

Trombolys med plasminogenaktivator (rtPA) vid stroke

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 98-05-11
Reviderad 03-11-21
Version 4

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Stroke (slaganfall) drabbar årligen cirka 30 000 personer i Sverige och behandlingsmöjligheterna i akutskedet har hittills varit begränsade. Nu finns en metod för propplösande akutbehandling, trombolys, med plasminogenaktivator (rtPA¹) hos patienter med hjärninfarkt, som är den dominerande strotetypen. Behandlingen är enbart testad på, i strokesammanhang, yngre patientgrupper (<80 år) där behandling inletts kort tid efter insjuknandet. Trombolys med rtPA har godkänts av Läkemedelsverket för patienter upp till 80 års ålder och inom tre timmar efter symtomens start. Målgruppen begränsas med nuvarande kunskap till omkring 1 500 patienter per år i landet.

Patientnytta och biverkningar: Det finns åtta randomiserade kontrollerade studier omfattande 2 955 patienter där behandlingen med rtPA startats inom sex timmar efter insjuknandet. Den allvarligaste risken med behandling är att hjärnblödning utvecklas, och en ökning av symtomgivande (inklusive dödliga) hjärnblödningar med 62 per 1 000 behandlade patienter har kunnat konstateras. Trots detta fann man en nettovinst i det samlade resultatmåttet, nämligen att ytterligare 55 av 1 000 patienter överlevde eller undgick beroende av andras hjälp om de behandlades med rtPA. Största delen av den positiva effekten sågs hos de 957 patienter där behandlingen startades inom de tre första timmarna efter insjuknandet. Av dessa undgick 110 av 1 000 behandlade död eller beroende av andras hjälp.

Kostnader och kostnadseffektivitet: Det finns inga pålitliga studier om kostnader eller kostnadseffektivitet utan enbart en modellberäkning med osäkra resultat.

Kunskapsläge: Trombolys med rtPA inom tre timmar efter insjuknandet till patienter upp till 80 års ålder ger totalt sett ett positivt resultat (Evidensstyrka 2)* trots ökning av allvarliga hjärnblödningar (Evidensstyrka 1)*. Relativt få patienter ingår dock i studierna och de är genomförda på specialiserade centra. Det är därför viktigt att följa upp resultaten i vanlig sjukvård genom kvalitetsregistren, SITS-MOST och Riks-Stroke. Effektstorlek och risker måste också preciseras bättre. Sverige behöver delta i stora internationella, randomiserade studier för att man ska få ökad kunskap om vilka patienter som gagnas, t ex vad avser åldrar samt längre tidsintervall efter insjuknandet, respektive vilka patienter som löper förhöjd risk. Kunskap om kostnadseffektiviteten är mycket begränsad (Evidensstyrka 4)* och även här behövs studier.

*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på. Graderingen görs i fyra nivåer; Evidensstyrka 1 = starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 2 = måttligt starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 3 = begränsat vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 4 = otillräckligt vetenskapligt underlag.

SBU Alert bedrivs i samverkan med Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

¹ rtPA =rekombinant vävnadsplasminogen-aktivator, alteplas. I några refererade studier har annan form av tPA studerats. Här används dock i fortsättningen begreppet rtPA eftersom denna substans godkänts i Sverige.

Metoden

Trombolys vid hjärninfarkt innebär att man så snart som möjligt efter insjuknandet sätter in ett blodproppslösande läkemedel. Den substans som är aktuell är rtPA givet intravenöst. Innan behandling sätts in måste datortomografi ha gjorts för att korrekt diagnos ska kunna ställas och hjärnblödning uteslutas. Behandlingen med rtPA godkändes i USA 1996, i Kanada 1999, inom EU 2002 och med beslut för Sverige av Läkemedelsverket år 2003. Godkännandet gällde behandling inom tre timmar efter insjuknandet hos personer 80 år eller yngre. Nu gällande kontraindikationer presenteras i FASS.

Även streptokinas, urokinas och andra trombolytika har använts, men för dessa substanser är dokumentationen otillräcklig och de kommer inte att vidare beröras här. Intra-arteriell trombolysbehandling har också prövats vid hjärninfarkt, men hittills endast i små studier. Detta administrationssätt förutsätter invasiv kärlröntgen (angiografi), vilket begränsar metodens användning. Den tas inte upp mer i denna rapport.

Målgrupp

Stroke drabbar årligen mer än 30 000 personer i Sverige [1]. Av dessa skulle, under nuvarande förutsättningar, omkring 5 procent kunna vara aktuella för trombolysbehandling, dvs cirka 1 500. Antalet kan öka om fler patienter kommer till sjukhus tidigare än idag.

