

# Tidsbruk og utkomme hos hjerneslagpasienter

**Kristian Ronold**

*Masteroppgave – Profesjonsstudiet i medisin, juni 2017*

*Veileder: Stein Harald Johnsen, Førsteamanuensis Institutt for klinisk medisin*



# Forord

---

De siste 2-3 årene har jeg jobbet med registreringen av hjerneslagpasienter til Norsk Hjerneslagregister på nevrologisk avdeling på UNN Tromsø. I løpet av denne perioden har jeg fått økende interesse for hjernen, dens patologiske prosesser og behandlingsmuligheter.

Hensikten med denne rapporten har vært å se på hvordan tidsbruken har utviklet seg pre- og intrahospitalt på UNN Tromsø i løpet av de siste årene. Har det vært en positiv utvikling, og har det så fall påvirket framtidsutsiktene til pasientene? Dette er elementer som jeg ønsket å se nærmere på. Min veileder Stein Harald Johnsen var behjelpelig med utformingen av prosjektplanen for oppgaven høsten 2015, og har hjulpet til med å få nødvendige godkjenninger og tilgang til studiepopulasjonen som var nødvendig for oppgaven. Sykepleier Ola Iversen på nevrologisk avdeling på UNN Tromsø, ansvarlig for slagregistreringen til Norsk Hjerneslagregister, var behjelpelig med å laste ned nødvendig pasientdata etter godkjenning for oppgaven forelå.

Det har vært utfordrende men givende å jobbe med oppgaven.

*Kristian Ronold, 31.05.2017*

# Innholdsfortegnelse

---

1	Forord	I
	<b>Innholdsfortegnelse</b>	<b>II</b>
	<b>Sammendrag</b>	<b>IV</b>
	<b>Definisjoner og ordforklaringer</b>	<b>V</b>
<b>1</b>	<b>Innledning</b>	<b>1</b>
1.1	<i>Hjerneslag</i>	1
1.2	<i>Trombolyse</i>	2
1.3	<i>Formål</i>	3
1.3.1	Problemstilling	3
<b>2</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>4</b>
2.1	<i>Norsk hjerneslagregister</i>	4
2.2	<i>Pasientgrunnlag</i>	6
2.3	<i>Variabler</i>	7
2.4	<i>Arbeidsprosessen</i>	8
2.5	<i>Godkjenninger</i>	8
<b>3</b>	<b>Resultater</b>	<b>9</b>
3.1	<i>Pasientkarakteristika og studiepopulasjon</i>	9
3.1.1	Generelle karakteristika for hele studiepopulasjonen	9
3.1.2	Generelle karakteristika for trombolysepatientene	12
3.2	<i>Prehospital tidsbruk</i>	13
3.3	<i>Intrahospital tidsbruk</i>	14
3.3.1	Door-to-needle time	14
3.3.2	Symptomdebut-til-needle time	16
3.4	<i>Effekt av trombolysebehandling på NIHSS</i>	17
3.4.1	Pasienter innlagt i 2012	17
3.4.2	Pasienter innlagt i 2013	18
3.4.3	Pasienter innlagt i 2014	18
3.4.4	Pasienter innlagt i 2015	19

3.4.5	Samlet effekt av trombolyse på NIHSS-score	19
3.4.6	NIHSS-differanse mellom trombolyse / ikke-trombolyse	20
3.5	<i>Utkomme</i>	21
3.5.1	Overlevelse	21
3.5.2	Funksjonsnivå (mRS) og bosted etter utskrivelse	23
<b>4</b>	<b>Diskusjon</b>	<b>29</b>
4.1	<i>Viktigste funn</i>	29
4.2	<i>Tidsbruk og utkomme</i>	29
4.3	<i>Sterke og svake sider ved oppgaven.</i>	32
4.4	<i>Mulige implikasjoner av funnene</i>	32
<b>5</b>	<b>Konklusjon</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>Referanser</b>	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>Vedlegg</b>	<b>37</b>
7.1	<i>GRADE-vurderinger</i>	<i>Feil! Bokmerke ikke definert.</i>

# Sammendrag

---

## **Tema og formål**

Tid er hjerne. Målet med denne oppgaven var å kartlegge hvordan den prehospitalt og intrahospitalt tidsbruken i behandlingsskjeden av hjerneslagpasienter har endret seg i perioden 2012 – 2015, og videre om dette har påvirket utkomme hos pasientgruppen.

## **Materiale og metode**

Oppgaven inneholder pasientdata for alle hjerneslagpasienter innlagt UNN Tromsø i perioden 01.04.2012 – 31.12.2015 og som har møtt kriteriene for å bli registrert i Norsk Hjerneslagregister (n = 1157). Dataene er hentet fra NHR og AMIS, samt DIPS.

## **Resultater**

Av studiepopulasjonens 1157 pasienter mottok 152 pasienter trombolysebehandling. Samlet gjennomsnittlig tidsbruk fra symptomdebut til innleggelse var 99,9 minutter (95% CI 89,2 – 110,1) uten statistisk signifikant forskjell mellom innleggesår. I 2012 var gjennomsnittlig door-to-needle time 82,7 minutter (95% CI 72,4 – 93,1), i 2015 var den redusert til 43,6 minutter (95% CI 31,6 – 55,6), en statistisk signifikant forbedring. Det ble ikke funnet forskjell i overlevelse eller funksjonsnivå ved 3 måneders oppfølging i trombolysegruppen.

## **Diskusjon**

Det har skjedd en signifikant reduksjon i tidsbruken på sykehusene, men ikke prehospitalt. Dette kan skyldes økt fokus blant helsearbeiderne og bedre rutiner på helseinstitusjonene/sykehuset, mens det fortsatt ikke er like allment kjent i befolkning hvor viktig tiden er for hjernen. Større internasjonale forskningsrapporter har vist klare sammenhenger mellom kortere symptomdebut til behandlingstid og økt overlevelse og funksjonsnivå.

## **Konklusjon**

Den intrahospitalt tidsbruken har hatt en statistisk signifikant reduksjon i undersøkelsesperioden, men analysene viser ikke en signifikant påvirkning på overlevelse eller funksjonsnivå 3 måneder etter utskrivelse mellom studiepopulasjonen.

# Definisjoner og ordforklaringer

---

**AMIS** – Akuttmedisinsk informasjonssystem; AMK sitt journalsystem.

**DIPS** – elektronisk pasientjournal, standard journalsystem på UNN Tromsø og andre sykehus.

**Door-to-needle time** – tiden fra pasient ankommer sykehuset til første bolusdose trombolyse er gitt.

**Ictus** - symptomdebut for hjerneslaget.

**mRS** – Modified Ranking Scale. mRS er et skåringsverktøy for å vurdere graden av funksjonshemming eller pleiebehov, ofte etter et hjerneslag. Skalaen går fra 0 – 6, der en funksjonsgrad på 0 = ingen symptomer, 5 = trenger kontinuerlig hjelp til alle funksjoner, 6 = død.

**NIHSS** – National Institutes of Health Stroke Scale. NIHSS er et skåringsverktøy for å objektivt vurdere symptomer på et hjerneslag. 11 forskjellige utfall vurderes fra 0 opptil 4, der 0 = ingen symptomer / normal funksjon. 40 er maksimale score i praksis da en variabel ikke kan graderes hos komatøse pasienter.

**Trombolyse** – en medisinsk betegnelse for nedbrytning av blodpropper ved hjelp av legemidler. Virkemåte er aktivering av plasminogen til det aktive enzymet plasmin. Dette fører til nedbrytning av fibrinnettverket i den nylig dannede tromben (blodpropp).

**Utkomme** – betegnelse på resultatet / effekten etter en hendelse. I denne oppgaven vil blant annet overlevelse, funksjonsnivå og bosted være mål for utkomme hos studiepopulasjonen.

# 1 Innledning

---

*Tid er hjerne.*

Kvantitative estimater av den nevralt degenerasjonen som skjer ved et iskemisk hjerneslag er beregnet til 1,9 millioner tapte nevroner per minutt, og for hver time med iskemi eldes hjernen med 3,6 år (1).

Hjerneslag rammer hvert år ca. 15 000 mennesker i Norge, der ca. 11 000 er førstegangsslag og 3 500 er residivslag (2). På grunn av en stadig eldre befolkning kan man forvente flere tilfeller i framtiden. Det er den tredje hyppigste dødsårsaken, etter koronarsykdom og kreft (3), og er en dominerende årsak til alvorlig funksjonshemming hos individet, samt fører til store økonomiske konsekvenser for samfunnet. De gjennomsnittlige livstidskostnadene for samfunnet etter et hjerneslag er beregnet til ca. 600 000 NOK, og de totale samfunnskostnadene kan estimeres til 7-8 milliarder norske kroner per år (4).

## 1.1 Hjerneslag

Basert på tall fra Norsk hjerneslagregister i 2015 var 85 % av hjerneslagene forårsaket av blodpropp (hjerneinfarkt), 13 % var hjerneblødning og 2 % ikke spesifisert (5). Hjerneslag er en akuttmedisinsk tilstand. Rask innleggelse av pasienter med symptomer på hjerneslag er nødvendig for å kunne tilby trombolytisk behandling. God prehospital organisering fører til at pasienter med symptomer på hjerneslag kan prioriteres høyt for rask transport med ambulanse eller luftambulanse der dette er tilgjengelig.

Det er flere faktorer som øker den prehospitaltidsbruken etter ictus. En studie (6) fant sammenhengen flere faktorer og økt prehospital forsinkelse, blant annet gradvise eller midle symptomer, mangelfull bruk av ambulanse som transportmiddel, sivilstatus og oppsøking av feil instans (primærhelsetjeneste kontra sykehus). Akutt varsling bør alltid skje til akutt medisinsk nødtelefon.

En slagenhet er en organisert enhet som behandler slagpasienter i en geografisk avgrenset enhet med faste senger, bemannet med tverrfaglig spesialopplært personale og med et

standardisert program for diagnostikk, observasjon, akutt behandling og tidlig rehabilitering (7). Det viser seg at slagpasienter som mottar behandling fra en slagenhet har større sannsynlighet for å være selvstendig, hjemmeboende og i live ett år etter hjerneslag, sammenlignet med de som fikk behandling fra en vanlig avdeling på sykehuset. Det viser seg også at innleggelse på en slik enhet ikke fører til lengre sykehusopphold (8).

Helsedirektoratet skriver at alle sykehus som skal behandle slagpasienter i akutfasen bør tilby slagenhetsbehandling. Sykehus uten slagenhet bør ikke behandle pasienter med akutt hjerneslag fordi mulighetene for overlevelse og / eller vesentlig funksjonsbedring er klart redusert for disse pasientene sammenlignet med de som får slagenhetsbehandling, og at rask overføring til en slagenhet derfor er den viktigste enkeltkomponenten i organiseringen av behandlingsskjeden for slagpasienter (9).

På UNN Tromsø er 11 senger avsatt til akutt slagbehandling ved slagenheten, og det drives akuttutredning og behandling, i tillegg til tidlig tverrfaglig rehabilitering (10).

## 1.2 Trombolyse

Trombolytiske legemidler aktiverer plasminogen til det aktive enzymet plasmin. Plasminogen binder seg til fibrin under trombedannelsen og ved aktivering til plasmin nedbrytes fibrinnettverket i tromben. De forskjellige legemidlene har forskjellig grad av fibrinspesifisitet og farmakokinetikk. Alle trombolytiske midler kan forårsake blødninger som komplikasjon / bivirkning. Ved akutte hjerneinfarkter brukes alteplase, en fibrinolytisk karveggsaktivator / vevsplasminogen aktivator, ofte internasjonalt kalt recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) (11).

For at effekten av behandlingen skal være størst mulig, må den administreres så raskt som mulig, etter at eventuelle kontraindikasjoner, som for eksempel hjerneblødning, er avkreftet. Flere studier og meta-analyser bekrefter dette (12-14), og det er denne kunnskapen som har gjort at fokuset i behandlingen av hjerneslag nå er så rettet mot nettopp tidsbruken i behandlingsskjeden.



## 1.3 Formål

I denne studien ønsker jeg å utforske hvordan tidsbruken har utviklet seg de siste årene i behandlingsskjeden for hjerneslagpasienter. Tid er hjerne, og ved hjerneslag er tiden til behandling helt avgjørende for effekten av behandlingen og utkomme. Jeg skal se på hvordan den prehospitale og intrahospitale tidsbruken har utviklet seg i perioden 2012 – 2015, samt se om vi kan finne noen sammenheng mellom tidsbruken og utkomme i studiepopulasjonen. Jeg kommer til å legge spesielt fokus på door-to-needle time, da dette er en viktig markør for tidsbruken intrahospitalt i foranledning trombolysebehandlingen av iskemiske hjerneslag.

