

2016



## **Effekt av trombolytisk behandling i intervallet 3 til 4,5 timer etter hjerneslag**

Systematisk oversikt

**Utgitt av** Folkehelseinstituttet,  
avdeling for kunnskapsoppsummering i Kunnskapssenteret for helsetjenesten

**Tittel** Effekt av trombolytisk behandling i intervallet 3 til 4,5 timer etter hjerneslag

**English title** Effect of thrombolytic treatment 3 to 4.5 hours after onset of stroke

**Ansvarlig** Camilla Stoltenberg, direktør

**Forfattere** Smedslund, Geir, prosjektleder, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*  
Myrhaug, Hilde Tinderholt, *forsker, Folkehelseinstituttet*  
Hov, Laila, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*  
Kirkehei, Ingvild, *forskningsbibliotekar, Folkehelseinstituttet*

**ISBN** 978-82-8082-746-3

**Prosjektnummer** 1067

**Publikasjonstype** Systematisk oversikt

**Antall sider** 34 (48 inklusiv vedlegg)

**Oppdragsgiver** Helsedirektoratet – retningslinjegruppe for hjerneslag

**Emneord(MeSH)** Thrombolytic Therapy, Stroke, Tissue Plasminogen Activator

**Sitering** Smedslund G, Myrhaug HT, Hov L, Kirkehei I. Effekt av trombolytisk behandling i intervallet 3 til 4,5 timer etter hjerneslag. [Effect of thrombolytic treatment 3 to 4.5 hours after onset of stroke] Rapport 2016. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.

**Forsidebilde** Colourbox.com

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>2</b>
<b>HOVEDBUdSKAP</b>	<b>4</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>5</b>
<b>KEY MESSAGES</b>	<b>8</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)</b>	<b>9</b>
<b>FORORD</b>	<b>12</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>13</b>
<b>METODE</b>	<b>14</b>
Inklusjonskriterier	14
Søkestrategi	15
Utvelgelse av studier og vurdering av risiko for systematiske skjevheter	15
Data-ekstraksjon, analyse og kvalitetsvurdering av dokumentasjonen	15
Forskjeller mellom prosjektplan og rapport	16
<b>RESULTATER</b>	<b>17</b>
Beskrivelse av studiene	17
Risiko for skjevheter i den inkluderte oversikten	18
Risiko for skjevhet i studier som inngår i Wardlaw	18
Effekt av trombolyse på det sammensatte utfallet «i live og selvhjulpen i daglige funksjoner»	20
Effekt av trombolyse på det sammensatte utfallet «i live og ingen nedsatt funksjon»	21
Effekt av trombolyse på død	22
Effekt av trombolyse på symptomatisk intrakraniell blødning	23
Kvaliteten på dokumentasjonen	24
Oppsummering av effektene:	27
<b>DISKUSJON</b>	<b>28</b>
Hovedfunn	28
Kvaliteten på forskningsresultatene	29
Styrker og svakheter	29
Hvor generaliserbare er resultatene?	29
Overensstemmelse med andre oversikter	30
Resultatenes betydning for praksis	30

<b>KONKLUSJON</b>	<b>32</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>33</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>35</b>
1 Begrepsforklaringer	35
2 Søkestrategi	37
3 Ekskluderte studier	43
4 Risk of bias vurdering av de inkluderte studiene	44

# Hovedbudskap

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (nå en del av Folkehelseinstituttet) fikk i oppdrag å oppdatere dokumentasjonsgrunnlaget for effekt av intravenøs trombolytisk behandling gitt i tidsintervallet 3 til 4,5 timer etter hjerneslag. Det fantes allerede en Cochrane-oversikt av Wardlaw og medarbeidere fra 2014. Vi søkte etter systematiske oversikter publisert etter Wardlaw sin oversikt, men fant ingen som oppfylte inklusjonskriteriene. Deretter søkte vi etter randomiserte kontrollerte studier publisert senere enn søkedato i Cochrane-oversikten, men vi fant ingen relevante studier. Derfor har vi formidlet funnene fra Wardlaw og supplert med data fra en metaanalyse med individuelle data. Vi har også vurdert tilliten til effekt-estimatene med verktøyet GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Utfallene er målt 3-6 måneder etter hjerneslaget og er sammenliknet med placebo.

Vi fant at intravenøs trombololyse gitt i tidsrommet 3 til 4,5 timer etter symptomdebut av iskemisk hjerneslag gir:

- Usikker effekt på utfallet «i live og selvhjulpen i daglige funksjoner» (svært lav tillit til dokumentasjonen)
- En positiv effekt på utfallet «i live og uten nedsatt funksjon» (middels tillit til dokumentasjonen)
- Mellom 37 færre og 36 flere per 1000 i risiko for død (lav tillit til dokumentasjonen)
- Usikker risiko for symptomatisk intrakraniell blødning (svært lav tillit til dokumentasjonen)

## Tittel:

Effekt av trombolytisk behandling i intervallet 3 til 4,5 timer etter hjerneslag

## Publikasjonstype:

### Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

## Svarer ikke på alt:

Rapporten tar ikke for seg effekt av trombololyse gitt utenfor intervallet 0-6 timer

## Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

## Når ble litteratursøket utført?

Søk etter systematiske oversikter ble avsluttet oktober 2015 og søk etter primærstudier ble avsluttet desember 2015