Relation till andra metoder

Grunden för behandling vid stroke är den välbevisat effektiva vården på strokeenhet. Det är den behandling som bäst gagnar hela patientgruppen. Vård på strokeenhet kan också vara en bra bas för att trombolysbehandling ska kunna ges på ett tryggt sätt. Acetylsalicylsyra (ASA) insätts rutinmässigt i akutskedet vid hjärninfarkt, vilket i praktiken innebär att den sekundärprofylaktiska behandlingen påbörjas utan dröjsmål. Effekten av ASA i akutskedet är emellertid blygsam. Utöver ASA och rtPA finns det idag ingen vedertagen akutbehandling för stroke. Försök har gjorts med en rad läkemedel som skyddar hjärnvävnad mot de skador syrebrist ger (neuroprotektion) men resultaten har hittills genomgående varit negativa. Nya neuroprotektiva läkemedel prövas i pågående studier. Om läkemedel eller andra metoder som skyddar hjärnan, t ex mild nedkylning, visar sig effektiva kan en större andel av strokepatienterna komma i fråga för brådskande behandling.

Patientnytta

En systematisk litteraturoversikt över 18 randomiserade studier av trombolysbehandling vid hjärninfarkt omfattar 5 727 patienter [9]. Åtta av dessa studier, varav tre små, avser behandling med rtPA och omfattar totalt 2 955 patienter. Patienterna har behandlats upp till sex timmar efter symtomdebuten. Fyra av studierna redovisar dödlighet. I den grupp patienter som fick aktiv behandling var dödligheten icke-signifikant högre både under de två första veckorna och vid uppföljningstidens slut. Dock var det färre i den behandlade gruppen som vid uppföljningstidens slut var beroende av andras hjälp i sitt dagliga liv. En sammanvägning av måtten "död" och "beroende av andras hjälp" visar att trombolysbehandlingen skulle kunna innebära att ytterligare 55 av 1 000 behandlade patienter överlever eller undgår beroende av andras hjälp. Alla resultat är emellertid inte statistiskt säkerställda och studierna pekar delvis i olika riktningar vilket kan hänga samman med skillnader i läkemedelsdoser, studiedesign och inklusionskriterier.

En tänkbar orsak till de varierande utfallen i trombolysprövningarna är att tidsutdräkten från symtomdebut till behandlingsstart varit alltför lång i flera av studierna. Endast 957 av patienterna i rtPA-studierna har inkluderats inom de första tre timmarna, de flesta av dem i den amerikanska NINDS-studien [2]. Sammantaget var resultaten då bättre och trombolysbehandling minskade risken för död och beroende av andras hjälp för 110 av 1 000 behandlade patienter [9].

Komplikationer och biverkningar

Den allvarligaste risken med behandlingen är att det uppstår hjärnblödning som kan få dödlig utgång. I de studier där rtPA använts har risken för hjärnblödningar varit klart ökad (cirka fyra gånger, motsvarande 62 ytterligare symtomgivande, inklusive dödliga, hjärnblödningar per 1 000 behandlade patienter [9]). Denna betydande risk ska vägas mot de gynnsamma nettoeffekterna av behandlingen (se ovan).

En sammanställning av effekt och säkerhet vid trombolysbehandling av cirka 2 500 patienter i klinisk praxis har visat resultat liknande de randomiserade studiernas [5,8]. Frekvensen av symtomgivande hjärnblödningar har i en stor amerikansk sammanställning rapporterats ligga på 6 procent [8]. De flesta av dessa rapporter kommer från specialiserade centra. I Sverige finns liknande erfarenheter rapporterade från Uppsala rörande 60 behandlade patienter [6]. I flera rapporter var avvikelser från rekommenderat behandlingsprotokoll vanliga, och förenade med ökad risk för hjärnblödning [3,5,8].

Kostnader och kostnadseffektivitet

En överslagsberäkning baserad på kostnaden för Actilyse® (som ges vid hjärtinfarkt) ger vid handen att en trombolysbehandling vid stroke kostar mellan 7 000 och 9 000 kronor. Därtill kommer kostnader för skärpt övervakning. Kostnader för stärkt kompetens, snabbare transporter och ökad beredskap för att identifiera patienter som är aktuella för behandling är i dagsläget svårbedömda, och behöver utredas vidare. Kostnaden varierar troligen i olika regioner beroende på skillnader i strokevårdens organisation. Framgångsrik behandling innebär minskade kostnader för rehabilitering och annan vård och omsorg, framför allt i kommunerna. Någon kostnadsanalys som beaktat alla dessa faktorer har inte kunnat identifieras.

I en modellstudie fann man under vissa förutsättningar en relativt låg kostnad per vunnet och kvalitetsjusterat levnadsår. Under andra förhållanden var behandlingen mindre kostnadseffektiv än standardbehandling. Totalt sett blev bedömningarna ytterst osäkra [7].