### 1.3.1 Problemstilling

*Hvordan har tid til trombolysebehandling for hjerneslagpasienter utviklet seg på UNN Tromsø i perioden 2012 – 2015, og hvilken effekt har dette hatt på utkomme?*

## 2 Materiale og metode

---

Denne oppgaven er en retrospektiv, register- og journalbasert kvalitetsstudie. Alle hjerneslagpasienter registrert i Norsk Hjerneslagregister i perioden 01.04.2012 – 31.12.2015 og som har vært innlagt UNN Tromsø er inkludert.

### 2.1 Norsk hjerneslagregister

Norsk hjerneslagregister (NHR) er et av flere nasjonale kvalitetsregistre. Et kvalitetsregister er et register for en avgrenset pasientgruppe hvor det dokumenteres resultater med utgangspunkt i individuelle behandlingsforløp. Medisinske kvalitetsregistre skal dokumentere behandlingsprosess, -kvalitet og –resultat for en gitt pasientgruppe. De skal også inkludere pasientrapporterte data som belyser pasientens opplevelse av resultat og prosess. I NHR skal alle pasienter bli fulgt opp 3 måneder etter utskrivelse, hvor blant annet funksjonsnivå og bosted kartlegges. Hovedformålet med NHR og andre medisinske kvalitetsregistre er å gi mulighet til å forbedre kvalitet, diagnostikk og behandling av sykdom. Andre formål er forskning og kartlegging av sykdomsforekomst eller andre epidemiologiske data innenfor den respektive pasientgruppen (15).

NHR er en del av registeret for Hjerte- og karsykdommer, på lik linje med for eksempel Norsk hjerteinfarktregister. Det er forankret i Helse Midt-Norge RHF, og det nasjonale sekretariatet er tilknyttet St. Olavs Hospital HF. Folkehelseinstituttet er databehandlingsansvarlig for fellesregisteret, og St. Olavs Hospital HF er databehandler. Registeret fikk nasjonal godkjenning av Helse- og omsorgsdepartementet i 2005, og ble implementert ved alle aktuelle sykehus i 2012/2013 (16).

Det er publisert årsrapporter for 2012, 2013, 2014 og 2015, der 2012 ble definert som en pilotfase for registeret hvor data fra 13 sykehus ble presentert (17). I 2015 registrerte 51 sykehus data til registeret, men Helse Førde (inkludert Førde, Nordfjord og Lærdal) ble alle registrert som Førde sykehus. Det ble derfor presentert data fra 49 forskjellige sykehus i denne årsrapporten (5).

Det er en lovpålagt oppgave at alle pasienter med akutt hjerneslag innlagt i norske sykehus skal innregistreres i NHR. Det er pasienter med akutt hjerneslag som legges inn ved norske

sykehus og får diagnosekoden(e) I.61 (*hjerneblødning*), I.63 (*hjerneinfarkt*) eller I.64 (*hjerneslag, ikke spesifisert som blødning eller infarkt*) etter diagnosesystemet til ICD-10, som registreres (19). Det er flere andre spesifikke inklusjons- og eksklusjonskriterier for registeret, som er listet opp nedenfor (18), og som også vil fungere som inklusjons- og eksklusjonskriterier for denne oppgaven.

**Inklusjonskriterier:**

- Registrert i Norsk Hjerneslagregister.
- ICD-10-diagnose:
  - o I.61. Hjerneblødning,
  - o I.63 Hjerneinfarkt, eller
  - o I.64 Hjerneslag – ikke spesifisert som blødning eller infarkt.
- Innleggelse på sykehus innen 28 døgn etter symptomdebut.
- I tillegg er det kun pasienter innlagt UNN Tromsø som er inkludert i denne oppgaven.

**Eksklusjonskriterier:**

- Pasienter under 18 år.
- Pasienter med primær svulst eller metastase i hjernen som årsak til slagsymptomer.
- Subaraknoidalblødninger (SAB).
- Store hodetraumer som årsak til slagsymptomene,
- TIA.
- Pasienter uten personnummer registeret i Folkeregisteret.

## 2.2 Pasientgrunnlag

Etter oppgaven fikk godkjenning fra Personvernombudet, ble nødvendige pasientdata lastet ned fra NHR som en Excel-fil til en sikker server og deretter oppbevart etter gjeldende retningslinjer. Denne Excel-filen inneholdt alle dataene som er registrert i NHR på studiepopulasjonen, og naturligvis var dette mange flere enn de som er benyttet til denne oppgaven. Nedlastningen av pasientdata fra NHR ble gjennomført av slagsykepleier Ola Iversen på nevrologisk avdeling UNN Tromsø. Iversen er ansvarlig kontaktperson for NHR på UNN Tromsø og sørget for en smertefri prosess i å få lastet ned pasientdataene. Total studiepopulasjon er 1157 hjerneslagpasienter, og inkluderer alle hjerneslagpasienter som oppfyller inklusjons- og eksklusjonskriteriene fra 01.04.2012 – 31.05.2017.

For å få nødvendige oppfølgingsdata (fra 3 måneders oppfølgingssamtale), ble de oppbevarte utfylte oppfølgingskjemaene fra NHR på nevrologisk avdeling UNN Tromsø gjennomgått for alle trombolysepasientene i studiepopulasjonen.

Der det var mangelfulle opplysninger eller ikke tilfredsstillende data ble pasienten manuelt søkt opp i DIPS og nødvendig korrigerende av dataene ble gjennomført. Dette ble utført flere ganger i løpet av våren 2017 mens hovedarbeidet med analysene ble utført, og mangler / feildata ble oppdaget underveis. En slik prosess ble gjentatt for siste gang 31.05.2017 da alle pasienter inkludert i hovedgruppen (trombolysbehandlede pasienter) ble søkt opp for å få den siste informasjonen om dødsstatus. De prehospitale dataene fra NHR har blitt sammenlignet med data fra AMIS og DIPS, for å få den mest korrekte informasjonen i analysene. Dette dreier seg hovedsakelig om symptomdebut og innleggelsestidspunkt.

For å sikre personvern og hindre tilfeldig spredning av sensitiv data, har pasientdataene som ble lastet ned fra NHR vært oppbevart etter guidelines fra PVO. En annet Excel-dokument ble opprettet uten sensitive data, men hvor de inkluderte variablene enkelt kunne analyseres og korrigeres underveis i arbeidsprosessen. I denne filen fikk de inkluderte pasientene et fiktivt løpenummer som ble koblet til den originale filen med pasientdata.

## 2.3 Variabler

I tabellen under (tabell 1) er en oversikt over de forskjellige variablene som er blitt hentet ut og benyttet i arbeidet med oppgaven og kilden(e) til dataene.

Tabell 1. Hvilke variabler som har blitt brukt og kilden til dataene.

Variabel	Kilde
<b>Pasientdata:</b>	
- Fødselsdato	NHR
- Kjønn	NHR
- Boligforhold før ictus	NHR
- Bosisuasjon (samboende, alene etc.)	NHR
- Funksjonsnivå (m-RS) før ictus	NHR
- Dødstidspunkt <sup>1</sup>	NHR, DIPS
<b>Prehospitale data:</b>	
- Symptomdebut <sup>2</sup>	NHR, DIPS, AMIS
- Pasientens lokalisasjon ved ictus	NHR
- Tidspunkt ankomst sykehus	NHR, AMIS
<b>Intrahospitale data:</b>	
- Avdeling først innlagt	NHR
- Tidspunkt bolusdose trombolyse	NHR, DIPS
- Sykehus gitt trombolyse	NHR
- Door-to-needle time	Utregnet av de andre variablene
- NIHSS score (alle)	NHR, DIPS
- Komplikasjoner etter trombolyse	NHR, DIPS
- Utskrivelsestidspunkt	NHR, DIPS
- Antall dager innlagt	Utregnet av de andre variablene
- Utskrevet til	NHR
<b>Oppfølgingsdata (ca. 3 måneder etter utskrivelse)</b>	
- Bosisuasjon	NHR oppfølgings skjema
- Funksjonsnivå (m-RS)	NHR oppfølgings skjema

<sup>1</sup> Data ble sist oppdatert fra pasientgjennomgang i DIPS 31.05.2017.

<sup>2</sup> De som våknet med slagsymptomer, fikk symptomdebut satt som oppvåkningstidspunkt.

## 2.4 Arbeidsprosessen

4. studieår (høsten 2015) ble idemyldringen og planleggingen av prosjektplanen for oppgaven igangsatt. Etter hvert som interessen for hjerneslagbehandlingen økte, og gjennom min rolle som tidligere registrerer ved hjerneslagregisteret, snevret jeg meg inn mot en problemstilling som inneholdt tidsbruk ved hjerneslag. Door-to-needle time var et hett tema, og nevrologisk avdeling på UNN hadde allerede iverksatt flere tiltak for å få ned den intrahospitale tidsbruken. Jeg ønsket derfor å sammenligne flere år for å se om det faktisk hadde vært en reel reduksjon i den intrahospitale tidsbruken. Jeg kontaktet min veileder Stein Harald Johnsen, overlege ved nevrologisk avdeling, for å få innspill til prosjektplanen og oppgaven. Han stilte seg frivillig til å bli veileder, og hjalp til med nødvendige søknader.

Etter at oppgaven ble godkjent i begynnelsen av 2016 og pasientdataene ble gjort tilgjengelig, begynte arbeidet med å se på relevant forskning og litteratur, samt sette meg inn i metoder for å utføre nødvendige analyser på pasientdataene. For å hente ut nødvendige data fra DIPS har jeg benyttet tilgjengelig kontor på nevrologisk avdeling på kveldene. Under 5. års praksis ble arbeidet med oppgaven satt litt på vent, mens det ble gjenopptatt ved retur til Tromsø, våren 2017. De siste nødvendige dataene fra DIPS ble hentet ut og oppdatert, samt ferdigstilling av analysene.

Arbeidet med datafilene og analysene har vært meget tidkrevende, men også givende. Hovedfilen som ble brukt som basis for videre analyser endte opp med å bestå av 6743 forskjellige celler med data.

Analysene har stort sett blitt utført i SPSS, mens enkle regnestykker og lignende har vært utført manuelt eller direkte i Excel-filen. Før hver analyse har dataene i arbeidsfilen blitt kontrollert og samstemt mot hovedfilen, blant annet ved hjelp av frekvensanalyser

## 2.5 Godkjenninger

Det ble søkt om godkjenning av prosjektet til Personvernombudet (PVO) på UNN Tromsø HF ved start av oppgaven, 27.01.2016. Prosjektet ble godkjent 22.03.2016 som en kvalitetsstudie og er registrert som kvalitetsstudie nr. 0549.

## 3 Resultater

---

### 3.1 Pasientkarakteristika og studiepopulasjon

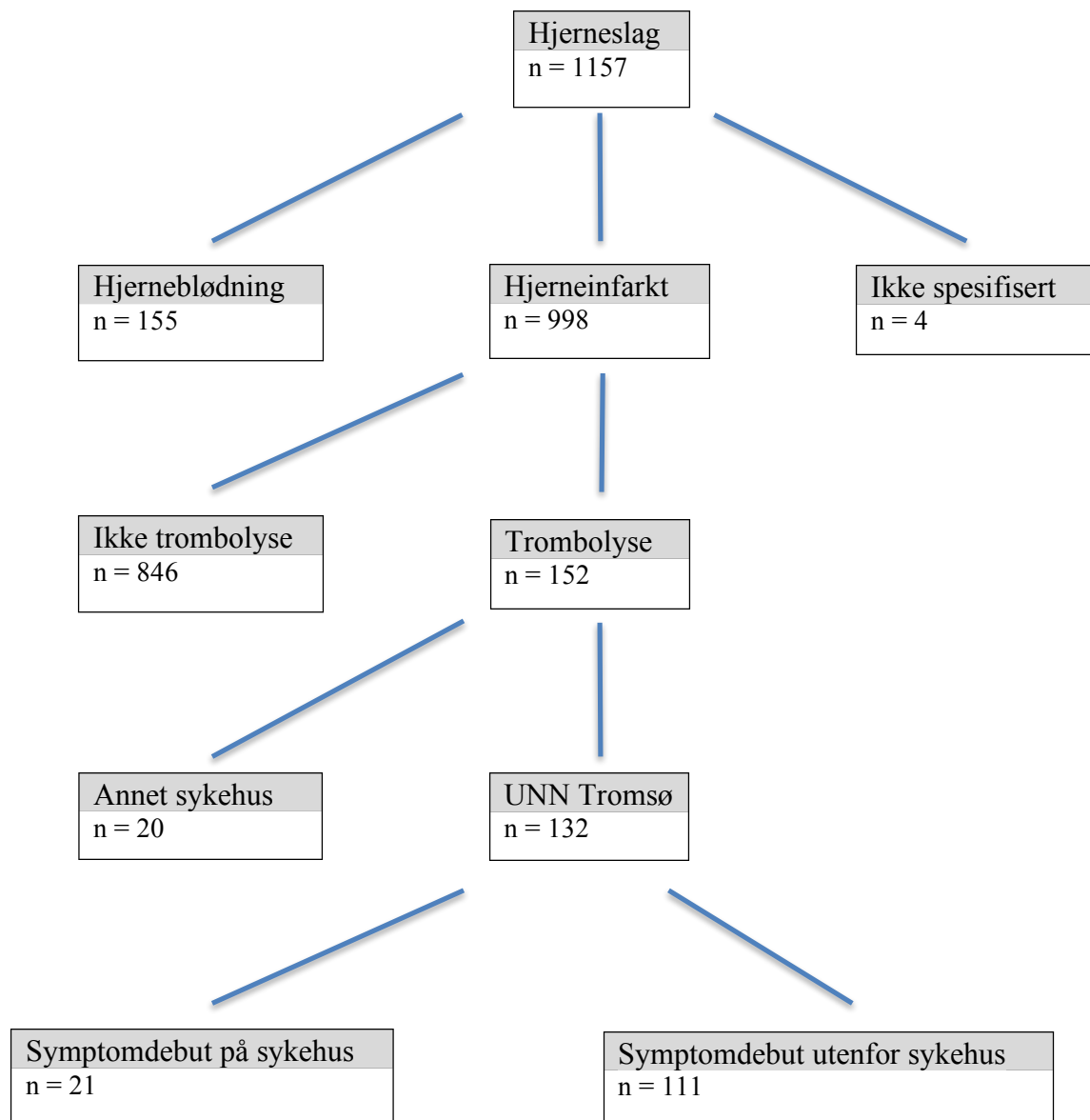
Innledningsvis presenteres hele studiepopulasjonen med noen utvalgte variabler og hovedkarakteristika, før det videre presenteres relevante analyser av målgruppen (trombolysegruppen) i denne oppgaven.

