



UiT Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige Fakultet

Geografiske Forskjeller i Behandling og Prognose ved Akutt Hjerneinfarkt i Troms Fylke

Kristin Busund

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin, Med-3950, Mai 2021

Veileder: Agnethe Eltoft. Biveileder: Linn Hofsøy Steffensen.

Forord

Lenge før jeg begynte på medisinstudiet har jeg interessert meg for hjernen og nevrologifaget. Da tema for masteroppgaven skulle bestemmes tok jeg kontakt med overlege Agnethe Eltoft som drev med forskning innenfor nevrologi. Vi kom raskt inn på hjerneslag som et spennende tema der det i løpet av de siste tiårene har skjedd store framskritt innen akuttbehandling. Da tilgang på akutt slagbehandling ofte er forskjellig by og distrikt, ble vi enige om å sammenligne behandling og prognose ved hjerneslag hos pasienter som befinner seg i distriktet ved symptomdebut og de som får slagsymptomer i by. Etersom at tiden fra symptomdebut til igangsatt behandling er en særdeles viktig faktor for prognosen ved hjerneslag, er dette et tema som er spesielt interessant i Nord-Norge med store avstander.

En stor takk rettes til Agnethe som har vært til stor hjelp under hele prosjektet, og alltid vært tilgjengelig når det har dukket opp spørsmål og gitt god veiledning og hjelp til å hente ut datafiler fra Hjerneslagregisteret. Jeg vil også takke min biveileder Linn Hofså Steffensen for god hjelp til ferdigstilling av oppgaven. Videre vil jeg takke min medstudent, Amalie Hauan, som har samlet inn data sammen med meg og vært god støttespiller gjennom skriveperioden, samt slagsykepleier Marte Liland som har hjulpet til med datainnsamlingen.

Tromsø, mai 2021.



Kristin Busund

Innholdsfortegnelse

1	<i>Sammendrag</i>	1
2	<i>Innledning</i>	2
2.1	Definisjon hjerneslag.....	2
2.2	Epidemiologi og samfunnsøkonomi	2
2.3	Patofysiologi ved hjerneinfarkt	3
2.4	Risikofaktorer	6
2.5	Symptomer og diagnostikk.....	7
2.6	Differensialdiagnoser	8
2.7	Behandling av hjerneinfarkt.....	8
2.8	Prognose	9
2.9	Formål med oppgaven	10
2.10	Problemstilling.....	11
3	<i>Materiale og metode</i>	11
3.1	Studiedesign og studiepopulasjon.....	12
3.2	Databehandling og etiske tillatelser	12
3.3	Manglende data.....	13
3.4	Litteratur	13
3.5	Statistiske metoder	13
4	<i>Resultater</i>	14
4.1	Pasientkarakteristika	14
4.2	Forløp slaghendelse	14
5	<i>Diskusjon</i>	17
5.1	Oppsummering av funn.....	17
5.2	Sammenligning av funn med NHR og andre studier.....	19
5.3	By vs. distrikt	21
5.4	Alternative metoder for effektiv slagbehandling.....	22

5.5	Styrker og svakheter med studien.....	24
6	Konklusjon	26
	Referanseliste	27
	Vedlegg – Tabeller.....	29
	Vedlegg – Figurer	35
	Vedlegg – Sammendrag av kunnskapsevalueringer av hovedartikler.....	38

Tabelliste

Tabell 1 - Baseline Karakteristika	29
Tabell 2 - Forløp Slaghendelse.....	30
Tabell 3 - Tidsvariabler (1)	31
Tabell 4 - Tidsvariabler (2)	32
Tabell 5 - mRS etter 3 mnd (1)	32
Tabell 6 - Faktorer assosiert med godt utfall (mRS 0-1 eller uendret mRS) ved 3 mnd oppfølging	33
Tabell 7 - mRS etter 3 mnd (2)	34

Figurliste

Figur 1 - Illustrasjon av a) hjerneinfarkt og b) hjerneblødning.....	35
Figur 2 - Skjematisk fremstilling av Circulus Willisi	35
Figur 3 - Kart, a) Inkluderte kommuner i studien. b) Definert grense mellom by og distrikt..	36
Figur 4 - Flytskjema for studiepopulasjon	36
Figur 5 - Andel pasienter med "god funksjon", definert som mRS 0-1 før og etter hjerneslaget i hhv. by og distrikt	37
Figur 6 - Prosentandel med mRS 0 til 6 før og etter hjerneinfarkt i by og distrikt	37

Forkortelser og forklaringer

AMIS – Akuttmedisinsk informasjonssystem

DIPS – Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus

DOAK - Direkte orale antikoagulantia

Door time – Tidspunkt for ankomst sykehus

FAST – Facialisparese, Armparese, Språkforstyrrelse (afasi, dysartri)

Iktus – Symptomdebut

KI - Konfidensintervall

mRS – modified Ranking Scale

Needle time – Tidspunkt for trombolysbehandling (bolus)

NHR – Norsk Hjerneslagregister

NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale

OR – Odds ratio

SEDAN score – Skåringssystem som predikerer risiko for blødning etter administrering av t-PA

t-PA – Tissue Plasminogen Activator – «trombolys»

UNN – Universitetssykehuset i Nord-Norge

1 Sammendrag

Bakgrunn: Hjerneslag rammer om lag 12 000 mennesker i Norge hvert år, og er en av de hyppigste dødsårsakene globalt. Prognosen korrelerer sterkt med tid fra symptomdebut til behandling. Trombolysebehandlingen bør gis så raskt som mulig og innen 4,5 timer. I Nord-Norge er det store avstander, og det kan være lang transporttid fra distrikt til sykehus. Målet med denne oppgaven er å se om det er like muligheter for behandling med trombolyse for de som får hjerneinfarkt i distrikt sammenlignet med de som får hjerneinfarkt i by, og om det er forskjell i prognose etter hjerneinfarkt i disse to pasientgruppene.

Materiale og metode: Dette er en prospektiv kvalitetsstudie med utgangspunkt i en studiepopulasjon på 231 pasienter delt inn i to grupper; symptomdebut i eller utenfor «Tromsø by». Datamaterialet er innhentet fra UNNs egne registreringer i Norsk Hjerneslagregister og journaler i DIPS og AMIS for året 2019. Inklusjonskriterier er pasienter som ble utskrevet fra UNN Tromsø dette året med «hjerneinfarkt» som utskrivelsesdiagnose. Eksklusjonskriterier var påviste hjerneblødninger som årsak til infarkt, overflytningspasienter fra andre lokalsykehus, intrahospitale hjerneslag, samt pasienter som fikk hjerneinfarkt utenom kommunene som tilhører UNN Tromsøs nedslagsfelt.

Resultater: Pasientene som fikk hjerneinfarkt i byen hadde høyere sannsynlighet for å få trombolysebehandling sammenlignet med pasienter som fikk hjerneinfarkt i distriktet (justert OR 2,19, 95% KI 1,17-4,09, $p=0,014$). De i distriktet som fikk trombolyse fikk det gjennomsnittlig 1 time og 15 minutter senere enn de som fikk hjerneinfarkt i by ($\beta=1,25$, 95% KI 0,48-2,02, $p=0,002$). Til tross for dette fant vi ingen signifikant sammenheng mellom sted (by eller distrikt) for symptomdebut og sannsynlighet for et «godt utfall» i etterkant av hjerneinfarkt (justert OR 1,52, 95% KI 0,81 – 2,85, $p=0,196$)

Konklusjon: Pasienter som fikk hjerneinfarkt i distriktet fikk senere igangsatt slagbehandling sammenlignet med pasienter som fikk hjerneinfarkt i by. Dette er en kvalitativ forskjell i slagbehandlingen som kan skyldes forskjell i transporttid til sykehus. Vi kan ikke utelukke andre medvirkende faktorer som våre analyser ikke har klart å fange opp. Våre funn viser at akutt slagbehandling i distriktet ikke er i tråd med pasientrettighetsloven, som har som formål å sikre Norges befolkning lik tilgang på helsehjelp av god kvalitet. En mulig løsning på problemet er å ta i bruk desentralisert diagnostikk og trombolysebehandling ved akutt hjerneslag. Det vil kunne gi flere pasienter i distriktet mulighet til behandling innenfor tidsvinduet for trombolyse. På sikt vil dette trolig kunne bedre utfallet for disse pasientene, selv om vår studie ikke fant en sammenheng mellom sted for symptomdebut og prognose.

2 Innledning

2.1 Definisjon hjerneslag

Hjerneslag er definert som en «akutt episode med fokal dysfunksjon i hjernen, retina eller ryggmarg som varer lengre enn 24 timer, eller kortere dersom billeddiagnostikk eller biopsi viser fokalt infarkt eller blødning lokalisert til deler av hjernen som samsvarer med symptomene (1). Om lag 87 % av slagtilfellene er iskemiske (infarkt) og 13 % er hemorragiske (blødning) (2).

Akutt iskemisk hjerneslag, også kalt hjerneinfarkt, er forårsaket av blodpropp (trombose eller emboli) som fører til arterieokklusjon (blodåretilstopping) i hjernen, se **figur 1**. Trolig er 70-80 % av hjerneinfarkt-tilfeller emboliske, dvs. at tromben følger blodstrømmen fra et annet sted i karkretsløpet til hjernen hvor den okkluderer et kar. Hjerneinfarkt er oftest forårsaket av aterosklerotisk storkarsykdom (50%), kardioembolisme (25%) og småkarssykdom (20-25%) (3). Andre, mer sjeldne årsaker til hjerneinfarkt er kardisseksjon, vaskulitt og hematologiske tilstander som antifosfolipidsyndrom, polycytemia vera og essensiell trombocytose (4).

Hemorragiske hjerneslag skyldes ruptur av cerebrale arterier som kan oppstå intracerebralt (ca $\frac{3}{4}$) eller subaraknoidalt (ca $\frac{1}{4}$), hvor subaraknoidalblødning oftest skyldes ruptur av intracerebrale aneurismer (2, 4). De vanligste årsakene til hjerneblødning er hypertensjon, cerebral amyloid angiopati, samt bruk av antikoagulantia. Hjerneblødning er årsaken til de fleste slagrelaterte dødsfallene (1).

TIA (Transitoric Ischemic Attack), skyldes en forholdsvis kortvarig kompromittert blodforsyning som fører til en forbigående fokal nevrologisk dysfunksjon som varer under 24 timer, med manglende billedmessige funn av infarkt (4). Hjerneblødning og TIA vil ikke bli nærmere omtalt i denne oppgaven.

2.2 Epidemiologi og samfunnsøkonomi

I Norge rammes om lag 12 000 mennesker av akutt hjerneslag hvert år (5). På verdensbasis vil en av seks få hjerneslag i løpet av livet (6), og hvert år rammes 9,6 millioner av hjerneinfarkt og 4,1 millioner av hjerneblødning (4). Insidensen er stabil i høyinntektsland og økende i middels- og lavinntektsland. Man forventer en økning av absolutt insidens i fremtiden grunnet en aldrende verdensbefolkning (4). Hjerneslag er den 2. ledende dødsårsaken etter iskemisk hjertesykdom, og den 3. ledende årsaken til tap av «leveår justert for funksjonshemming» (1). De siste par tiår har man sett en økning i slag-relaterte dødsfall,

hvor middels- og lavinntektsland bidrar mest til denne statistikken. I høyinntektsland har man sett en synkende mortalitetsrate og en økt prevalens av slag-overlevende, trolig grunnet bedre behandling (1).

I 2018 registrerte Norsk Hjerneslagregister (NHR) 8840 hjerneslagtilfeller i Norge med en dekningsgrad på 87%. Blant disse skyldtes 85,5% hjerneinfarkt, 13,2% hjerneblødning og 1,3% var uspesifiserte. Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) hadde den høyeste aldersjusterte innleggelsesraten for hjerneslag i landet med 304 per 100 000 innleggelser, og ved UNN Tromsø ble det registrert 373 innleggelser med diagnosen hjerneslag, hvorav 326 var iskemiske. Den samme rapporten viste at median alder for hjerneslag-pasienter var 76 år, og 55% var menn (7).

I Norge er de samfunnsøkonomiske kostnadene ved et hjerneslag gjennomsnittlig på 600 000 kroner, og den samlede årlige kostnaden for hjerneslag ligger på 7-8 milliarder kroner. Estimer indikerer at total kostnadene ved hjerneslag utgjør 2-4 % av det nasjonale helsebudsjettet (8).

2.3 Patofysiologi ved hjerneinfarkt

Ved okklusjon av en hjernearterie hindres blodforsyningen og dermed oksygenleveransen til hjernevevet distalt for okklusjonen (6). Ved oksygenmangel oppstår celledød hvor nervecellenes elektriske funksjon opphører via en rekke biokjemiske kaskader. Hjernecellenes energiproduksjon opphører ved nedsatt oksygentilførsel, som fører til en frigjøring av den eksitatoriske neurotransmitteren glutamat. Kalsium frigjøres så intracellulært, og det dannes en økt mengde frie oksygenradikaler som fremmer apoptose (programmert celledød) av hjernecellene (3).

Cerebral blodforsyning er normalt avhengig av resistansen i de cerebrale arteriene og det cerebrale perfusjonstrykket (9). Perfusjonstrykket er differansen mellom middelarterietrykket og det intracerebrale trykket, og ligger normalt mellom 60 og 80 mmHg (10). Ved å redusere resistansen i arteriene, som ved kardilatasjon, økes blodvolumet til hjernen. Motsatt, ved å øke resistansen som ved karkonstriksjon, reduseres blodvolumet. Cerebral autoregulering er en mekanisme som sikrer en konstant blodforsyning til hjernen på tross av variasjon i perfusjonstrykket. Glatt muskulatur i arterieveggen konstringerer ved økt perfusjonstrykk, og dilaterer ved redusert perfusjonstrykk. Autoreguleringen fungerer når middelarterietrykket (MAP) er mellom 60 og 150 mmHg. Dersom MAP er utenfor dette vinduet, som ved hypo-

eller hypertensjon, er hjernen ikke lengre kapabel til å kompensere for endringer i perfusjonstrykket og blodforsyningen til hjernen øker og minker passivt med endringer i blodtrykket. Dette vil kunne medføre iskemi ved svært lave blodtrykk og hjerneødem ved høye blodtrykk. Ved hjerneinfarkt oppheves autoreguleringen ved at perfusjonstrykket blir lavere enn hva arteriene klarer å kompensere, og det utvikles iskemi (9).

Normalt er hjernens perfusjonstrykk på rundt 50 ml blod per 100 gram hjernevev per minutt. Hjernecellene kan fungere normalt ned til et perfusjonstrykk på 20 ml/100g/min. Ved hjerneinfarkt kan perfusjonstrykket nært okklusjonen (infarktkjernen), bli så lavt som under 10 ml/100g/min. Med mindre sirkulasjonen gjenopprettes innen få minutter vil cellene i dette området dø og man får en irreversibel celledskade i kjernen av infarkt. I området perifert for kjernen får cellene blodforsyning fra kollateraler. Perfusjonstrykket i dette området kan derfor være noe høyere, ca 10-20 ml/10g/min, som er høyt nok til å opprettholde cellenes viabilitet (levedyktighet) ved at celledskadene kan reverseres dersom blodforsyningen gjenopprettes innen kort tid. Hjernecellene rundt infarkt med nedsatt funksjon kalles penumbra, som representerer det området man ønsker å redde ved tidsnok reperfusjonsbehandling. I området utenfor penumbra er sirkulasjonen nedsatt fra 20 ml/100g/min til normal perfusjon på 50 ml/100g/min (3).

2.3.1 Cerebral sirkulasjon

Circulus Willisi, som navnet tilsier, forbinder arteriene i venstre og høyre hemisfære (hjernehalvdel) med fremre og bakre kretsløp som en sirkel, se **figur 2**. I befolkningen er det stor anatomisk variasjon når det gjelder forløpet av *circulus willisi*. Enkelte mangler enten a. *communicans anterior* eller a. *communicans posterior* eller begge, og har dermed en inkomplett sirkel. En okklusjon av eksempelvis a. *carotis interna* vil hos disse menneskene kunne gi et stort hemisfærisk infarkt, mens samme okklusjon hos personer med komplett sirkel vil kunne tolereres uten infarktutvikling siden tilstrekkelig blodforsyning kommer fra bakre kretsløp og motsatt hemisfære. Det kan også dannes anastomoser (direkte forbindelse mellom to blodårer) mellom kortikale arterier og mellom perforanterarteriene til a. *cerebri anterior*, -*media* og -*posterior*. Ved hjerneinfarkt dør i gjennomsnitt 1,9 millioner nevroner (nerveceller) per minutt (11). I praksis er det stor variasjon på raten av nevrodød da dette i stor grad avhenger av hvor godt utviklet kollateralkretsløpet er (3).

2.3.2 Storkarssykdom

Med storkarssykdom menes aterosklerose i de store intratorakale og precerebrale arteriene. Aterosklerose er en progressiv sykdom som utvikles over flere år før den blir symptomgivende (3). Hyperkolesterolemi, og spesielt høyt LDL-kolesterol er den viktigste risikofaktoren for utvikling av aterosklerose. Samtidig kan andre risikofaktorer som hypertensjon, diabetes og røyking akselerere sykdommen (12). Aterosklerose er en kronisk inflammatorisk tilstand i arterieveggen som følge av skade av karveggen innerste lag, tunica intima (13).

