som hjerteinfarkt, hjerneslag, atrieflimmer og venøs tromboembolisme. Insidente tilfeller identifiseres ved søk på relevante diagnosekoder i diagnoseregisteret ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) og i Dødsårsaksregisteret. For å fange opp hjerneinfarkter som kan være klassifisert under andre diagnoser, har man siden 2006 inkludert TIA-diagnosene i søkestrategien. Et utvidet søk er imidlertid ressurskrevende og vi ønsker nå å undersøke om og eventuelt i hvilken grad dette forbedrer kvaliteten på hjerneslagsregistreringen.

1.4 Mål for studien

1. å undersøke om utvidet diagnosesøk som omfatter TIA-diagnose øker muligheten for korrekt å identifisere personer som får førstegangs hjerneslag blant deltakere i Tromsøundersøkelsen
2. å undersøke forekomst av radiologiske tegn til iskemi ved MR-undersøkelse av hjernen ved symptomvarighet < 24 timer hos personer som fanges opp av utvidet søkestrategi

2 Materiale og metode

2.1 Tromsøundersøkelsens endepunksregister

Tromsøundersøkelsens register over insidente hjertekarsykdom (endepunksregister) omfatter akutt hjerteinfarkt, atrieflimmer, hjerneinfarkt (ischemisk hjerneslag), hjerneblødning (intracerebral hemoragi), subaraknoidalblødning og ikke-klassifiserbare hjerneslag.

Identifisering av insidente hjerneslag er gjort ved systematiske søk i diagnoseregisteret for innleggelser og polikliniske kontakter ved UNN Tromsø, samt i Dødsårsaksregisteret, på

ICD10 kode I60-I69 (Hjernerarsykdommer). I tillegg er det gjort systematisk tekstsøk i journal (f.o.m. 2001 elektronisk søk) på ordene “slag”, “hjerneslag”, “hjerneinfarkt” og “hjerneblødning” hos alle personer med diagnosekodene I20-I25 (Iskemiske hjertesykdommer), I46 (Andre hjertesykdommer), I48 (Atrieflimmer og –flutter), I49 (Andre kardiaale arytmier) og R96, R98, R99 (Plutselig død, funnet død, dårlig definerte og uspesifiserte dødsårsaker. Fra og med 2006 er det også gjort søk på G45 (Forbigående cerebrale iskemiske anfall og beslektede syndromer), G46 (Syndromer som skyldes hjernerarsykdom) og G81 (Hemiplegi).

Hjerneslag er i Tromsøundersøkelsens hjerneslagsregister definert i henhold til WHO's definisjon som “en plutselig oppstått fokal eller global forstyrrelse i hjernens funksjoner som vedvarer i mer enn 24 timer eller fører til død, og som har vaskulær årsak» (1, 2).

2.1.1 Validering etter kodesøk

Diagnosene kvalitetssikres ved at personer med relevant medisinsk bakgrunn går gjennom og vurderer journalopplysninger til deltakere med aktuelle diagnoser. Hjerneslag ble klassifisert som hjerneinfarkt når bildediagnostikk av hjernen og/eller obduksjon hadde utelukket blødning.

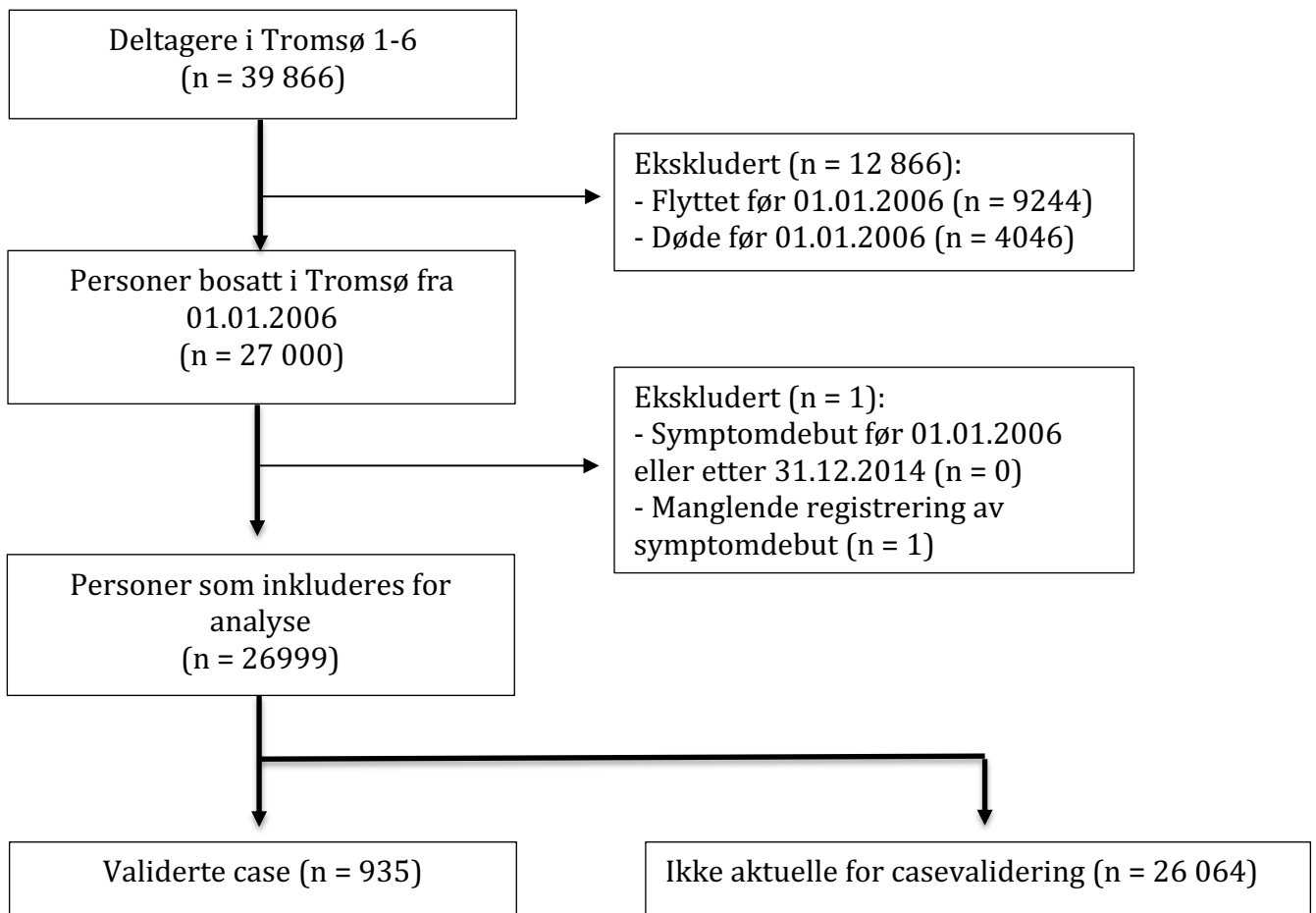
Aktuelle hendelser ble kategorisert i følgende kategorier:

1. Sikkert slag av iskemisk type
2. Ikke slag av iskemisk type
3. TIA (Symptomer <24 timer uten tegn til blødning og uten funn av ferske infarktforandringer på CT / MR caput)
4. TIA + funn av **ferske** infarktforandringer på CT /MR caput
5. Utilstrekkelige data/usikkert (Inkludert mangelfull dokumentasjon av varighet av symptomer)

Røntgenfunn forenlig med gjennomgått hjerneinfarkt uten ledsagende klinisk hendelse ble ikke registrert som hjerneslaghendelse. Hjerneslag som oppstod i forbindelse med traume, hjernekirurgi eller på grunn av blodsykdom eller hjernetumor regnes ikke som spontant oppstått hjerneslag og ble derfor ikke registrert. Det samme gjaldt iskemiske lesjoner som oppstod i forløpet av subaraknoidalblødning eller ved behandling for cerebrale aneurismer.

2.2 Studiepopulasjon

Aktuelle deltakere var alle personer som hadde deltatt i Tromsø 1- 6. Vi ekskluderte alle som døde og/eller flyttet (n = 12866) før 01.01.2006 (dette fordi registrering av diagnosekodene G45, G46 og G81 ikke startet før i 2006). 9244 personer flyttet og 4046 døde før 01.01.2006, hvorav 424 som både flyttet og døde. Registeret er p.t. komplett til og med 2014, og vi har derfor ikke vurdert hendelser som skjedde før 01.01.2006 eller etter 31.12.2014. En person manglet registrert dato for hendelse, og ble derfor ekskludert. Totalt var det 26999 personer som ble fulgt opp med registrering av hendelser i den aktuelle perioden og ble innlemmet i analysene. Av disse var 935 personer gjennom en casevalidering i den aktuelle perioden (Figur 2).



Figur 2: Seleksjon av personer fra Tromsø 1-6 inkludert til analyser

2.3 Dataanalyser

Data er beskrevet med enkel deskriptiv statistikk. Statistiske analyser har blitt gjort i STATA/MP 15.1.

Testegenskaper for søkestrategi uten tilleggsdiagnosene G45, G46, G81 er sammenlignet med resultater av validering basert på søkestrategi som inkluderer disse diagnosene, med utvidet søkestrategi som gullstandard. Vi beregnet antall som ville blitt identifisert ved et smalere diagnosesøk ved å ekskludere alle caser som kun ble identifisert gjennom tilleggsdiagnosene (dvs. ikke hadde noen av de andre aktuelle søkediagnosene). Alle personer som etter validering ble kategorisert som sikkert iskemisk slag ble definert som «sanne positive» (SP), mens personer som etter validering ble kategorisert som ikke iskemisk slag ble definert som «falsk positive» (FP). Personer validert som sikkert iskemisk slag som ikke ble fanget opp gjennom et smalere diagnosesøk, ble kategorisert som «falsk negative» (FN), mens «sanne negative» (SN) er tilfeller som i henhold til gullstandard ikke hadde iskemisk slag og heller ikke ble identifisert som det gjennom søkestrategi uten tilleggsdiagnoser.

Sensitivitet ble beregnet som $SP/(SP+FN)$, spesifisitet ble beregnet som $SN/(SN+FN)$. Positiv prediktiv verdi (PPV) ble beregnet som $SP/(SP+FP)$ og negativ prediktiv verdi (NPV) ble beregnet som $SN/(SN+FN)$ (tabell 1).

	Syk +	Syk -	
Test +	SP	FP	PPV = $SP/(SP+FP)$
Test -	FN	SN	NPV = $SN/(SN+FN)$
	Sensitivitet = $SP/(SP+FN)$	Spesifisitet = $SN/(SN+FN)$	Total

Tabell 1: Illustrasjon av utregning av sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV). SP: sanne positive, FP: falske positive, FN: falske negative, SN: sanne negative

2.4 Godkjenninger og etikk

Tromsøundersøkelsen har konsesjon fra Datatilsynet og er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk Nord (REK Nord), som også har innvilget dispensasjon fra taushetsplikten for bruk av journalopplysninger i forskning. F.o.m. Tromsø 4 (1994-95) har deltakere gitt skriftlig samtykke som blant annet innebærer at persondata kan kobles opp mot nasjonale registre. Deltakere som kun har deltatt før Tromsø 4 og som fortsatt er i live har mottatt skriftlig informasjon om Tromsøundersøkelsen, bl.a. om muligheten til å reservere seg mot at opplysninger om dem blir brukt i framtidige forskningsprosjekter. Personer som har reservert seg mot at data om dem brukes i forskning er ikke blitt inkludert i studien.

3 Resultater

3.1 Kategorifordeling etter validering

Tabell 2 viser antall personer som havnet i hver kategori etter validering. Av de 935 validerte personene var det 741 (79,3%) som hadde sikkert iskemisk slag.

Validerte hendelser	Antall, n (prosent, %)
<i>Sikkert slag av iskemisk type</i>	741 (79.25)
<i>Ikke slag av iskemisk type</i>	72 (7.70)
<i>TIA uten funn av ferske infarktforandringer på CT/MR caput</i>	72 (7.70)
<i>TIA med funn av ferske infarktforandringer på CT/MR caput</i>	34 (3.64)
<i>Utilstrekkelig data/usikkert</i>	16 (1.71)
Total	935 (100)

Tabell 2: Antall personer i hver kategori etter validering, n (%)

De 935 validerte personene hadde følgende ICD 10-diagnoser: 807 personer hadde en I60-69-diagnose, av disse hadde 736 en I63-diagnose (Hjerneinfarkt). 22 personer ble fanget opp ved

tekstsøk i journal på andre diagnoser enn hjerneslag. 149 personer hadde en G45-diagnose, 2 personer hadde en G46-diagnose og 4 personer hadde en G81-diagnose.