---

# Sammendrag

## Innledning

Omtrent 80 prosent av alle hjerneslag er iskemiske, et resultat av blokkering av oksygentilførselen til hjernen. Dersom det ikke blir påvist intrakraniell blødning og det ikke foreligger kontraindikasjoner, kan intravenøs trombolyse iverksettes for å løse opp blodproppen. Trombolyse er en medisinsk betegnelse for nedbrytning av blodpropper ved hjelp av medisiner. Det er anbefalt å gi trombolyse så fort som mulig og helst innen 3 timer etter symptomdebut, men det er mer usikkerhet rundt effekten av trombolyse opp til 4,5 timer etter slaget. Helsedirektoratet jobber med å revidere Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag, og de ønsker å finne ut om det er publisert ny forskning på effekten av trombolyse gitt i dette tidsintervallet. Wardlaw og medarbeidere publiserte en systematisk Cochrane-oversikt om temaet i 2014, og vi søkte etter forskning publisert etter dette.

## Metode

Vi hadde følgende inklusjonskriterier:

**Populasjon:** personer i en akutfase etter iskemisk hjerneslag i alle aldre.

**Intervensjon:** intravenøs trombolytisk behandling 3 til 4,5 timer etter symptomer på blodpropp i hjernen. Behandling gitt i intervallene 0-3 timer og 3-6 timer er også inkludert.

**Sammenlikning:** placebo 3-4,5 timer etter symptomdebut, placebo 0-3 timer etter debut, placebo mer enn 4,5 timer etter debut, gjeldende behandling.

**Utfallsmål:** «i live og selvhjulpen i daglige funksjoner» = modified Rankin Scale skåre (mRS) 0-2 versus 3-6 med oppfølging 3 til 6 måneder, «i live og uten nedsatt funksjon» (mRS 0-1 versus 2-6) med oppfølging 3 til 6 måneder, dødelighet primært med oppfølging 3-6 måneder, sekundært 0-7 dager, symptomatisk hjerneblødning (0-7 dager).

**Studiedesign:** Systematiske oversikter av høy kvalitet. Dersom vi ikke fant noen slike, skulle vi inkludere randomiserte kontrollerte studier.

**Språk:** litteratursøket var ikke begrenset til spesifikke språk. Dersom det hadde blitt identifisert publikasjoner på andre språk enn skandinavisk og engelsk, ville vi på bakgrunn av det engelske sammendraget vurdert å oversette disse.

**Publikasjonsdato:** senere enn november 2013.

I oktober 2015 søkte vi etter systematiske oversikter i *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *Health Technology Assessment Database (HTA)*, *Epistemonikos*, *MEDLINE*, *Embase* og *PubMed*. Da vi ikke fant noen systematiske oversikter av høy kvalitet som oppfylte inklusjonskriteriene og som var nyere enn Cochrane-oversikten til Wardlaw, søkte vi i desember 2015 etter randomiserte kontrollerte studier publisert f.o.m. 2013.

To personer gikk gjennom titler og sammendrag fra trefflisten i litteratursøkene. Vi planla å hente ut i fulltekst de systematiske oversikter og artikler som ble vurdert som relevante og vurdere disse nærmere i henhold til inklusjonskriteriene. For systematiske oversikter skulle to personer uavhengig av hverandre vurdere kvaliteten på oversiktene med Kunnskapssenteret sin sjekklister. Bare oversikter av høy kvalitet ble vurdert for inklusjon.

For di vi ikke fant relevante systematiske oversikter eller randomiserte kontrollerte studier har vi formidlet resultatene til Wardlaw og medarbeidere og gradert kvaliteten på dokumentasjonen. Vi har også supplert med data fra en metaanalyse med individuelle pasientdata av Emberson og medarbeidere (1).

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hvert av utfallsmålene har vi vurdert ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (2). Vi beskriver kvaliteten som høy, middels, lav eller svært lav.

## Resultat

Resultatene beskrevet her er for sammenlikningen trombolyse versus placebo med en oppfølgingstid på tre til seks måneder. For utfallet «i live og selvhjulpen i daglige funksjoner» (Good stroke outcome = modified Rankin Scale skåre (mRS) 0-2 versus 3-6) er det trolig effektivt med trombolyse gitt 0 til 3 timer etter symptomdebut (Odds ratio [OR]: 1,54, 95% KI: 1,26 til 1,88, middels kvalitet på dokumentasjonen). Dersom trombolyse blir gitt i intervallet 3 til 4,5 timer etter debut er det usikker effekt (OR: 0,93, 95% KI: 0,78 til 1,12, (svært lav kvalitet på dokumentasjonen). For tidsintervallet 3-6 timer er det trolig liten forskjell mellom trombolyse og placebo (OR: 1,15, 95% KI: 0,96 til 1,38, middels kvalitet på dokumentasjonen).

For utfallet «i live og uten nedsatt funksjon» (Good stroke outcome mRS 0-1 versus 2-6) er trombolyse trolig effektivt gitt innen 3 timer (OR: 1,75, 95% KI: 1,35 til 2,27, middels kvalitet på dokumentasjonen) og også trolig effektivt gitt i intervallet 3-4,5 timer (OR: 1,26, 95% KI: 1,05 til 1,51, middels kvalitet på dokumentasjonen). Det er trolig liten eller ingen effekt av trombolyse gitt ut over 4,5 timer (OR: 1,15, 95% KI: 0,95 til 1,39, middels kvalitet på dokumentasjonen).