Turbulent blodstrøm er en viktig bidragsytende faktor til endotelskade (skade av cellene som kler innsiden av blodkarene) og ateroskleroseutvikling. Denne type blodstrøm forekommer ofte i bifurkaturer, som carotis-bifurkaturen. Endotelskade fører til et dysfunksjonelt endotel som gjør at produksjonen av nitrogenoksid hemmes, som er et viktig antiinflammatorisk molekyl og en potent vasodilatator (13). Endotelskade antas å ha en primær innledende rolle for utviklingen av aterosklerose ved at det aktiverer reparasjonsmekanismer som fører til rekruttering av glatte muskelceller fra tunica media. Gjentatte sykluser med skade og reparasjon av tunica intima fører til plakkdannelse, bestående av en kjerne med lipider, inflammatoriske celler og glatte muskelceller omringet av en kapsel av bindevev (13). Plakkenes stabilitet har stor betydning når det gjelder risiko for trombosedannelse og utvikling av hjerneinfarkt (3). Ustabile plakk inneholder lipidholdige celler, hematomer og inflammatoriske celler og er omsluttet av en tynn kappe som lett rupturerer (13). Når plakkene rupturerer eksponeres trombogent materiale for blodkretsløpet. Trombocytter aggregerer og adhederes til overflaten av det rupturerte plakket, og det utvikles en rasktvoksende trombe som kan stenosere (forsnevre) og okkludere pre- og intracerebrale arterier eller embolisere til en cerebralarterie (3). Stabile plakk består av kalk og fibrøst materiale og vil som regel ikke rupturere og føre til iskemi (3, 13).

Aterosklerose sees hyppigst i den eldre befolkningen. Blant yngre pasienter med hjerneinfarkt er disseksjon av en halspulsåre en relativt vanlig årsak. Fra en rift i arterien kan blodet dissekere seg mellom lagene i arterieveggen og føre til trombedannelser, som kan embolisere til hjernen (3).

2.3.3 Småkarssykdom

Lakunære infarkter skyldes som regel småkarssykdom, som innebærer okklusjon av små penetrerende endearterier sentralt i hjernen. Dette som følge av aterosklerose eller

lipohyalinoid degenerasjon, en prosess hvor glatte muskelceller hypertrofierer og erstattes med ekstracellulær matriks og plasmaproteiner. Denne prosessen øker med alderen og kan fremskyndes ved hypertensjon og diabetes mellitus. ¼ av lakunære infarkter skyldes embolisering fra aterosklerotiske lesjoner i større arterier. Infarktene vil over tid omdannes til små væskefylte hulrom, lakuner, derav navnet (3).

Perforantarteriene forsyner blant annet deler av basalgangliene, thalamus, bakre del av kapsula interna og deler av hjernestammen. Ikke alle lakunære infarkter er symptomgivende da de er relativt små i størrelse, og man kan ofte finne gamle lakunære infarkter på MR eller CT som bifunn. De symptomgivende infarktene involverer ofte områder som kapsula interna og hjernestammen. Infarkter forårsaket av småkarsykdom har generelt bedre prognose enn hjerneinfarkt forårsaket av storkarssykdom (3).

2.3.4 Kardioembolisme

Kardioembolisme innebærer embolisering av trombogent materiale fra hjertet til hjernekreisløpet. Atrieflimmer disponerer for dette ved at det dannes tromber i et venstre atrium som beveger seg dysfunksjonelt. Ved persisterende foramen ovale, som forklarer en andel av hjerneinfarkttilfeller hos yngre pasienter (3), vil en trombe kunne embolisere direkte fra høyre til venstre kretsløp og videre til hjernen. En annen type kardioembolisme omfatter embolisering av trombogent materiale fra hjerteklaffene ved endokarditt (4). Embolier fra hjertet er assosiert med større infarkt og de fleste rammer fremre kretsløp (3).

2.4 Risikofaktorer

Det er estimert at 90 % av slagtilfeller kan tilskrives modifiserbare risikofaktorer hvor den mest potente er hypertensjon, både for iskemisk og hemorragisk hjerneslag. Andre viktige risikofaktorer er blant annet røyking, diabetes, hyperkolesterolemi og fysisk inaktivitet (4). Spesifikt for hjerneinfarkt er atrieflimmer en viktig risikofaktor, hvorav atrieflimmer-relaterte hjerneslag er større og har dårligere prognose sammenlignet med slag forårsaket av andre mekanismer (4). Studier har vist at behandling av hypertensjon, hyperkolesterolemi, karotisstenoser og atrieflimmer reduserer insidens av hjerneslag (1).

Genetisk predisposisjon og økende alder er viktige ikke-modifiserbare risikofaktorer for hjerneslag. Personer med førstegradsslektninger som har hatt hjerneslag har 30 % økt risiko, og fra 55 års alder ser man en dobling i risiko for hjerneslag hvert tiår (14). Det mannlige kjønn har en lett økt risiko for å få hjerneslag, og de får tidligere hjerneslag sammenlignet

med kvinner, med en gjennomsnittsalder for førstegangshjerneslag på 68,6 år for menn og 72,9 år for kvinner (15).

2.5 Symptomer og diagnostikk

Hjerneslag presenterer seg med plutselig debut av fokalnevrologisk funksjonstap (4). Typiske symptomer er unilateral kraftsvikt, nedsatt eller endret sensibilitet, synstap, diplopi, taleforstyrrelser, ataksi og ikke-ortostatisk vertigo (1). 86 % av slagpasientene har FAST-symptomer (facialisparese, armparese og språk-forstyrrelser) (16). Andre, mer atypiske symptomer er isolert vertigo, binoculært synstap, amnesi, dysartri, dysfagi, stridor, hodepine, bevissthetsreduksjon, forvirring, med mer (1). Hvilke symptomer som presenteres har sammenheng med hvilke deler av hjernen som er affisert, men symptomer som hemiparese, hemianopsi og dysartri kan forekomme ved affeksjon av både fremre og bakre kretsløp (17). Symptomer som taler for affeksjon av bakre kretsløp er redusert bevissthet, synsfeltutfall og vestibulo-cerebellare tegn som svimmelhet, kvalme, balanseproblemer og ataksi (4, 17, 18). National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) brukes for å evaluere symptomer og tegn på hjerneslag og kan si noe om utbredelsen av hjerneslaget. Likevel har skalaen en tendens til å underestimere alvorlighetsgraden av hjerneslag i bakre kretsløp (17). NIHSS omfatter bevissthetsnivå, orientering, respons på kommando, blikkbevegelse, synsfelt, ansiktsparese, kraft i armer og ben, koordinasjon/ataksi, hudfølelse, språk/afasi, tale/dysartri og neglekt. Minimum score er 0 og maksimal score er 41.

Storkarokklusjon, definert som okklusjon av proksimale intrakranielle arterier (a. carotis interna, proksimale del av a. cerebri media og a. basilaris) (4), gir kortikale infarkter i både fremre og bakre kretsløp. Disse står for 24 – 46% av akutte hjerneinfarkter, og de fleste (70-80%) oppstår i fremre kretsløp. Symptomer som kontralateral hemiparese og facialisparese, kontralateral homonym hemianopsi, samt afasi ved affeksjon av dominante hemisfære og neglekt ved affeksjon av ikke-dominante hemisfære presenteres ofte ved okklusjon i fremre kretsløp, spesielt a. carotis interna eller proksimale a. cerebri media (18). Småkarsokklusjon gir subkortikale infarkter og vil til forskjell fra kortikale infarkter ikke presenteres med kognitive eller visuelle symptomer som afasi, neglekt og synspåvirkning, men kan gi symptomer i form av hemiparese og facialisparese (19).

2.5.1 Diagnostikk

Hjerneslag er en klinisk diagnose som stilles på bakgrunn av anamnese og undersøkelse, men å skille mellom iskemisk og hemorragisk hjerneslag kan ikke gjøres på bakgrunn av

symptomer og funn. Da behandlingen av de to ulike typene er vidt forskjellige, må pasienter med mistenkt hjerneslag gjøre billeddiagnostikk før behandling (6). CT har en høy sensitivitet til å se nye blødninger (1, 6), og er derfor velegnet for å utelukke hjerneblødning før trombolysbehandling. CT har lavere sensitivitet for å påvise ferske infarkter, mens MR kan detektere vevsiskemi hos 90 % av pasienter med hjerneinfarkt, samt om lag 1/3 av pasienter med forbigående symptomer som varer mindre enn 24 timer (1).

2.6 Differensialdiagnoser

Omtrent 20 – 25 % av pasienter med mistanke om hjerneslag har «stroke mimic» (1), en tilstand med symptomer som kan minne som slag, men som ikke har cerebrovaskulær årsak. Noen av de vanligste slagimiterende tilstandene er kramper, synkope, sepsis, perifer vestibulært syndrom og toksisk eller metabolsk encefalopati (1). Andre differensialdiagnoser med akutt debut av nevrologiske symptomer er migrene med aura, hemiplegisk migrene samt psykogene kramper. Cerebrale romekspanderende prosesser som forårsaker kramper eller blødninger kan også oppdages hos pasienter med mistanke om hjerneslag (4).

2.7 Behandling av hjerneinfarkt

De siste årene har det skjedd store framskritt på behandlingsfronten av hjerneslag. Man har sett at det er tre intervensjoner som hjelper på prognosen etter et hjerneslag: a) behandling ved en slagenhet (1), samt akuttbehandling i form av b) trombolys og c) trombektomi (1, 20).

2.7.1 Trombolytisk behandling

Iskemisk hjerneslag bør behandles med intravenøs trombolytisk behandling dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner, og man er innenfor tidsvinduet på 4,5 timer (1). Ved proksimal storkarokklusjon vil endovaskulær trombektomi innen 6, og for enkelte pasienter innen 24 timer i tillegg til trombolytisk behandling øke sannsynligheten for revaskularisering og en bedre prognose (1, 4). Intravenøs trombolys med r-tPA har som mål å reperfundere det iskemiske området ved å løse opp tromben som forårsaker infarkt og redde området av hjernen som er hypoperfundert, men enda ikke har fått en irreversibel skade (penumbrasonen). Recominant tissue plasminogen activator, som navnet tilsier, aktiverer plasminogen til plasmin som bryter ned fibrinet (bindevevet), selve stabilisatoren i tromben (4, 21). Det mest brukte trombolytiske midlet er alteplase, og retningslinjer anbefaler en dosering på 0,9 mg per kg (maks 90 mg), hvor 10 % gis som bolus og de resterende 90 % gis påfølgende time (4). Samtidige antitrombotiske midler som acetylsalisylsyre bør unngås de første 24 timene etter trombolys for å begrense blødningsrisiko (1). Trombolysbehandling

utføres ved de fleste lokalsykehus, mens trombektomi er en sentralisert behandling som utføres ved universitetssykehus og et fåtall andre sykehus i Norge.

2.7.2 Tidsfaktor

Den viktigste faktoren for vellykket behandling i form av bedre funksjonsevne, definert som mRS (modified ranking scale) 0-1 målt 3 måneder etter hjerneinfarkt, er tid fra symptomdebut til oppstart av behandling (22). Effekten av trombolysebehandling avtar proporsjonalt med tiden som går etter symptomdebut. Ved behandling innen de første 90 minuttene er antallet pasienter som må behandles for å oppnå effekt hos én pasient (number needed to treat; NNT) 4,5. Ved behandling mellom 1,5 til 3 timer etter symptomdebut er NNT steget til 9-14, og mellom 3 til 4,5 timer er tallet 14 – 21. Etter 4,5 timer gir ikke trombolytisk behandling effekt. Derfor bør behandlingen gis så fort som mulig og innen 4,5 timer (22).

Sammenlignet med placebo er det over dobbelt så stor sannsynlighet for et godt utfall ved trombolysebehandling innen 90 minutter, med en Odds Ratio (OR) på 2,55 (95 % Konfidensintervall; KI 1,44-4,52). Denne sannsynligheten minker markant ved behandling mellom 3 og 4,5 timer (OR 1,34, 95 % KI 1,06-1,68) (22).

2.7.3 Kontraindikasjoner mot trombolyse

En alvorlig bivirkning av alteplase er intracerebral blødning (22). Risikoen øker med en høy SEDAN score som innebærer høyt blodsukkernivå (>8,1 mmol/L), tidlige infarkt tegn og hyperdens cerebrolarieretegn (visualisering av tromboembolisk materiale i arterielumen) på CT, alder over 75 år og NIHSS over 10 (1). For å redusere sannsynlighet for hjerneblødning er trombolyse kontraindisert hos bevisstløse pasienter, pasienter med ukjent tidspunkt for symptomdebut, intrakraniell blødning eller tumor. Kontraindikasjonene gjelder også bl.a. for pasienter med blødningstendens, warfarinbehandlede med INR over 1,7, pasienter som har fått heparin eller DOAK (Direkte Orale Antikoagulantia) siste 48 timer samt pasienter med blodglukose <3 eller > 22, eller blodtrykk > 185/110 mmHg (23).

2.8 Prognose

Risiko for residiverende slag etter ubehandlet hjerneinfarkt eller TIA er 10% etter 1 uke, 15% etter 1 måned og 18% etter 3 mnd. Ved hurtig klinisk vurdering og egnet behandling, reduseres risiko for residiverende slag med 80%. Langtidsrisiko for residiverende slag er 10% etter 1 år, 25% etter 5 år og 40% etter 10 år (1).

Dødeligheten av hjerneinfarkt var ca. 16 % i Norge i 2018 (7). Også sannsynligheten for å overleve et hjerneinfarkt øker med synkende tid fra symptomdebut til trombolysebehandling. Justert odds ratio for et dødelig utfall ved hjerneinfarkt er 0,78 (95 % KI 0,41-1,78) ved behandling innen 90 minutter og 1,22 (95 % KI 0,87-1,71) ved behandling mellom 3 og 4,5 timer, sammenlignet med placebo (22).

Pasienter med hjerneinfarkt får i gjennomsnitt 1,8 dager ekstra med «god helse», definert som mRS 0-1, for hvert minutt spart i behandlingstid fra symptomdebut til trombolyse (24). Denne effekten er størst hos de yngre pasientene med alvorlige hjerneinfarkt (alder 50 år, NIHSS 20), med en gevinst på 3,5 dager ekstra med god helse per minutt spart i behandlingstid, og lavest hos eldre pasienter med alvorlige slag (alder 83 år, NIHSS 20). Dette betyr at hvert kvarter spart i behandlingstid gir gjennomsnittlig 1 måned ekstra med god helse for hver slagpasient (24). Samme trend sees ved endovaskulær terapi i form av trombektomi, hvor hvert minutt spart i behandlingstid gir gjennomsnittlig 4,2 dager ekstra med god helse (25). Dette tilsvarer en gevinst på 3 måneder ekstra med god helse per 20. minutt spart i behandlingstid med trombektomi. Gevinsten med tidlig trombektomi er størst hos yngre pasienter med alvorlige hjerneslag (under 55 år med NIHSS over 10) (25).

2.9 Formål med oppgaven

Tall fra Norsk Hjerneslagregister viser at kun 46 % av pasienter med hjerneinfarkt når sykehus innen 4 timer. I 2018 ble 21 % av pasientene registrert med akutt hjerneinfarkt behandlet med trombolyse på landsbasis, til sammenligning fikk 18 % av pasientene ved UNN Tromsø trombolyse. Av de fire helseregionene hadde Helse Nord lavest andel pasienter med akutt hjerneinfarkt som ble behandlet med trombolyse og reperfusjonsbehandling generelt dette året (7).

En norsk studie som ble publisert i 2020 sammenlignet behandlingstiltak og behandlingsresultater ved lokalsykehus og universitetssykehus (26). Studien konkluderte med at lokalsykehus synes å ha like god eller bedre behandlingskvalitet av hjerneslag sammenlignet med universitetssykehus. Videre konkluderte de med at «moderne slagbehandling forutsetter sentralisering av den mest avanserte behandlingen som trombektomi, men for det store flertallet av pasienter med akutt hjerneslag vil desentralisert behandlingstilbud tilpasset geografien og bosetningen gi høy kvalitet og gode behandlingsresultater» (26).

Tid er en viktig faktor ved håndtering av akutte hjerneslag. I Nord-Norge er det store avstander, og transporttiden fra distriktet til sykehus kan være en medvirkende faktor for at enkelte pasienter bosatt i distriktet ikke rekker trombolysevinduet. UNN Tromsø er et universitetssykehus, men har også lokalsykehusfunksjon for andre kommuner enn Tromsø kommune. I denne masteroppgaven ønsker jeg å se nærmere på om desentraliseringen av slagbehandling er god nok og tilpasset den nord-norske geografien.

Hensikten med denne oppgaven er derfor å kartlegge hvorvidt geografisk lokalisasjon når pasienter får akutt hjerneinfarkt påvirker den reperfusjonsbehandlingen de får, og funksjonsnivå 3 måneder etter hjerneslaget bedømt ved mRS score.

2.10 Problemstilling

I denne oppgaven ønsker jeg å svare på følgende problemstillinger:

- 1) Er det høyere andel som fikk trombolyse og trombektomi av hjerneinfarktpasienter som oppholdte seg i Tromsø by da de fikk symptomer sammenlignet med de som oppholdte seg utenfor Tromsø by?
- 2) Er det en signifikant forskjell i tid fra symptomdebut til trombolysebehandling hos pasienter som fikk sine symptomer i og utenfor Tromsø by?
- 3) Har man større sannsynlighet for funksjonstap etter akutt hjerneinfarkt om man oppholder seg i distriktet ved symptomdebut?