#### 3.1.1 Generelle karakteristika for hele studiepopulasjonen

Studiepopulasjonen består i sin helhet av 1157 hjerneslagpasienter innlagt UNN Tromsø i perioden 2012 - 2015 og som er blitt registrert i NHR. En del av de viktigste karakteristika for pasientgruppen er presentert innledningsvis (Tabell 2) i denne resultatdelen, før nærmere analyser av trombolysegruppen presenteres etterfølgende. På neste side er et skjematisk modifisert PRISMA diagram (Figur 1), og det viser inndelingen av de forskjellige undergruppene i studiepopulasjonen.

Hovedfunnene her er at det er i ca. 300-350 registrerte hjerneslagtilfeller hvert år innlagt UNN Tromsø, hvor 86% er hjerneinfarkt og 13% hjerneblødning. Et par tilfeller (0,3%) har ikke fått en spesifisert diagnose. Alderssammensetningen er stigende fra 60-årene, og bare 14,4% av hjerneslagtilfellene rammet en under 60 år. 110 pasienter døde i løpet av innleggelsen (9,5%). 152 pasienter av hele studiepopulasjonen fikk trombolysebehandling (13,1%), mens prosentandelen pasienter med hjerneinfarkt som fikk trombolyse var 15,2%.

Figur 1. Flytskjema av studiepopulasjonen med subgrupper.





Tabell 2. Oversikt over alle hjerneslagpasienter registrert i NHR og innlagt UNN Tromsø i perioden 01.04.2012 – 31.12.2015 (n = 1157).

	Antall (n)	%
<b>Hjerneslag</b>	1157	100
- 2012	196*	16,9
- 2013	311	26,9
- 2014	322	27,8
- 2015	328	28,3
<b>Sykehus først innlagt</b>		
- UNN Tromsø	1060	91,6
- Annet sykehus	97	8,4
<b>Diagnose</b>		
- Hjerneinfarkt	998	86,3
- Hjerneblødning	155	13,4
- Ikke spesifisert	4	0,3
<b>Kjønn</b>		
- Mann	650	56,2
- Kvinne	507	43,8
<b>Alder</b>		
- <20	2	0,2
- 20-29	7	0,6
- 30-39	16	1,4
- 40-49	57	4,9
- 50-59	84	7,3
- 60-69	249	21,5
- 70-79	312	27
- 80-89	340	29,4
- >90	90	7,8
<b>Trombolysebehandlet</b>	152	13,1
- UNN Tromsø	132	11,7
- Annet sykehus	20	1,7
<b>Død i løpet av innleggelsen</b>	110	9,5

\* Første registrerte pasient innlagt 1. april dette året.

### 3.1.2 Generelle karakteristika for trombolysepasientene

Denne oppgaven fokuserer spesielt på de pasienter som mottok trombolysebehandling, og de viktigste karakteristika er oppsummert i tabell 3 under.

Tabell 3. Oversikt over alle hjerneslagpasienter som fikk trombolysebehandling registrert i NHR innlagt UNN Tromsø i perioden 01.04.2012 – 31.12.2015 (n = 152).

	Antall (n)	%
<b>Trombolysebehandling</b>	152	100
- Unn Tromsø	132	86,8
- Annet sykehus	20	13,2
<b>Årstall</b>		
- 2012	28	18,4
- 2013	38	25,0
- 2014	36	23,7
- 2015	50	32,9
<b>Hvor oppsto slaget</b>		
- Utenfor sykehus	131	86,2
- I sykehus, ikke prosedyrerelatert	13	8,6
- I sykehus, prosedyrerelatert	8	5,3
<b>Kjønn</b>		
- Mann	94	61,8
- Kvinne	58	38,2
<b>Funksjonsnivå (m-RS) før ictus</b>		
- 0	97	63,8
- 1	33	21,7
- 2	13	8,6
- 3	8	5,3
- 4	1	0,7
- 5 og 6	0	0
<b>Alder</b>		
- <30	0	0
- 30-39	5	3,3
- 40-49	18	11,8
- 50-59	18	11,8
- 60-69	37	24,3

- 70-79	43	28,3
- 80-89	28	18,4
- >90	3	2
<b>Komplikasjon etter trombolysebehandling (hjerneblødning)</b>	7	4,6
<b>Død i løpet av innleggelsen</b>	14	9,2
- Grunnet slaget	8	5,3
- Grunnet trombolysekomplikasjon	4	2,6
- Andre årsaker	2	1,3
<b>Død innen 12 måneder etter utskrivelse</b>	23	15,1

I likhet med hele studiepopulasjonen ser vi at pasientgruppen som mottok trombolysebehandling var økende i høyere alder, også her >60 år. 21 av 152 pasienter (13,8%) hadde symptomdebut på sykehuset. Det oppsto komplikasjon i form av hjerneblødning etter trombolysebehandlingen hos 7 pasienter (4,6%), hvorav 4 pasienter sannsynlig døde av dette.

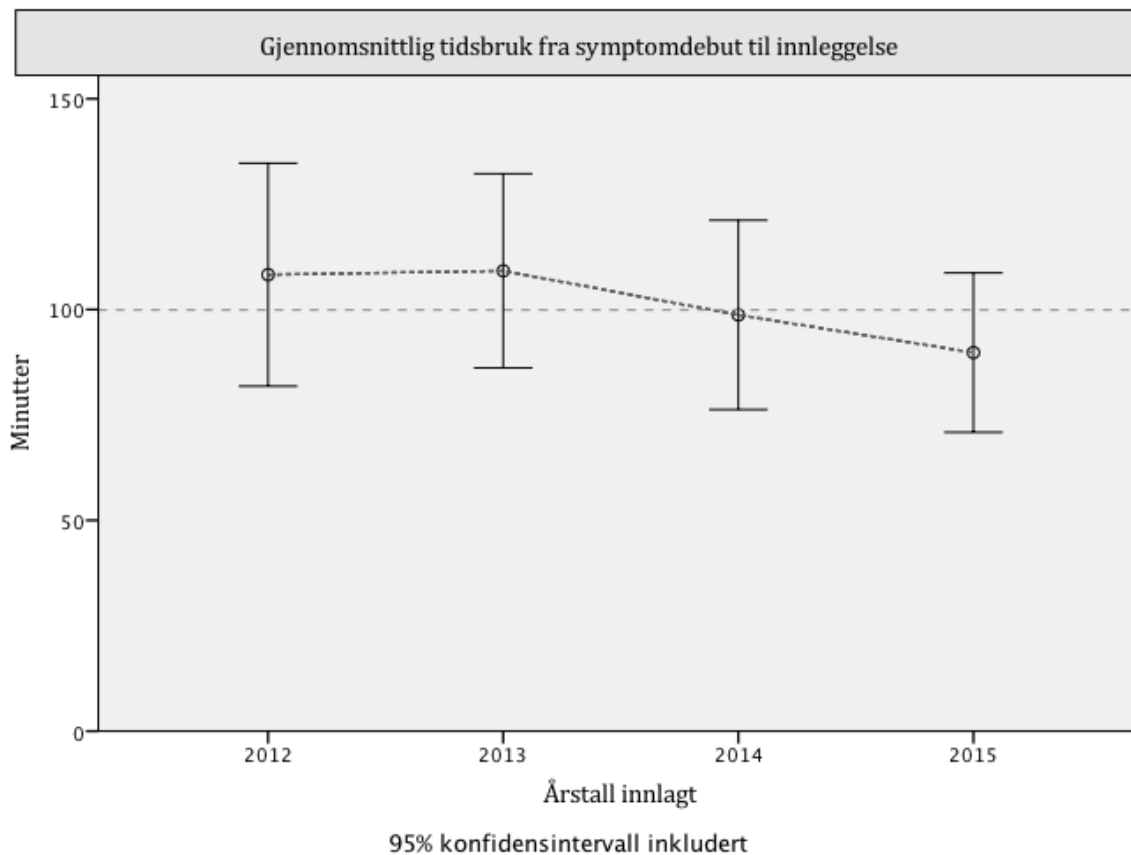
## 3.2 Prehospital tidsbruk

Data fra AMIS og NHR ga grunnlaget for å se på utviklingen av den prehospital tidsbruken i pasientgruppen. Av tabell 4 og graf 1 kan man se en reduksjon i tidsbruken for hvert år. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de forskjellige årene, noe som blant annet kan observeres av at konfidensintervallene overlapper hverandre.

*Tabell 4. Tidsbruk (minutter) fra symptomdebut til innleggelse hos pasientgruppen med prehospital symptomdebut (n = 131).*

Årstall innlagt	Antall (n)	Min.	Maks.	Gjennomsnitt	Standardavvik	95% Konfidensintervall	
						Nedre	Øvre
- 2012	22	15	212	108,3	59,67	81,82	134,73
- 2013	33	5	240	109,2	64,96	86,15	132,22
- 2014	32	28	250	98,7	62,26	76,27	121,16
- 2015	44	16	330	89,8	62,18	70,89	108,70
- Alle	131	5	330	99,9	62,33	89,19	110,74

Graf 1. En grafisk framstilling av den prehospitaltidsbruken for hvert år, med konfidensintervaller.