Når det gjelder risiko for død er det muligens liten forskjell mellom trombolyse gitt innen 3 timer etter symptomdebut og placebogruppen (OR: 0,91, 95% KI: 0,73 til 1,13, lav kvalitet på dokumentasjonen). For trombolyse gitt mellom 3 og 4,5 timer etter debut er det muligens liten forskjell (OR: 0,90, 95% KI: 0,54 til 1,49, lav kvalitet på dokumentasjonen). For intervallet 3-6 timer er det trolig økt risiko for død sammenliknet med placebogruppen (OR: 1,16, 95% KI: 1,00 til 1,35, middels kvalitet på dokumentasjonen).

For symptomatisk intrakraniell blødning er det muligens økt risiko når trombolyse gitt innen 3 timer etter debut (OR: 5,71, 95% KI: 3,16 til 10,32, lav kvalitet på dokumentasjonen). For trombolyse gitt mellom 3 og 4,5 timer etter debut er estimatet usikkert for symptomatisk intrakraniell blødning (OR: 9,85, 95% KI: 1,26 til 77,32, svært lav kvalitet på dokumentasjonen). For tidsintervallet 3-6 timer er det en trolig en økt risiko for intrakraniell blødning (OR: 4,38, 95% KI: 3,12 til 6,14, middels kvalitet på dokumentasjonen.)

## Diskusjon

Det gir trolig positive helseeffekter å gi trombolyse innen tre timer.

I tidsintervallet 3 til 4,5 timer er estimatet usikkert for utfallet «i live og selvhjulpen i daglige funksjoner», sannsynligvis fordi det er lite data på dette. Det er flere studier på det overlappende tidsintervallet 3-6 timer. Siden det her er funnet liten effekt (med middels kvalitet på dokumentasjonen), sannsynliggjør dette at det også er liten effekt mellom 3 og 4,5 timer.

For utfallet «i live og uten nedsatt funksjon» er det trolig en positiv effekt i tidsintervallet 3 til 4,5 timer.

For utfallet «risiko for død» er det muligens ingen effekt av trombolyse i tidsintervallet 3 til 4,5 timer, men det er lav kvalitet på dokumentasjonen. I det overlappende tidsintervallet 3 til 6 timer er det trolig økt risiko for død, og kvaliteten på dokumentasjonen er middels. Det er behov for mer forskning på dette utfallet i dette tidsintervallet.

Risikoen for symptomatisk intrakraniell blødning er usikker i tidsintervallet 3 til 4,5 timer på grunn av at det bare er én studie. For det overlappende tidsintervallet 3 til 6 timer gir det trolig økt risiko for intrakraniell blødning, noe som sannsynliggjør at det også er økt risiko for symptomatisk intrakraniell blødning i førstnevnte tidsrom.

### **Konklusjon**

Vi fant for tidsintervallet 3 til 4,5 timer at resultatene trolig blir positive hvis man bruker utfallet «i live og uten nedsatt funksjon». Antallet som dør ser ikke ut til å være forskjellig i trombolysegruppen og placebogruppen, mens det er en økt risiko for intrakraniell blødning i trombolysegruppen.



# Key messages

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (now part of the Norwegian Institute of Public Health) were commissioned to update the evidence on effect of intravenous thrombolytic treatment administered 3 to 4.5 hours after stroke. There was already a Cochrane systematic review by Wardlaw et al from 2014. We searched for systematic reviews published after Wardlaw's review, but found none that fulfilled the inclusion criteria. Then we searched for randomised controlled trials published later than the search date for the Cochrane review, but we found no relevant trials. We have, therefore, conveyed the findings from Wardlaw and supplemented with data from an individual patient data meta-analysis. We have also graded our confidence in the estimates of effect using the GRADE tool (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). The outcomes are assessed 3-6 months after the stroke and are compared with placebo.

We found that intravenous thrombolysis administered 3 to 4.5 hours after onset of ischemic stroke gives:

- Uncertain effect on the outcome «alive and independent» (very low quality/confidence)
- A positive effect on the outcome «alive with no functional impairment» (moderate quality/confidence)
- Between 37 fewer and 36 more per 1000 in risk of death (low quality/confidence)
- Uncertain risk of symptomatic intracranial haemorrhage (very low quality/confidence)

**Title:**

Effect of thrombolytic treatment 3 to 4.5 hours after onset of stroke

**Type of publication:**

**Systematic review**

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

**Doesn't answer everything:**

- Excludes studies that fall outside of the inclusion criteria
- No health economic evaluation
- No recommendations

**Publisher:**

Norwegian Institute of Public Health

**Updated:**

Last search for systematic reviews: October 2015. Last search for primary studies: December 2015

---

# Executive summary (English)

## Background

Approximately 80 percent of strokes are ischemic, a result of blocking the supply of oxygen to the brain. If intracranial bleeding is not detected and there are no contra-indications, intravenous thrombolysis can be administered to dissolve the blood clot. Thrombolysis is a medical term for breakdown of blood clots by way of drugs. It is recommended to administer thrombolysis as soon as possible and preferably within 3 hours after onset of symptoms, but there is more uncertainty regarding the efficacy of thrombolysis up to 4.5 hours after stroke. The Directorate of Health in Norway is in the process of revising the national guideline for treatment and rehabilitation following a stroke, and they want to find out if there is new research on the efficacy of thrombolysis given during this time interval. Wardlaw et al published a systematic Cochrane review in 2014, and we searched for research published later than that.