3 Materiale og metode

Oppgaven er basert på datamateriale innhentet fra UNNs egne registreringer for året 2019 i NHR og journaler i DIPS, et digitalt journalsystem, samt AMIS, et IT-støtteverktøy som benyttes ved akuttmedisinske kommunikasjonssentraler (AMK), legevaktsentraler og ambulansetjenesten i Norge. NHR er et nasjonalt kvalitetsregister for registrering av pasienter med akutt hjerneslag innlagt i norske sykehus og ble opprettet i 2012. Studiepopulasjonen omfattet alle pasienter som var innlagt ved UNN Tromsø i 2019 med hjerneinfarkt (I63 i ICD-10 diagnosesystemet) som utskrivelsesdiagnose. Inklusjonskriterier var pasienter som oppholdt seg i en kommune som tilhører UNNs nedslagsfelt mtp. lokalsykehusfunksjon på det tidspunktet symptomene startet (iktus). De aktuelle kommunene er Tromsø, Lenvik, Målselv, Balsfjord, Nordreisa, Bardu, Sørreisa, Lyngen, Skjervøy, Karlsøy, Storfjord, Tranøy, Kvænangen, Dyrøy, Berg og Torsken. Noen av disse kommunene har blitt sammenslått f.o.m januar 2020. Pasienter som fikk hjerneslag intrahospitalt, overflytningspasienter fra andre

lokalsykehus, pasienter med påvist hjerneblødning som årsak til hjerneslaget samt de som ikke møtte kriteriene nevnt ovenfor ble ekskludert fra studien.

3.1 Studiedesign og studiepopulasjon

Studien er en prospektiv kvalitetsstudie som tar utgangspunkt i en studiepopulasjon på 231 pasienter som er hentet fra NHR og sjekket opp med lister over alle innleggelser ved nevrologisk avdeling med diagnosekode I63. Studiepopulasjonen er delt inn i to grupper; symptomdebut i eller utenfor «Tromsø by». Vi valgte å definere «Tromsø by» som det arealet hvor transporttiden er 30 minutter eller mindre fra UNN Tromsø om man kjører etter fartsgrensen, se **figur 3**. Disse to gruppene ble sammenlignet mtp. 3 hovedutfall; 1) om de fikk trombolysebehandling eller ikke, 2) tid fra symptomdebut til trombolysebehandling og 3) utfall etter 3 mnd. målt med mRS. mRS er et mål på grad av funksjonshemming eller hjelpebehov i dagligdagse aktiviteter, og er et av de mest brukte utfallsestimatene i studier om hjerneslag og trombolysebehandling. For å kunne sammenligne funnene i denne oppgaven med andre studier har vi valgt å bruke samme måleenhet. Skalaen går fra 0 til 6, hvor 0 er ingen symptomer og 6 er død. mRS 0-1 gjenspeiler ingen eller minimalt med nevrologiske symptomer. Vi har valgt å definere et «godt utfall» som mRS 0-1 ved oppfølgingstidspunktet etter hjerneinfarkt, eller mRS lik den mRS som ble registrert ved innkomst. Dette for å få med pasientene med høyere mRS enn 1 ved studiestart som ikke har fått funksjonsforverring etter hjerneslaget.

3.2 Databehandling og etiske tillatelser

Datainnsamlingen ble gjennomført retrospektivt i perioden juni 2020 – april 2021. UNNs egne registreringer i Norsk Hjerneslagregister ble brukt til å finne pasientene med hjerneslag som utskrivelsesdiagnose. Pasientene ble samlet i et regneark i Microsoft Excel med anonymisert løpenummer som identifikasjonsnummer. Kodedokumentet med løpenummer og pasientenes personalia ble oppbevart i en egen mappe i en forskningsserver opprettet av personvernombudet. Alle data ble samlet inn av undertegnede, en medstudent og en slagsykepleier. Enkelte variabler fikk vi direkte fra NHR, og de resterende variablene ble samlet inn ved å lese innkomstjournaler og epikriser i DIPS. Transporttider ble samlet inn i AMIS eller ved å lese skannede ambulansejournaler i DIPS. Grunnet COVID-19 pandemien var det 49 pasienter (21% av studiepopulasjonen) som manglet oppfølgingsskjema med informasjon om mRS etter 3 mnd. i NHR. Oppfølgingsdataene ble samlet inn i ettertid over telefon, og mRS hos disse pasientene er derfor innhentet mer enn 3 måneder etter hendelsen.

REK (Regionale Komiteer for Medisinsk og Helsefaglig Forskningsetikk) ble kontaktet på e-post og vi fikk tilbakemelding om at da dette dreier seg om et internt kvalitetsprosjekt var prosjektet ikke søknadspliktig. Personvernombudet ga medhold i at prosjektet ikke er samtykkebasert. Manglende samtykke er begrunnet med at det kun skal benyttes journaldata som allerede er samlet inn, og at prosjektet ikke vil få noen konsekvens for pasientenes behandling.

3.3 Manglende data

Vi mangler informasjon om mRS i etterkant av hjerneslaget hos fire av pasientene (1,7% av studiepopulasjonen), samtlige tilhørende by-populasjonen. Disse pasientene tok ikke telefonen ved gjentatte forsøk, men informasjon i DIPS tilsier at disse ikke var døde på oppfølgingstidspunktet. Åtte av pasientene mangler NIHSS ved innkomst (3,5% av studiepopulasjonen), hvor syv tilhører by-populasjonen (6,5%) og én tilhører distrikt-populasjonen (0,8%). Disse pasientene ble ikke innlagt med mistanke om hjerneslag, men fikk påvist hjerneinfarkt i løpet av innleggelsen. Vi mangler informasjon om røykestatus hos 42 av pasientene (18%), 20 pasienter tilhørende by-populasjonen (19%), og 22 pasienter tilhørende distrikt-populasjonen (18%).

3.4 Litteratur

Bakgrunns litteratur ble innhentet ved å foreta et semistrukturert søk i Pubmed. Søkeordene som ble brukt var blant annet: «stroke», «acute ischemic stroke», «pathophysiology stroke», «thrombolysis», «prehospital thrombolysis», «atherosclerosis», «exclusion criteria thrombolysis», «rural urban stroke», «risk factors stroke» og «telestroke». Artikler innhentet fra UpToDate og anbefalte artikler fra veileder ble også inkludert.

3.5 Statistiske metoder

Materialet ble analysert i statistikkprogrammet SPSS, hvor variablene, inkludert baseline karakteristika, ble fremstilt separat for by og distrikt. Dikotome variabler definert som ja/nei, ble analysert med kji-kvadrattest, og uavhengig T-test ble benyttet for analyser av normalfordelte data som alder. Median ble regnet ut for å sammenligne de ordinale og kontinuerlige dataene som ikke var normalfordelte slik som NIHSS og tidsvariabler, hvor Mann-Whitney U-test ble brukt for å finne p-verdien. Videre ble de to gruppene, dvs. by vs. distrikt, sammenlignet mtp. de tre hovedutfallene. Lineære og logistiske regresjonsanalyser ble brukt for å sammenligne hhv. kontinuerlige og kategoriske variabler, hvor det ble justert for alder, kjønn og NIHSS ved innkomst. Ved analyse av utfallet «godt utfall» ble det gjort

univariate logistiske regresjonsanalyser for å se hvilke variabler som påvirker mRS. Variabler som vi tenkte kunne påvirke utfallet ble inkludert i de univariate analysene. Variablene som var statistisk signifikante ble videre tatt med i en logistisk regresjonsanalyse, og det ble derfor i denne analysen justert for alder, kjønn, NIHSS ved innkomst og tidligere hjerneinfarkt og TIA. I denne oppgaven er p-verdi $< 0,05$ satt som signifikansnivå.

4 Resultater

370 pasienter var registrert i Norsk Hjerneslagregister med «hjerneslag» som utskrivelsesdiagnose ved UNN Tromsø i 2019. 27 av pasientene hadde hjerneblødning og ble ekskludert fra studien da de ikke er trombololyse kandidater. 112 pasienter ble ekskludert etter eksklusjonskriterier, og 231 pasienter ble inkludert i analysene, se **figur 4**.

4.1 Pasientkarakteristika

I studiepopulasjonen på 231 pasienter fikk 108 av pasientene hjerneslag i Tromsø by og 123 i distriktet. Baseline karakteristika er anvist i **tabell 1**. Gjennomsnittsalder var 73,6 år i by og 72,4 år i distrikt. 76% av infarktpasientene fra distriktet var menn, som var en signifikant høyere andel sammenlignet med by-populasjonen hvor 54% var menn ($p=0,023$). Ved symptomdebut hadde populasjonen i distriktet bedre funksjonsnivå sammenlignet med by-populasjonen. I distriktet hadde 73% «god funksjon»; mRS 0-1, sammenlignet med 58% i by ($p=0,017$). Det var ingen signifikant forskjell i risikofaktorer mellom de to gruppene, foruten en større andel med tidligere hjerteinfarkt i by sammenlignet med distrikt (20% vs. 11%, $p=0,038$). Det var flere nåværende røykere i distrikt (26%) sammenlignet med by (16%) og det en større andel med tidligere hjerneslag i by (31%) sammenlignet med distrikt (21%), men disse forskjellene var ikke statistisk signifikante.

4.2 Forløp slaghendelse

72% av pasientene hadde FAST-symptomer, uten markant forskjell mellom de to gruppene, se **tabell 2**. Pasientene i by hadde lett økt forekomst av andre fokalnevrologiske utfall (79% vs. 72%, $p=0,264$). Median tid fra symptomdebut til AMK-varsling (varsling fra AMK til ambulanse ved et 113 nødnummer) var 79 minutter i by og 190 minutter i distrikt ($p=0,019$), se **tabell 3**. Populasjonen i distriktet brukte oftere kombinasjon av luftambulanse og bilambulanse (40% vs. 0%, $p=0,000$), og pasientene i byen oftere brukte bilambulanse alene (77% vs. 37%, $p=0,000$). Tid fra symptomdebut til ankomst sykehus var signifikant lavere hos pasientene som fikk hjerneinfarkt i by, hvor 51% av pasientene fra Tromsø by ankom

sykehus innen 4 timer, mens kun 33% av pasientene fra distriktet rakk dette tidsvinduet ($p=0,008$). Det var og en signifikant større andel i by som ankom sykehus innen 1,5 timer (30% vs. 7% i distrikt), se **tabell 4**.

Det var en større andel i by-populasjonen som ble tatt imot med slagalarm, sammenlignet med distrikt-populasjonen (61% vs. 48%, $p=0,045$). Pasientene som fikk hjerneinfarkt i by hadde høyere NIHSS enn de som fikk hjerneinfarkt i distrikt (median 3 vs. 2, $p=0,022$), og det var en større andel i distriktet som hadde «mildere» hjerneinfarktsymptomer definert som NIHSS 0-2 (54% vs. 39%, $p=0,021$).

4.2.1 Trombolysebehandling

Totalt fikk 69 (30%) i studiepopulasjonen trombolyse. Trombolysepatientene (by og distrikt sammenlagt) hadde en median NIHSS på 4, til sammenligning hadde pasientene som ikke fikk trombolyse en median NIHSS på 2 ($p=0,000$). Omtrent halvparten av pasientene med milde hjerneinfarkt (NISS 0-2) som ankom sykehus innen 4 timer fikk trombolysebehandling. Det var flere med hjerneinfarkt i by som fikk trombolysebehandling, sammenlignet med distrikt (38% vs. 23%, $p=0,012$). Pasientene lokalisert i by hadde dobbelt så stor sjans for å få trombolyse sammenlignet med pasientene i distriktet (justert OR 2,19, 95% KI 1,17-4,09, $p=0,014$). De som fikk trombolyse i distriktet hadde høyere median NIHSS, sammenlignet med de som fikk trombolyse i by (6 vs. 4), denne forskjellen var ikke signifikant.

Det var flere i distriktet med kontraindikasjoner mot trombolyse sammenlignet med by (69% vs. 56%, $p=0,034$). Når vi ekskluderte «utenfor trombolysevindu» som en kontraindikasjon var det fortsatt en signifikant høyere andel i distriktet som hadde kontraindikasjoner mot trombolyse (43% vs. 27%, $p=0,010$). Det var en større andel i distrikt med ukjent symptomdebut eller «wake-up slag» som omhandler de pasientene som våknet med slagsymptomer (23% vs. 9%, $p=0,006$), sammenlignet med by. Samtidig var det flere i by med andre kontraindikasjoner (9% vs. 2%, $p=0,009$), inkludert bl. a. nylig gjennomgått hjerteinfarkt eller hjerneslag, etablerte infarktforandringer på CT eller pågående blødning. For å se om kontraindikasjoner utenom sen ankomst til sykehus kunne forklare noe av forskjellen i sannsynlighet for å få trombolyse i by og distrikt, justerte vi for de resterende kontraindikasjonene (bruk av antikoagulantia, wake-up slag, ukjent iktus, nylig hjerneslag eller hjerteinfarkt, pågående blødning samt etablerte infarktforandringer på CT) i tillegg til alder, kjønn og NIHSS ved ankomst. Dette medførte lignende resultat med en fortsatt over dobbelt så stor sjans for å få trombolyse i by sammenlignet med distrikt (justert OR 2,27,

95% KI 1,11-4,63, $p=0,024$). Dette indikerer at kontraindikasjonene ikke forklarer forskjellen i trombolyserate mellom by og distrikt.

Blant pasientene som ble behandlet med trombolyse, mottok pasientene med symptomdebut i by gjennomsnittlig raskere trombolyse enn pasientene med symptomdebut i distrikt, se **tabell 3 og 4**. Av de som fikk trombolyse fikk 22% av pasientene i by behandlingen innen 1 time, «the golden hour», (0% i distrikt, $p=0,008$). 39% av pasientene i by fikk trombolyse innen 1,5 time (11% i distrikt, $p=0,010$), og 85% av pasientene i by fikk trombolyse innen 3 timer (39% i distrikt, $p=0,000$). Median tidsbruk fra iktus til trombolyse var 1 time og 40 minutter i by med minimum tid på 41 minutter og maksimal tid på 8 timer og 50 minutter, se **tabell 3**. Til sammenligning var median tid fra iktus til trombolyse 3 timer og 24 minutter i distrikt med minimum tid på 1 time og 7 minutter og maksimal tid på 11 timer og 35 minutter. For pasientene som våknet med slag-symptomer (wake-up slag), ble symptomdebut definert som det tidspunktet de sist var kjent frisk. Enkelte av disse pasientene ble inkludert i TWIST-studien, en studie som ser på effekt av trombolysebehandling gitt innen 4,5 timer fra oppvåkningstidspunktet, og trombolys tiden fra «sist sett eller kjent frisk» kan derfor være over 4,5 timer for disse pasientene. Ved lineær regresjon fikk vi en B-koeffisient på 1,25 (95% KI 0,48-2,02, $p=0,002$), som betyr at pasientene som fikk hjerneinfarkt i distriktet fikk trombolyse gjennomsnittlig 1 time og 15 minutter senere enn de som fikk hjerneinfarkt i by.

4.2.2 Funksjonsnivå etter hjerneinfarkt

Totalt hadde 66% av pasientene god funksjon, definert som mRS 0-1, før hjerneinfarkt, og 44% hadde god funksjon i etterkant av hjerneinfarkt. Det var en større andel av pasientene i distriktet som hadde god funksjon både før og etter hjerneinfarkt sammenlignet med by (73,2 – 51,2% i distrikt vs. 58,3 – 35,6% i by), se **figur 5**. Fordelingen av pasienter med ulike mRS før og etter hjerneslaget i by og distrikt er fremstilt i **figur 6**. Det var en signifikant større andel i distriktet som hadde et godt utfall etter hjerneinfarkt (59% vs. 45 %, $p=0,033$), definert som mRS 0-1 eller lik mRS som før hjerneslaget, se **tabell 5**. Ujustert odds ratio viste at pasientene i distriktet hadde signifikant større sjans for å ha et godt utfall etter hjerneinfarkt sammenlignet med by-populasjonen (OR = 1,77, 95% KI 1,04-3,00, $p=0,034$). Ved univariate logistiske regresjonsanalyser for å se hvilke variabler som påvirket sannsynlighet for et godt utfall, var lavere alder, kvinnelig kjønn, lavere NIHSS ved innkomst, lavere mRS ved symptomdebut, behandling ved slagenhet samt fravær av tidligere hjerneslag og TIA assosiert med et godt utfall, se **tabell 6**. Ved justering for disse variablene,

foruten mRS ved symptomdebut og behandling ved slagenhet (for å unngå overjustering), var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene distrikt versus by mtp. et godt utfall (OR 1,52, 95% KI 0,81-2,85, $p=0,196$).

Ved stratifisert analyse hvor vi kun så på de som fikk trombolyse for seg, var det i trombolysgruppen større sjanse for pasientene tilhørende by-populasjonen å få et godt utfall, men denne forskjellen var ikke signifikant (justert OR 0,60, 95% KI 0,18–2,01, $p=0,423$). For gruppen som ikke fikk trombolyse hadde distrikt-populasjonen signifikant høyere sannsynlighet for et godt utfall (justert OR 2,49, 95% KI 1,16–5,36, $p=0,020$), justert for alder, kjønn, NIHSS ved innkomst, samt tidligere hjerneslag og TIA.

14,7% av pasientene var døde ved oppfølgingstidspunktet, hvor de fleste tilhørte by-populasjonen (23% i by vs. 8% i distrikt, $p=0,003$), se **tabell 6**. Pasientene i by hadde over dobbelt så stor sannsynlighet for å dø 3 mnd. – 2 år etter hjerneinfarkt, justert for alder, kjønn og NIHSS ved innkomst (OR=2,65, 95% KI 1,07–6,60, $p=0,036$).