3.2 Testegenskaper

Av de 155 som hadde en G45, G46 eller G81 diagnose var det 94 personer som hadde dette som eneste relevante diagnose, de ble altså fanget opp utelukkende på grunn det utvidede diagnosesøket. Av disse 94 var det 12 personer som ble validert til å ha sikkert iskemisk slag, altså fanger det utvidede diagnosesøket opp 12 «falske negative» som ikke ville blitt identifisert uten utvidet diagnosesøk. Vi trekker fra de 12 «falske negative» fra de 741 med validert sikkert iskemisk slag, og finner dermed 729 «sanne positive» som identifiseres med søkestrategi uten tilleggsdiagnosene. Totalt 935 personer ble validert inkludert de som var identifisert via tilleggsdiagnosene. Om man trekker fra de 94 validert via tilleggsdiagnose får vi totalt $935 - 94 = 841$ identifisert kun ved søkestrategi uten tilleggsdiagnose. Det vil si at det er $841 - 729 = 112$ «falske positive», altså personer uten sikkert iskemisk slag som identifiseres ved søkestrategi uten tilleggsdiagnosene. «Sanne negative» er de 26 999 personene inkludert for analyser, minus de 12 «falske negative» og de 841 identifisert ved søkestrategi uten tilleggsdiagnose = 26 146 (se tabell 3).

Testegenskaper for søkestrategi uten G45, G46 og G81-diagnose oppholdt mot gullstandard (validering) ble som følgende: sensitivitet = 0,98, spesifisitet = 1,0, positiv prediktiv verdi (PPV) = 0,87 og negativ prediktiv verdi (NPV) = 1,0 (Tabell 3).

	Validering +	Validering -	
Søkestrategi uten G positiv	729	112	PPV = $\frac{729}{841} = 0,87$
Søkestrategi uten G negativ	12	26146	NPV = $\frac{26146}{26158} = 1,0$
	Sensitivitet = $\frac{729}{741} = 0,98$	Spesifisitet = $\frac{26146}{26258} = 1,0$	26 999

Tabell 3: 4x4-tabell for utregning av testegenskaper (søkestrategi uten G45, G46 og G81-diagnose oppholdt mot gullstandard)

Gullstandarden selv lar seg ikke validere da vi ikke kjenner fordelingen av falske og sanne negative i befolkningen. Vi kan imidlertid beregne positiv prediktiv verdi, som i denne studien er 0,79 ($SP/SP+FP=741/935=0,79$).

3.3 Forekomst av radiologiske tegn til iskemi

Tilsammen 106 av 935 personer ble validert som TIA, 72 personer (7,7%) uten og 34 (3,6%) med funn av ferske infarktforandringer på CT/MR caput (Tabell 2). Dette vil si at 32,1% av alle med validert TIA hadde ferske infarktforandringer. Av de 72 personene uten funn av ferske infarktforandringer hadde 59 (81,9%) personer en G45-diagnose og 20 personer (33,9%) en I60-69-diagnose hvor 6 (8,3%) av sistnevnte hadde I63-diagnose. Av de 34 personene med funn av ferske infarktforandringer hadde 13 (38,2%) personer en G45-diagnose og 29 (85,3%) personer en I60-69-diagnose hvor 27 (79,4%) av sistnevnte hadde I63-diagnose.

Av de 91 personene som hadde en G45-diagnose som eneste relevante diagnose, ble 43 personer (47,25%) validert som et TIA uten funn av ferske infarktforandringer på CT/MR caput, mens 5 personer (5,49%) ble validert som TIA med funn av ferske infarktforandringer.

4 Diskusjon

Formålene med denne oppgaven var å undersøke om utvidet diagnosesøk som omfatter TIA-diagnose øker muligheten for korrekt å identifisere personer som får førstegangs hjerneslag blant deltakere i Tromsøundersøkelsen, og å undersøke forekomst av radiologiske tegn til iskemi ved MR-undersøkelse av hjernen ved symptomvarighet < 24 timer hos personer som fanges opp av utvidet søkestrategi.

Av de 935 validerte hendelsene var det 34 (3,6%) personer som ble kategorisert som TIA med tegn til fersk iskemi på CT/MR caput. Blant disse varierte diagnosepraksisen betydelig, med 38,2% med en G45-diagnose (TIA), 79,4% med I63-diagnose (hjerneinfarkt) og 85,3% med en I60-69-diagnose (hjerneslag). Den varierende diagnosepraksisen taler for at det er nyttig å identifisere denne gruppen med egen diagnosekategori i registeret. Vi så det motsatte hos de

med TIA og uten funn av ferske infarktforandringer. Disse fikk oftest en G45-diagnose (81,9%).

Identifisering av endepunkter ved søk etter diagnosekoder i journal er svært ressurs- og kostnadseffektivt og er derfor blitt brukt i en rekke studier med populasjonsbaserte kohorter (16, 17). Validering av slike søkestrategier med beregning av testegenskaper er da viktig (17).

Sensitiviteten til en diagnostisk test beskriver testens evne til å finne alle sanne positive, mens spesifisiteten er testens evne til å finne de sanne negative. Positiv prediktiv verdi (PPV) kan ses på som et mål på «korrektheten» av data, og sensitiviteten som «kompletthet» av data (17). Vi undersøkte hvordan testegenskapene endret seg ved eksklusjon av tilleggsdiagnosene. Sensitiviteten ble svakt redusert til 0,98. PPV var 0,87, som er en forbedring sammenlignet med positiv prediktiv verdi av gullstandard. Spesifisitet og NPV var tilnærmet perfekt på 1,0 og forble det samme. Et utvidet diagnosesøk vil føre til en svak forbedring i sensitivitet, altså komplettheten av data. PPV vil derimot reduseres da det utvidede diagnosesøket inkluderer mange ekstra personer uten iskemisk slag (i tillegg til de få ekstra med iskemisk slag som identifiseres). Totalt 12 personer med sikkert hjerneinfarkt ble ikke identifisert gjennom diagnosesøk som ikke inkluderte diagnosene G45, G46 og G81. Korrektheten ble altså dårligere. Den marginale forbedringen av datakompletthet ved et utvidet diagnosesøk, må veies opp mot den økte ressursbruken et utvidet diagnosesøk medfører, som i vår studie innebar en økning i antall casevaliderte på 10%.