## Method

We had the following inclusion criteria:

**Population:** persons in the acute phase after ischemic stroke of all ages.

**Intervention:** intravenous thrombolytic treatment 3 to 4.5 hours after onset of symptoms of blood clot in the brain. Treatment received in the interval 0-3 hours and 3-6 hours is also included.

**Comparison:** placebo 3-4.5 hours after symptom onset, placebo 0-3 hours after onset, placebo more than 4.5 hours after onset, treatment as usual.

**Outcomes:** «Alive and independent» (= modified Rankin Scale score (mRS) 0-2 versus 3-6) with follow-up 3 to 6 months, «Alive with no functional impairment» (mRS 0-1 versus 2-6) with follow-up 3 to 6 months, mortality primarily with follow-up 3-6 months, secondarily 0-7 days, symptomatic intracranial bleeding (0-7 days).

**Study design:** systematic reviews of high quality. If we did not find any, we planned to include: randomised controlled trials.

**Language:** the literature search was not limited to specific languages. If publications in other languages than Scandinavian and English had been identified, we would, based on the English abstract, have considered translating them.

**Publication date:** later than November 2013.

In October 2015 we searched for systematic reviews in the *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *Health Technology Assessment Database (HTA)*, *Epistemonikos*, *MEDLINE*, *Embase* and *PubMed*. Because we did not find any systematic reviews of high quality that fulfilled our inclusion criteria and that were newer than the Cochrane review by Wardlaw, we searched in December 2015 for randomised controlled trials published from 2013 and onward.

Two people went through the titles and abstracts of the hit list from the literature searches. We planned to acquire in full text the systematic reviews and articles that were considered appropriate and consider these in more detail in accordance with the inclusion criteria. For systematic reviews, two people were to independently assess their quality using the Knowledge Centre's checklist. Only systematic reviews of high quality were considered for inclusion.

Because we did not find relevant systematic reviews or randomised controlled trials, we have communicated the results of Wardlaw et al, and graded the quality of the documentation. We have also supplemented with data from a meta-analysis with individual patient data by Emberson et al (1).

We have assessed the quality of the overall documentation for each of the outcomes using GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (1). We describe the quality as high, medium, low or very low.

## Results

The results described here are for the comparison between thrombolysis and placebo and assessed after three to six months follow-up. For the outcome “alive and independent” (Good stroke outcome = modified Rankin Scale score [mRS] 0-2 versus 3-6, there is probably an effect of thrombolysis administered within 3 hours after symptom onset (Odds ratio [OR]: 1.54, 95% CI: 1.26 to 1.88, moderate quality evidence). If thrombolysis is given between 3 and 4.5 hours after onset there is uncertain effect (OR: 0.93, 95% CI: 0.78 to 1.12, very low quality evidence). For the time interval 3-6 hours, there is probably a minor difference between thrombolysis and placebo (OR: 1.15, 95% CI: 0.96 to 1.38, moderate quality evidence).

For the outcome “alive with no functional impairment” [Good stroke outcome mRS 0-1 versus 2-6], there is probably a positive effect for thrombolysis administered within 3 hours (OR: 1.75, 95% CI: 1.35 to 2.27, moderate quality evidence) and also probably effective in the interval between 3 and 4.5 hours (OR: 1.26, 95% CI: 1.05 to 1.51, moderate quality evidence). For more than 4.5 hours there is probably a minor effect (OR: 1.15, 95% CI: 0.95 to 1.39, moderate quality evidence).

For the outcome “death” there is possibly a minor difference between administering thrombolysis within 3 hours after symptom onset and administering placebo (OR: 0.91, 95% CI: 0.73 to 1.13, low quality evidence). For thrombolysis given between 3 and 4.5 hours after onset there is possibly a minor difference (OR: 0.90, 95% CI: 0.54 to 1.49, low quality evidence). For the interval 3-6 hours, there is probably an increased risk of death compared to the placebo group (OR: 1.16, 95% CI: 1.00 to 1.35, moderate quality evidence).

For “symptomatic intracranial bleeding”, there is possibly an increased risk when thrombolysis is administered within 3 hours after onset (OR: 5.71, 95% CI: 3.16 to 10.32, low quality evidence). For thrombolysis given between 3 and 4.5 hours after onset there is an uncertain effect on symptomatic intracranial bleeding (OR: 9.85, 95% CI: 1.26 to 77.32, very low quality of evidence). For the time interval 3-6 hours, there is probably an increased risk of intracranial bleeding (OR: 4.38, 95% CI: 3.12 to 6.14, moderate quality evidence).

## Discussion

Thrombolysis administered within 3 hours is probably beneficial.

In the time interval 3 to 4.5 hours, the estimate is uncertain for the outcome “alive and independent”, probably because there is a lack of data. There are more studies in the overlapping time interval 3 to 6 hours. Because a minor effect is found (with moderate quality evidence), this substantiates a minor effect also between 3 and 4.5 hours.

For the outcome «alive with no functional impairment», there is probably a positive effect for the time interval 3 to 4.5 hours.

For the outcome «risk of death», there is possibly no effect of thrombolysis in the time interval 3 to 4.5 hours, but the quality of evidence is low. In the overlapping time interval 3 to 6 hours,

there is probably an increased risk of death, and the quality of evidence is moderate. There is a need for more research on this outcome in this time interval.

The risk of symptomatic intracranial bleeding is uncertain in the time interval 3 to 4.5 hours because there is only one study. In the overlapping time interval 3 to 6 hours, there is probably an increased risk of intracranial bleeding, which substantiates an increased risk also for the former time interval.

