

Status for trombololysebehandling – me

V/ Gudrun Boysen

Trombololyse ved akut cerebral iskæmi har været forsøgt siden 1958. De første kliniske forsøg var ikke positive, og behandlingen blev derfor opgivet. Fra begyndelsen af 1980'erne, hvor trombololysebehandling af akut myokardieinfarkt viste gode resultater, blev behandlingsforsøgene genoptaget. I 1996 blev behandling med intravenøs rt-PA til patienter med akut cerebral iskæmi godkendt i USA. NINDS-undersøgelsen (1) havde vist, at behandlingen var gavnlig, når den blev givet indenfor 3 timer efter symptomdebut. I 2002 blev behandlingen godkendt i EU og dermed også i Danmark. Den europæiske forsinkelse skyldes, at de europæiske forsøg ECASS (2) og ECASS II (3) med 6 timers inklusionsvindue ikke havde givet positive resultater bedømt på de primære effektmål. Hvis analysen af resultaterne fra ECASS II blev ændret en smule, således at et godt resultat blev forstået som en modificeret Rankin Scale (mRS) 0-2 i stedet for mRS 0-1 var forsøget imidlertid positivt, tydende på at der kunne være en effekt også efter 3 timer.

Godkendelsen af trombololysebehandling indenfor 3 timer i Europa blev betinget af, at der førtes protokol over de behandlede patienter, og at 3-måneders opfølgning af patienterne blev registreret i SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: a Multinational, Multicenter, Monitoring Study of Safety and Efficacy of Thrombolysis in Stroke). Dette register er startet på initiativ af Nils Gunnar Wahlgren, Karolinska Institutet, Stockholm. Det indeholder nu oplysninger om mere end 2000 trombololysebehandlede patienter. Fra EU er der i alt inkluderet 1687, og af dem er der registreret 3-måneders opfølgningsdata på 1117 patienter. De hidtidige resultater er opmuntrende, idet frekvensen af symptomgivende intracerebral hæmorrhagi (SICH) kun er ca. 2%, mens frekvensen var omkring 6% i de publicerede randomiserede forsøg. Apopleksiernes sværhedsgrad målt ved NIH Stroke Scale var 14 point i gennemsnit, ikke sikkert forskellig fra den i de randomiserede forsøg. Det funktionelle resultat efter 3 måneder var tilfredsstillende, idet 47% scorede fra 0 – 2 point på Rankin Scale.

En forværring svarende til 4 point på NIH stroke skalaen sås hos 5% på 7. dagen, mens der sås forbedring hos 71%. Dødeligheden efter 3 måneder var omkring 15%.



Metaanalyse af randomiserede kliniske forsøg

En metaanalyse af de individuelle patientdata fra 6 randomiserede kliniske forsøg, hvori der indgik 2775 patienter, publiceret i Lancet 2004 (4) viste, at odds for et gunstigt resultat af behandlingen øgedes, jo kortere tidsforsinkelsen mellem symptomdebut og behandlingsstart var.

Et gunstigt resultat var baseret på en mRS på 0 eller 1, et Barthelindex på 95 eller 100 og NIHSS på 0 eller 1 efter 3 måneder. Odds for et gunstigt resultat var 2.8 (95% CI 1.8 – 4.5) for de patienter, der var behandlet indenfor 90 minutter, 1.6 (1.1 – 2.2) for behandling indenfor 90-180 minutter, 1.4 (1.1 – 1.9) for behandling indenfor 181-270 minutter, og 1.2 (0.9 – 1.5) for behandling indenfor 271-360 minutter til fordel for rt-PA-gruppen. Dødeligheden var ikke signifikant forskellig fra kontrolgruppen ved tidsinterval op til 270 minutter. Ved senere trombololysebehandling var risiko for død 1.45 (CI 1.02 – 2.02). Der er således evidens for bedre effekt jo hurtigere behandlingen startes. "Time is brain".

ed nogle visioner for de kommende år



Intraarteriel trombolyse

Intraarteriel trombolyse er en lovende behandlingsform, men kræver interventionel ekspertise, som der kun er få, der behersker i Danmark. I USA er der gennemført 2 randomiserede kliniske forsøg med intraarteriel trombolyse, PROACT og PROACT II (5). Det sidste forsøg med et tidsvindue på op til 6 timer viste signifikant positiv effekt. Selvom dosis af trombolyticum kan begrænses ved intraarteriel behandling, fordi stof-fet indgives umiddelbart før eller direkte ind i tromben, er risiko for symptomatisk intrakraniell blødning dog ikke lavere end ved intravenøs indgift. I disse studier havde alle patienter angiografiverificeret arteriel okklusion, hvilket ikke var tilfældet i de intravenøse forsøg. Den intraarterielle adgangsteknik tillader mekanisk påvirkning af tromben, så den lettere opløses. Akutte okklusioner i arteria carotis interna og i arteria basilaris kan sjældent behandles effektivt med intravenøs teknik, men kan åbnes med den intraarterielle teknik.

Trombektomi

Den interventionelle teknik giver en anden mulighed, nemlig at suge eller trække tromben ud af det tilstoppede kar, f.eks. af arteria cerebri media. Dette gøres med et proptrækkerlignende instrument, som kan føres ind via et kateter. Trombektomi er en langt hurtigere behandling end trombolyse, idet der selv ved intraarteriel trombolyse går op imod 60 minutter før tromben er opløst og perfusionen genoprettet.

Konklusion

Som det fremgår er der flere forskellige muligheder for at genåbne okkluderede arterier. Fælles for dem er, at interventionen skal ske indenfor få timer efter iskæmiens debut, inden alt iskæmisk væv er irreversibelt skadet. Apopleksibehandling bevæger sig fra et område med genoptræning og sekundær profylakse til et felt, hvor akut intervention, tilgængelig 24 timer i døgnet alle ugens 7 dage, bliver standard.

Professor dr. med
Gudrun Boysen
Neurologisk afdeling
H:S Bispebjerg Hospital
Bispebjerg Bakke
2400 København NV
E-mail: gb01@bbh.hosp.dk

Referencer

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke, rt-PA stroke study group, tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Boysen G, et al for the ECASS study group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.
4. The ATLANTIS, ECASS et NINDS rt-PA study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
5. Furlan A, Higashida R, Weschler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomised controlled trial. *Prolyse in acute cerebral thromboembolism.* *JAMA* 1999;282:2003-2011.