Sjukvårdens struktur och organisation

Möjligheten att behandla stroke i ett tidigt skede får betydelse för sjukvårdens organisation i flera avseenden. Ambulansvården berörs, liksom akutmottagningar, röntgenavdelningar och strokeenheter. Tillgång på läkare och övrig personal med speciell strokeinriktning krävs. Vidare behövs radiolog som är kompetent att göra adekvat neuroradiologisk bedömning före behandling, alternativt tillgång till telemedicinsk rådgivning. Slutligen kommer allmänheten att behöva informeras om vikten av att personer drabbade av stroke mycket snabbt kommer till sjukhus.

Det är angeläget att en översyn av organisation och personalutbildning inom den akuta strokevården vid svenska sjukhus görs med sikte på att kunna möta de krav som tidig behandling av stroke medför. Omfattande utbildningsinsatser behöver också komma till stånd.

För att följa kvaliteten i rtPA-behandlingen – att man strikt håller sig till de godkända indikationerna och att blödningskomplikationerna hålls på en låg nivå – ska patienterna registreras i det europeiska registret SITS-MOST och i det svenska kvalitetsregistret Riks-Stroke.

Etiska aspekter

Vid trombolysbehandling finns ökad risk för symtomgivande hjärnblödning (inklusive dödlig) samtidigt som nettoresultaten pekar på minskad risk för bestående funktionsnedsättning. Detta förhållande behöver diskuteras ur etisk synvinkel med tanke på dels att risk-nytto-relationen varierar mellan olika individer, dels att patienterna i det akuta skedet har små möjligheter att ge uttryck för sin värdering av denna relation.

Utbredning i Sverige

Trombolysbehandling vid stroke gavs före Läkemedelsverkets godkännande för användning i Sverige vid ett fåtal sjukhus inom ramen för forskning och utveckling [6]. Efter godkännandet år 2003 har metoden börjat införas vid ett flertal sjukhus, men ibland med begränsningar under icke-kontorstid. Vid flera sjukhus pågår eller planeras utbildningsinsatser för att införa behandlingen. En samlad överblick av metodens tillgänglighet vid svenska sjukhus idag saknas.

Pågående utvärderingar

En randomiserad studie av trombolysbehandling inom tidsintervallet tre–fyra timmar efter insjuknandet har nu påbörjats (ECASS III). En mycket stor internationell studie av trombolys med inklusion upp till sex timmar efter insjuknandet har också startats (IST-3). Tidsfrågorna är mycket väsentliga eftersom en betydligt större andel av patienterna skulle kunna få nytta av behandlingen om ett längre tidsintervall fungerade. IST-3 avser också att speciellt klargöra om personer mer än 75–80 år gamla, vanligt förekommande i strokepopulationer, kan ha nytta av behandlingen. Ytterst få i dessa åldersgrupper har ingått i tidigare studier. Nyttan av nya magnetresonanstomografi-tekniker (diffusions-MR, perfusions-MR, MR-angiografi) för att fastställa graden av akut hjärnskada och blodflöde, och härigenom möjliggöra ett bättre urval av vilka patienter som bäst skulle lämpa sig för trombolys, utvärderas för närvarande i flera studier [4].

Sakkunnig

Bo Norrving, Professor, Neurologkliniken, Universitetssjukhuset, Lund.

Granskare

Kjell Asplund, Professor. Tidigare: SBU och Medicinkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.
Nu: Överdirektör, Socialstyrelsen, Stockholm.

Mona Britton, Professor, SBU, Stockholm.

Veronica Murray, Med dr, Medicinkliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm.

Referenser

1. Socialstyrelsen, Medicinsk Faktabas MARS; State of the Art - Stroke, 1997.
<http://www.sos.se/mars/sta029/sta029.htm>.
2. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med 1995;333:1581-7.
3. Bravata DM, Kim N, Concato J, Krumholz HM, Brass LM. Thrombolysis for acute stroke in routine clinical practice. Arch Intern Med 2002;162:1994-2001.
4. Donnan GA, Davis SM. Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. Lancet Neurol 2002;1:417-25.
5. Gladstone DJ, Black SE. Update on intravenous tissue plasminogen activator for acute stroke: from clinical trials to clinical practice. CMAJ 2001;165:311-7.
6. Hårdemark HG, Nordmark O, Terent A. [Early thrombolysis indicated in threatened cerebral infarction. A study of 60 patients treated at Akademiska sjukhuset in Uppsala]. Läkartidningen 2002;99:4350-5.
7. Sandercock P, Berge E, Dennis M, Forbes J, Hand P, Kwan J, et al. A systematic review of the effectiveness, cost-effectiveness and barriers to implementation of thrombolytic and neuroprotective therapy for acute ischaemic stroke in the NHS. Health Technol Assess 2002;6:1-112.
8. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, Levine SR. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. Circulation 2002;105:1679-85.
9. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD000213.