5 Diskusjon

5.1 Oppsummering av funn

Det sentrale formålet med denne oppgaven var å se etter forskjeller i tilbud om trombolysebehandling, tid fra symptomdebut til trombolysebehandling, og funksjonsnivå etter hjerneinfarkt hos de som fikk hjerneinfarkt i by og distrikt. Vi fant at de som fikk hjerneinfarkt i distriktet kom senere til sykehus og hadde lavere sannsynlighet for å få trombolysebehandling ved akutt hjerneinfarkt. Hjerneinfarktpasientene i distriktet som ble behandlet med trombolyse, fikk behandlingen senere enn de som fikk hjerneinfarkt i by. Disse funnene var forventet da man er avhengig av å ankomme sykehuset innen 4 timer for å få trombolysebehandling, og transporttiden naturligvis øker med økende avstand til sykehus. På bakgrunn av disse funnene ville vi forvente å finne en positiv sammenheng mellom symptomdebut i by og et godt funksjonsnivå i etterkant av hjerneinfarkt, da det er vist at tidlig behandling i forløpet av et akutt hjerneinfarkt er sterkt korrelert med bedre effekt av behandlingen (22). Våre analyser viste i motsetning til forventningene en positiv assosiasjon mellom symptomdebut i distrikt og et godt funksjonsnivå i etterkant av hjerneinfarkt, men dette funnet var ikke statistisk signifikant ved justerte analyser. I tillegg var det en dobbelt så stor andel i by-populasjonen som var død ved oppfølgingstidspunktet, sammenlignet med pasientene i distriktet. Dette kan forklares av at pasientene i distriktet var friskere enn

pasientene i by ved symptomdebut, samt at pasientene i by hadde mer alvorlig hjerneinfarkt basert på NIHSS ved innkomst.

Regresjonsanalyser med justering for alder, kjønn, NIHSS og risikofaktorer som tidligere hjerneslag og TIA viste ingen signifikant forskjell i sannsynlighet for et «godt utfall» i de to gruppene by vs. distrikt. Med en total trombolyseandel på kun 30% (n=69/231) er det i dette materialet ikke nok styrke til å vise en forskjell i prognose mellom by- og distriktpopulasjonen relatert til andel behandlet med trombolyse og tidspunkt for trombolysebehandling. Blant trombolypasientene var symptomdebut i by assosiert med et godt utfall i etterkant av hjerneinfarkt, men funnet var ikke statistisk signifikant. mRS er dog en grov skala med kun 6 steg fra «ingen symptomer» til «død», og man kan ved å bruke denne skalaen gå glipp av små endringer i funksjonsnivå. Selv om vi med stratifiserte analyser ikke fikk signifikante verdier, endret Odds ratio seg fra å vise en positiv assosiasjon mellom symptomdebut i distrikt og et godt utfall for den totale studiepopulasjonen, til en positiv assosiasjon mellom symptomdebut i by og et godt utfall for trombolypasientene. Dette støtter antakelsen om at trombolyseandelen i denne studien er for lav til å vise en forskjell i prognose etter hjerneinfarkt i by vs. distrikt.

Likevel kan en mulig forklaring på den positive assosiasjonen mellom symptomdebut i distrikt og bedre funksjonsnivå etter hjerneinfarkt være at rehabiliteringstilbudet i distriktet etter gjennomgått slag har vært bedre enn i by. mRS ved oppfølging er i stor grad basert på egenrapporterte opplysninger og kanskje kan det være systematiske forskjeller i rapporteringen mellom pasienter som er bosatt i by og distrikt basert på ulike forventninger til egen helse. Det var flere i by med tidligere hjerteinfarkt og høyere premorbid mRS, som støtter teorien om at pasientene i distriktet var friskere enn de i by ved debut av hjerneslaget. Den positive trenden mellom symptomdebut i distrikt og godt utfall i ettertid av et hjerneinfarkt kan imidlertid forklares av flere faktorer (konfunderende faktorer) som vi ikke har inkludert i våre analyser og dermed ikke kan belyse.

Pasientene i distriktet brukte i gjennomsnitt over dobbelt så lang tid fra symptomdebut til 113-varsling sammenlignet med pasientene i by. Samtidig var det en signifikant større andel i distriktet med wake-up slag og ukjent tidspunkt for symptomdebut. For disse pasientene ble symptomdebut definert som det tidspunktet de sist var sett frisk, som i de fleste tilfeller var kvelden før hendelsen, noe som naturligvis vil gi en lengre varslingsstid. Vi fant en signifikant forskjell i tid fra symptomdebut til AMK-varsling mellom by og distrikt, justert for alder,

kjønn og NIHSS ved innkomst. Ved tilleggsjusteringer for wake-up slag og ukjent symptomdebut var denne forskjellen ikke lengre signifikant. Forskjellen i varslingstid mellom by og distrikt kan dermed forklares av den overlegne andelen pasienter i distrikt med wake-up slag og ukjent symptomdebut. En annen mulig forklaring på forskjellen i varslingstid er at pasientene i distriktet hadde gjennomsnittlig mildere slagsymptomer, noe som kan forsinke varslingen hvis mistanken om hjerneslag ikke vekkes. Den økte andelen i distrikt med wake-up slag og ukjent symptomdebut er sannsynligvis også en viktig medvirkende faktor til forskjellen i tid fra symptomdebut til ankomst sykehus, samt forskjellen i trombolyserate mellom de to gruppene.

5.2 Sammenligning av funn med NHR og andre studier

Ifølge 2019-årsrapporten fra NHR ankom 45% av hjerneinfarktpasientene sykehus innen 4 timer fra symptomdebut på landsbasis, og 22% fikk trombolysebehandling (27). Vår studiepopulasjon lå sammenlagt under landsgjennomsnittet med en andel på 42 % som ankom sykehus innen 4 timer fra symptomdebut, mens by-populasjonen lå over landsgjennomsnittet med en andel på 51%. Som forventet lå populasjonen i distriktet langt under landsgjennomsnittet med en andel på 33% som ankom sykehus innen 4 timer fra symptomdebut. Da det tar tid fra ankomst sykehus til man får gitt en eventuell trombolysebehandling, betyr dette at kun 1 av 3 som får hjerneinfarkt i distriktet vil rekke trombolysevinduet på 4,5 timer. En plausibel forklaring på dette er store avstander fra distrikt til sykehus på dårlige veier. I tillegg tok det lengre tid fra symptomdebut til AMK-varsling i distriktet, noe som trolig er en viktig bidragsytende faktor til sen ankomst til sykehuset. Til tross for at færre ankom sykehuset innen 4 timer sammenlignet med landsgjennomsnittet, fikk 30 % av studiepopulasjonen vår trombolyse, og hele 38% av pasientene i by-populasjonen. Det var og en større andel i vår studiepopulasjon som fikk trombolyse innen 40 minutter fra ankomst sykehus sammenlignet med landsgjennomsnittet (84% vs. 68%). Effekten av trombolysebehandling er størst hvis behandlingen starter så fort som mulig, og helst innen 3 timer fra symptomdebut (4). 85% av de trombolyserte pasientene i by-populasjonen fikk trombolyse innen 3 timer, dette er over landsgjennomsnittet (80%), og langt over gjennomsnittet i distriktet på 39%. Dette kan forklares med at det de siste årene har vært større fokus på forbedring av akutt slagbehandling. Man har ved UNN hatt kvalitetsprosjekter for å bedre prehospital og intrahospital logistikk, dette for å øke trombolyserate og kunne gi flere en raskere trombolysebehandling. Herunder kommer implementering av slagalarm ved at pasientene tas imot direkte på CT-lab og et mål om å bruke mindre tid på å vurdere

kontraindikasjoner, men heller gi trombolyse hvis det ikke foreligger åpenbare kontraindikasjoner.

Estimater indikerer at om lag 2 – 4% av pasienter med hjerneinfarkt i USA får trombolysebehandling (28, 29), med lignende rater i England (30). Disse tallene er fra 2008-2010 og ratene kan ha økt også for disse landene de siste årene. Likevel tilsier det at vi i Norge sannsynligvis har en markant større trombolyserate sammenlignet med USA og England. En mulig forklaring på dette er ulik praksis i ulike land mtp. tidsvinduer og kontraindikasjoner mot trombolyse. En studie fra Pennsylvania i USA viste at det var 4 ganger så mange som fikk trombolyse i sykehus lokalisert i byområder sammenlignet med sykehus lokalisert i distrikt (28). I vår studie var det i underkant av dobbelt så stor andel som fikk trombolyse i by-populasjonen sammenlignet med distrikt-populasjonen, som betyr at denne forskjellen mellom by og distrikt er mindre i Troms fylke sammenlignet med Pennsylvania. Verdien av denne sammenligningen er dog begrenset, da alle pasientene i vår studie inkludert distrikt-populasjonen ble behandlet ved et sykehus lokalisert til by. I tillegg har vi andre prehospitale tjenester og en annen organisering av helsevesenet som gjør det vanskelig å sammenligne Norge med USA. Studien viste likevel at forskjellen i trombolyserate mellom by og distrikt øker, noe som kan være interessant å se om gjelder for Nord-Norge i videre studier.

Blant hjerneinfarktpasienter som ble innlagt innen 4 timer fra symptomdebut og hadde NIHSS på 0-2 ved innkomst hadde UNN Tromsø i 2019 en trombolyserate på 56 % i følge NHR (27). Det er nesten dobbelt så stor andel som landsgjennomsnittet på 29%, og tyder på at UNN Tromsø hadde lavere terskel for å gi trombolysebehandling ved mildere hjerneinfarkt, sammenlignet med resten av landet i 2019. Vi fikk i våre egne analyser samme trombolyserate hos denne pasientgruppen (innkomst innen 4 timer og NIHSS på 0-2). Likevel var det bare én av de 69 som fikk trombolysebehandling i vårt datamateriale som fikk blødningskomplikasjoner etter behandlingen, og denne pasienten hadde en NIHSS på 13. Dette tilsvarer en komplikasjonsrate på 1,4% av de som fikk trombolyse, som er under komplikasjonsraten på landsbasis som var 5,4% i 2019 (27).

På landsbasis ble 6,3 % av hjerneinfarktpasientene behandlet med trombektomi i 2019 (27). Dette samsvarer med våre funn fra UNN hvor 6,9% av pasientene med hjerneinfarkt fikk trombektomi. Det var omtrent like stor andel i de to gruppene (6,5% i by vs. 7,3% i distrikt). Dette kan skyldes at tidsvinduet på 24 timer for trombektomi gjør at pasientene i distriktet i

større grad har mulighet til å rekke tidsvinduet sammenlignet med trombolysevinduet på 4,5 timer. Videre gir storkarokklusjoner som regel mer alvorlige symptomer, og disse pasientene har sannsynligvis lettere blitt fanget opp og fått raskere transport til sykehus, for eksempel med luftambulans. Det anslås imidlertid at inntil rundt 38% av iskemiske slag skyldes storkarokklusjon (18, 31), som indikerer at det foreligger et forbedringspotensiale ved behandling av disse pasientene.

5.3 By vs. distrikt

Pasientrettighetsloven har som formål å bidra til å sikre Norges befolkning lik tilgang på helsehjelp av god kvalitet (Pasientrettighetsloven, §1-1). Forventet levealder hos de som bor i by er høyere enn for de som bor i distrikt, og denne forskjellen har økt de siste 10 årene (32). En kanadisk studie basert på innbyggere i Ontarioprovinsen viste at risikofaktorer for hjerneslag var mer prevalent hos beboere i distrikt sammenlignet med beboere i by, samtidig var det mindre sannsynlig at menneskene bosatt i distrikt ble utredet for risikofaktorer som diabetes og hyperkolesterolemi (33). Tidligere studier har estimert at om lag 7 % av forskjellen i forventet levealder i by og distrikt kan tilskrives hjerneslag (32). Mennesker som er bosatt i distriktet har en 30 % større dødelighet av hjerneslag sammenlignet med de som bor i by (32). På bakgrunn av dette skulle man forvente å finne en økt andel blant pasientene i distriktet med risikofaktorer for hjerneslag, noe vår studie ikke viste. Vi har i våre analyser ikke sett på risikofaktorbyrden i hele populasjonen, men kun hos pasienter som ble innlagt med hjerneslag. Derfor kan vi ikke si noe om risikofaktorbyrden er ulik mellom distrikt og by. Et annet moment som gjør at vi ikke kan si noe om risikofaktorer basert på bosted er at vår studiepopulasjon ble delt inn i distrikt og by avhengig av oppholdssted ved symptomdebut og ikke bostedsadresse.

Våre funn samsvarer til dels med en amerikansk studie som i 2012 – 2017 sammenlignet behandling og prognose etter hjerneslag hos pasienter bosatt og behandlet i by og distrikt (34). Denne studien viste at hjerneslagpasienter som oppholdte seg i distriktet hadde lavere sannsynlighet for å få trombolytisk og endovaskulær behandling, de fikk senere behandling og hadde høyere dødelighet på sykehus sammenlignet med pasienter fra by-områder (34). Vår studie fant dog ingen forskjell i trombektomirate, og dødeligheten var tvert om høyere hos de som fikk hjerneinfarkt i by. Det kan være ulik terskel for å legge inn eksempelvis sykehjemspasienter med høy mRS i by og distrikt, og dersom denne terskelen er høyere i distrikt vil vi få en bias i vårt materiale mtp. dårlig utfall og død ved at de eldste og

skrøpeligste er underrepresentert i distrikt-populasjonen. For å vite mer om dette måtte man koblet til dødsårsaksregisteret, men også her ville nok tallene vært usikre siden disse pasientene ikke er utredet med billeddiagnostikk. Ettersom vår distrikt-populasjon ble behandlet ved et sentralisert sykehus med etablert slagenhet, og distrikt-populasjonen i denne amerikanske studien ble behandlet ved små lokalsykehus med mangel på spesialister og et veletablert system som sikret rask billeddiagnostikk med tilhørende slagenhet, må sammenligning mellom disse studiene gjøres med forsiktighet. Likevel tyder dette på at det er et gjennomgående problem, også i USA, at pasienter som oppholder seg i distriktet får slagbehandling av dårligere kvalitet.

5.4 Alternative metoder for effektiv slagbehandling

Folkehelseinstituttet anbefaler i dag rask innleggelse på sykehus for billeddiagnostikk ved akutt hjerneslag. Dette for å så raskt som mulig kunne utelukke hjerneblødning før behandling med intravenøs trombolysbehandling innen 4,5 timer (5). En mulighet for å gi raskere tilgang til trombolysbehandling i distriktet vil være å flytte utredningen og behandlingen nærmere der pasientene oppholder seg når de får slagsymptomer.

5.4.1 Slagambulanse

Mobil slagenhet, eller «slagambulanse», er en relativt ny tilnærming til håndtering av akutte hjerneslag, og har vært i bruk i USA siden 2010 (6). En mobil slagenhet består av en ambulanse utstyrt med CT samt et slagteam som har mulighet til å gjøre diagnostikk og behandling der hvor pasienten befinner seg. Denne måten å håndtere slagpasienter på har ifølge en systematisk studie av FHI (5) ført til redusert tid fra 113-varsling til CT og trombolys sammenlignet med konvensjonell behandling (trombolys mottatt på sykehus vha. standard ambulanse), og en økning i antall pasienter som får trombolys med 11% (32% med slagambulans vs. 21 % med konvensjonell behandling). En mobil slagenhet gir og sannsynligvis bedre utfall målt ved mRS etter 3 måneder (5).

5.4.2 Teleslag-prosjektet

I Nord-Norge kan slagambulans være problematisk. For å redusere behandlingstiden må det være mange slagambulanser utplassert på det store arealet Nord-Norge rommer, noe som kan være vanskelig å gjennomføre i praksis. Desentralisert trombolysbehandling ved distriktsmedisinske senter med CT-maskin er en annen tilnærming som vil gjøre trombolysbehandling tilgjengelig for flere. Dette kan gjennomføres ved at CT-bilder, klinisk undersøkelse, beslutninger og behandling gjøres med støtte av videokonferans og gjennom

fjernstyring av CT-maskin fra eksempelvis UNN Tromsø. I tillegg til å utjevne geografiske forskjeller i behandlingstilbud kan dette også redusere bruken av lufttransport som kan være økonomisk gunstig.

En lignende løsning har vært operativ siden mai 2020 ved helsesenteret i Alta som er utstyrt med CT-maskin, sykepleier og radiograf hvor pasienter kan tas imot med slagalarm. Fra Hammerfest sykehus er lege i spesialisering og radiolog tilgjengelig over kamera med mulighet for å se det som foregår på CT-lab samt være i dialog med personalet i Alta. CT-bildene sendes elektronisk til radiolog, og ambulansarbeiderne gjennomfører NIHSS som rapporteres til legen i Hammerfest som så avgjør om det skal gis trombolyse eller ikke. Dette tilbudet vil være tilgjengelig 24 timer i døgnet hele året med formål om å avklare pasientene raskt, samt gi rask trombolysebehandling til de som trenger det. Pasientene som er aktuelle for trombektomi transporteres til UNN Tromsø etter trombolysebehandling, og de resterende pasientene transporteres til slagenhet ved Hammerfest sykehus (35). Et lignende prosjekt er implementert i Helse Vest i Norge, nærmere bestemt ved sykehuset i Voss som får bistand i form av telekonsultasjoner fra Haukeland sykehus, som medførte en økning i bruk av trombolyse ved sykehuset i Voss (36). Samme tilnærming er startet opp i Ål i samarbeid med Ringerrike sykehus, og det er et prosjekt under utarbeiding ved distriktmedisinsk senter på Finnsnes i Troms hvor det allerede finnes CT-maskin.