### 3.3 Intrahospital tidsbruk

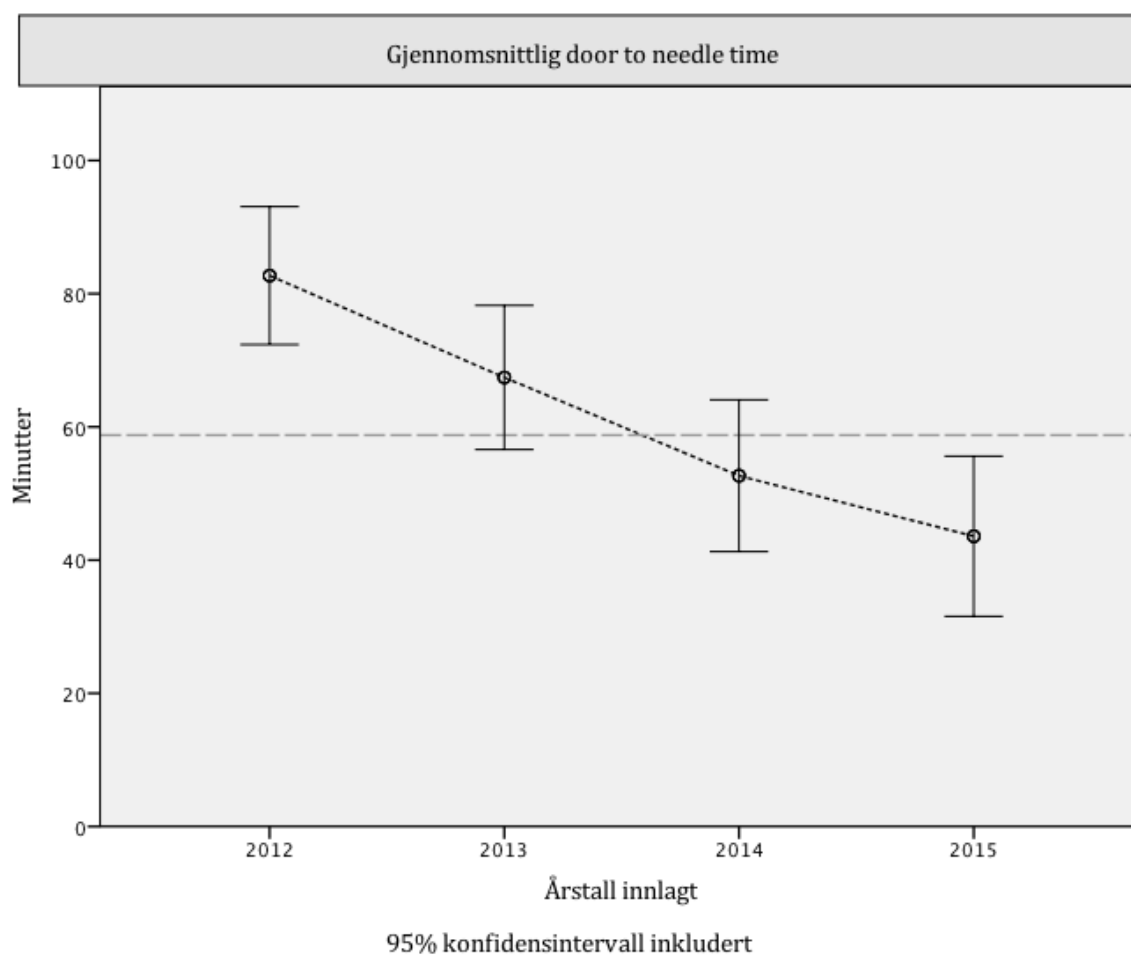
#### 3.3.1 Door-to-needle time

Her presenteres den intrahospitale tidsbruken, representert av door-to-needle time. Door-to-needle time er en viktig og forholdsvis enkel variabel å måle for å få et estimat på den intrahospitale tidsbruken. Tidsbruken er regnet ut ved hjelp av data fra NHR, i tillegg til at dataene for hver enkelt pasient har blitt kontrollert i DIPS for å få mest mulig riktige og oppdaterte målinger. Alle pasienter som fikk trombolysbehandling er tatt med i disse utregningene. Tabell 5 og graf 2 på neste side viser utviklingen av tidsbruken intrahospitalt på alle trombolyserte pasienter i studiepopulasjonen, og vi ser en positiv reduksjon i door-to-needle time fra år til år. Reduksjonen er statistisk signifikant mellom 2012 og 2014/2015, samt 2013 og 2015.

Tabell 5. Door-to-needle time (minutter) for hele studiepopulasjonen (n = 152).

Årstall innlagt	Antall (n)	Min.	Maks.	Gjennomsnitt	Standardavvik	95% Konfidensintervall	
						Nedre	Øvre
- 2012	28	54	149	82,7	26,7	72,35	93,07
- 2013	38	10	180	67,4	32,9	56,60	78,24
- 2014	36	8	140	52,7	33,7	41,25	64,08
- 2015	50	7	215	43,6	42,3	31,55	55,61
- Alle	152	7	215	58,9	38,1	52,8	65,0

Graf 2. En grafisk framstilling av den intrahospitale tidsbruken for hvert år, med konfidensintervaller.



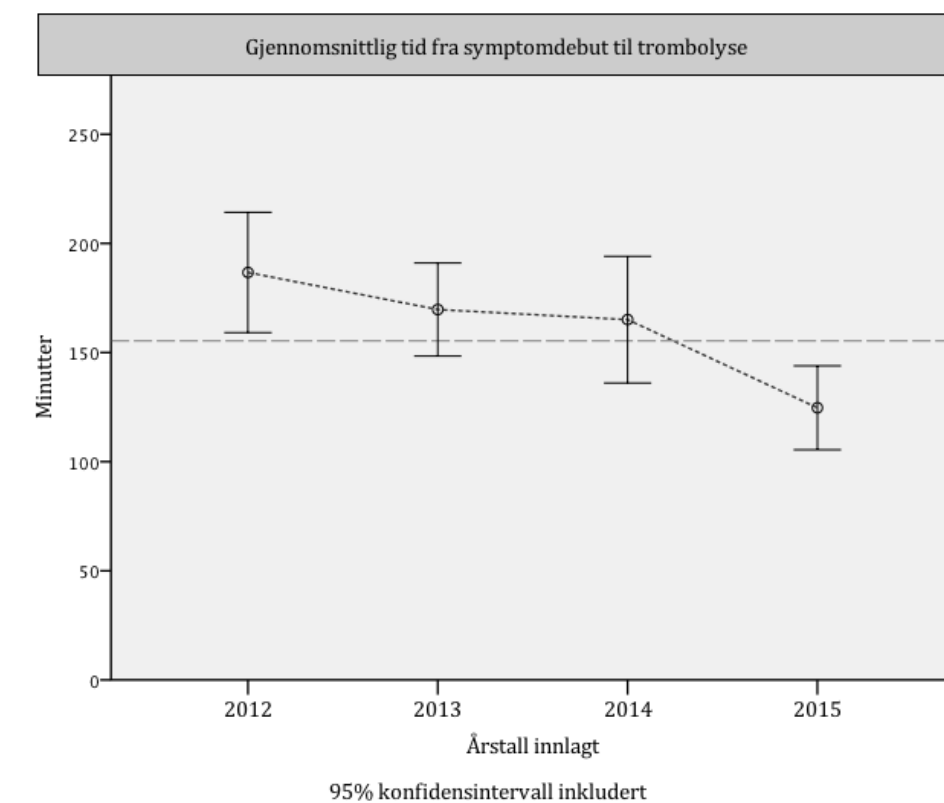
### 3.3.2 Symptomdebut-til-needle time

Symptomdebut-til-needle time sier noe om hele behandlingsskjeden. For å få med hele behandlingsskjeden er pasienter med intrahospital symptomdebut ikke tatt med i utregningene under, og bare de som fikk trombolysebehandlingen på UNN Tromsø er inkludert her. Som vi ser er det en statistisk signifikant kortere tidsbruk i behandlingsskjeden i 2015 sammenlignet med 2012 og 2013.

Tabell 6. Symptomdebut-til-needle time (minutter) hos pasienter med prehospital symptomdebut og trombolysebehandlet på UNN Tromsø (n = 111).

Årstall innlagt	Antall (n)	Min.	Maks.	Gjennomsnitt	Standardavvik	95% Konfidensintervall	
						Nedre	Øvre
- 2012	19	78	270	186,7	57,1	159,2	214,2
- 2013	27	90	280	169,7	53,9	148,4	191,0
- 2014	25	45	297	165,1	70,3	136,1	194,1
- 2015	40	60	356	124,7	60,0	105,5	143,9
- Alle	111	45	356	155,4	64,5	143,2	167,4

Graf 3. En grafisk framstilling av tidsbruken for hvert år, med konfidensintervaller.



### 3.4 Effekt av trombololysebehandling på NIHSS

Alle pasienter med hjerneslag skal vurderes med en klinisk og nevrologisk undersøkelse ved innkomst. I NHR brukes NIHSS som standard scoringsverktøy. Dette skal som et minimum bli utført ved hver innkomst, samt før og etter trombololysebehandling. Dette er også anbefalt av helsedirektoratet, i deres nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering ved hjerneslag (1). Dette mangler det dog ofte dokumentasjon på er gjort i DIPS, men av de som fikk trombololysebehandling var det kun 1 av 152 som ikke hadde en registrert NIHSS-score ved innkomst, verken i NHR eller DIPS. Denne pasienten hadde blitt overflyttet til UNN Tromsø fra et annet sykehus, så det er mulig det også er registrert på denne pasienten på lokalsykehuset, selv om det rutinemessig også burde ha blitt utført i Tromsø. Hos pasientene som ikke ble trombolysert ser vi at i over 53% av tilfellene er det ikke dokumentert NIHSS ved innkomst (tabell 16). Pasientgruppen som fikk trombololysebehandling hadde en statistisk signifikant høyere NIHSS score enn de som ikke mottok denne behandlingen (tabell 17).

Der det foreligger NIHSS-score før og etter trombololyse er det blitt utført parett t-test for å se på effekten av behandlingen for hvert år (tabell 7-14, graf 4). Hele trombololysepopulasjonen er tatt med i disse analysene. Videre er det utført en parett t-test av NIHSS-score før og etter trombololyse (tabell 15) for hele pasientgruppen. Til slutt er NIHSS-score ved innkomst sammenlignet mellom de som fikk trombololysebehandling og de som ikke fikk det (tabell 16-17).

#### 3.4.1 Pasienter innlagt i 2012

Tabell 7. NIHSS score før og etter trombololyse for pasienter innlagt 2012.

	Antall (n)	Minimum	Maksimum	Gjennomsnitt	Standardavvik
NIHSS pre trombololyse	28	1	24	9,75	6,4
NIHSS post trombololyse	21	0	25	7,1	7,3
NIHSS mangler post	7				

Tabell 8. Paret t-test av pre- og post-trombolyse NIHSS-score, der begge dataene forelå.  
Positiv score indikerer lavere post NIHSS score, altså positiv effekt av behandlingen.

	Antall (n)	Gjennomsnitt	Standardavvik	95% konfidensintervall		p-verdi
				Nedre	Øvre	
NIHSS differanse	21	3,38	5,56	0,85	5,91	0,011*

\*Signifikant forskjell.

### 3.4.2 Pasienter innlagt i 2013

Tabell 9. NIHSS score før og etter trombolyse for pasienter innlagt 2013.

	Antall (n)	Minimum	Maksimum	Gjennomsnitt	Standardavvik
NIHSS pre trombolyse	38	3	21	10,8	5,97
NIHSS post trombolyse	33	0	22	8,8	6,99
NIHSS mangler post	5				

Tabell 10. Paret t-test av pre- og post-trombolyse NIHSS- score, der begge dataene forelå.  
Positiv score indikerer lavere post NIHSS score, altså positiv effekt av behandlingen.

	Antall (n)	Gjennomsnitt	Standardavvik	95% konfidensintervall		p-verdi
				Nedre	Øvre	
NIHSS differanse	33	2,12	5,87	0,13	4,29	0,038*

\*Signifikant forskjell.

### 3.4.3 Pasienter innlagt i 2014

Tabell 11. NIHSS score før og etter trombolyse for pasienter innlagt 2014.

	Antall (n)	Minimum	Maksimum	Gjennomsnitt	Standardavvik
NIHSS pre trombolyse	35	1	34	10,9	8,5
NIHSS post trombolyse	30	0	21	6,2	6,7
NIHSS mangler post	4				



Tabell 12. Paret t-test av pre- og post-trombolyse NIHSS-score, der begge dataene forelå.  
Positiv score indikerer lavere post NIHSS score, altså positiv effekt av behandlingen.

	Antall (n)	Gjennomsnitt	Standardavvik	95% konfidensintervall		p-verdi
				Nedre	Øvre	
NIHSS differanse	30	4,5	4,22	2,92	6,08	<0,001*

\*Signifikant forskjell.

### 3.4.4 Pasienter innlagt i 2015

Tabell 13. NIHSS score før og etter trombolyse for pasienter innlagt 2015.

	Antall (n)	Minimum	Maksimum	Gjennomsnitt	Standardavvik
NIHSS pre trombolyse	50	1	24	9,92	6,2
NIHSS post trombolyse	33	0	19	5,84	6,7
NIHSS mangler post	17				

Tabell 14. Paret t-test av pre- og post-trombolyse NIHSS-score, der begge dataene forelå.  
Positiv score indikerer lavere post NIHSS score, altså positiv effekt av behandlingen.