### **Conclusion**

We found for the time interval 3 to 4.5 hours that the results probably are positive when the outcome “alive and independent” is used. The risk of death does not seem to differ between the thrombolysis group and the placebo group, while there is an increased risk of intracranial bleeding in the thrombolysis group.

---

# Forord

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag av Helsedirektoratet ved retningslinjegruppen for hjerneslag å oppdatere kunnskapsgrunnlaget for effekter av trombolyse gitt i tidsrommet 3 til 4,5 timer etter hjerneslag.

Takk til Brynjar Fure og Marianne Klemp for nøyelesning av prosjektplan og rapport.

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Signe Flottorp  
avdelingsdirektør

Liv Merete Reinar  
seksjonsleder

Geir Smedslund  
prosjektleder

---

# Innledning

Omtrent 80 prosent av alle hjerneslag er iskemiske, og er et resultat av blokkering av oksygentilførselen til hjernen (3). Dersom det ikke blir påvist intrakraniell blødning og ikke foreligger kontraindikasjoner, kan intravenøs trombolyse iverksettes for å løse opp blodproppen. Trombolyse er en medisinsk betegnelse for nedbrytning av blodpropper ved hjelp av medisiner. Ved hjerneslag er det viktig å komme til behandling så fort som mulig. I Nord-Amerika var det rundt årtusenskiftet slik at de fleste pasientene kom til behandling etter at det var gått 3 timer fra symptomer oppsto (4). I årsrapporten fra Norsk hjerneslagregister 2014 (Figur 16, side 47) framgår det at i Norge er 43,5 % innlagt innen 4 timer fra symptomdebut (5).

Internasjonale retningslinjer spriker når det gjelder å gi trombolyse opp til 4,5 timer etter oppståtte symptomer. I en systematisk oversikt, lister Alper (6) opp ni retningslinjer med en sterk anbefaling for, tre med en svak anbefaling for, én med en svak anbefaling mot, og fire med en sterk anbefaling mot (6). Alteplase, et proppløsende eller trombolytisk legemiddel, er i USA lisensiert for bruk 0-3 timer etter slag, mens i andre land som Storbritannia og Australia er det lisensiert for bruk opp til 4,5 timer etter slag (6). Det er altså anbefalt å gi trombolyse innen 3 timer etter at symptomer oppstår, og det er mer usikkerhet om effekten av trombolyse gitt opp til 4,5 timer etter slaget (1). En annen type behandling som kan være aktuell ved meget alvorlige hjerneslag og der intravenøs trombolytisk behandling ikke har gitt ønsket effekt, er endovaskulær behandling hvor man mekanisk går inn i blodåren og fjerner blodproppen.

I mars 2015 identifiserte Alper og medarbeidere (6) tre nyere publikasjoner om effekten av intravenøs trombolytisk behandling: (a) en Cochrane-oversikt av Wardlaw og medarbeidere (7) med søkedato november 2013, (b) en metaanalyse med individuelle data fra ni studier forfattet av Emberson og medarbeidere (1), og (c) en klinisk retningslinje publisert av American Heart Association og American Stroke Association fra 2013 (8). Helsedirektoratet jobber med å revidere Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag, og første del av denne revisjonen er planlagt gjennomført i løpet av 2016. De ønsker å finne ut om det er publisert ny forskning etter at Cochrane-oversikten til Wardlaw ble publisert når det gjelder effekten av trombolyse gitt i tidsintervallet 3 til 4,5 timer etter oppståtte symptomer. Bestillingen er derfor en oppdatert evaluering av effekt og bivirkninger i dette tidsintervallet.

# Metode

Målsetningen for denne rapporten var å oppdatere dokumentasjonsgrunnlaget for effekten av trombolyse gitt i tidsintervallet 3 til 4,5 timer etter oppståtte symptomer på iskemisk hjerneslag. Vi tok utgangspunkt i en Cochrane-oversikt av Wardlaw og medarbeidere fra 2014 (7). Primært søkte vi etter nyere systematiske oversikter av høy kvalitet, men dersom vi ikke fant slike, skulle vi søke etter randomiserte kontrollerte studier (RCT'er) som var for nye til å ha blitt fanget opp av litteratursøket til Wardlaw. Dersom vi heller ikke fant noen RCT'er, skulle vi kvalitetsvurdere dokumentasjonen i oversikten til Wardlaw og formidle denne.

## Inklusjonskriterier

Vi hadde følgende inklusjonskriterier:

Tabell 1. Inklusjonskriterier

<b>Populasjon</b>	Personer i en akutfase etter iskemisk hjerneslag i alle aldre
<b>Intervensjon</b>	Intravenøs trombolytisk behandling 3 til 4,5 timer etter oppståtte symptomer på påvist hjerneslag
<b>Sammenlikning</b>	Placebo 3-4,5 timer, 0-3 timer, over 4,5 timer, gjeldende behandling
<b>Utfallsmål</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• «Good stroke outcome» = modified Rankin Scale score (mRS) 0-2 versus 3-6 etter 3-6 måneder). Vi kaller dette utfallet for «<b>i live og selvhjulpen i daglige funksjoner</b>» (se også Begrepsforklaringer i vedlegg).</li><li>• Good stroke outcome mRS 0-1 versus 2-6 etter 3-6 måneder. Vi kaller dette utfallet for «<b>i live og uten nedsatt funksjon</b>» (alive and favorable outcome).</li><li>• Død primært 3-6 måneder. Sekundært 0-7 dager</li><li>• Symptomatisk intrakraniell hjerneblødning (0-7 dager)</li></ul>
<b>Studiedesign</b>	Primært: systematiske oversikter av høy kvalitet Sekundært: randomiserte kontrollerte studier
<b>Språk</b>	I prinsippet var alle relevante oversikter og studier aktuelle uansett språk. Vi har derfor ikke begrenset søket med hensyn på språk. Dersom vi hadde identifisert publikasjoner på andre språk enn skandinavisk og engelsk, ville vi på bakgrunn av det engelske sammendraget vurdert å oversette disse
<b>Publikasjonsdato</b>	Senere enn november 2013