Styrker og svakheter

En styrke ved studien er et stort og grundig validert datamateriale fra den generelle befolkning. Svakheter ved oppgaven er at gullstandard (validering i endepunksregisteret) ikke selv lar seg validere da vi ikke kjenner fordelingen av falske og sanne negative i befolkningen. Dette har likevel ikke vært formålet ved oppgaven, da fokuset her har vært på å undersøke hva man eventuelt taper på å innskrenke diagnosesøket noe sammenlignet med nåværende søkestrategi.

5 Konklusjon

Vi fant at en diagnosestrategi som inkluderer TIA-diagnosen G45 førte til en marginal forbedring av sensitivitet og spesifisitet, men en lett svekkelse av positiv prediktiv verdi. Den

marginale forbedringen av datakompletthet ved et utvidet diagnosesøk, må veies opp mot den økte ressursbruken et utvidet diagnosesøk medfører.

Diagnosepraksis for pasienter med forbigående symptomer og funn av fersk iskemi på MR varierte betydelig. Dette taler for at det er nyttig å identifisere denne gruppen med egen diagnosekategori i registeret.

Referanser

1. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(2):105-14.
2. Landsforeningen for slagrammede (LFS). Hva er hjerneslag? [Internett]. Oslo: LFS [hentet 24. august 2020]. Tilgjengelig fra: <https://slag.no/hjerneslag/hva-er-hjerneslag/>
3. Gjerstad L, Helseth E, Rootwelt T. Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen. 6. reviderte utgave. Drammen: Forlaget Vett og Viten AS; 2014.
4. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bulletin of the World Health Organization.* 2016;94:634.
5. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic pathology. 9. edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
6. Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Løchen ML, Njølstad I, Mathiesen EB. Declining Incidence of Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017 March 1;48(3):544.
7. Coutts SB, Hill MD, Simon JE, Sohn C-H, Scott JN, Demchuk AM. Silent ischemia in minor stroke and TIA patients identified on MR imaging. *Neurology.* 2005 August 23;65(4):513.
8. Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Carlsson M, Mathiesen EB. Time trends in incidence and case fatality of ischemic stroke: The Tromsø Study 1977-2010. *Stroke.* 2015 May 1;46(5):1173-9.
9. Merwick +, Albers GW, Amarenco P, Arsava EM, Ay H, Calvet D, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD2 score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study. *The Lancet Neurology.* 2010;9(11):1060-9.
10. Giles MF, Albers GW, Amarenco P, Arsava EM, Ay H, Calvet D, et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA. *Neurology.* 2011 September 27;77(13):1222.
11. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 2002;347:1713-6.
12. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Albers MJ, Chaturvedi S, Feldman E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke.* 2009 June 1;40(6):2276.
13. Kranz PG, Eastwood JD. Does Diffusion-Weighted Imaging Represent the Ischemic Core? An Evidence-Based Systematic Review. *American Journal of Neuroradiology.* 2009 June;30(6):1206-12122009

14. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I. Cohort profile: The Tromsø Study. *Int J Epidemiol*. 2011 March 21;41:961-7.
15. UiT Norges Arktiske Univeristet. Om Tromsøundersøkelsen. [Internett]. [Hentet 24. august 2020]. Tilgjengelig fra:
https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?p_document_id=367276&sub_id=377965
16. Rannikmäe K, Ngoh K, Bush K, Salman RA-S, Doubal F, Flaig R, et al. Accuracy of identifying incident stroke cases from linked health care data in UK Biobank. *Neurology*. 2020;95:1-11.
17. Varndal T, Bakken IJ, Janszky I, Wethal T, Ellekjær H, Rohweder G, et al. Comparison of the validity of stroke diagnoses in a medical quality register and an administrative health register. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2016;44:143-149.