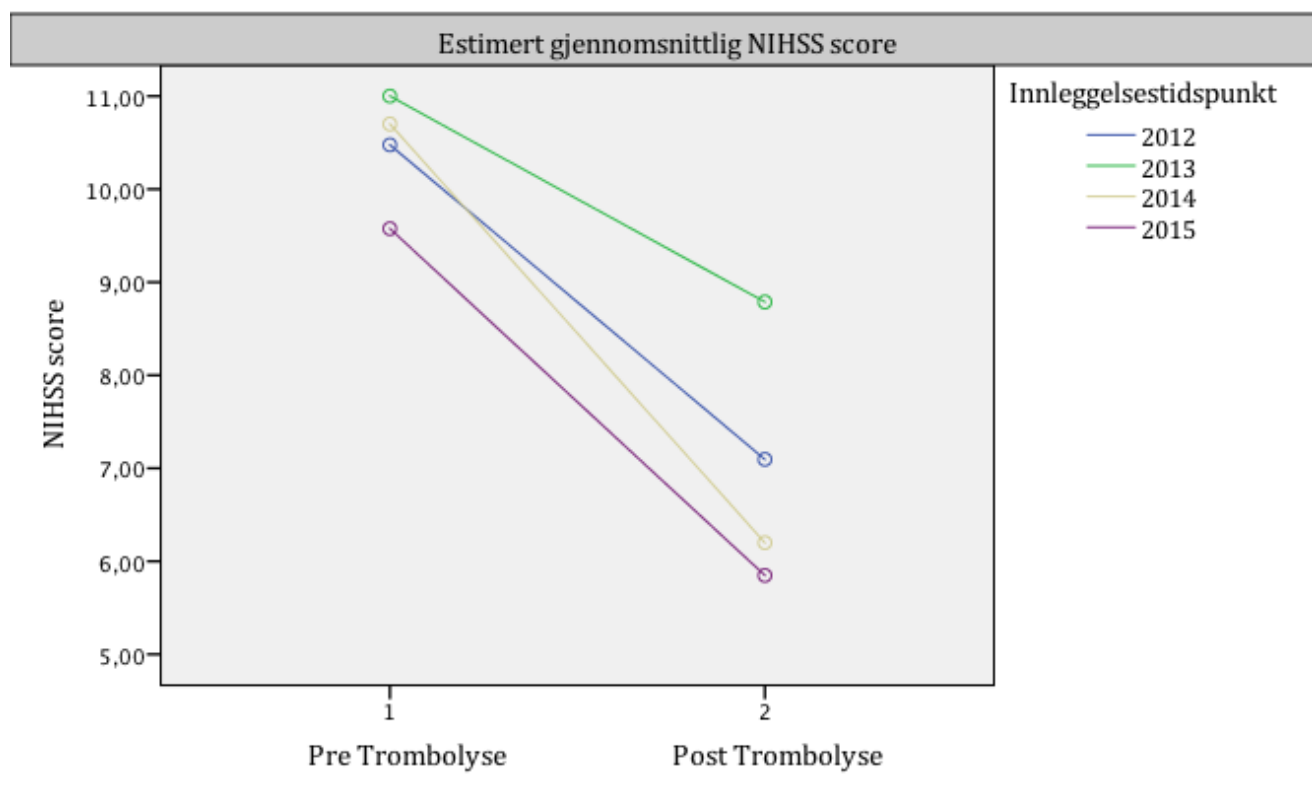
	Antall (n)	Gjennomsnitt	Standardavvik	95% konfidensintervall		p-verdi
				Nedre	Øvre	
NIHSS differanse	33	3,73	2,72	2,76	4,7	<0,001*

\*Signifikant forskjell.

### 3.4.5 Samlet effekt av trombolyse på NIHSS-score

Graf 4 viser effekten av trombolyse på NIHSS-score for hvert år. ANOVA analyser har ikke vist statistisk signifikant forskjell i NIHSS-score og NIHSS-reduksjon mellom de forskjellige årene. Men det er en statistisk signifikant reduksjon i NIHSS-score pre-/post-trombolyse hvert år, samt samlet for alle årene.

Graf 4. En grafisk framstilling av NIHSS-score før/etter trombolysebehandlingen for hvert år.



Tabell 15. Paret t-test av pre- og post-trombolyse NIHSS-score, der begge dataene forelå. Positiv score indikerer lavere post NIHSS score, altså positiv effekt av behandlingen.

	Antall (n)	Gjennomsnitt	Standardavvik	95% konfidensintervall		p-verdi
				Nedre	Øvre	
NIHSS- reduksjon	117	3,43	4,70	2,57	4,30	<0,001*

\*Signifikant forskjell.

### 3.4.6 NIHSS-differanse mellom trombolyse / ikke-trombolyse

Tabell 16. NIHSS-score ved innkomst hos alle hjerneslagpasienter i studiepopulasjonen.

	Antall (n)	Mangler score (n)	Gjennomsnitt	Standardavvik
NIHSS ikke-trombolyserte	466	539	5,54	6,1
NIHSS trombolysebehandlet	151	1	10,34	6,8

Tabell 17. Uavhengig t-test av NIHSS-score mellom ikke-trombolyserte og trombolyserte pasienter i hele studiepopulasjonen.

	Antall (n)	t-verdi	Gjennomsnittlig forskjell	95% konfidensintervall av forskjellen		p-verdi
				Nedre	Øvre	
NIHSS-differanse	617	-7,744	-4,79	-6,01	-3,57	<0,001*

\*Signifikant forskjell.

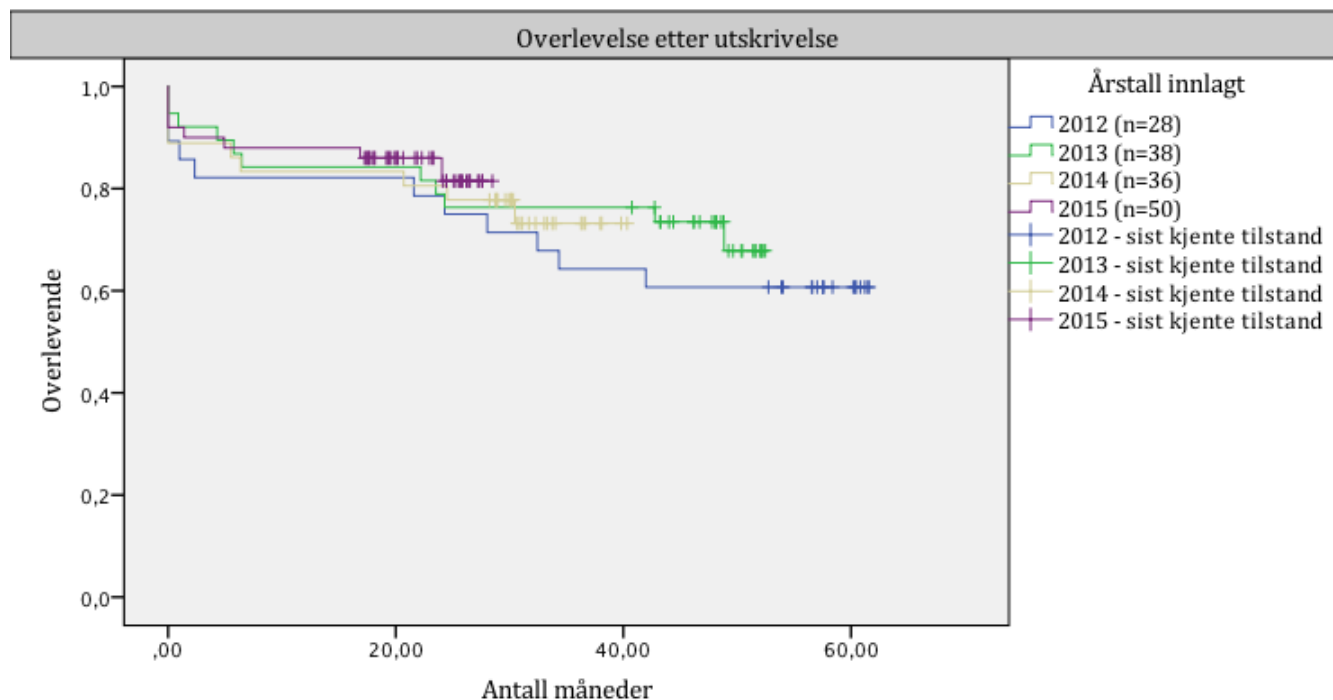
Av tabell 16 ser vi at gjennomsnittlig NIHSS score var ca. 5,5 hos ikke-trombolyserte pasienter, mens den var ca. 10,3 hos de som fikk trombolysebehandling. For å se om det var en statistisk signifikant forskjell i NIHSS score mellom gruppene ble det utført en uavhengig t-test (tabell 17). I analysen ble det avlest data for ikke lik varians mellom gruppene, grunnet signifikant Levenes test, og resultatet av denne uavhengige t-testen bekreftet at det er en statistisk signifikant forskjell på 4,79 poeng i NIHSS-score (95% CI 6,01 – 3,57, p-verdi < 0,001) mellom de to gruppene.

## 3.5 Utkomme

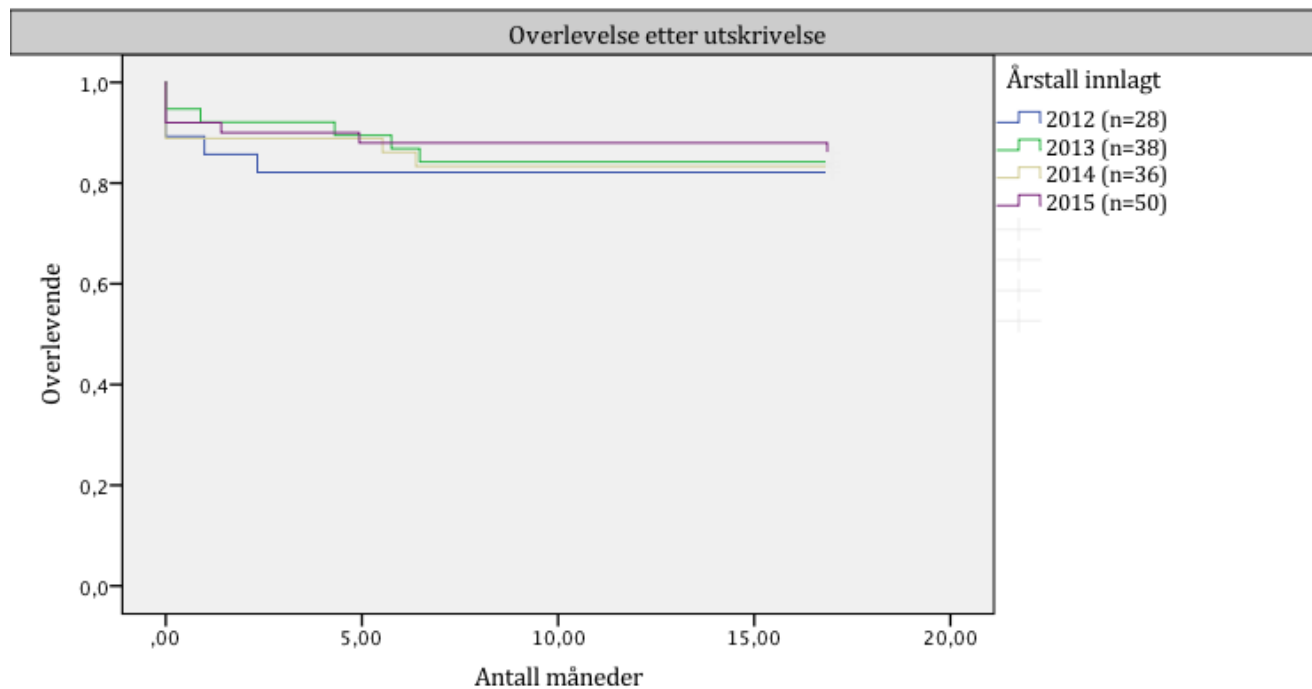
### 3.5.1 Overlevelse

For å se på overlevelse har det blitt produsert Kaplan-Meier kurve for trombolyse-gruppen. Siste pasientgjennomgang i DIPS ble utført 31.05.17 for å få den mest oppdaterte dataen på overlevelse etter utskrivelse. Det vil se at den lengste oppfølgingstiden er 61,6 måneder for den første utskrevde pasienten i studiepopulasjonen, mens den siste utskrevde pasienten vil ha en kjent oppfølgingstid på 17,3 måneder. I graf 5 er samlede data for hele perioden vist i en Kaplan-Meier kurve. Det er merket av for sist kjente tilstand til hver pasient på de respektive kurvene. For å se nærmere på den lengste kjente felles oppfølgingstiden, ble graf 6 produsert, som da slutter etter 17 måneder oppfølgingstid. I tabell 18 er resultatene inntil 17 måneder post utskrivelse presentert for trombolysegruppen.

Graf 5: Kaplan-Meier kurve for trombolyserte pasienter i studiepopulasjonen (n=152).



Graf 6: Kaplan-Meier kurve for trombolyserte pasienter i studiepopulasjonen (n=152) i lengste sammenlignbare periode etter utskrivelse (17 måneder).



Tabell 18: Måneder overlevelse fram til 17 måneder etter utskrivelse for hvert år.

Årstall	Gjennomsnitt (måneder)	95% Konfidensintervall	
		Nedre	Øvre
- 2012	14,1	11,76	16,41
- 2013	14,8	13,1	16,44
- 2014	14,5	12,63	16,36
- 2015	15,1	13,64	16,53
- Alle	14,7	13,80	15,57

Det ble utført log Rank og Breslow analyser for å se etter statistiske forskjeller i overlevelse mellom de forskjellige årene, men det var ingen signifikante funn. Dette bekreftes av at konfidensintervallene overlapper, altså ingen statistisk signifikant forskjell på 17 måneders overlevelse etter utskrivelse mellom de forskjellige årene.