---

## Søkestrategi

---

Vi utarbeidet litteratursøket i henhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Søket ble utført av en forskningsbibliotekar (IK) i samarbeid med prosjektleder. I oktober 2015 gjorde vi et enkelt søk etter systematiske oversikter i *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE)*, *Health Technology Assessment Database (HTA)*, Epistemonikos, *MEDLINE*, *Embase* og *PubMed*.

Vi fant ingen systematiske oversikter som oppfylte inklusjonskriteriene og som var nyere enn Cochrane-oversikten til Wardlaw. I desember 2015 søkte vi etter randomiserte kontrollerte studier. Søket fra Cochrane-oversikten av Wardlaw og medarbeidere fra 2014 ble kopiert inn i *MEDLINE* og *Embase* og avgrenset til indekseringsdato f.o.m. nov. 2013. I tillegg ble det gjort lignende søk i Cochrane CENTRAL med publikasjonsår f.o.m. 2013 og i *PubMed* med avgrensning til «publication ahead of print». Se også den fullstendige søkestrategien i Vedlegg 2.

---

## Utvelgelse av studier og vurdering av risiko for systematiske skjevheter

---

Vi valgte ut studier i henhold til vår metodebok «Slik oppsummerer vi forskning» (9). To personer gikk, uavhengig av hverandre, gjennom titler og sammendrag fra trefflisten i litteratursøket. Vi planla også å hente ut i fulltekst de artikler som ble vurdert som relevante og vurdere disse nærmere i henhold til inklusjonskriteriene. For de systematiske oversiktene skulle to personer uavhengig av hverandre vurdere kvaliteten på oversiktene med Kunnskapscenteret sin sjekkliste ([http://www.kunnskapscenteret.no/verktoy/\\_attachment/167557?\\_ts=14853cce32e](http://www.kunnskapscenteret.no/verktoy/_attachment/167557?_ts=14853cce32e)). Bare oversikter av høy kvalitet skulle vurderes for inklusjon. For eventuelle inkluderte randomiserte kontrollerte studier skulle to personer vurdere risiko for systematiske skjevheter (risk of bias) i resultatene med Cochrane sitt «risk of bias tool» (10). Ved eventuelle uenigheter i denne prosessen skulle vi konferere med en tredje person.

---

## Data-ekstraksjon, analyse og kvalitetsvurdering av dokumentasjonen

---

Vi planla å hente ut følgende data fra eventuelle inkluderte systematiske oversikter og primærstudier: fullstendig referanse, data om populasjon, kontekst, intervensjon, kontrollintervensjon, utfall og resultater. For oversikter skulle vi innhente dato for litteratursøk, hvilke databaser som var søkt i, andre søkestrategier, hvor mange som hadde screenet sammendrag og fulltekster og om de hadde gjort det uavhengig av hverandre og hvordan primærstudiene var kvalitetsvurdert.

GS skulle hente ut dataene fra de inkluderte oversiktene/ primærstudiene. HTM eller LH skulle kontrollere dataene. Ved uenighet skulle vi trekke inn en tredje person.

På grunn av at vi ikke fant verken systematiske oversikter eller randomiserte kontrollerte studier som var nyere enn Cochrane-oversikten til Wardlaw, har vi valgt å vurdere kvaliteten på oversikten til Wardlaw (7), formidle resultatene og gradere kvaliteten på dokumentasjonen. Årsaken til at vi vurderer kvaliteten på dokumentasjonen til Wardlaw er at dette ikke var gjort.

Vi uttrykker resultatene som odds ratio (OR) med 95 % konfidensintervall (KI) slik Wardlaw og medarbeidere gjorde i sin Cochraneoversikt (7).

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hvert av utfallsmålene har vi vurdert ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (2). GS laget først en GRADE-vurdering alene som HTM og LH vurderte sammen. Til slutt møttes alle tre



og diskuterte graderingen. GRADE gir en vurdering av hvilken tillit vi har til dokumentasjonsgrunnlaget som presenteres i studiene. Vi beskriver kvaliteten som høy, middels, lav eller svært lav. For å kunne gjøre en GRADE-vurdering var det nødvendig for oss å gjøre en «risk of bias» vurdering (se begrepsforklaringer i vedlegg) av de ni studiene som vi brukte fra Wardlaw sin oversikt. Denne Cochraneoversikten ble startet lenge før Cochrane Collaboration begynte med risk of bias vurdering, og den siste oppdateringen har bare i begrenset grad brukt dette instrumentet. De har heller ikke brukt GRADE til å vurdere tilliten til effektestimaterne.

For en detaljert beskrivelse av Kunnskapssenterets arbeidsform henviser vi til vår metodebok, «Slik oppsummerer vi forskning», som finnes på våre nettsider: <http://www.kunnskapssenteret.no/>.