Et av de første teleslag-prosjektene er TEMPiS (Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care), et prosjekt i Bayern i Tyskland med mål om å øke bruken av trombolyse i ikke-urbane områder vha. telemedisin (37). Konseptet består av et digitalt nettverk med 2-veis videokonferanse samt mulighet for å overføre CT/MR-bilder digitalt fra lokalsykehus til større sykehus med etablerte slagenheter. Det er gjort flere studier basert på data fra dette prosjektet, som har funnet at trombolysebehandling via telekonsultasjoner ikke gir større komplikasjonsrater enn konvensjonell trombolysebehandling. Trombolysebehandling via telekonsultasjoner gir store terapeutiske fordeler for slagpasientene i landlige områder og er kostnadseffektivt og tidsbesparende (37). Etter implementering av dette prosjektet i 2003, økte andelen av pasienter med iskemiske slag som fikk trombolyse fra 2,6 % ved start til 15,5% ved studieslutt i 2012 (38). I tillegg ble median tid fra symptomdebut til behandling redusert fra 150 minutter til 120 minutter, og tid fra ankomst sykehus til trombolyse ble redusert fra 80 til 40 minutter. Studien viser at teleslag-konseptet er like trygt som konvensjonell trombolysebehandling, og effekten øker med tiden etter hvert som tilbudet blir mer etablert (38).

En studie i Finland sammenlignet trombolyserater samt forsinkelser i trombolysebehandling mellom det desentraliserte telemedisinske systemet i Bayern med det sentraliserte sykehuset i Helsinki (39). Denne studien viste at det var like mange av pasientene med iskemiske slag som fikk trombolyse ved sykehuset i Helsinki sammenlignet pasientene som ble behandlet via teleslag-prosjektet i Tyskland, med en andel på 13 %. Totalt sett var det ingen forskjeller i forsinkelser mellom de to gruppene, men prehospitale forsinkelser var større ved det sentraliserte sykehuset i Helsinki (median tid på 88 min. vs. 65 min.), og intrahospitale forsinkelser var større ved de desentraliserte sykehusene i Tyskland som ga trombolyse via telekonsultasjoner (median tid på 18 min. vs. 39 min.). I følge denne studien vil et desentralisert teleslag-tilbud kunne oppnå like behandlingsrater som sentraliserte sykehus med spesialiserte slagenheter, uten å forlenge tiden fra symptomdebut til behandling (39).

5.5 Styrker og svakheter med studien

Denne studien har sine svakheter. Med en relativt liten studiepopulasjon på 231 pasienter med data fra kun ett år er det vanskelig å detektere små forskjeller i eksempelvis bedring av funksjonsnivå etter trombolysebehandling. Med en retrospektiv datainnsamling er man prisgitt de opplysningene som er registrert, og det kan derfor være variabler av betydning som for eksempel etnisitet og sosioøkonomisk status som ikke er registrert, og dermed ikke tatt med i analysene. Lav sosioøkonomisk status gir større risiko for mer alvorlig hjerneslag (40), og kaukasiere har lavere mortalitetsrate av hjerneslag sammenlignet med afroamerikanere og asiater (41). Disse variablene kan derfor være viktige konfunderende faktorer som vi ikke har justert for i våre analyser.

Informasjon om mRS i etterkant av hjerneslaget er en subjektiv, selvrapportert variabel som gir risiko for både under- og overrapportering av symptomer. En mulig forklaring på at pasientene i distriktet tilsynelatende var friskere i etterkant av hjerneslaget, er systematiske forskjeller i rapporteringer mellom populasjoner, eksempelvis underrapportering av symptomer i distrikt eller overrapportering i by. Da denne informasjonen er innhentet over telefon, kan det tenkes at man har gått glipp av viktig objektiv og visuell informasjon om pasientenes fungeringsnivå. Grunnet COVID-19 pandemien ble det forsinkelser i oppfølgingen av pasientene, noe som medførte at enkelte av mRS-dataene er innhentet så sent som 2 år etter hjerneslaget. Det er en svakhet at mRS ikke er innhentet etter like lang tid hos alle pasientene. Det kan tenkes at noen av pasientene som var døde ved oppfølgingstidspunktet ville hatt bedre mRS dersom oppfølgingen foregikk 3 mnd. etter

hjerneslaget. Det er dog lite trolig at det er systematisk forskjell mellom gruppene mtp. oppfølgingstidspunkt.

En annen svakhet er at vi mangler data fra 4 pasienter angående endepunkt-utfallet mRS. Disse pasientene ble kun ekskludert i analyser av mRS. Det kan ikke utelukkes at disse 4 pasientene skiller seg fra resten av studiepopulasjonen. Det de har til felles er at de er alle fra Tromsø by, og ingen tok telefonen etter flere forsøk. Vi mangler og informasjon om NIHSS ved innkomst hos 3,5 % av pasientene fra by og 6,5% av pasientene i distrikt. Disse pasientene har til felles at de ikke ble tatt imot med mistanke om hjerneslag, men likevel fikk hjerneslagdiagnose under oppholdet.

Hovedutfallet tid fra symptomdebut til trombolyse er registrert av den legen som tok imot pasienten på slagalarm. Vi kan ikke utelukke at det foreligger en viss grad av informasjonsbias ved at legene kan ha sine motivasjoner for å registrere en bedre trombolysetid enn den reelle tiden. Det er dog liten grunn til å tro at en eventuell feilrapportering av trombolysetid skal være systematisk forskjellig hos pasientene med symptomdebut i distrikt sammenlignet med de i by.

Studien har begrenset intern validitet mtp. sammenligning av beboere i by vs. distrikt, da gruppene ikke er fordelt etter bosted men sted for symptomdebut. Dvs. at pasienter som bor i distriktet kan tilfeldigvis ha oppholdt seg i by og dermed havnet i «by»-populasjonen, og omvendt, og en kan derfor ikke med sikkerhet si noe om trender i eksempelvis risikofaktorer for hjerneslag for bybeboere vs. distriktbeboere.

En styrke med studien er at informasjonen om eksponering (sted for symptomdebut) og utfall (trombolysesebehandling, tid fra symptomdebut til trombolyse, mRS etter 3 mnd.) er registrert prospektivt, som gir liten risiko for recall bias. Pasientene har i denne studien ikke fått mulighet til å takke ja eller nei til å delta i studien. Alle pasienter som fikk hjerneslag i de inkluderte kommunene for året 2019 og som ble innlagt ved UNN Tromsø er inkludert i studien, og det foreligger derfor liten grad av seleksjonsbias. Dette gir en høy ekstern validitet som betyr at resultatene er representative for pasienter med hjerneslag i den nord-norske befolkningen. Vi kan dog ikke utelukke at vi har mistet noen av hjerneslagpasientene tilhørende distrikt-populasjonen fra kommuner sør i nedslagsfeltet til andre sykehus som Harstad eller Narvik. En annen styrke er at den interne validiteten for hovedutfallet trombolysesebehandling er høy, da dette er en objektiv variabel med høy presisjon og

reliabilitet. Til slutt er en styrke med studien at datainnsamlingen er utført av 3 personer, undertegnede, en medstudent og en slagsykepleier, og informasjonen fra NHR er kryssjekket med informasjon i AMIS og DIPS, noe som gjør dataene pålitelige.

6 Konklusjon

Pasienter som fikk hjerneinfarkt i distriktet i 2019 fikk dårligere kvalitet på akutt slagbehandling sammenlignet med pasienter som fikk hjerneinfarkt i by. Dette er begrunnet i at de hadde en lavere trombolyserate sammenlignet med de som fikk hjerneinfarkt i by, og de som i distriktet fikk trombolysebehandling, fikk det senere enn de i by. Den overlegne andelen i distrikt med wake-up slag og ukjent symptomdebut er sannsynligvis en medvirkende faktor til denne forskjellen. Dette indikerer at det er flere faktorer enn lang transporttid som bidrar til denne statistikken.

Norge har et mål om å gi befolkningen lik tilgang på helsehjelp av god kvalitet. Likevel indikerer funnene i denne studien at befolkningen i Nord-Norge har ulik tilgang på helsehjelp av god kvalitet når det gjelder akutt slagbehandling. En mulig løsning på problemet er å desentralisere akutt diagnostikk og behandling av hjerneslag i større grad vha. strategisk plasserte CT-maskiner og telemedisinske løsninger. Vår studie var begrenset av en liten studiepopulasjon og en kort oppfølgingstid. Det er derfor behov for studier med større studiepopulasjon og lengre varighet for å kunne vise hvordan forskjell i akutt slagbehandling hos pasienter i by og distrikt påvirker funksjonsnivå i etterkant av hjerneslaget.

Referanseliste

1. Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017;389(10069):641-54.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
3. Leif Gjerstad EH, Terje Rootwelt. *Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen*. 6th ed. Fagbokforlaget, editor. Norway: Vigmostad & Bjørke AS; 2014.
4. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396(10244):129-42.
5. Ormstad SS, Lund UH, Chudasama KK, Frønsdal KB, Hov MR, Ormberg I, et al. Prehospital CT for early diagnosis and treatment of suspected acute stroke or severe head injury. A health technology assessment. Folkehelseinstituttet; 2019. Report No.: 8284060051.
6. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ*. 2020;l6983.
7. Norsk Hjerneslagregister HF, Bent Indredavik, Birgitte Mørch., Randi Skogseth-Stephani KKH, Torunn Varmdal. Årsrapport 2018. 2019. Contract No.: 20.02.
8. Fjaertoft H, Indredavik B. Cost-estimates for stroke. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2007;127(6):744-7.
9. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):353-61.
10. Mount CA, M. DJ. Cerebral Perfusion Pressure. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
11. Saver JL. Time Is Brain—Quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-6.
12. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):C7-C12.
13. Rognoni A, Cavallino C, Veia A, Bacchini S, Rosso R, Facchini M, et al. Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015;13(1):10-3.
14. Mathiesen EB, Njølstad I, Joakimsen O. Risk factors for cerebral stroke. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2007;127(6):748-50.
15. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex Differences in Stroke Epidemiology. *Stroke*. 2009;40(4):1082-90.
16. Meyran D, Cassan P, Avau B, Singletary E, Zideman DA. Stroke Recognition for First Aid Providers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020.
17. Sparaco M, Ciolli L, Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke—a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurol Sci*. 2019;40(10):1995-2006.
18. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, Santiago-Dieppa DR, Olson SE, Pannell JS, et al. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery*. 2019;85(suppl_1):S4-S8.
19. Gore M, Bansal K, Asuncion RMD. Lacunar Stroke. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
20. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(14):1451-62.
21. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451(7181):914-8.
22. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375(9727):1695-703.
23. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47(2):581-641.

24. Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, Tatlisumak T, Parsons MW, Kaste M, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke*. 2014;45(4):1053-8.
25. Meretoja A, Keshtkaran M, Tatlisumak T, Donnan GA, Churilov L. Endovascular therapy for ischemic stroke: Save a minute-save a week. *Neurology*. 2017;88(22):2123-7.
26. Varndal T, Indredavik B, Phan A, Fjærtøft H. Hjerneslag i Norge 2015–16 – behandling og resultater. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2020.
27. Norsk Hjerneslagregister HF, Randi Skogseth-Stephani, Bent Indredavik,, Therese Flø Bjerkvik TV. Årsrapport 2019. St. Olavs hospital HF; 2020.
28. Gonzales S, Mullen MT, Skolarus L, Thibault DP, Udoeyo U, Willis AW. Progressive rural–urban disparity in acute stroke care. *Neurology*. 2017;88(5):441-8.
29. Nasr DM, Brinjikji W, Cloft HJ, Rabinstein AA. Utilization of intravenous thrombolysis is increasing in the United States. *Int J Stroke*. 2013;8(8):681-8.
30. Lees KR, Ford GA, Muir KW, Ahmed N, Dyker AG, Atula S, et al. Thrombolytic therapy for acute stroke in the United Kingdom: experience from the safe implementation of thrombolysis in stroke (SITS) register. *QJM*. 2008;101(11):863-9.
31. Sweid A, Hammoud B, Ramesh S, Wong D, Alexander TD, Weinberg JH, et al. Acute ischaemic stroke interventions: large vessel occlusion and beyond. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(1):80-5.
32. Singh GK, Siahpush M. Widening Rural–Urban Disparities in All-Cause Mortality and Mortality from Major Causes of Death in the USA, 1969–2009. *J Urban Health*. 2014;91(2):272-92.
33. Kapral MK, Austin PC, Jeyakumar G, Hall R, Chu A, Khan AM, et al. Rural-Urban Differences in Stroke Risk Factors, Incidence, and Mortality in People With and Without Prior Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(2).
34. Hammond G, Luke AA, Elson L, Towfighi A, Joynt Maddox KE. Urban-Rural Inequities in Acute Stroke Care and In-Hospital Mortality. *Stroke*. 2020;51(7):2131-8.
35. Finnmarkssykehuset. Slik fungerer slagalarm Finnmarkssykehuset.no2021 [Available from: <https://finnmarkssykehuset.no/nyheter/slik-fungerer-slagalarmen>].
36. Sørensen T, Dyb K, Rygh E, Salvesen R, Thomassen L. A qualitative description of telemedicine for acute stroke care in Norway: technology is not the issue. *BMC Health Serv Res*. 2014;14(1).
37. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann Von Claranau S, Kühn J, Vatankhah B, Schenkel J, et al. Telemedicine for Safe and Extended Use of Thrombolysis in Stroke. *Stroke*. 2005;36(2):287-91.
38. Müller-Barna P, Hubert GJ, Boy S, Bogdahn U, Wiedmann S, Heuschmann PU, et al. TeleStroke Units Serving as a Model of Care in Rural Areas. *Stroke*. 2014;45(9):2739-44.
39. Hubert GJ, Meretoja A, Audebert HJ, Tatlisumak T, Zeman F, Boy S, et al. Stroke Thrombolysis in a Centralized and a Decentralized System (Helsinki and Telemedical Project for Integrative Stroke Care Network). *Stroke*. 2016;47(12):2999-3004.
40. Cox AM, McKevitt C, Rudd AG, Wolfe CD. Socioeconomic status and stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):181-8.
41. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319-29.

Vedlegg – Tabeller

Tabell 1 - Baseline Karakteristika

	Totalt (N=231)	Tromsø by (N=108)	Distrikt (N=123)	p-verdi
<i>Alder, år [gj.snitt(min-maks)]</i>	72,9 (22-97)	73,6 (22-97)	72,4 (39-95)	0,487 ³
<i>Mannlig kjønn [antall (%)]</i>	142 (61,5)	58 (53,7)	84 (75,6)	0,023*
<i>mRS [antall (%)]¹</i>				
0-1	153 (66,2)	63 (58,3)	90 (73,2)	0,017*
0-2	195 (84,4)	86 (79,6)	109 (88,6)	0,060
5	3 (1,3)	3 (2,8)	0 (0,0)	0,063
<i>Risikofaktorer [antall (%)]</i>				
Diabetes	54 (23,4)	24 (22,2)	30 (24,4)	0,692
Atrieflimmer	61 (26,4)	24 (22,2)	37 (30,1)	0,176
Hyperkolesterolemi ²	103 (44,6)	47 (43,5)	56 (45,5)	0,759
Hypertensjon ²	153 (66,2)	70 (64,8)	83 (67,5)	0,669
Tidligere hjerneslag	59 (25,5)	33 (30,6)	26 (21,1)	0,102
Tidligere TIA	30 (13,0)	15 (13,9)	15 (12,2)	0,702
Tidligere hjerteinfarkt	35 (15,2)	22 (20,4)	13 (10,6)	0,038*
<i>Røyking [antall (%)]</i>				
Tidligere/nåværende røyker	120 (63,5)	58 (65,9)	62 (61,3)	0,095
Nåværende røyker	40 (21,2)	14 (15,9)	26 (25,7)	0,099

1: 0 = ingen symptomer, 1 = ingen betydelig funksjonssvikt, 2 = lett funksjonssvikt, 3 = moderat funksjonssvikt, 4 = alvorlig funksjonssvikt, 5 = svært alvorlig funksjonssvikt, 6 = død.

2: Andel pasienter med medikamentelt behandlet hyperkolesterolemi/hypertensjon.

3: P-verdi beregnet med uavhengig T-test. Resterende P-verdier beregnet med Kji-kvadrattest.

* Statistisk signifikante verdier ($p < 0,005$), tyder på signifikant forskjell mellom gruppene Tromsø by og distrikt.