### 3.5.2 Funksjonsnivå (mRS) og bosted etter utskrivelse

Som et mål på utkomme er funksjonsnivå vurdert etter Modified Ranking Scale og bosted blitt benyttet. Dette er variabler som blir registrert i NHR og som følges opp 3 måneder etter utskrivelse. Analysene på utkomme inkluderer trombolysespasientene innlagt UNN Tromsø som første sykehus (n=132). Det er registrert oppfølgingsscore på 89 av pasientene. I tabell 19 på neste side er disse variablene presentert. Oppfølgingstidspunkt er ca. 3 måneder etter utskrivelse.

Tabell 19: Bosted og mRS før og etter hjerneslaget for alle trombolyserte pasienter først innlagt UNN Tromsø (n= 132). Mangler oppfølgingsdata fra 43 (35%) pasienter.

	Antall (n) og prosentdel for gruppen	
	Før (n=132)	Oppfølging (n=89)
<b>Bosted</b>		
- Egen bolig u/ hjelp	113 (85,6%)	50 (56,2%)
- Egen bolig m/hjelp	13 (9,8%)	11 (12,4%)
- Sykehjem / institusjon	6 (4,5%)	18 (20,2%)
- Død	0 (0%)	10 (11,2%)
Totalt	132 (100%)	89 (100%)
<b>mRS</b>		
- 0	83 (62,9%)	20 (15,2%)
- 1	29 (22,0%)	21 (15,9%)
- 2	11 (8,3%)	13 (14,6%)
- 3	8 (6,1%)	16 (18,0%)
- 4	1 (0,8%)	9 (10,1%)
- 5	0 (0%)	0 (0%)
- 6 (død)	0 (0%)	10 (11,2%)
Totalt	132 (100%)	89 (100%)

For å se på sammenhengen mellom tidsbruk (både prehospitalt og intrahospitalt) og utkomme (overlevelse, funksjonsnivå og bosted) har disse variansen i disse variablene blitt slått sammen i grupper (tabell 20). Grunnlaget for dette er å få færre men større grupper som kan gi mindre spredning i analysene, samtidig som det opprettholder integriteten til pasientdataene og variansen i variablene.

Tabell 20. Gruppeinndeling av variabler for videre analyser.

	Gruppe	Antall (n) og prosent
<b>Symptomdebut til trombolyse</b>		
- 0-75 minutter	1	14 (15,7%)
- 76-150 minutter	2	41 (46,1%)
- 151-225 minutter	3	25 (28,1%)
- >225 minutter	4	9 (10,1%)
<b>Door to needle time</b>		
- 0-30 minutter	1	28 (31,5%)
- 31-60 minutter	2	32 (36,0%)
- 61-90 minutter	3	20 (22,5%)
- >90 minutter	4	9 (10,1%)
<b>Bosted (ved oppfølging)</b>		
- Egen bolig u/ hjelp	1	50 (56,2%)
- Egen bolig m/hjelp	2	11 (12,4%)
- Sykehjem / institusjon	3	18 (20,2%)
- Død	4	10 (11,2%)
<b>mRS (ved oppfølging)</b>		
- 0	1	20 (22,5%)
- 1-2	2	34 (38,2%)
- 3-5	3	25 (28,1 %)
- 6	4	10 (11,2%)

Av disse grupperte variablene ble det utført Pearsons korrelasjonsanalyse for å se etter mulige korrelasjoner (tabell 21). Da ser man, ikke overraskende, en statistisk signifikant korrelasjon mellom door-to-needle time og symptomdebut-til-needle time. Man fant også statistisk signifikant korrelasjon mellom mRS og bolig. Det vil si, jo høyere mRS (lavere funksjonsnivå) jo mer sannsynlig var det at man ikke bodde i egen bolig uten hjelp. Det var ingen signifikant korrelasjon med tidsgruppene og funksjonsnivå/bosted.

Tabell 21. Pearson korrelasjonstabell for de grupperte variablene.

Pearson korrelasjonstabell				
	D2N-time	S2N-time	mRS, 3 mnd post	Bolig, 3 mnd post
D2N-time	1	0,254	-0,097	-0,028
- p-verdi		0,016*	0,365	0,793
S2N-time		1	-0,128	-0,037
- p-verdi			0,232	0,731
mRS 3 mnd.			1	0,806
- p-verdi				<0,001*

\*Signifikant korrelasjon

For å se på påvirkningen av hjerneslaget på funksjonsnivå og bosted ble det utført paret t-test med de nevnte grupperte variablene før og etter hjerneslaget (Tabell 22). Her ser vi, ikke overraskende, en statistisk signifikant reduksjon i funksjonsnivå og bosted.

Tabell 22. Paret t-test av mRS/bosted før og etter hjerneslaget, analyser utført på de grupperte variablene.

	Antall (n)	Gjennomsnitt	Standardavvik	95% konfidensintervall		p-verdi
				Nedre	Øvre	
mRS pre – post	89	-0,764	1,0	-0,975	-0,553	<0,001*
Bolig pre - post	89	-0,629	0,981	-0,836	-0,422	<0,001*

\*Negativ verdi indikerer økning i mRS og bolig, altså dårligere utkomme.

For å se nærmere på sammensetningen i gruppene som ble dannet i tabell 20 er det kjørt en deskriptiv analyse med konfidensintervaller på både symptomdebut-til-needle og door-to-needle time gruppene. Sammensetningen og fordeling av mRS og bosted i gruppene (3 måneder etter utskrivelse) vises i tabell 23 og 24 på de neste sidene.

Her ser vi overlappende konfidensintervaller av mRS og Bosted i alle gruppene, og ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Gjennomsnittet av mRS og bosted ser vi dog er høyest i gruppe 1 og 2 i både sympt-2-needle og door-2-needle, noe som vil si at de som



hadde kortest tid til behandling gjennomsnittlig hadde noe høyere mRS-score og økt sjanse for å ikke bo selvstendig i eget hus 3 måneder etter utskrivelse. Disse funnene er, som nevnt, ikke signifikante, og grunnet små grupper med mye overlappende konfidensintervaller kan man ikke trekke konklusjoner eller kausaliteter fra dette. På grunn av gruppestørrelsen kan man få en skjevfordeling av resultatene dersom et par av pasientene i disse gruppene hadde veldig dårlig utkomme, uten at det faktisk er en reel korrelasjon eller sammenheng. Dette blir diskutert nærmere i diskusjonsdelen av oppgaven.

Tabell 23. Sammensetting og fordeling av mRS og bosted i de respektive gruppene ( $n = 89$ ).

Symptomdebut til needle	Min.	Maks.	Gjennomsnitt	Standardavvik	95% Konfidensintervall	
					Nedre	Øvre
<b>Gruppe 1</b>						
- mRS	1	4	2,43	0,756	1,99	2,87
- Bosted	1	4	1,93	1,072	1,31	2,55
<b>Gruppe 2</b>						
- mRS	1	4	2,37	0,994	2,05	2,68
- Bosted	1	4	1,88	1,166	1,51	2,25
<b>Gruppe 3</b>						
- mRS	1	4	2,12	0,971	1,72	2,52
- Bosted	1	4	1,84	1,106	1,38	2,30
<b>Gruppe 4</b>						
- mRS	1	3	2,11	0,928	1,40	2,82
- Bosted	1	3	1,78	0,972	1,03	2,52

Tabell 24. Sammensetting og fordeling av mRS og bosted i de respektive gruppene (n = 89).

Door-to-needle time	Min.	Maks.	Gjennomsnitt	Standardavvik	95% Konfidensintervall	
					Nedre	Øvre
<b>Gruppe 1</b>						
- mRS	1	4	2,32	0,863	1,99	2,66
- Bosted	1	4	1,86	1,044	1,45	2,26
<b>Gruppe 2</b>						
- mRS	1	4	2,38	0,976	2,02	2,73
- Bosted	1	4	1,97	1,257	1,52	2,42
<b>Gruppe 3</b>						
- mRS	1	4	2,20	0,951	1,75	2,65
- Bosted	1	4	1,7	0,979	1,24	2,16
<b>Gruppe 4</b>						
- mRS	1	4	2,00	1,118	1,14	2,86
- Bosted	1	4	1,89	1,054	1,08	2,70

## 4 Diskusjon

---

### 4.1 Viktigste funn

I resultatdelen fant vi en klar reduksjon i den intrahospitale tidsbruken (door-to-needle time), med en statistisk signifikant reduksjon fra 82,7 minutter (95% CI 72,35 – 93,07) i 2012 til 43,6 minutter (95% CI 31,55 – 55,6) i 2015. Videre fant vi en statistisk signifikant reduksjon i symptomdebut til needle også, med 186,7 minutter (95% 159,2 – 214,2) i 2012 til 124,7 minutter (95% 105,5 – 143,9) i 2015.

Vi fant ingen forskjell i overlevelse mellom de forskjellige årene, og heller ingen signifikante sammenhenger mellom tidsbruk og utkomme/funksjonsscore (mRS og bosted) 3 måneder etter utskrivelse.

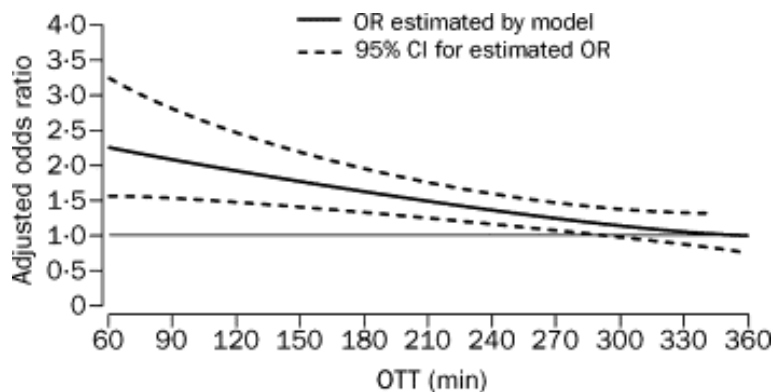
### 4.2 Tidsbruk og utkomme

Fra de analysene som er blitt gjort i denne oppgaven kan man ikke si noe med sikkerhet om effekten av den signifikant kortere tidsbruken i behandlingsskjeden og utkomme for denne studiepopulasjonen. Sannsynligvis er det tilfeldige tilfeldigheter i de forholdsvis små pasientgruppene som gjør det vanskelig å få et sikkert svar på effektspørsmålene. Likevel fant vi en positiv effekt av trombolysebehandlingen på NIHSS-score pre/post trombolyse. Vi kan av dette dog ikke trekke konklusjonen at trombolysebehandling reduserer NIHSS-score mer enn ikke-trombolysebehandlingen, da NIHSS score ikke ble registrert i NHR-skjemaene annet enn ved innkomst og før/etter trombolyse. Vi har altså ingen sammenlignbar NIHSS-score for pasientgruppen som ikke mottok trombolysebehandling.

The Lancet (11) gjennomførte i 2004 en stor gjennomgang av 6 RCT-studier med trombolysebehandling vs placebo. Totalt 2775 ble randomisert til de to gruppene og deretter ble det gjort analyser for å se hvilken effekt trombolysebehandlingen hadde, og om tid til behandlingen hadde noe å si for utkomme. Her fant de en gjennomsnittlig symptomdebut-til-needle tid på 243 minutter og gjennomsnittlig NIHSS innkomsttscore på 11. Utcome ble så analysert mot tidsbruken, og de fant en økende odds ratio for positivt utcome med kortere tidsbruk. Se graf under. Her ser vi også visse pasienter kan ha effekt av trombolysen helt opp

til 6 timer etter ictus, men at konfidensintervallene krysser grensen for positiv effekt etter rundt 4,5 timer, som er grenseverdien for igangsettelse av trombolysebehandling.

Graf 7. Odds ratio for positivt utkomme og kortere symptomdebut-til-needle tid (11).



Cochrane publiserte i 2014 en meta-analyse (14) som inkluderte 27 studier, med 10 239 randomiserte deltakere. Her fant de en statistisk signifikant reduksjon i døde og pleietrengende (mRS = 6 og 3-5) i gruppene som ble trombolysert innen 3 timer etter symptomdebut (95% CI 0,56 – 0,79) sammenlignet med kontrollgruppen som ikke ble trombolysert. Videre sammenlignet de deltakere som ble trombolysert innen 3 timer med de som fikk trombolyse mellom 3 – 6 timer. Her var det ingen statistisk signifikant forskjell på utkomme, uten å nødvendigvis antyde at tid ikke hadde noe å si for utkomme da det var mange andre faktorer som kunne spille inn i analysene. Forfatterne poengterte heller at trombolyse kan ha effekt ved administrering opp til 6 timer etter symptomdebut i en preselektert gruppe. Flere av studiene så på deltakere over 80 år og fant signifikant reduksjon av pleietrengende ved oppfølgingstidspunkt blant de som fikk trombolysebehandling. I de trombolyserte gruppene så man økt risiko for intracerebral blødning, med en odds ratio på ca. 3-4. Et spesifikt tidsvindu for trombolysebehandling ble det ikke konkludert med i denne metaanalysen på bakgrunn av funnene som ble gjort.