Vedlegg 1-5: Kunnskapsevaluering av artikler

Referanse: Rannikmäe K, Ngoh K, Bush K, Salman RA-S, Doubal F, Flaig R, et al. Accuracy of identifying incident stroke cases from linked health care data in UK Biobank. Neurology. 2020;95:1-11.		Design: Diagnostisk studie	
		GRADE - kvalitet	+++
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Å vurdere UK Biobank (UKB), en stor populasjonsbasert prospektiv studie, sin nøyaktighet når det gjelder å identifisere insidente hjerneslag.</p>	<p>Studiepopulasjon Alle personer i en regional subpopulasjon av UKB (n = 17 249) ble inkludert i studien. Alle med en eller flere relevante koder (ICD-10) for å identifisere akutt slag ble inkludert ved søk i sykehusjournal, journal fra primærhelsetjenesten og dødsregister. Personer med slag før studiens start og selvrapporterte slag ble ekskludert slik at man satt igjen med n = 225 personer.</p>	<p>Kilde for slag-koder var 30% fra sykehusjournal, 39% fra primærhelsetjeneste, 28% både fra sykehus og primærhelsetjeneste og 3% fra dødsregister.</p> <p>42% av casene ble kodet som uspesifisert slag, men slagtype kunne spesifiseres i >99% ved validering. PPV var 79% (95% CI, 73%-84%) for alle slag fra alle kilder (89% for sykehuskoder og 80% for primærhelsetjenestekoder). PPV var 83% (74%-90%) for iskemisk slag spesifikt. PPV for dødsregisterkoder og koder for hemoragisk slag var upresise (grunnet lavt antall caser).</p>	<p>Sjekkliste: Er formålet klart formulert? – Ja</p> <p>Er referansetesten egnet? – Ja</p> <p>Er sykdomsstatus for pasientpopulasjonen klart beskrevet? – Ja</p> <p>Fikk alle deltakerne begge testene? – Ja</p> <p>Ble testene utført adskilt/blindet slik at testresultat ikke var kjent? – Ja</p> <p>Ble testene utført iht protokoll for utførelse? – Ja</p> <p>Er «gullstandard» validert (krit pos test.)? – Ja</p> <p>Kan resultatene overføres til praksis? Jmf. Populasjon/protokoll/kostnader/ekspertise tolkning res. Studien er gjort på en regional subpopulasjon og kan ikke nødvendigvis generaliseres til alle subjekter i UKB</p> <p>Vil kunnskapen fra testresultatet forbedre pasienthåndteringen/pasientens velvære/prognose – Nei</p> <p><u>Hva diskuterer forfatterne som:</u> Styrker: stor studiepopulasjon, inklusjon av koder fra primærhelsetjenesten og dødsregister, blinding ved journalgjennomgang, vurdering av inter-rater reliabilitet, analyser av falsk positive koder, vurdering av nøyaktighet i validering av spesialist sammenliknet med ikke-spesialist Svakheter: lavt antall caser i dødsregister og ved hemoragisk slag, manglende tilgang til hele journal i primærhelsetjenesten, vanskelig å skille mellom falsk positive og usikre caser retrospektivt, studiepopulasjonen er begrenset til en skotsk subpopulasjon</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja. Resultatene i denne studien samsvarer med resultater fra tidligere studier.</p>
<p>Konklusjon</p> <p>Registerete slag og iskemiske slagtilfeller i UKB vurderes som nøyaktige nok til å brukes i forskning. Videre arbeid må gjøres for å forstå nøyaktigheten til dødsregister og hemoragisk hjerneslag samt hvordan bedre identifisere subtyper av slag.</p>	<p>Gullstandard og inter-rater reliabilitet 6 slagspesialister gjennomgikk alle journaler og etablerte en gullstandard. De var utstyrt med et veiledende skjema med diagnosekriterier og var blindet for opprinnelig diagnose. Inter-rater reliabilitet ble testet ved at en slagspesialist gjennomgikk alle journalene (referanse), mens de 5 andre gjennomgikk hver sin del av journalene.</p> <p>Statistiske analyser Det ble beregnet positive prediktive verdier med 95% konfidensintervall. Percent agreement og Cohen kappa (k) ble brukt for å måle inter-rater reliabilitet.</p>	<p>Inter-rater reliabilitet Inter-rater agreement for slag vs. ikke-slag var 91% og Cohen kappa 0.7 (95% CI, 0.6-0.8). Agreement for slag eller TIA vs. ikke-slag var 93% og Cohen kappa 0.7 (95% CI, 0.6-0.9). Agreement for subtype slag var 99% og Cohen kappa 0.98 (95% CI, 0.9-1).</p>	
<p>Land</p> <p>United Kingdom (Skotland)</p>			
<p>År data innsamling</p> <p>Data inkludert fram til september 2015. Når innsamling av data startet fremkommer ikke.</p>			

Referanse: Varndal T, Bakken IJ, Janszky I, Wethal T, Ellekjær H, Rohweder G, et al. **Comparison of the validity of stroke diagnoses in a medical quality register and an administrative health register.** Scandinavian Journal of Public Health. 2016;44:143-149.

Design: Diagnostisk studie

GRADE - kvalitet

+++

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Å undersøke og sammenlikne korrektheten (sensitivitet) og fullstendigheten (positiv prediktiv verdi) til Norsk Pasientregister (NPR) og Norsk hjerneslagregister (NHR).</p>	<p>Studiepopulasjon Alle i NPR (n=1253) og NHR (n = 870) med akutt slagdiagnose og innleggelse på fire norske sykehus (St. Olavs, Levanger, Ålesund eller Kristiansund sykehus) i perioden 1. april til 31. desember 2012, ble inkludert. Det ble inkludert et 3.45% tilfeldig utvalg (n=1803) av alle innleggelser på sykehusene i studieperioden. Alle innleggelser i studieperioden med bestemte neurologiske hoveddiagnoser og et 25% utvalg av de med slike bi-diagnoser (n = 2130) ble inkludert.</p> <p>Journalgjennomgang (gullstandard) Alle (n = 5192) elektroniske journaler ble gjennomgått for å etablere en gullstandard. Gullstandard klassifiserte pasientene som «sannsynlig slag», «mulig slag» og «ikke slag», basert på WHO's kriterier for akutt slag. De som gjennomførte journalgjennomgangen var blindet for pasientenes registrering i NPR og NHR. Sammenliknet med etablert gullstandard ble tilfeller i NPR og NHR klassifisert som sann positiv, sann negativ, falsk positiv og falsk negativ.</p> <p>Statistiske analyser Det ble beregnet sensitivitet, spesifisitet og positiv prediktiv verdi med 95% konfidensintervall. Ved beregning ble det lagt på vekt i de ulike kategoriene basert på proporsjoner.</p>	<p>Norsk hjerneslagregister (NHR) Det ble funnet 858 sanne positive tilfeller av slag og 12 falsk positive i NHR. Det ble funnet 107 falsk negative (tilfeller av slag ikke registret i NHR).</p> <p>Sensitivitet = 88.1% (95% CI 86.4-90.4%) Spesifisitet = 100% (95% CI 100-100%) Positiv prediktiv verdi (PPV) = 98.6% (95% CI 97.4-99.4%)</p> <p>Mellom de sanne positive og falsk negative var det ingen forskjeller når det kom til sykehus, alder eller kjønn. Dødelighet under sykehusinnleggelse var imidlertid signifikant høyere blant de falsk negative sammenliknet med de sanne positive (henholdsvis 25.2 og 6.6%, X² test p<0.001).</p> <p>Norsk Pasientregister (NPR) Det ble funnet 999 sanne positive tilfeller av slag og 254 falsk positive i NPR (ved undersøkesle av både hoved og bi-diagnoser). Det ble funnet 21 falsk negative (tilfeller av slag ikke registret med slagdiagnose i NPR).</p> <p>Sensitivitet = 96.8% (95% CI 95.7-97.9%) Spesifisitet = 99.6% (95% CI 99.6-99.7%) Positiv prediktiv verdi (PPV) = 79.7% (95% CI 77.5-82.0%)</p> <p>Analyser kun med hoveddiagnose ga lavere sensitivitet og høyere PPV. Spesifisitet var tilnærmet uendret.</p> <p>De fleste falsk positive var registrert med en bi-diagnose. Vanligste årsaker til feilkoding var tidligere slag som burde vært kodet som sequele (36.2%) og innleggelse for rehabilitering etter slag (28.0%).</p>	<p>Sjekkliste: Er formålet klart formulert? – Ja Er referansetesten egnet? – Ja Er sykdomsstatus for pasientpopulasjonen klart beskrevet? – Ja Fikk alle deltakerne begge testene? – Ja Ble testene utført adskilt/blindet slik at testresultat ikke var kjent? – Ja Ble testene utført iht protokoll for utførelse? – Ja Er «gullstandard» validert (krit pos test.)? – Nei Kan resultatene overføres til praksis? Jmf. Populasjon/protokoll/ kostnader/ekspertise tolkning res. Praksis for koding på de fire sykehusene i studien kan ikke nødvendigvis generaliseres til alle sykehus i Norge. Vil kunnskapen fra testresultatet forbedre pasienthåndteringen/pasientens velvære/prognose? – Nei Hva diskuterer forfatterne som: Styrker: populasjonsbasert, god størrelse på studiepopulasjonen, dekker alle tilfeller i et geografisk område over en bestemt tidsperiode Svakheter: gullstandard klassifiserer ikke subtyper av slag og man kan derfor ikke validere dette, gullstandard er ikke validert (inter-rater reliability). Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja. Resultatene i denne studien samsvarer med resultater fra liknede studier.</p>
Konklusjon			
<p>Norsk Pasientregister og Norsk hjerneslagregister viste liknende resultater i forhold til korrekthet (sensitivitet) og fullstendighet (positiv prediktiv verdi). Begge vurderes som verdifull for videre forskning og for administrative formål. Mer komplette data i Norsk hjerneslagregister kan oppnås ved økt fokus på å følge innsamlingsprotokollen, da med spesielt fokus på registrering ved dødsfall. Mer korrekte data i Norsk Pasientregister kan oppnås ved økt fokus på prosedyrer rundt diagnosekoding i sykehus.</p>			
Land			
Norge			
År data innsamling			
1. april til 31. desember 2012			