Tabell 2 - Forløp Slaghendelse

[antall (%)]	Totalt (N=231)	Tromsø by (N=108)	Distrikt (N=123)	p-verdi ¹²
<i>Symptomer</i>				
FAST-symptomer ¹	167 (72,3)	79 (73,1)	88 (71,5)	0,786
Facialisparese	107 (46,3)	49 (45,4)	57 (47,2)	0,786
Armparese	83 (35,9)	34 (31,5)	49 (39,8)	0,187
Dysartri	66 (28,6)	34 (31,5)	32 (26,0)	0,359
Afasi	62 (26,8)	33 (30,6)	29 (23,6)	0,232
Andre fokalnevrologiske utfall ²	174 (75,3)	85 (78,7)	89 (72,4)	0,264
Andre nevrologiske utfall med FAST ³	120 (51,9)	58 (53,7)	62 (50,4)	0,617
<i>Transport</i>				
Bilambulanse	129 (55,8)	83 (76,9)	46 (37,4)	0,000*
Luftambulanse	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (1,6)	0,183
Kombinasjon ⁴	49 (21,2)	0 (0,0)	49 (39,8)	0,000*
Annet ⁵	51 (22,1)	25 (23,1)	26 (21,1)	0,713
<i>Behandlingsforløp</i>				
Slagalarm ⁶	125 (54,1)	66 (61,1)	59 (48,0)	0,045*
Slagenhet ⁷	220 (95,2)	100 (92,6)	120 (97,6)	0,068
Trombolyse	69 (29,9)	41 (38,0)	28 (22,8)	0,012*
Trombektomi	16 (6,9)	7 (6,5)	9 (7,3)	0,803
<i>Kontraindikasjon trombolyse</i>				
Utenfor trombolysevidu ⁸	80 (34,6)	35 (32,4)	45 (36,6)	0,505
Antikoagulantia ⁹	28 (12,1)	10 (9,3)	18 (14,6)	0,212
Ukjent iktus/wake-up slag ¹⁰	38 (16,5)	10 (9,3)	28 (22,8)	0,006*
Andre ¹¹	12 (5,2)	10 (9,3)	2 (1,6)	0,009*
<i>NIHSS</i>				
Mangler NIHSS ved innkomst	8 (3,5)	7 (6,5)	1 (0,8)	
NIHSS 0-2	105 (47,1)	39 (38,6)	66 (54,1)	0,021*
NIHSS 3-5	66 (29,6)	37 (36,6)	29 (23,8)	0,036*
NIHSS 6-10	24 (10,8)	11 (10,9)	13 (10,7)	0,995
NIHSS > 10	28 (12,6)	14 (13,9)	14 (11,5)	0,592
Median NIHSS (min - maks)	3	3 (0-31)	2 (0-25)	0,022 ^{13*}
Median NIHSS (trombolysepas.)	4	4	6	0,360 ¹³

1: Andel pasienter med en eller flere av: facialisparese, armparese, dysartri, afasi.

2: Andel pasienter med en eller flere av: benparese, sensibilitetsutfall, dysfagi, ataksi, neglekt, dobbeltsyn, synsfeltutfall, vertigo, med eller uten FAST-symptomer.

3: Andel pasienter med andre fokalnevrologiske symptomer og FAST-symptomer.

4: Andel pasienter transportert til sykehus med kombinasjon av ambulansobil og lufttransport (helikopter eller fly).

- 5: Andel pasienter transportert til sykehus med privat bil, taxi eller annen transport.
- 6: Andel pasienter tatt imot med slagalarm direkte på CT-lab.
- 7: Andel pasienter behandlet ved slagenhet.
- 8: Andel pasienter utenfor trombolysvindu som kontraindikasjon mot trombolyse, hvor pasienter med ukjent iktus og wake-up slag ikke er inkludert.
- 9: Andel pasienter med bruk av antikoagulantia, marevan eller blodprøver som viste INR > 1,7 ved innkomst.
- 10: Andel pasienter med wake-up slag eller ukjent symptomdebut.
- 11: Andel pasienter med nylig hjerteinfarkt, hjerneslag, betydelig komorbiditet eller pågående blødning.
- 12: P-verdi beregnet med Kji-kvadratetest.
- 13: P-verdi beregnet med Mann-Whitney U-test.
- * Statistisk signifikante verdier ($p < 0,05$), tyder på signifikant forskjell mellom gruppene Tromsø by og distrikt.

Tabell 3 - Tidsvariabler (1)

<i>[median (min-maks)]</i>	Totalt	Tromsø by	Distrikt	p-verdi ²
<i>Iktus – Alarm AMK, min</i>	<i>N = 180</i>	<i>N = 83</i>	<i>N = 97</i>	
Alle pasienter ¹	113	79 (1 - 1135)	190 (1 - 1424)	0,019*
Trombolysepasienter ¹	28	30 (1 - 463)	23 (2 - 612)	0,475
<i>Transporttid ambulanse, min</i>	<i>N = 180</i>	<i>N = 83</i>	<i>N = 97</i>	
Alle pasienter ¹	63	33 (11 - 130)	115 (24 - 410)	0,000*
Trombolysepasienter ¹	63	29 (12 - 130)	80 (37 - 238)	0,000*
<i>Iktus – Door time, timer</i>	<i>N = 231</i>	<i>N = 108</i>	<i>N = 97</i>	
Alle pasienter	8,67	3,2 (0,4 - 578)	11,43 (1,0 - 333)	0,001*
Trombolysepasienter	2,02	1,3 (0,4 - 8,2)	2,85 (1,0 - 11,2)	0,000*
<i>Iktus – Trombolyse, timer</i>	<i>N = 69</i>	<i>N = 41</i>	<i>N = 28</i>	
Trombolysepasienter	2,45	1,7 (0,7 - 8,8)	3,40 (1,1 - 11,6)	0,000*
<i>Door Time – Needle Time, min</i>	<i>N = 69</i>	<i>N = 41</i>	<i>N = 28</i>	
Trombolysepasienter	20	20 (6 - 82)	17 (8 - 140)	0,085
<i>Iktus – Trombektomi, timer</i>	<i>N = 16</i>	<i>N = 7</i>	<i>N = 9</i>	
Trombektomipasienter	3,5	2,8 (2,1 - 5,3)	3,7 (2,6 - 14,7)	0,081

Iktus – alarm amk: Tid fra symptomdebut til AMK slår ut alarm etter 113-anrop.

Iktus – Door time: Tid fra symptomdebut til ankomst sykehus.

Iktus – Trombolyse: Tid fra symptomdebut til trombolyse.

Door time – needle time: Tid fra ankomst sykehus til bolus-dose trombolyse gis.

Iktus – Trombektomi: Tid fra symptomdebut til punksjonstidspunkt for trombektomi.

1: Median tid beregnet med utgangspunkt i pasienter som er transportert med ambulanse.

2: P-verdi beregnet med Mann-Whitney U test.

* Statistisk signifikante verdier ($p < 0,05$), tyder på signifikant forskjell mellom gruppene Tromsø by og distrikt.

Tabell 4 - Tidsvariabler (2)

[antall (%)]	Totalt	Tromsø by	Distrikt	p-verdi ¹
<i>Iktus – Door Time</i>	<i>N = 231</i>	<i>N = 108</i>	<i>N = 123</i>	
< 1,5 timer	40 (17,3)	32 (29,6)	8 (6,5)	0,000*
≤ 4 timer	96 (41,6)	55 (50,9)	41 (33,3)	0,007*
< 4,5 timer	105 (45,5)	59 (54,6)	46 (37,4)	0,009*
<i>Iktus – Trombolyse</i>	<i>N = 69</i>	<i>N = 41</i>	<i>N = 28</i>	
≤ 1 time	9 (13,0)	9 (22,0)	0 (0,0)	0,008*
≤ 1,5 time	19 (27,5)	16 (39,0)	3 (10,7)	0,010*
≤ 3 timer	46 (66,7)	35 (85,4)	11 (39,3)	0,000*
≤ 4,5 timer	67 (97,1)	40 (97,6)	27 (96,4)	0,783
<i>Door Time – Needle Time</i>	<i>N = 69</i>	<i>N = 41</i>	<i>N = 28</i>	
Innen 40 min	58 (84,1)	32 (78,0)	26 (92,9)	0,099

Iktus – Door time: Tid fra symptomdebut til ankomst sykehus.

Iktus – Trombolyse: Tid fra symptomdebut til trombolyse.

Door time – Needle time: Tid fra ankomst sykehus til bolus-dose trombolyse gis.

1: P-verdi beregnet med Kvi-kvadrattest.

* Statistisk signifikante verdier ($p < 0,05$), tyder på signifikant forskjell mellom gruppene Tromsø by og distrikt.

Tabell 5 - mRS etter 3 mnd (1)

mRS ¹	Totalt (N=227)	Tromsø by (N=104)	Distrikt (N=123)	P-verdi ³
[antall (%)]				
0-1	100 (44,1)	37 (35,6)	63 (51,2)	0,018*
0-2	149 (65,6)	59 (56,7)	90 (73,2)	0,009*
5-6	39 (17,2)	27 (26,0)	12 (9,8)	0,001*
Godt utfall ²	120 (52,9)	47 (45,2)	73 (59,3)	0,033*

1: 0 = ingen symptomer, 1 = ingen betydelig funksjonssvikt, 2 = lett funksjonssvikt, 3 = moderat funksjonssvikt, 4 = alvorlig funksjonssvikt, 5 = svært alvorlig funksjonssvikt, 6 = død.

2: mRS 0-1 eller lik mRS før og etter hjerneinfarkt.

3: P-verdi beregnet med Kji-kvadrattest.

* Statistisk signifikante verdier ($p < 0,05$), tyder på signifikant forskjell mellom gruppene Tromsø by og distrikt.

Tabell 6 - Faktorer assosiert med godt utfall (mRS 0-1 eller uendret mRS) ved 3 mnd oppfølging

	Univariat modell		Fullt justert modell	
	OR (95 % KI)	p-verdi ²	OR (95 % KI)	p-verdi ²
Alder	0,95 (0,93 - 0,97)	0,000*	0,97 (0,94 - 0,99)	0,026*
Kjønn (ref: mann)	0,53 (0,31 - 0,91)	0,021*	0,86 (0,43 - 1,70)	0,665
NIHSS ved innkomst	0,84 (0,78 - 0,91)	0,000*	0,84 (0,78 - 0,91)	0,000*
mRS ved symptomdebut	0,59 (0,46 - 0,75)	0,000*	0,84 (0,59 - 1,19)	0,324
Trombolyse (ref: nei)	1,00 (0,57 - 1,77)	0,988		
Trombektomi (ref: nei)	0,42 (0,12 - 1,63)	0,224		
Tid fra ictus-behandling	1,28 (0,91 - 1,80)	0,162		
Kontraindikasjoner Trombolyse (ref: nei)	1,07 (0,63 - 1,84)	0,798		
Risikofaktorer: (ref: nei)				
Hypertensjon ¹	1,703 (0,98 - 2,98)	0,061		
Hyperkolesterolemi ¹	1,16 (0,69 - 1,96)	0,578		
Nåværende røyker	1,40 (0,69 - 2,85)	0,352		
Tidligere hjerneslag	0,50 (0,27 - 0,93)	0,030*	0,56 (0,25 - 1,25)	0,154
Tidligere TIA	0,40 (0,18 - 0,89)	0,025*	0,56 (0,22 - 1,42)	0,222
Tidligere hjerteinfarkt	0,58 (0,27 - 1,20)	0,142		
Atrieflimmer	0,57 (0,31 - 1,03)	0,062		
Diabetes	1,16 (0,63 - 2,17)	0,633		
FAST-Symptomer (ref: nei)	0,68 (0,37 - 1,26)	0,225		
Slagalarm (ref: nei)	0,67 (0,40 - 1,14)	0,139		
Slagenhet (ref: nei)	5,42 (1,14 - 25,67)	0,033*	9,37 (0,89 - 98,20)	0,062*
Ankomst sykehus innen 4,5 timer (ref: nei)	0,65 (0,39 - 1,10)	0,111		
Tromsø By (ref: tromsø)	1,77 (1,04 - 3,00)	0,034*	1,52 (0,81 - 2,85)	0,196

1: Andel pasienter med medikamentelt behandlet hyperkolesterolemi/hypertensjon.

2: P-verdi beregnet med lineær og logistisk regresjonsanalyse for hhv. kontinuerlige og dikotome variabler.

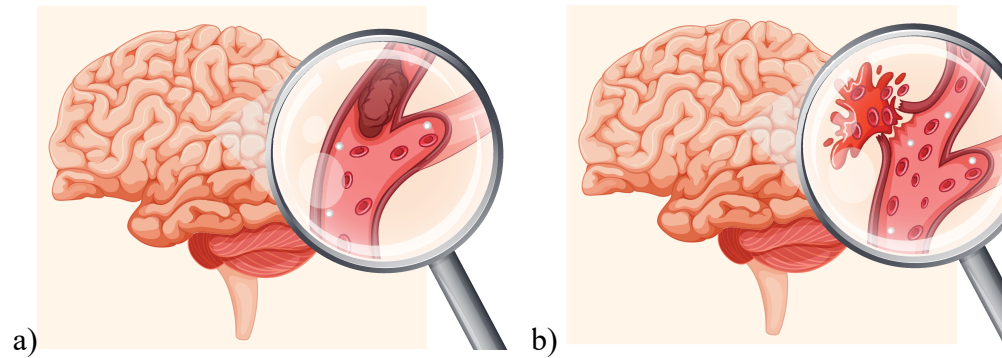
* Statistisk signifikante verdier ($p < 0,05$), tyder på signifikant forskjell mellom gruppene Tromsø by og distrikt.

Tabell 7 - mRS etter 3 mnd (2)

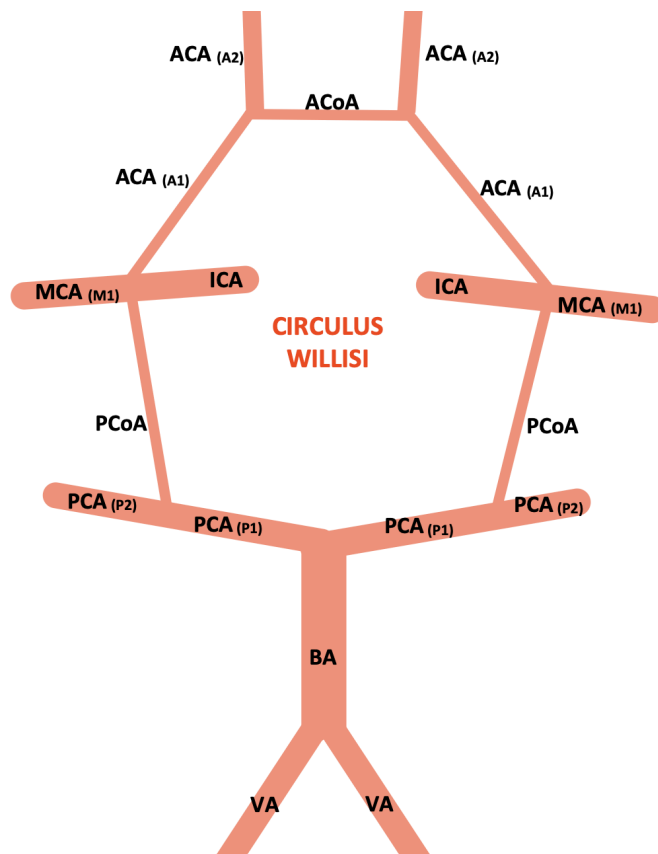
mRS ¹	Totalt (N=227)	Tromsø by (N=104)	Distrikt (N=123)
<i>[antall (%)]</i>			
0	55 (24,2)	22 (21,2)	33 (26,8)
1	45 (19,8)	15 (14,4)	30 (24,4)
2	49 (21,6)	22 (21,2)	27 (22,0)
3	20 (8,8)	8 (7,7)	12 (9,8)
4	19 (8,4)	10 (9,6)	9 (7,3)
5	5 (2,2)	3 (2,9)	2 (1,6)
6	34 (15,0)	25 (23,1)	10 (8,1)

1: 0 = ingen symptomer, 1 = ingen betydelig funksjonssvikt, 2 = lett funksjonssvikt, 3 = moderat funksjonssvikt, 4 = alvorlig funksjonssvikt, 5 = svært alvorlig funksjonssvikt, 6 =død

Vedlegg – Figurer

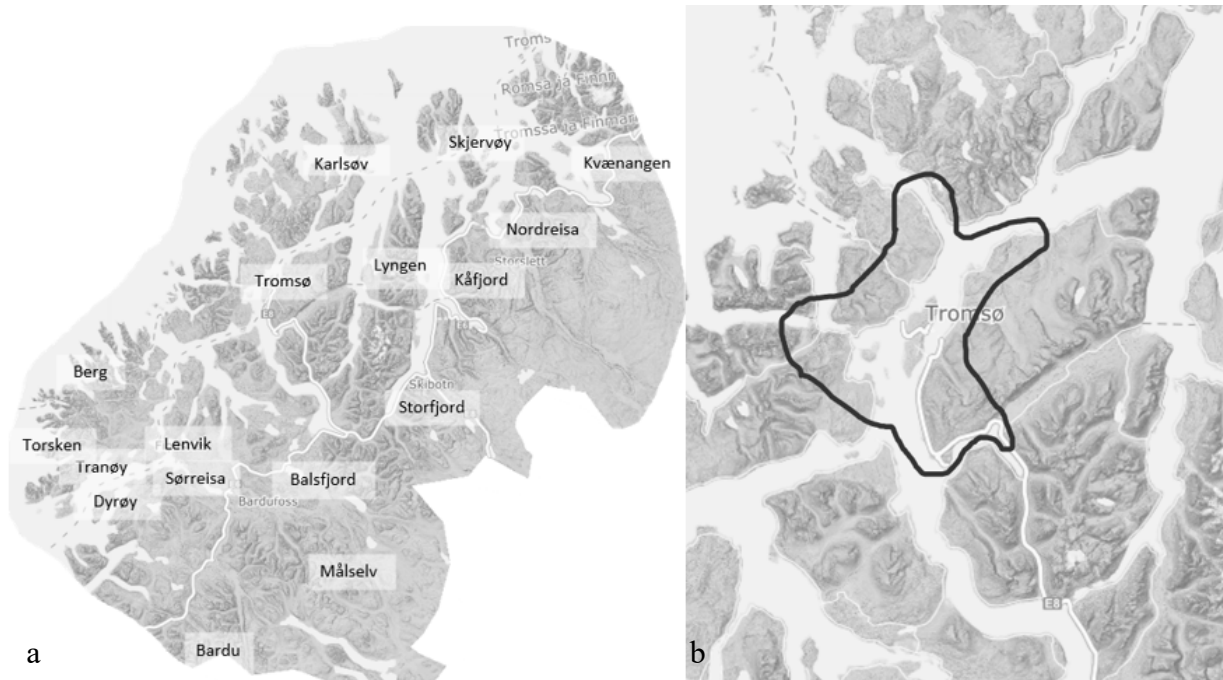


Figur 1 - Illustrasjon av a) hjerneinfarkt og b) hjerneblødning. Kilde: Mostphotos