I en annen meta-analyse fra Cochrane (20) ble 20 studier inkludert, med totalt 2527 deltakere. I 13 av studiene ble forskjellige doser av trombolyse sammenlignet, mens 5 av studiene sammenlignet forskjellige legemidler (alle trombolytiske). Studien fant 3-dobling i insidens av fatal intrakraniell blødning i de studiene hvor samme legemiddel ble dosert i høyere doser,

men ingen forskjell i antall døde eller pleietrengende. På grunn av mangler i de inkluderte studiene kunne ikke forfatterne komme med en klar anbefaling for endring av dosering av trombolyse, og anbefalte at man fortsatte med dosering innenfor retningslinjene.

Hansen et al. (19) har nylig publisert en kvasi-randomisert studie der de så på forskjellen i å bruke CT maskin vs MRI maskin ved akutte hjerneslaginnleggelser på sykehuset. Det vanlige i dag er å bruke CT maskin da det er raskere og det er færre kontraindikasjoner enn for MRI maskin (pacemakere blant annet), mens CT gir høyere stråledose og ikke like god diagnostiske bilder for hjerneinfarkt som MRI. Studien inkluderte totalt 225 pasienter som ble randomisert til CT og 219 som ble randomisert til MRI. 140 av pasientene ble trombolysbehandlet. De fant da at median behandlings-delay var 8 minutter i MRI gruppen sammenlignet med CT gruppen, og selv om det ikke var signifikante forskjeller på utkomme etter 3 måneder i studien, fant de at det var 1% redusert sjanse for MRI gruppen i å ha mRS<3 ved oppfølgingstidspunktet.

I en annen meta-analyse fra 2016 (21) som besto av pasientdata fra 5 randomiserte studier med totalt 1287 deltakere, sammenlignet man effekten av trombektomi og medisinsk terapi (trombolyse) med medisinsk terapi (trombolyse) alene som behandling av akutt hjerneslag. Man fant da mindre funksjonstap etter 3 måneder med mRS score på 2,9 (95% CI, 2,7-3,1), kontra 3,6 (95% CI, 3,5-3,8) i gruppen som ikke ble trombektomert. Denne effekten minsket jo lengre tid det tok fra ictus til behandling i den endovaskulære gruppen. Tidspunktet for da 95% CI for estimert effekt krysset 1,0 (altså ikke lenger noen statistisk signifikant effekt mellom de forskjellige gruppene) var på 7 timer og 18 minutter fra symptomdebut til endovaskulær behandling (arteriell punksjonstid). I 4 av de 5 inkluderte studiene ble pasienter med store permanent infarkt-soner i hjernen ekskludert fra studien, noe som kan ha gitt en feilskyvning til økt effekt av endovaskulære gruppen (da pasientene med sannsynlig lavest utbytte ble ekskludert fra behandlingen).

Lossius & Lund (22) argumenterer i en artikkel i tidsskriftet for at luftambulansene bør utstyres med CT-skanner for å raskest mulig kunne diagnostisere hjerneslag, og utelukke hjerneblødning, slik at trombolysbehandling kan gis utenfor sykehusveggene. Dette har vært prøvd ut i flere andre land, og også i Norge, og kan være framtiden i behandlingsskjeden av hjerneslag.

### 4.3 Sterke og svake sider ved oppgaven.

Oppgaven har sin studiepopulasjon basert på data fra Norsk hjerneslagregister. Registeret har vært nasjonalt implementert ved alle sykehus som behandler hjerneslagpasienter siden 2012/2013 og man kan vurdere det som en stor styrke at oppgaven har benyttet så reliable data. Likevel har jeg i mitt arbeid oppdaget flere manglende variabler, logiske feil i dataene og lignende som har blitt korrigert manuelt der det har vært mulig. Det bør også vurderes som en styrke at de viktigste variablene benyttet fra NHR har blitt kontrollert manuelt i DIPS før analyser har blitt utført.

Trombolysegruppen besto totalt sett av 152 pasienter fordelt på de 4 inkluderte årene i studien. Ved en del av analysene hvor subgrupper ble benyttet ble tallene derfor enda mindre. Siden det også manglet en del oppfølgingsdata for denne gruppen ble det vanskelig å få statistisk signifikante forskjeller mellom de forskjellige effektmålene. Dette tror jeg ble godt illustrerte i de siste analysene i resultatdelen, da tidsbruk for behandlingsskjeden ble sammenlignet med utkomme hos pasientgruppen. Man fant da ingen statistisk signifikant sammenheng, og trenden var heller i motsatt retning (dårligere score hos pasientgruppen med lav tidsbruk i behandlingsskjeden). I små pasientgrupper kan tilfeldigheter i pasientsammensetningene og pasientforløpene gi store påvirkninger på resultatene, eller hindre at man kan se sammenhenger som kanskje faktisk er der.

### 4.4 Mulige implikasjoner av funnene

Utviklingen i tidsbruken prehospitalt og intrahospitalt ved behandlingsforløp for hjerneslagpasienter (spesielt for trombolysegruppen) går helt klart i positiv retning ned. Dette viser at økt fokus på å få ned uhensiktsmessig tidsfeller har hatt god effekt, og ut ifra resultatene i denne oppgaven kan se ut som utviklingen vil fortsette videre. Hvor mye dette påvirker utkomme hos pasientgruppen kan man ikke trekke noen konklusjoner etter funnene her, men større internasjonale metaanalyser viser helt klart sammenheng mellom tidsbruk og utkomme. Det er derfor ingen grunn til å ikke fortsette jakten på å få ned tidsbruken, da tross alt tid er hjerne.

## 5 Konklusjon

---

I denne oppgaven ønsket jeg å se på hvordan tidsbruken prehospitalt og intrahospitalt har utviklet seg i behandlingkjeden av hjerneslagpasienter, og hvilken effekt det har hatt på utkomme. Oppgaven fant en helt klart statistisk signifikant reduksjon i door-to-needle time i trombolysegruppen, og en statistisk signifikant nedgang i symptomdebut til needle tid mellom 2012 og 2015.

Trombolysebehandling gir en statistisk signifikant reduksjon i NIHSS-score før/etter behandlingen, men kan ha potensielt alvorlige bivirkninger.

Denne oppgaven fant ingen statistisk signifikant sammenheng mellom reduksjonen i tidsbruken og utkomme i trombolysegruppen. Studiepopulasjonen var sannsynligvis ikke stor nok for å få statistisk signifikante resultater fra de forskjellige subgruppeanalysene.

## 6 Referanser

---

1. Saver, J.L. *Time is brain*. Stroke 2006;37:263-266.
2. Ellekjær, H. & Selmer, R. *Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre*. Tidsskr Nor Legefor. 2007;127:740-3.
3. Folkehelseinstituttet. *Sykdomsbyrde i Norge 2015*. [Internett]. Oslo: FHI; 2017. [hentet 2017.04.30]. Tilgjengelig fra: [https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/sykdomsbyrde\\_i\\_norge\\_2015.pdf/](https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/sykdomsbyrde_i_norge_2015.pdf/)
4. Fjærtøft, H. & Indredavik, B. *Kostnadsvurderinger ved hjerneslag*. Tidsskr Nor Legefor. 2007;127:744-7.
5. Norsk hjerneslagregister. *Årsrapport 2015* [Internett]. Trondheim: Norsk hjerneslagregister; 2015. [hentet 2016-11-30]. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/Medisinskekvalitetsregistre/Norsk-hjerneslagregister/Årsrapport%20Norsk%20hjerneslagregister%202015.pdf/>
6. Wester, P. Rådberg, J. Lundgren, B. & Peltonen, M. *Factors associated with delayed admission to hospital and in-hospital delays in acute stroke and TIA*. Stroke. 1999;30:40-48.
7. Indredavik, B. *En effektiv slagenhet – hva er det?*. Tidsskr Nor Legefor. 2007;127:1214-8.
8. Langhorne, P. *Organised inpatient (stroke unit) care for stroke*. The Cochrane Collaboration [Elektronisk artikkel]. 2013 sept [hentet 2017-04-31]. Tilgjengelig fra: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000197.pub3/full/>
9. Helsedirektoratet. *Behandling og rehabilitering ved hjerneslag* [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2010. [hentet 2016-30-11]. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/55/IS-1688-Nasjonal-retningslinje-for-behandling-og-rehabilitering-ved-hjerneslag-fullversjon.pdf/>
10. Universitetssykehuset Nord-Norge. [Internett]. Tromsø; [hentet 2016-10-30]. Tilgjengelig fra: <https://unn.no/avdelinger/nevro-ortopedi-og->



[rehabiliteringsklinikken/nevrologi-hud-og-revmatologisk-avdeling/nevro-hud-og-revmatologisk-sengepost-tromso/](http://rehabiliteringsklinikken/nevrologi-hud-og-revmatologisk-avdeling/nevro-hud-og-revmatologisk-sengepost-tromso/)

11. Norsk legemiddelhåndbok. *L4.5.6 Trombolytiske midler* [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok [hentet 2016-30-11]. Tilgjengelig fra: [http://legemiddelhandboka.no/Generelle/50616?expand=1\)/](http://legemiddelhandboka.no/Generelle/50616?expand=1)/)
12. The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators. *Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials*. *The lancet*, 2004;363(9411):768-774.
13. Kwiatkowski, T.G. Libman, R.B. Frankel, M. Tilley, B.C. Morgenstern, L.B. Lu, M. et al. *Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year*. *N Engl J Med* 1999;340:1781-1787
14. Wardlaw, J.M Murray, V. Berge, E. & del Zoppo G.J. *Thrombolysis for acute ischaemic stroke* The Cochrane Collaboration [Elektronisk artikkel] 2014 juli [hentet 2016.10-28]. Tilgjengelig fra: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000213.pub3/full/>
15. Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre [Internett]. [hentet 2017-31-4]. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/kvalitet/>
16. St. Olavs Hospital [Internett]. Trondheim: Norsk hjerneslagregister; 2017 [hentet 2016-31-11]. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/fag-og-forskning/medisinske-kvalitetsregistre/norsk-hjerneslagregister#om-registeret.-formål,-lovhjemmel,-innlogging-og-tilgang/>
17. Norsk hjerneslagregister. *Årsrapport 2012* [Internett]. Trondheim: Norsk hjerneslagregister; 2012. [hentet 2016-30-11]. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/Medisinskekvalitetsregistre/Norsk-hjerneslagregister/ÅRSRAPPORT-2012.pdf/>
18. Norsk hjerneslagregister. *Brukermanual 2015* [Internett]. Trondheim: Norsk hjerneslagregister; 2015. [hentet 2016-30-11]. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/Medisinskekvalitetsregistre/Norsk-hjerneslagregister/Brukermanual%20Elektronisk%20versjon%202015.pdf>
19. Hansen, C.K. Christensen, A. Rodgers, H. Havsteen, I. Kruuse, C. Nybing, J. et al. *CT and MRI-based door-needle-times for acute stroke patients a quasi-randomized clinical trial*. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2017;159:42-49

20. Wardlaw, J.M. Koumellis, P. & Liu, M. *Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke* The Cochrane Collaboration [Elektronisk artikkel] 2013 juli [hentet 2016.10-26]. Tilgjengelig fra:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000514.pub3/full/>
21. Saver, J.L. Goyal, M. Lugo, A.v.d. Menon B.K. Majoie, C.B.L.M. & Dippel, D.W. et al. Time to treatment *with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis* JAMA, 2016;316(12):1279-1289.
22. Lossius, H.M. & Lund, C.G. *Prehospital hjerneslagbehandling – tid er hjerne* Tidsskr Nor Legefor. 2012;132:1848-9.