Referanse: Giles MF, Albers GW, Amarenco P, Arsava EM, Asimos AW, Ay H et al. **Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA.** Neurology. 2011;77:1222-1228.

Studiedesign: Kohortestudie

GRADE - kvalitet

+++

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å undersøke hvordan ABCD2 og ABCD3-1 score kan forutsi prognose (ny iskemisk hendelse/hjerneslag) hos TIA (transient ischemic attack) pasienter subkategorisert som vevs-negativ eller – positiv på MR (DWI) eller CT.</p>	<p>Studiepopulasjon 12 ulike sentere deltok i studien, totalt 4574 pasienter ble inkludert.</p> <p>Pasienter ble inkludert dersom de hadde et TIA (etter tids-definisjon), om de hadde fått beregnet ABCD2 score, og om de hadde MR/CT i akutt fase og ved follow-up (etter 7 og/eller 90 dager).</p> <p>Pasienter med TIA ble subkategorisert som vevs-positiv eller vevs-negativ ut ifra om man fant eller ikke fant iskemiske lesjoner på MR/CT.</p> <p>Hjerneslag ble definert som varighet > 24t eller død, og ble registrert i oppfølgingsperioden.</p> <p>Statistiske analyser Den prediktive evnen til ABCD2 score ble beregnet ved å bruke area under receiver operator characteristic curve (AUC) analyse med 95% konfidensintervall (CI). Analyser ble gjort i SPSS versjon 15.0.</p>	<p>Blant pasienter med MR (DWI) (n = 3206) var insidens av hjerneslag etter 7 dager på 7.1% (95% CI 5.5-9.1) for vevs-positive tilfeller, og 0.4% (95% CI 0.2-0.7) for vevs-negative tilfeller (p diff < 0.0001). Tilsvarende resultater for pasienter med CT var forholdsvis 12.8% (95% CI 9.3-17.4) og 3% (95% CI 2.0-4.2) og (p diff < 0.0001).</p> <p>ABCD2 score hadde prediktiv verdi hos både vevs-positive (AUC = 0.68 (95% CI 0.63-0.73)) og vevs-negative (AUC = 0.73 (95% CI 0.67-0.80)) p sig < 0.0001 for begge grupper og p diff = 0.17.</p> <p>Vevs-positive pasienter med lav ABCD2 score og vevs-negative pasienter med høy ABCD2 score hadde tilnærmet lik risiko for hjerneslag ved follow-up, særlig etter 90 dager.</p>	<p><u>Sjekkliste:</u> Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Multisenterstudie med mange kohorter, men alle subgrupper er representert i hver kohorte</p> <p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? – Ukjent</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? – Ja</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for gruppetilhørighet? – Ukjent</p> <p>Var studien prospektiv? – Ja</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? – Ja</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? – Ukjent</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? – Ja</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? – Ukjent</p> <p>Er resultatene troverdige/har de plausible forklaringer (Bradford Hills criteria)? – Ja</p> <p>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Studien har kohorter fra ulike nasjonaliteter og på ulike nivå i helsevesenet. Forfatterne gjør oppmerksom på at resultater burde kalibreres for nivå i helsevesenet.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? – Ja.</p> <p>Hva betyr resultatene for endring av praksis? Det er betydelig forskjell i risiko for hjerneslag i de ulike gruppene og denne studien kan bidra til å endre klinisk praksis når det kommer til håndtering og oppfølging av pasienter.</p> <p><u>Hva diskuterer forfatterne som:</u> Styrker: forfatterne diskuterer ikke studiens styrker (når det gjelder design) Svakheter: store forskjeller i observasjonene mellom pasienter med CT og MR (DWI), kohorter fra forskjellige nivå i helsetjenesten, MR/CT og ABCD2 vurdert lokalt for hver kohorte (ingen gullstandard)</p>
Konklusjon			
<p>Studiens funn støtter en vevs-baser definisjon av TIA og slag (framfor tids-basert) når det gjelder å predikere prognose. ABCD2 score predikerer risiko i både vevs-positiv og negativ gruppe.</p>			
Land			
Internasjonal (multicenter)			
År data innsamling			
Fremkommer ikke i teksten, artikkelen er sendt inn i 2010.			

Referanse: Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Løchen ML, Njølstad I, Mathiesen EB. **Declining Incidence of Ischemic Stroke. What is the impact of changing risk factors?** Stroke. 2017;48:544-550.