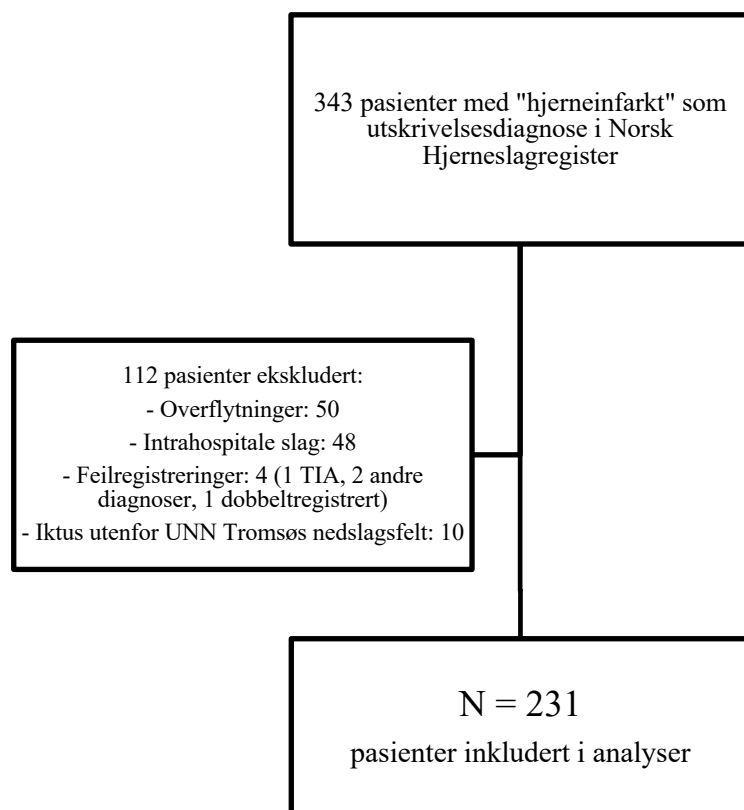


Figur 2 - Skjematisk fremstilling av Circulus Willisii

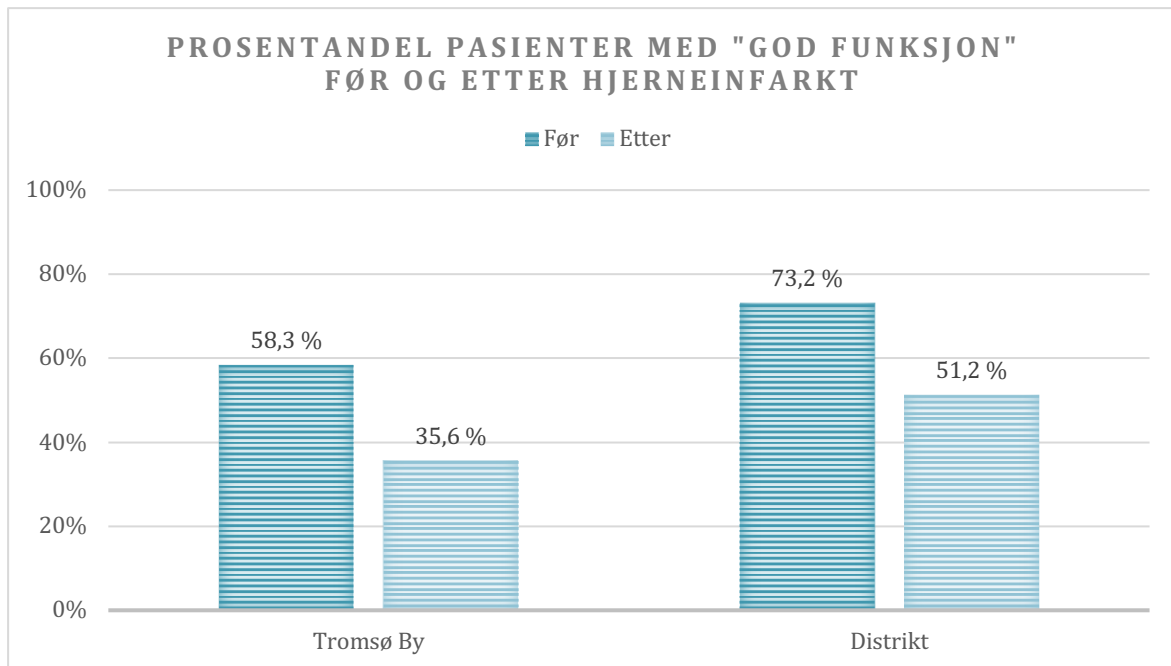
VA; A. Vertebralis. BA; A. Basilaris. PCA; A. Cerebri Posterior. PCoA; A. Communicans Posterior. MCA; A. Cerebri Meda. ICA; A. Carotis Interna. ACA; A. Cerebri Anterior. ACoA; A. Communicans Anterior. P1, P2; Første og andre gren av PCA. M1; Første gren av MCA. A1, A2; Først og andre gren av ACA



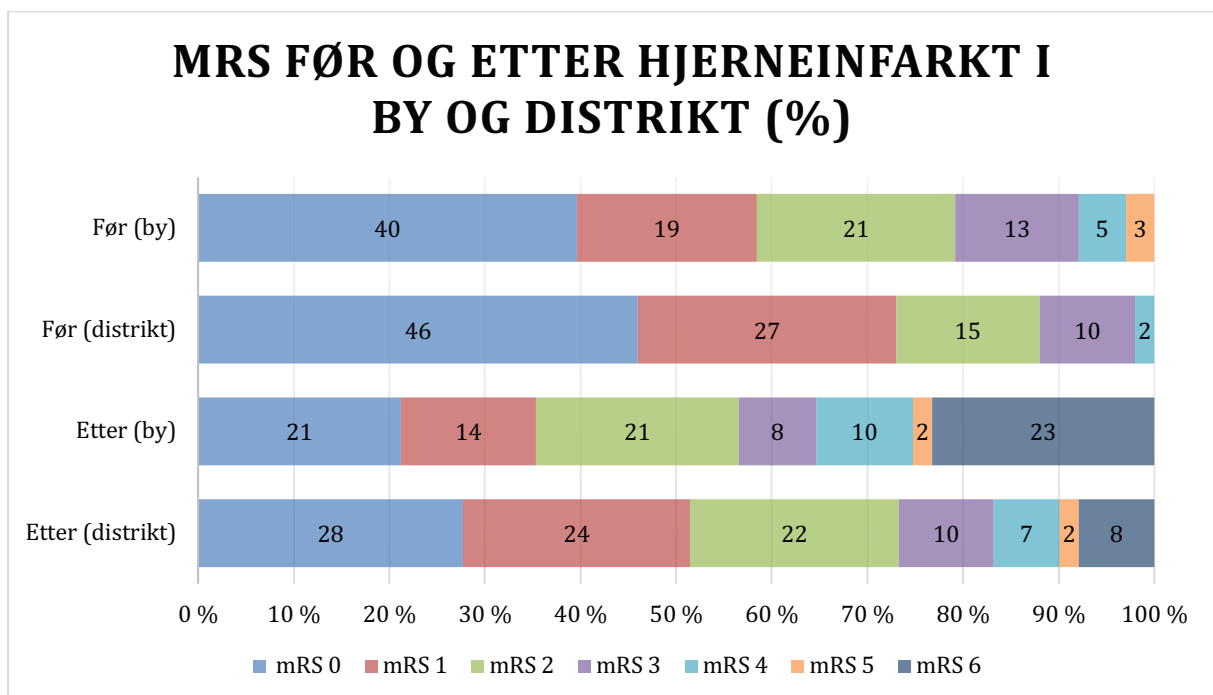
Figur 3 - Kart, a) Inkluderte kommuner i studien. b) Definert grense mellom by og distrikt.



Figur 4 - Flytskjema for studiepopulasjon



Figur 5 - Andel pasienter med "god funksjon", definert som mRS 0-1 før og etter hjerneinfarkt i hhv. by og distrikt



Figur 6 - Prosentandel med mRS 0 til 6 før og etter hjerneinfarkt i by og distrikt

Vedlegg – Sammendrag av kunnskapsevalueringer av hovedartikler

Referanse: Koroshetz WJ. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine. 1995;333(24):1581-8.		Studiedesign: RCT	
		Grade - kvalitet	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Vurdere effekt av trombolyse (t-PA) hos pasienter med hjerneinfarkt mht. forbedring av neurologiske symptomer etter 24 timer og langtidsutfall etter 3 mnd.	Rekruttering deltakere Det ble utført en dobbeltblindet randomisering av pasienter til trombolysebehandling og placebo. Pasientene ble undersøkt av forskjellige leger for hver gang. Inklusjonskriterier Pasienter med hjerneinfarkt med kjent tidspunkt for symptomdebut, neurologiske symptomer detekterbar på NIHSS samt CT-bilde som ikke viste intrakraniell blødning. Ekksklusjonskriterier Pasienter med kontraindikasjoner mot trombolyse. Bl. a. pasienter med tidligere hjerneinfarkt eller alvorlig hodetraume siste 3 mnd, kirurgi siste 14 dager, tidligere hjerneblødning, systolisk blodtrykk over 185 mmHg eller diastolisk blodtrykk over 110 mmHg. Pasienter med symptomer i regresjon eller svært milde symptomer eller symptomer på SAB. Pasienter som stod på antikoagulantia eller som hadde tatt heparin siste 48 timer. Datagrunnlaget 624 pasienter ble inkludert i studien. Del 1 (n = 291). Del 2 (n = 333). Utfall (outcome) Del 1) Forbedring av neurologiske symptomer innen 24 timer (tidlig forbedring) ble definert som komplett remisjon av neurologiske symptomer eller en forbedring i NIHSS på 4 eller mer fra baseline NIHSS, målt 24 timer etter symptomdebut. Del 2) 4 ulike utfall etter 3 mnd ble målt; Barthel index, modifier Ranking Scale, Glasgow outcome scale og NIHSS. Eksponeeringsvariabler Behandling med trombolyse vs. placebo. Viktige konfunderende faktorer Karakteristika som var ulik i de to gruppene: bruk av platehemmer, vekt og alder. Statistiske metoder Mantel-Haenszel test ble brukt til å sammenligne andelen pasienter med forbedring etter 24 timer i de to gruppene, samt for å sammenligne forskjell i de 4 utfallsmålene etter 3 mnd i de to gruppene.	Hovedfunn Det var ingen signifikant forskjell i andel pasienter med forbedring av neurologiske symptomer 24 timer etter hjerneslaget (47 % i trombolysegruppen, 39 % i placebo, RR 1,2 (95% KI 0,9-1.6). Det var flere pasienter med ønskelig utfall i samtlige 4 kategorier i trombolysegruppen sammenlignet med placebo (OR 1,7, 95 % KI 1,2-2,6). Det var 32 % flere pasienter med minimal eller ingen funksjonstap i trombolysegruppen (RR 1,3, 95 % KI 1,0-1,7). Det var 55 % flere pasienter med NIHSS på 0-1 etter 3 mnd i trombolysegruppen (RR = 1,5 (1,0-2,2)). Lignende resultater for mRS og GOS. Justert for bruk av ASA, vekt og alder i tillegg til behandlingssted og tid fra symptomdebut til alder, økte OR for godt utfall med trombolyse til 2,0 (95 % KI 1,3-3,1). Flere av pasientene som fikk trombolyse fikk symptomatisk hjerneblødning innen 36 timer etter hjerneslaget (6,4% vs. 0,6%, p < 0,001). Det var en statistisk ikke-signifikant lavere mortalitet i trombolysegruppen sammenlignet med placebogruppen (18 % vs. 21%, p = 0,30)	Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet) Se inklusjons- og eksklusjonskriterier. Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?) : Gruppene var forskjellige mtp. bruk av acetylsalisylsyre, vekt og alder, og dette ble justert for i analysene. Randomiseringsprosedyre? Pasientene ble tildelt en tilfeldig gruppe, stratifisert for behandlingssenter og tid fra symptomdebut til behandling via et dataprogram. Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja Primære endepunktet – validert? (Classification bias?) Ja. Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias) Ja. 1 av pasientene manglet NIHSS etter 24 timer, og 4 av pasientene manglet utfallsmål etter 3 mnd. Hva er resultatene? Presisjon? Se resultater. Kan resultatene overføres til praksis? Ja, studien viser at trombolysebehandling gir bedre effekt ved hjerneinfarkt enn placebo dersom det blir gitt innen 3 timer. Funnene vil kunne overføres til andre pasienter som ikke har kontraindikasjoner mot trombolyse, og som behandles innen 3 timer. Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja, se konklusjon Annen litteratur som styrker resultatene? Ja Hva diskuterer forfatterne som: -styrke Diskuteres ikke -svakhet Diskuteres ikke Har resultatene plausible forklaringer? Ja, patofysiologien bak hjerneinfarkt taler for at færre hjerneceller dør ved tidlig reperfusjon av blodkarene.
Konklusjon			
<i>Til tross for økende insidens av intracerebral blødning, hadde slagpasientene som fikk trombolyse innen 3 timer fra symptomdebut bedre kliniske utfall etter 3 mnd.</i>			
Land	USA		
År data innsamling	Januar 1991 - oktober 1994.		

Referanse: Hammond G, Luke AA, Elson L, Towfighi A, Joynt Maddox KE. Urban-Rural Inequities in Acute Stroke Care and In-Hospital Mortality. Stroke. 2020;51(7):2131-8.		Studiedesign: Kohortestudie	
		Grade - kvalitet	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Sammenligne forskjeller og 5-års trend i behandling og utfall hos pasienter med hjerneslag, med bosted i by vs. distrikt.</p>	<p>Populasjon: 792054 pasienter innlagt med med akutt hjerneslag, innhentet fra «National Inpatient Sample data», som ble inkludert. 540 359 hadde iskemiske slag.</p> <p>Inklusjonskriterier: Alder > 18 år med hjerneslag som utskrivelsesdiagnose (ICD-9 og ICD-10). Totalt ble 851429 pasienter innlagt i perioden. 39564 ble ekskludert grunnet «missing data» for informasjon om bosted, alder, kjønn, inntekt, forsikringsstatus, overflytningsstatus, utskrivelsessted, innleggelseslengde, samt personer under 18 år.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>OR for trombolyse var 0,55 (95% KI 0,51-0,59) for slagpasienter fra landlige strøk, sammenlignet med storbyer (urban). Bruken av trombolyse økte fra 6,1 % i 2012 til 9,0 % i 2017.</p> <p>Pasienter i distrikt hadde lavere odds for trombektomi sammenlignet med by (OR 0,65. 95% KI 0,57-0,73).</p> <p>Det var høyere sykehusdødelighet hos pasientene i distrikt sammenlignet med by (OR 1,21. 95% KI 1,15-1,27).</p> <p>Invers dose-respons-forhold mellom innbyggertall og odds for trombolyse/trombektomi (men ingen <i>P</i> for trend).</p> <p>Forskjellene i andelen i by og distrikt som fikk trombolyse og trombektomi ble ikke mindre i løpet av de 5 årene.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <p>Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Ja, men de er delt inn etter befolkningstall på hjemsted.</p> <p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* Nei. Se viktige konfunderende faktorer og bifunn.</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) Ja.</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei</p> <p>Var studien prospektiv? Nei</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 tilstrekkelig. Sannsynlig at det foreligger vesentlig konfundering.</p> <p>Tror du på resultatene? Tror på assosiasjonen, men ikke størrelsen av risikoestimatene.</p> <p>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ikke i Norge. Annet system for prehospital slaghåndtering.</p> <p>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, litteraturen styrker.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrke: Stor studie med bred dekning.</p> <p>Svakhet: Studien hadde ikke tilgang på variabler som omhandler karakteritika ved infarktene. Dette er viktig å vite da det bestemmer indikasjon for trombolyse/trombektomi, og har mye å si for prognose.</p> <p>I tillegg skiller den rurale befolkningen seg fra den urbane på måter som ikke er tatt høyde for i analysene.</p>
Konklusjon	<p>Kohorter: Den primære prediktoren var bosted, hvor populasjonen ble delt inn i 6 grupper basert på innbyggerstørrelse.</p> <p>Primære utfall:</p> <p>Revaskulariseringsrate hos pasienter med akutt hjerneinfarkt (trombolyse eller trombektomi), mortalitet hos pasienter med hjerneslag.</p>		
«Landlige» pasienter med slag hadde mindre sannsynlighet til å få trombolyse eller trombektomi og hadde høyere mortalitet i sykehus sammenlignet med «urbane» pasienter.			
Land			
USA	Viktige konfunderende faktorer		
År data innsamling	Komorbiditet, inntektsnivå, forsikringsstatus.	Bifunn	
2012 – 2017	Statistiske metoder	Pasienter i distriktet var oftere lyshudet (78 % vs 49 %), alder > 75 år, og mer sannsynlig til å ha dårligere inntekt (59 % vs 32 %).	
	For pasienter med akutt iskemisk hjerneslag ble multilevel-analyser brukt for å estimere OR for trombolyse og trombektomi, med urbant/ruralt bosted som prediktor. Lignende teknikker ble brukt for å estimere OR for intrahospital dødelighet.		