## 7 Vedlegg

---

Referanse:		GRADE	
Wester, P. Rådberg, J. Lundgren, B. & Peltonen, M. <i>Factors associated with delayed admission to hospital and in-hospital delays in acute stroke and TIA</i> . Stroke. 1999;30:40-48.		Dokumentasjon	III
		Anbefaling	Middels/lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Kartlegge og finne årsaker til forsinket innleggelse / behandling hos hjerneslagpasienter.</p> <p><b>Konklusjon</b></p> <p>Økt befolkningskunnskap om symptomer, behov for rask undersøkelse og hjelp, bruk av ambulans og akutt innleggelse på sykehus er viktige elementer for å redusere den prehospitale (og intrahospitale) delayen.</p> <p><b>Land</b></p> <p>Sverige</p> <p><b>År data innsamling</b></p> <p>11. april – 31. mai 1996.</p>	<p><b>Studiedesign:</b> Prospektiv, multicenter studie.</p> <p><b>Inklusjons-eksklusjonskriterier:</b> -Akutte nevrologiske symptomer i løpet av de siste 7 dager ble inkludert, ekskludert ble SAB-blødning, annen årsak til symptomene.</p> <p><b>Datagrunnlaget:</b> 329 pasienter fra 15 svenske sykehus ble inkludert. 252 med hjerneinfarkt, 18 med hjerneblødning og 59 med TIA.</p> <p>Det ble utført et standardisert intervju av pasienten(e) og pårørende 3 dager etter innleggelse for å kartlegge ulike faktorer.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Multifaktorielle analyser med ANOVA</p>	<p><b>Hovedfunn:</b> Hjerneslag og TIA pasientene hadde en median tidsbruk fra symptomdebut til henholdsvis sykehusinnleggelse, slagenhet og CT på 4,8t og 4t, 8,8t og 7,5t, 22,0t og 17,5t. De undersøkte faktorene, bl.a. gradvis symptomdebut, milde symptomer, aleneboende og mangelfull ambulansetransport til sykehus sto for til sammen 45,3% av variansen i den prehospitale tidsbruken.</p> <p><b>Bifunn:</b> Median tidsbruk fra akuttinntak til innleggelse i slagenhet eller CT-scan var henholdsvis 2,6t og 2,7 for hjerneslag og TIA-gruppene.</p>	<p><b>Styrke:</b> Det ble benyttet en strukturert og standardisert intervjuguide. Klare variabler som ble inkludert,</p> <p><b>Svakhet:</b> Ikke alle innlagte pasienter fikk gjennomført intervjuet, blant annet som følge av tidlig død eller alvorlig slag (blødning). -Det ble ikke gjort noen form for intervensjon / randomisering for å utforske de forskjellige faktorene som kanskje bidro til tidsbruken.</p> <p><b>Hva diskuterte forfatterne:</b> Forfatterne diskuterte de forskjellige faktorene de har undersøkt ved ANOVA-analyser og funn i studiene. Konkluderte med en variansforklaringsmodell for 45,3% av den forsinkede tidsbruken prehospitale.</p> <p><b>Konfunderende faktorer?</b> Som nevnt som en svakhet over, de dårligste pasientene ble kanskje ikke tatt med i beregningene grunnet manglende oppfølging, og kan ha gitt en skjevfordeling av resultatet (BIAS kilde)</p> <p><b>Lignende studier</b> Forfatterne har inkludert funn fra lignende studier som viser lignende trender i økt tidsbruk. Det har vært aleneboende personer, jobbstatus, tidligere slag. Det er også rapportert om en forskjell mellom infarktpasientene og blødningspasientene.</p>

Referanse:		GRADE	
Hansen, C.K. Christensen, A. Rodgers, H. Havsteen, I. Kruuse, C. Nybing, J. et al. <i>CT and MRI-based door-needle-times for acute stroke patients a quasi-randomized clinical trial</i> . Clinical Neurology and Neurosurgery, 2017;159:42-49		Dokumentasjon	Ib/IIa
		Anbefaling	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Kartlegge og sammenligne tidsbruken intrahospital ved bruk av MRI vs CT hos hjerneslagpasienter.	<b>Studiedesign:</b> Kvasi-randomisert klinisk studie.	<b>Hovedfunn:</b> D2N-time var 8 min kortere i CT-gruppen enn i MRI gruppen. Det var også 1% lavere sjanse å være selvstendig boende 3 måneder etter utskrivelse i MRI gruppen. Det var dog ingen statistisk signifikant forskjell på mRS pre/post mellom de to gruppene.	<b>Styrke:</b> Alle pasienter som fikk trombolysebehandlet fikk registrert tidsbruken sin intrahospitalt. Intet frafall. Mindre sjanse for BIAS
<b>Konklusjon</b>	<b>Inklusjons-eksklusjonskriterier:</b> -Akutte nevrologiske symptomer og innleggelse innen 4,5 timer, -Ekskludert hvis alder under 17, kontraindikasjoner for MRI/CT,	<b>Bifunn:</b> MRI kan være et godt alternativ til CT dersom det er kontraindikasjoner (gravid, strålerisiko etc.) for CT. MRI gir også bedre diagnostikk på hjerneslag enn CT.	<b>Svakhet:</b> Studien ble gjennomført i ukedager på dagtid, og er derfor ikke direkte overførbart til alle tidspunkt. Selv om pasientene var kvasi-randomisert, var det ofte kontraindikasjoner som gjorde at de måtte bytte gruppe. Det kan ha ført til en skjevhet mellom gruppene (for eksempel pacemaker).
Bruk av MRI i akuttfasen ga igjennomsnitt 8 minutter lengre door-to-needle time (median) og 1% redusert sjanse for å være selvstendig 3 måneder etter utskrivelse.	<b>Datagrunnlaget:</b> -225 pasienter ble randomisert til CT, 219 ble randomisert til MRI. -140 pasienter (29,7%) mottok trombolysebehandling.		<b>Hva diskuterte forfatterne:</b> Randomiseringen ble utført ved å bruke like mange ukedager for CT- og MRI-gruppene. Randomiseringen var ikke skjult.
<b>Land</b>	<b>Statistiske metoder:</b> Det ble utført analyser mellom de to intervensjonsgruppene underveis i studien. Sammenlignet med andre variabler og faktorer.		
København			
<b>År data innsamling</b>			
Desember 2013 – November 2015.			

<b>Referanse:</b> The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators. <i>Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials.</i> The lancet, 2004;363(9411):768-774.			GRADE	
			Dokumentasjon	Ia
			Anbefaling	høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Analyse av sammenfattet data for hjerneslagpasienter og effekt av trombolysebehandling på utkomme	<b>Studiedesign:</b> Meta-analyse  <b>Inklusjons-eksklusjonskriterier:</b> Randomiserte studier med utkomme som effektmål og tidsbruk som faktor.  <b>Datagrunnlaget:</b> -Data fra 6 RCT-studier som undersøkte effekten av trombolyse på utkomme ble inkludert i denne studien. -Totalt 2775 pasienter ble randomisert til intervensjon/annen behandling	<b>Hovedfunn:</b> Odds for bra utkomme økte ved lavere symptomdebut til behandlingstid ( $p = 0,005$ ). Oddsen var 2,8 for 0 – 90 mins, 1,6 for 91 – 180 mins og 1,4 for 181 – 270 mins, og 1,2 for 271 – 360 mins, i favør trombolysegruppen.  <b>Bifunn:</b> 5,9% fikk komplikasjon i form av hjerneblødning etter trombolysebehandlingen, mot 1,1% i kontrollgruppen.	Studiene som ble inkludert i denne meta-analysen var RCT-er med inklusjonskriterier på infarkt, klart ictus-tidspunkt, og CT som utelukket hjerneblødning.  mRS og overlevelse ble blant annet brukt som effektmål for utkomme, og man så en positiv odds ratio for godt utkomme opptil 4,5 timer. Da krysset konfidensintervallet 1 (altså grensen for effekt), men man kan ikke utelukke at visse selekterte pasienter vil ha effekt opp til 6 timer etter slaget. Faren for komplikasjoner vil dog kanskje oppveie for den potensielle gunstige effekten av behandlingen.  Studien får høy anbefaling da den har klare inklusjonskriterier, bygger på data fra flere RCT-studier og har forholdsvis store pasientgrupper, med reliable analyser og få muligheter for BIAS.	
Konklusjon	Jo raskere trombolysebehandlingen ble gitt, jo bedre utkomme fikk det, spesielt hvis administrert innen 90 minutter. Kan være en effekt opptil 6 timer etter ictus.			
Land	18 forskjellige			
År data innsamling	2004			

<b>Referanse:</b>		<b>GRADE</b>	
Kwiatkowski, T.G. Libman, R.B. Frankel, M. Tilley, B.C. Morgenstern, L.B. Lu, M. et al. <i>Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year.</i> N Engl J Med 1999;340:1781-1787		<b>Dokumentasjon</b>	I Ib
		<b>Anbefaling</b>	Middels
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>
Analysere utkomme i studiepopulasjonen ved 6 og 12 måneder etter trombolysbehandling.	<p><b>Studiedesign:</b> Kohortestudie med data fra double-blindet RCT studie</p> <p><b>Inklusjons-eksklusjonskriterier:</b> Pasienter med symptomer på hjerneslag og som kunne behandles innen 3 timer ble inkludert i studien.</p> <p><b>Datagrunnlaget:</b> Data fra NINDS double-blindete placebokontrollerte som tidligere var utført. Oppfølgingsvariabler og –data ble benyttet for å gjennomføre analysene i studien.</p> <p><b>Randomisering:</b> Pasientene og testerne var blindet under den opprinnelige studien for behandlingen.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Multivariable analyser og log rank tester ble utført på dataene.</p>	<p><b>Hovedfunn:</b> Totalt 624 pasienter var blitt randomisert til intervensjon eller placebogruppen. Det ble funnet odds ratio for positiv utkomme i intervensjonsgruppen på 1,7 etter 6 måneder og 1,7 etter 12 måneder. Utkomme ble vurdert med blant annet mRS og Glasgow Outcome Scale. Det var ikke lavere dødelighet i trombolysgruppen.</p> <p><b>Bifunn:</b> I trombolysgruppen var det 23 symptomatiske intracerebrale blødning innen 3 måneder etter det initelle slaget, hvorav 20 oppsto innen de første 36 timene.</p>	<p>Selv om trombolysgruppen hadde økt risiko for hjerneblødning som en komplikasjon, var det ingen forskjell i dødelighet mellom intervensjonsgruppen og placebogruppen. Dette ble tolket som om at de som døde av hjerneblødningen sannsynligvis hadde dødd av alvorligheten av slaget likevel, og at de med alvorlige slag uten komplikasjon i form av hjerneblødning post trombolys derfor var like sannsynlige til å dø.</p> <p>Denne studien inkluderte pasienter randomisert til behandling eller ikke innen 3 timer, tid til behandling har vist seg å være av den største nytte for et positivt utkomme. Andre studier på denne tiden hadde ofte symptom-til-behandlingstid på opptil 6 timer.</p> <p>Studiepopulasjonen fikk også streng blodtrykkskontroll, noe som kan ha vært med på å forhindre eller redusere sekvelene etter slaget / komplikasjonene.</p> <p>Anbefalingene etter denne studien var at trombolys burde gis så tidlig som mulig, og innen 3 timer etter symptomdebut.</p>
<b>Konklusjon</b>	For hver 100 pasienter behandlet med trombolys, vil 11 ekstra pasienter ha positivt utkomme ved oppfølging over 1 år.		
<b>Land</b>	USA		
<b>År data innsamling</b>	1991 – 1994, publisert i 1999		

Referanse:			GRADE	
Wardlaw, J.M Murray, V. Berge, E. & del Zoppo G.J. <i>Thrombolysis for acute ischaemic stroke</i> The Cochrane Collaboration [Elektronisk artikkel] 2014 juli [hentet 2016.10-28]. Tilgjengelig fra: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000213.pub3/full/">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000213.pub3/full/</a>			<b>Dokumentasjon</b>	1a
			<b>Anbefaling</b>	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Vurdere trombolysebehandling er en trygg og effektiv behandlingsmulighet for hjerneinfarkt.	<p><b>Studiedesign:</b> Meta-analyse</p> <p><b>Inklusjons-eksklusjonskriterier:</b> Studier med randomiserte pasientgrupper og klare inklusjonskriterier for slag og behandling ble inkludert i meta-analysen.</p>	<p><b>Hovedfunn:</b> Trombolysebehandlingen, administrert opp til 6 timer etter ictus, ga signifikant færre døde deltakere og funksjonsnedsatte pasienter ved oppfølging 3 og 6 måneder etter utskrivelse, odds ratio 0,85 (95% CI 0,78 – 0,93). Trombolysebehandling ga økt risiko for intracraniell blødning OR 3,75 (95% CI 3,11 – 4,51).</p> <p>Kortere tid fra symptomdebut til behandling ga større effekt og bedre resultater.</p> <p>De positive resultatene så man også hos pasienter &gt;80 år.</p>	<p><b>Styrke:</b> Meget stor intervensjonsgruppe, tatt fra flere forskjellige RCT-studier med klare inklusjons og eksklusjonskriterier. Alle studiene sammenlignet trombolysebehandling med placebo / kontrollgruppe.</p> <p><b>Hva diskuterte forfatterne:</b> Jo raskere behandling, jo bedre effekt. Behandling opptil 3 timer etter ictus hadde størst effekt, og minst sjanse for komplikasjoner etter behandlingen.</p>	
<b>Konklusjon</b>	<p><b>Datagrunnlaget:</b> 27 studier med totalt 10.187 deltakere ble inkludert.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b></p>			
Trombolysebehandling har en positiv effekt på akutte hjerneslag, dersom det administreres tidlig etter symptomdebut. Størst effekt intill 3 timer, men effekt opptil 6 timer				
<b>Land</b>				
Mange forskjellige				
<b>År data innsamling</b>				
2014, RCTstudier fra 1981 – 2008 inkl.				