---

## Forskjeller mellom prosjektplan og rapport

---

Vi hadde opprinnelig tenkt å inkludere alle typer intravenøs trombolytisk behandling. På grunn av at alteplase (Actilyse®) er det som brukes i Norge, valgte vi å konsentrere oss om dette legemiddelet. Vi har ekskludert urokinase, streptokinase og desmoteplase. For resultater om disse legemidlene viser vi til Wardlaw (7). Wardlaw presenterer mange resultater for tidsintervallet 3-6 timer, og vi valgte å inkludere disse fordi midtpunktet i dette intervallet er 4,5 timer. Vi presenterer også resultater for intervallet 0-3 timer slik at vi får en indirekte sammenlikning mellom 0-3 timer, 3-4,5 timer, og 3-6 timer.

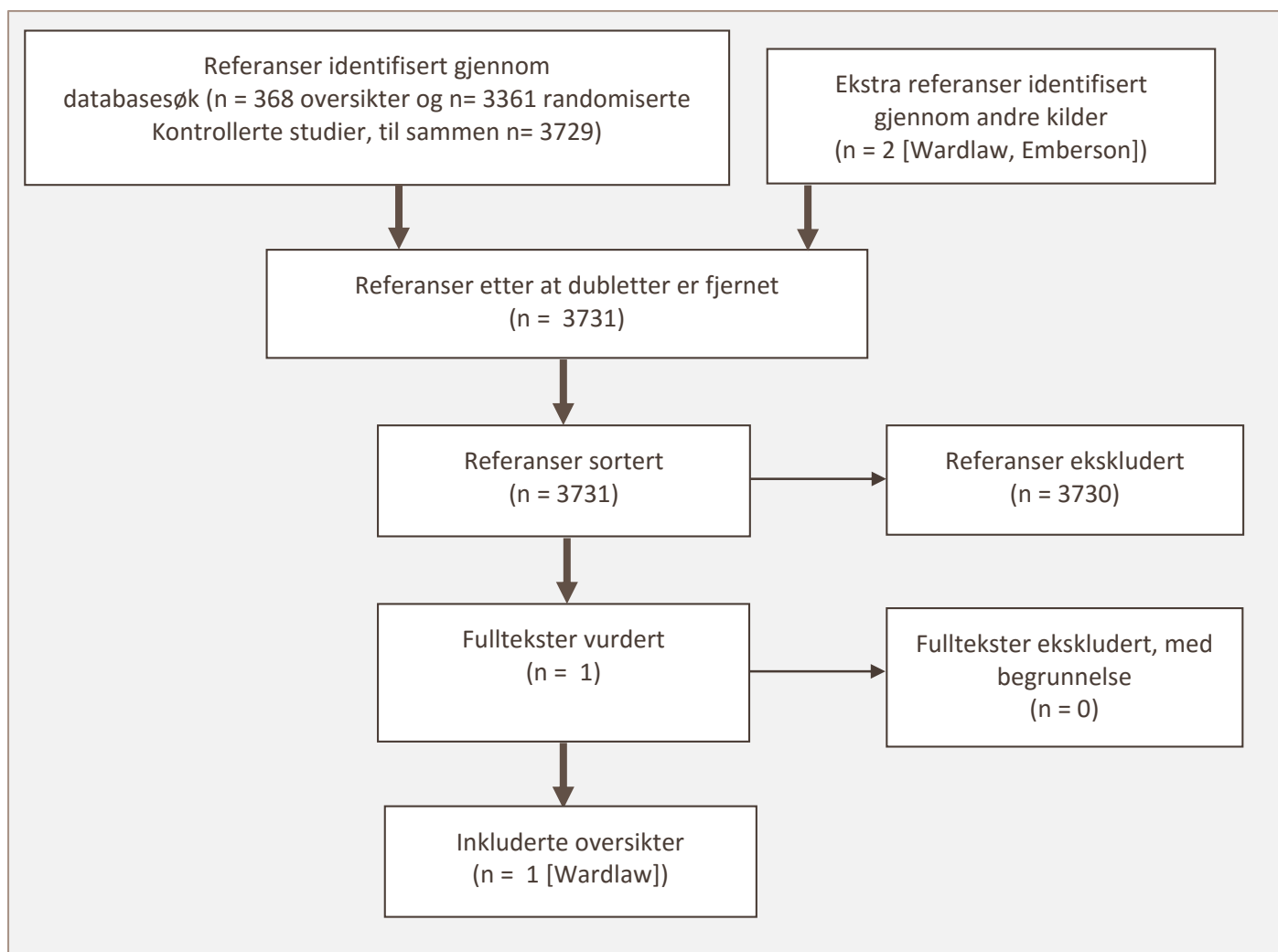
Effekten av trombolysen i tidsintervallet 3 til 4,5 timer er omstridt. Siden Wardlaw manglet data på utfallet «i live og ingen nedsatt funksjon», også kalt «Good stroke outcome mRS 0-1 versus 2-6» for dette intervallet og Emberson og medarbeidere hadde publisert resultater fra en metaanalyse med individuelle pasientdata på de samme studiene som var inkludert i Wardlaw, har vi inkludert disse dataene fra Embersons metaanalyse.