Studiedesign: Kohortestudie

GRADE - kvalitet

+++

Diskusjon/kommentarer/sjekkliste

Formål

Materiale og metode

Resultater

Å undersøke hvordan ulike modifiserbare kardiovaskulære risikofaktorer påvirker den synkende insidensen i førstegangs iskemisk hjerneslag.

Studiepopulasjon
27 936 personer fra Tromsø-studiene 4, 5 og 6 ble inkludert i studien. Personer under 30 år, eller med tidligere iskemisk eller uklassifisert hjerneslag ved baseline ble ekskludert. Personer med annen type hjerneslag enn iskemisk (intracerebral eller subaraknoidal blødning), eller med uklassifisert hjerneslag etter et iskemisk hjerneslag, ble ekskludert.,

Det var 1226 førstegangs iskemiske hjerneslag over 367 636 person-år i follow-up. Endringer i kardiovaskulære risikofaktorer forklarte 57% av nedgangen i insidens av iskemisk hjerneslag fra 1995 til 2012. Reduksjon i systolisk blodtrykk og prevalens av røyking var de viktigste bidragene til nedgangen, og de bidro henholdsvis 26% og 17% til nedgangen. Økende prevalens av diabetes mellitus bidro negativt til reduksjonen i insidens av iskemiske hjerneslag.

Insidensen av iskemisk hjerneslag falt fra 363 per 100 000 person-år i 1995 (95% CI 267-459) til 306 per 100 000 person-år i 2012 (95% CI 234-379).

Konklusjon

Endringer i kardiovaskulære risikofaktorer forklarer 57% av nedgangen i insidens av iskemisk hjerneslag. Reduksjon i systolisk blodtrykk og prevalens av røyking var de viktigste bidragene til nedgangen. Økende prevalens av diabetes mellitus bidro negativt.

Kardiovaskulære risikofaktorer som bl.a. Blodtrykk, BMI, kolesterol, fysisk aktivitet, diabetes mellitus osv. ble samlet inn ved hjelp av spørreskjema.

Statistiske metoder

Andelen av nedgang i iskemisk hjerneslag forklart av nedgang i hver enkelt risikofaktor over tid ble estimert med Poisson regression fra 1995 til 2012 blant deltagere fra Tromsø 4. Hazard ratio for iskemisk hjerneslag ble beregnet med cox proportional hazard regression blant de som deltok i minst en av Tromsø 4, 5 eller 6. Alder- og kjønns-justerte gjennomsnitt og prevalenser av risikofaktorer over tid ble estimert ved generalized estimating equations.

Land

Norge

Ar data innsamling

1995-2012

Table 2. Hazard Ratios (HR) for First-Ever Ischemic Stroke by Updated Risk Factors. The Tromsø Study 1995 to 2012

	HR (95% CI) Model 1*	P Value†	HR (95% CI) Model 2‡	P Value†
Age (5 y)	1.56 (1.52–1.59)	<0.001	1.47 (1.43–1.51)	<0.001
Male sex	1.72 (1.54–1.93)	<0.001	1.83 (1.60–2.10)	<0.001
Hypertension§	2.00 (1.73–2.31)	<0.001	1.92 (1.63–2.25)	<0.001
Systolic blood pressure (15 mm Hg)	1.26 (1.21–1.30)	<0.001	1.26 (1.21–1.31)	<0.001
Diastolic blood pressure (15 mm Hg)	1.43 (1.35–1.52)	<0.001	1.20 (1.09–1.32)	<0.001
Hyperlipidemia	1.44 (1.28–1.62)	<0.001	1.28 (1.12–1.46)	0.001
Total cholesterol (1 mmol/L)	1.12 (1.07–1.18)	<0.001	1.11 (1.06–1.17)	<0.001
HDL cholesterol (1 mmol/L)	0.72 (0.62–0.83)	<0.001	0.78 (0.66–0.92)	0.003
Overweight¶	1.26 (1.11–1.44)	<0.001	1.13 (0.98–1.30)	0.105
Obesity#	1.51 (1.29–1.76)	<0.001	1.28 (1.07–1.54)	0.008
Body mass index (4 kg/m ²)	1.14 (1.08–1.20)	<0.001	1.08 (1.01–1.15)	0.018
Daily smoking	1.59 (1.41–1.80)	<0.001	1.71 (1.49–1.97)	<0.001
Diabetes mellitus**	1.78 (1.44–2.21)	<0.001	1.80 (1.42–2.29)	<0.001
Physical activity††	0.79 (0.68–0.92)	<0.003	0.87 (0.74–1.02)	0.078

BMI indicates body mass index; CI, confidence interval; and HDL, high-density lipoprotein.
*Model 1: adjusted for age and sex only.
†Model 2: adjusted for age, sex, systolic blood pressure (except for hypertension), total cholesterol and HDL cholesterol (except for hyperlipidemia), daily smoking, body mass index (except for overweight and obesity), diabetes mellitus, and physical activity.
‡P value for estimated β -coefficient.
§Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or use of blood pressure-lowering drugs.
||Ratio of total cholesterol to HDL cholesterol > 5 .
¶BMI ≥ 25 to < 30 kg/m².
#BMI ≥ 30 kg/m².
**Self-reported.
††Strenuous physical activity ≥ 1 h/week.

Table 4. The Decline in Risk of First Ischemic Stroke Event and Percentage of Risk Decline Accounted for by Risk Factors. The Tromsø Study 1995 to 2012

	Calendar Time β -Coefficient, per Year	Decline in Risk per Year, % (95% CI)	Decline in Risk 1995–2012, % (95% CI)	Explained Decline by Risk Factors, % (95% CI)‡
Model 1, age+sex adjusted	-0.0259	2.6 (1.1–4.0)	37.2 (18.7–51.6)	Ref.
Model 1, +systolic blood pressure, mm Hg	-0.0191	1.9 (0.5–3.3)	29.1 (8.1–45.4)	26.2 (15.4–56.4)
Model 1, +total cholesterol mmol/L	-0.0228	2.3 (0.8–3.7)	33.7 (12.8–49.5)	12.0 (-6.8 to 45.0)
Model 1, +HDL cholesterol, mmol/L	-0.0254	2.5 (1.1–3.9)	36.7 (17.8–51.2)	2.1 (0.3–5.6)
Model 1, +daily smoking	-0.0216	2.1 (0.7–3.6)	32.3 (12.0–47.9)	16.5 (10.2–40.7)
Model 1, +BMI, kg/m ²	-0.0273	2.7 (1.3–4.1)	38.8 (20.5–52.9)	-5.3 (-15.0 to 0.3)
Model 1, +diabetes mellitus	-0.0269	2.7 (1.2–4.0)	38.3 (20.0–52.4)	-3.6 (-10.2 to -0.9)
Model 1, +physical activity§	-0.0245	2.4 (1.0–3.8)	35.7 (16.4–50.5)	5.4 (-2.8 to 16.3)
Model 1, +all risk factors	-0.0112	1.1 (-0.4 to 2.6)	18.3 (-8.1 to 38.2)	56.8 (27.8–100.0)