Referanse: Kapral MK, Austin PC, Jeyakumar G, Hall R, Chu A, Khan AM, et al. Rural-Urban Differences in Stroke Risk Factors, Incidence, and Mortality in People With and Without Prior Stroke. <i>Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.</i> 2019;12(2).			Studiedesign: Kohortestudie	
			Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Sammenligne forskjeller i risikofaktorer for slag, slag-insidens og mortalitet hos pasienter i by og distrikt.	<p>Populasjon: Kohorte fra Cardiovascular Health in Ambulatory Care Research Team, en database fra Ontario, Canada som 1. januar 2008 inneholdt 9,8 millioner beboere over 20 år. Studieguppen inkluderte samtlige med alder 40 – 105 år (6 207 032 individer), hvorav 12 % bodde i distrikt, uten tidligere hjerneslag (primærforebyggende kohorte), og 75 823 (14,5 % beboende i distrikt) med tidligere hjerneslag (sekundærforebyggende kohorte)</p> <p>Kohorte: Hver kohorte ble sammenlignet mtp. bosted i by vs. distrikt.</p> <p>Primære utfall: Slaginsidens: enhver innleggelse på sykehus med hjerneslag som utskrivelsesdiagnose (ICD), hvor kun det første hjerneslaget ble registrert. Slag-mortalitet: Død med 160-169 som dødsårsak.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer</p> <p>Alder, kjønn, etnisitet, sosioøkonomisk status.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>I den primærforebyggende gruppen hadde landlige beboere mindre sannsynlighet enn bybeboere til å bli screenet for diabetes mellitus (70,9 % vs. 81,3 %) og hyperlipidemi (66,2 % vs. 78,4 %), samt å få behandling for hypertensjon (80,4% vs. 77,3 %), atrieflimmer (50 % vs 49 %), og for de med diabetes, hadde de mindre sannsynlighet til å oppnå en HbA1c < 7 % (51,3 % vs. 54,3 %) (P < 0,001 for alle). Beboerne i distrikt (både primærforebyggende og sekundærforebyggende kohorte) hadde færre besøk hos fastlege og spesialist, sammenlignet med beboere i by.</p> <p>I den sekundærforebyggende gruppen var prevalens og behandling av risikofaktorer lik hos beboere i by og distrikt. Etter justering for sosiodemografiske og komorbide faktorer, var bosted i distrikt assosiert med høyere slagrate og mortalitet både i den primærforebyggende gruppen (justert hazard ratio for slag 1,06, 95 % KI 1,04-1,09, og for mortalitet 1,09, 95 % KI 1,08-1,10) og i den sekundærforebyggende gruppen (aHR for slag 1,11, 95 % KI 1,02-1,19 og for mortalitet 1,07, 95 % KI 1,03-1,11)</p> <p>Beboere i distriktet hadde større sannsynlighet til å være lyshudet, og mindre sannsynlighet til å være kvinne, immigrant eller ha fullført videregående skole. Den primærforebyggende kohorten hadde beboere i distriktet større sannsynlighet for å røyke, ha et stort alkoholkonsum, og dårlig kardiokulær helse, sammenlignet med beboere i by.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <p>Formålet klart formulert? Ja</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias): Ja</p> <p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* Ja</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* Ja</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) ** Ja</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for gruppetilhørighet?* Nei</p> <p>Var studien prospektiv? Ja</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Nei</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? Delvis, noen relevante variabler manglet.</p> <p>Tror du på resultatene? Ja</p> <p>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja</p> <p>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</p> <p>Hva betyr resultatene for endring av praksis? Ressurser bør settes inn for å redusere risikofaktorer og håndtering av slag i ikke-urbane områder.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrke:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enorm kohort - Databaser av høy kvalitet og mange variabler fra baseline gir høy intern validitet <p>Svakhet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Problematisk å dikotomisere mellom urban/ikke-urban. - Funnene er kun generaliserbare til høy-inntektsland med gratis helsetjeneste. - Noen variabler var kun tilgjengelige for en mindre andel av kohorten, og måtte imputeres for majoriteten. Andelen var riktignok et tilfeldig utvalg, og det er derfor rimelig å behandle resten som «missing at random» - Begrenset mengde variabler mht. oppfølging. 	
Konklusjon				
<i>Risikofaktorer for hjerneslag var mer prevalent, men mindre sannsynlig til å bli kontrollert hos pasienter bosatt i distriktet uten tidligere hjerneslag. Hos pasienter med tidligere hjerneslag var prevalens av risikofaktorer og behandling av disse lik. Bosted på landet var assosiert med høyere slagrate og dødelighet.</i>				
Land	Statistiske metoder			
CANADA	Årsaksspesifikk hazard ratio ble brukt til å sammenligne utfall i by vs. distrikt, med justering av alder, kjønn, inntekt, etnisitet, røyking, fysisk aktivitet og komorbiditet			
År data innsamling				
2008-2012				

Referanse: Hubert GJ, Meretoja A, Audebert HJ, Tatlisumak T, Zeman F, Boy S, et al. Stroke Thrombolysis in a Centralized and a Decentralized System (Helsinki and Telemedical Project for Integrative Stroke Care Network). Stroke. 2016;47(12):2999-3004.		Studiedesign: Kohortestudie	
		Grade - kvalitet	Lav-middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Sammenligne forsinkelser og behandlingsrater ved hjerneslag ved et stort desentralisert telemedisin-basert system og et konvensjonelt system ved et stort sentralisert sykehus.</p>	<p>Populasjon: 2691 pasienter ble behandlet med trombolyse i perioden 2011 – 2013, 912 ved sentralisert sykehus (Finland) og 1779 pasienter ved desentraliserte sykehus (Tyskland). Inklusjonskriterier: Pasienter ved Universitetssykehuset i Helsinki og lokalsykehus involvert i TEMPiS i Tyskland, innlagt med akutt iskemisk slag og behandlet med trombolyse i 2011-2013. Eksklusjonskriterier: Intrahospitale hjerneslag eller okklusjon i a. basilaris, pasienter behandlet etter 270 minutter fra symptomdebut og de med ukjent tid for symptomdebut eller behandling. Totalt ble 86 + 179 = 265 pasienter ekskludert. To populasjoner: 1) TEMPiS-nettverk (Telemedical Project for Integrative Stroke Care): et desentralisert system for telemedisin-basert slag-behandling i Bayern i Tyskland. Prosjektet har to «hub-sentre», sykehusene i Munchen og Regensburg, og 15 desentraliserte sykehus uten nevrologer, men med CT-maskin og mulighet for å gi trombolysebehandling. Nevrologene på de to «hub»-sentrene konfererer hit over telekonsultasjon. 2) Helsinki Universitetssykehus i Finland: Stort sentralisert sykehus med nevrologer på vakt 24/7. Pasientene bor opp til 90 min unna med bil, men de fleste bor nært sykehuset. Slagpasienter blir tatt i mot med slagalarm. Hovedutfall: Trombolyse-rate og tid fra symptomdebut til innkomst sykehus og til behandling. Statistiske metoder Tidsvariablene ble oppgitt som median (variasjonsbredde i kvartiler) grunnet fravær av normalfordeling. Dataene fra de to kohortene er sammenlignet med Mann-Whitney U-test for kontinuerlige parametre og Pearson X² test for dikotome variabler. Statistisk signifikans definert som p < 0,05.</p>	<p>Hovedfunn Trombolyse-rate - Større andel av de innlagt ved sentralisert sykehus fikk trombolysebehandling sammenlignet med i de desentraliserte lokalsykehusene (26,9 % vs 15,4 %, p<0,001). - Likevel ingen forskjell i trombolyserate i områdene dekket av studiene, 13 % i Helsinki (sentralisert) og 13,3% i Bayern-området (desentralisert), p=0,078. Forsinkelse - Median prehospital forsinkelse var lengre (88 min vs. 65 min, p<0,001), mens intrahospital forsinkelse var kortere (18 min vs 39 min, p<0,001) i Helsinki, sammenlignet med TEMPiS. - Sammenlagt var det ingen forskjell i tid fra symptomdebut til behandling (117 vs 115, p=0,45).</p>	<p>Sjekkliste: Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias): To populasjoner (Finland og Tyskland). Forventes liten forskjell mellom slagpasientene. Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* Nei. Gruppen i Tyskland var eldre (76 vs. 69), hadde flere kvinner (48 % vs. 42%), hadde høyere NIHSS (9 vs. 7). Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe eller populasjon?* De er representative for slagpasienter som gruppe, men det er ikke registrert etnisitet, og man vet derfor ikke hvor stor overvekt det er av etnisk hvite kaukasere. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) ** Gruppen i Finland brukte ICD for å fange opp det totale antallet pasienter med iskemisk hjerneslag i området, det er ikke spesifisert hvilke diagnose-system som er brukt i Tyskland. Sannsynligvis ICD her også. Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei, men studien var neppe kjent for de involverte behandlerne. Ikke like relevant som i en RCT. Var studien prospektiv? Ja. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias): Ja Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias): Ja, alle er gjort rede for, og sensitivitetsanalyser ble gjennomført med de aktuelle ekskluderte pasientene. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ikke relevant. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? Nei. Tror du på resultatene? Ja, tror at resultatene gjenspeiler behandlingene i de aktuelle områdene. Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Kun ett system (telemedisin) er sammenlignet i studien. Den eksterne validiteten er derfor begrenset, da systemet er avhengig av et funksjonelt nettverk, som ikke kan forventes at foreligger i alle land. I tillegg kan spesifikke funksjoner i omsorgsmodellene sammenlignet i denne studien ikke implementeres i andre settinger, grunnet forskjellig populasjonstetthet, nedslagsområder, helsesystemer og regional infrastruktur. Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Nei, en tidligere studie (med betydelige svakheter) fant større trombolyserate ved sentralisert sykehus. Hva betyr resultatene for endring av praksis? Resultatet insinuerer at desentraliserte systemer kan gi like god trombolyserate som sentraliserte systemer. Hva diskuterer forfatterne som: Styrke: Studien bruker areal-baserte rater, og ikke sykehus-baserte rater. Dette sørger for at alle pasienter med hjerneslag er inkludert, og minimerer derfor seleksjonsbias. Svakhet: - Studien mangler informasjon om pasienter som ikke fikk trombolyse, på tross av å være kvalifisert til å få det. De kan derfor ikke si noe om hvor ofte forsinkelser var årsaken til at pasientene ikke fikk trombolyse. - Studien har heller ikke informasjon om kliniske utfall hos pasientene i TEMPiS-programmet, og kan derfor ikke bevise at TeleSlag trombolyse -behandling er trygt eller gir bedre utfall for pasientene. - Det akutt-medisinske systemet være forskjellig i de to landene, som kan påvirke prehospital forsinkelse og seleksjon av pasienter. - Tidspunkt for alarmering (tilsvarende 113) var ikke registrert. Forsinkelser fra symptomdebut til alarm kan ha vært forskjellig i de to landene grunnet ulik kunnskap om slag-symptomer.</p>
Konklusjon			
Et desentralisert «teletrombolyse»-tilbud kan gi pasienter i distriktet lik behandlingsrate og lik tid fra symptomdebut til behandling som pasienter i byområder med et sentralisert system.			
Land			
FINLAND, TYSKLAND			
År data innsamling			
2011 – 2013			

Refese: Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Keller I, Lesmeister M, Schlechtriemen T, et al. Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial. Lancet Neurology.2012;11(5):397-404.			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet
			Middels-høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Vurdere effektivitet av diagnostikk og behandling av slag med slagambulanse.	Rekruttering deltakere Alle anrop til AMK fra en avstand på 30 km rundt Saarland Universitetssykehus ble vurdert av en ambulansarbeider for rapportering av slagsymptomer, og for inklusjons- og eksklusjonskriterier. Disse vurderingene ble kontrollert av en slag-lege som innhentet skriftlig samtykke før pasienten ble inkludert i studien. Inklusjonskriterier: Pasienter i alderen 18-80 år med en eller flere slagsymptomer (fasialisparese, parese i arm eller ben, afasi, dysartri) med debut innen 2,5 timer, med skriftlig informert samtykke. Eksklusjonskriterier: Usikker symptomdebut (inkludert wake up stroke), ingen fokale slag-symptomer og graviditet. Ustabile pasienter med behov for intensiv-behandling og overflytningspasienter ble ikke tatt med i studien. Datagrunnlaget 100 pasienter, 53 i gruppen for mobil slagenhet (MSU) og 47 i gruppen for konvensjonell behandling på sykehus. Hovedutfall: Tid fra alarm til beslutning om behandling. Sekundære utfall: tid fra alarm til CT-taking, og til laboratorieresvar, andel pasienter som fikk trombolysebehandling, tid fra alarm til trombolysebehandling og neurologiske utfall (NIHSS, Barthel index og mRS etter 1 og 7 dager for pasienter med slag). Det ble også registrert «trygghetsutfall» som overlevelse etter 7 dager, insidens av slag-relatert død etter 7 dager og symptomatisk intrakraniell blødning og perifer blødning, samt cerebral herniering og hjerneødem. Validering utfall Begge grupper diagnostisert ihht. validerte prosedyrer. Hovedutfall var tidsvariabel. Eksponeeringsvariabler (validert/ikke validert) Konvensjonell sykehusbehandling er validert og etablert som foretrukket. Prehospital slagbehandling er Statistiske metoder Mann Whitney U-test ble brukt for å finne forskjell i tid fra alarm til beslutning om behandling mellom de to gruppene. Sensitivitetsanalyse med t-test ble brukt for å bekrefte resultatene. Logistisk regresjon ble brukt for å analysere mRS-resultatene på dag 1 og 7, med justering for mRS ved baseline. Differansen i medianer ble kalkulert med Hodges-Lehmann estimator, med Moses' metode.	Hovedfunn Prehospital slagbehandling reduserte median tid fra nødanrop til beslutning om behandling (35 min ved slagambulanse vs. 76 min ved konvensjonell sykehusbehandling, p=0,001), med en median differanse på 41 min. Hvor stor er «intervensjons-effekten»? Prehospital slagbehandling ga 41 min (95% KI 36-48 min) kortere tid til beslutning om behandling, og 34 min (95% KI 23-54 min) kortere tid til trombolysebehandling. Bifunn – andre viktige endepunkter Det ble også funnet en forbedring på tid fra symptomdebut og alarm til CT-taking, og fra alarm til laboratorieanalyser og til trombolysebehandling for pasienter kvalifisert for denne behandlingen (p=0,001). Det ble ikke funnet vesentlig forskjell i andel pasienter som fikk trombolysebehandling eller i neurologiske utfall.	Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja Hvem er inkludert/ekskkludert? (seleksjon/generaliserbarhet) 361 pasienter screenet. 261 pasienter ekskludert (88 pga. alder, 25 pga. symptomdebut > 3 timer, 120 møtte ikke symptomkriteriene, 22 grunnet ikke tilgjengelig utstyr som CT og laboratorie i slagambulansen, 2 ga ikke samtykke, 2 hadde behov for intubering, 1 grunnet premedikasjon og 1 pga. uttalt oppkast). 100 ble så tatt med i studien på randomiseringsstadiet. Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?) Kan ikke sies med sikkerhet, potensiell skjevhet pga. ukensmessig randomiseringsprosedyre. Randomiseringsprosedyre: Pasienter ble randomisert ihht. en ukentlig randomiseringsplan (pasienter inkludert i en gitt uke mottok samme prosedyre) til å få prehospital slagbehandling med ambulanse, eller optimalisert konvensjonell sykehusbehandling (kontroll). Randomiseringsplanen ble laget av en uavhengig statistiker, som også utførte de statistiske analysene. Be deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei Be gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja Primære endepunktet – validert? (Classification bias?) Ikke relevant, er snakk om forskjeller i tid. Be deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias) Ja Hva er resultatene? Presisjon? MSU ga kortere tid til beslutning om behandling, og selve behandlingen. Kan resultatene overføres til praksis? Ja, til land med lignende helsesystemer. Ble alle utfallsmål vurdert? Ja, alle relevante. Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Usikkert. Ikke vesentlig mer kostbart med MSU, derfor muligens kostnadseffektivt på lang sikt mtp. rehabilitering av slagpasienter. Det ble riktignok ikke funnet noen forskjell i helseutfall etter en uke. Annen litteratur som styrker resultatene? Ingen tidligere RCT om prehospital trombolyse ved akutt hjerneslag. Tidligere studier viser at konvensjonell behandling gir lengre tid fra symptomdebut til ankomst sykehus og behandling enn tidene funnet i denne studien. Hva diskuterer forfatterne som: -styrke: Ingen spesifikke diskuteres. Det er en styrke at den prehospital diagnose diagnostikken ble utført i tråd med prosedyrene i sykehus. -svakhet: Kort oppfølgingstid (7 dager) og liten studiepopulasjon gjorde at man ikke hadde power til å oppdage noen forskjeller i sekundære endepunkt (helseutfall). Kan ikke utelukke bias som følge av de randomiserte uketallene. Har resultatene plausible forklaringer? Ja.
Konklusjon			
Pasienter med mistenkt hjerneslag behandlet med mobil slagenhet hadde vesentlig kortere tid fra alarm (nødanrop) til beslutning om behandling sammenlignet med pasienter tatt imot på sykehus			
Land			
Tyskland			
År data innsamling			
November 2008 – juli 2011.			