BMI indicates body mass index; CI, confidence interval; and HDL, high-density lipoprotein.
‡Decline in risk from 1995 to 2012, that is, during 18 years = 100% $\times(1 - e^{-\beta \times 18})$.
§Percentage of the observed decline in risk explained by the risk factors = 100% $\times(\beta_1 - \beta_2) / \beta_1$, where β_1 is the coefficient for calendar time in the model with adjustment for age and sex only (model 1), and β_2 is the coefficient for calendar time in the model with additional adjustment for the risk factors.
§§95% CI is estimated using 1000 boot-strapped samples.
§§§Strenuous physical activity ≥ 1 h/week.

Sjekkliste:
Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? – **Ja**

Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? – **Ja**

Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?
Ja, muligens noe seleksjonsbias da ikke-deltagere oftere var eldre og yngre enn deltagere, oftere singel og oftere menn

Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? – **Ja**

Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for gruppetilhørighet? – **Ukjent**

Var studien prospektiv? – **Ja**

Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? – **Ja**

Er det utført frafallsanalyser? – **Ukjent**

Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? – **Ja**

Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? – **Ja**

Er resultatene troverdige/har de plausible forklaringer (Bradford Hills criteria)? – **Ja**

Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen?
Mangled e etnisk diversitet, men kan sannsynligvis overføres til den generelle norsk-etniske befolkningen.

Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene?
Ja. Resultatene i denne studien samsvarer med resultater fra tidligere studier i høyinntekstland.

Hva betyr resultatene for endring av praksis?
Resultatene viser viktigheten av å forebygge diabetes/overvekt i populasjonen for å redusere forekomsten av iskemisk hjerneslag (og andre sykdommer).

Hva diskuterer forfatterne som:
Styrker:
populasjons-basert, stort antall repeterte individuelle data, standardiserte diagnostiske kriterier og studiemetoder, validering av caser, høy deltagelse

Svakheter:
retrospektiv identifikasjon av caser, muligens underestimert av antall caser i de tidligere år av studien, respons og survival bias, noen risikofaktorer selvrappert

Referanse: Coutts SB, Hill MD, Simon JE, Sohn C-H, Scott JN, Demchuk AM. **Silent ischemia in minor stroke and TIA patients identified on MR imaging.** Neurology. 2005;65:513-517.

Design: Kohortestudie

GRADE - kvalitet

++

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å undersøke andelen med nyoppstått (asymptomatisk) iskemisk lesjon på MRI 30 dager etter et mindre alvorlig iskemisk hjerneslag eller TIA (transient ischemic attack).</p>	<p>Studiepopulasjon Pasienter med mindre alvorlige iskemiske hjerneslag/TIA med symptomvarighet under 12 timer ved inklusjon og en NIH Stroke Scale score under 6, ble inkludert. Alle fikk en MRI ved baseline og en 30 dager senere ved follow-up.</p> <p>MRI bilder fra baseline og follow-up ble sammenliknet og vurdert for nytilkomne iskemiske lesjoner som skilte seg fra eventuelle iskemiske områder ved baseline. Vurderingen ble gjort av nevroradiolog blindet for klinisk informasjon bortsett fra symptomsid. Det ble registrert om pasienten hadde ingen, en eller flere lesjoner.</p> <p>Kliniske faktorer (bl.a. blodtrykk, glukosenivå, røykestatus, atrieflimmer) som kunne tenkes å predikere nye lesjoner ble kartlagt ved baseline.</p> <p>Nye slag/iskemiske hendelser i perioden ble registrert. Etter 90 dager ble hver pasient vurdert av slagspesialist og klassifisert (TOAST) i ulike grupper på bakgrunn av etiologi for hjerneslaget.</p>	<p>Totalt 143 pasienter ble inkludert i studien. 14 pasienter (9.8%; 95% CI 5.4-15.9) hadde nye lesjoner på MR etter 30 dager. 6 av disse nye lesjonene var asymptomatisk (42.9%; 95% CI 17.7, 71.1).</p> <p>Det ble observert en økende sannsynlighet for nytilkommen lesjon etter 30 dager basert på baseline forekomst av lesjoner: ingen (2.2%), en (12.9%), flere (19.8%), p = 0.046.</p> <p>Pasienter hvor bakenforliggende årsak til den iskemiske hendelsen var kardioembolsk eller storkarsykdom, hadde høyest sannsynlighet for nytilkomne lesjoner på follow-up MRI.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? – Ja</p> <p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? – Ja</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? – Ikke beskrevet</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de gruppene? – Ja</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for gruppetilhørighet? - Ja</p> <p>Var studien prospektiv? – Ja</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? – Ja, men liten kohorte</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? – Ja, delvis beskrevet.</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? – Ja</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? – Ikke beskrevet</p> <p>Har resultatene plausible forklaringer? – Ja</p> <p>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? - Usikkert</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja. Resultatene i denne studien samsvarer med resultater fra tidligere studier.</p> <p>Hva betyr resultatene for endring av praksis? Bidrar til implikasjoner for forebygging av slag og forståelse av vaskulær demens</p>
Konklusjon			
<p>Mindre alvorlige iskemiske hjerneslag og TIA er assosiert med 10% risiko for nye lesjoner på MRI. Halvparten av disse lesjonene er asymptomatisk.</p>			
Land			
Canada			
År data innsamling			
<p>Fremkommer ikke i teksten. Artikkelen er levert til publikasjon i 2004.</p>	<p>Statistiske metoder Deskriptiv statistikk, Fisher exact test, X² test, ANOVA, Bonferroni method, logistisk regresjon.</p>		