# Resultater

## Beskrivelse av studiene

### Resultater av litteratursøket

Litteratursøket etter systematiske oversikter i oktober 2015 gav 368 treff (se Figur 1), men ingen av disse treffene oppfylte våre inklusjonskriterier. Søket etter randomiserte kontrollerte studier i desember 2015 gav 3361 treff, men heller ikke her fant vi noen studier som kunne inkluderes. Vi valgte da å kvalitetsvurdere og formidle resultatene fra Cochrane-oversikten til Wardlaw (7) og supplere med data fra metaanalysen til Emberson med individuelle pasientdata (1).



**Figur 1** Flyttdiagram for utvelgelse av systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier

---

## Risiko for skjevheter i den inkluderte oversikten

---

Vi vurderte kvaliteten på Wardlaw (7) sin oversikt med Kunnskapssenterets sjekkliste (se Figur 2). Vi har trukket ned kvaliteten på to områder (rød sirkel med minustegn). De har ikke vurdert risiko for systematiske skjevheter (risk of bias) som ville ha vært relevante kriterier for validitet. De har heller ikke vurdert kvaliteten på dokumentasjonen med GRADE. På de andre områdene anser vi at oversikten holder høy kvalitet (grønn sirkel med plusstegn). Vurderingskategoriene i Kunnskapssenterets sjekkliste for systematiske oversikter er Høy – Middels/moderat – Mangelfull. Vi vurderer kvaliteten på Wardlaw sin oversikt som Middels/moderat. Selv om ett av våre inklusjonskriterier var systematiske oversikter av høy kvalitet, har vi likevel valgt å inkludere den, siden oppdraget vårt var å vurdere dokumentasjonsgrunlaget til Wardlaw eller eventuelt nyere dokumentasjon.

	Beskriver metoder for å finne primærstudier?	Tilfredsstillende litteratursøk?	Kriterier for inklusjon	Flere personer ved screening/kvalitetsvurdering?	Beskrevet kriterier for validitet?	Relevante kriterier for validitet?	Klare kriterier for sammenfatning?	Sammenfattet på forsvarlig måte?	Konklusjon støttet av data/analyse?
Wardlaw 2014	+	+	+	+	+	-	+	-	+

**Figur 2. Vurdering av kvaliteten på Cochraneoversikten til Wardlaw og medarbeidere (7)**

Vi har ikke vurdert kvaliteten på oversikten av Emberson (1) da vi bare har brukt resultater fra de samme studiene som var inkludert i Wardlaw.

---

## Risiko for skjevhet i studier som inngår i Wardlaw

---

Wardlaw har bare i begrenset grad brukt Cochrane sitt «risk of bias tool», så vi har laget vår egen risk of bias vurdering på de ni studiene som var relevante for vår problemstilling (4, 11-18). Dette gjaldt *The TPA Bridging Study* (16), *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study* (NINDS) (18), tre versjoner av *European Cooperative Acute Stroke Study 3* (ECASS 1,2, 3), to versjoner av *The Alteplase ThromboLysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke* (ATLANTIS) (4, 11), *The Third International Stroke Trial* (IST-3) (17), og *Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial* (EPITHET) (12). Vår risk of bias vurdering er gjengitt i Figur 3 med mer detaljerte begrunnelser i vedlegg 4. For hver av de ni studiene har vi

vurdert den artikkelen som Wardlaw har markert som «primary reference for the study» med «\*» i referanselisten.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ATLANTIS A 2000	+	+	+	+	?	?	-
ATLANTIS B 1999	+	+	+	+	+	?	-
ECASS 1995	+	+	+	+	+	+	?
ECASS3 2008	+	+	+	+	+	?	+
ECASS II 1998	+	+	+	+	+	?	?
EPITHET 2008	+	+	+	+	?	+	+
Haley 1993	+	+	+	+	+	?	+
IST3 2012	+	+	?	+	+	?	+
NINDS 1995	+	?	+	+	+	?	+

**Figur 3. Risk of bias vurderinger av de ni studiene fra Wardlaw (7) som inngår i våre analyser.**

Figur 3 viser at studiene stort sett har lav risiko for systematiske skjevheter. Et unntak er at mange studier har uklart risiko for selektiv rapportering. Vi fant bare publiserte forskningsprotokoller for to av studiene (ECASS 1995 og EPITHET 2008). Derfor er det en mulig risiko for at utfallene som er rapportert kan være påvirket av resultatene. Det kan for eksempel være at effekter som ikke var statistisk signifikante ikke har blitt rapportert. Men det kan også være at det finnes publiserte protokoller for andre studier som vi ikke har funnet. Vi har også valgt å gi ATLANTIS studiene høy risiko for annen systematisk skjevhet fordi de ble stoppet før tiden og deretter startet opp igjen med noe endrede metoder (4, 11).

### **Inkluderte systematiske oversikter/ studier**

Vi har ikke inkludert noen systematiske oversikter eller randomiserte kontrollerte studier på bakgrunn av litteratursøket. Vi har kun inkludert Cochrane-oversikten til Wardlaw (7) fordi dette er den nyeste systematiske oversikten vi har funnet. Vi har også inkludert resultater fra metaanalysen til Emberson (1) siden den hadde resultater om tidsintervallet 3 til 4,5 timer på de samme studiene, noe som ikke var rapportert i Wardlaw.

### **Ekskluderte oversikter/ studier**

Vi har ingen liste over ekskluderte oversikter/ studier fordi vår vurdering basert på titler og sammendrag konkluderte med at ingen systematiske oversikter eller randomiserte kontrollerte studier oppfylte våre inklusjonskriterier.

---

## **Effekt av trombolyse på det sammensatte utfallet «i live og selvhjulpen i daglige funksjoner»**

---

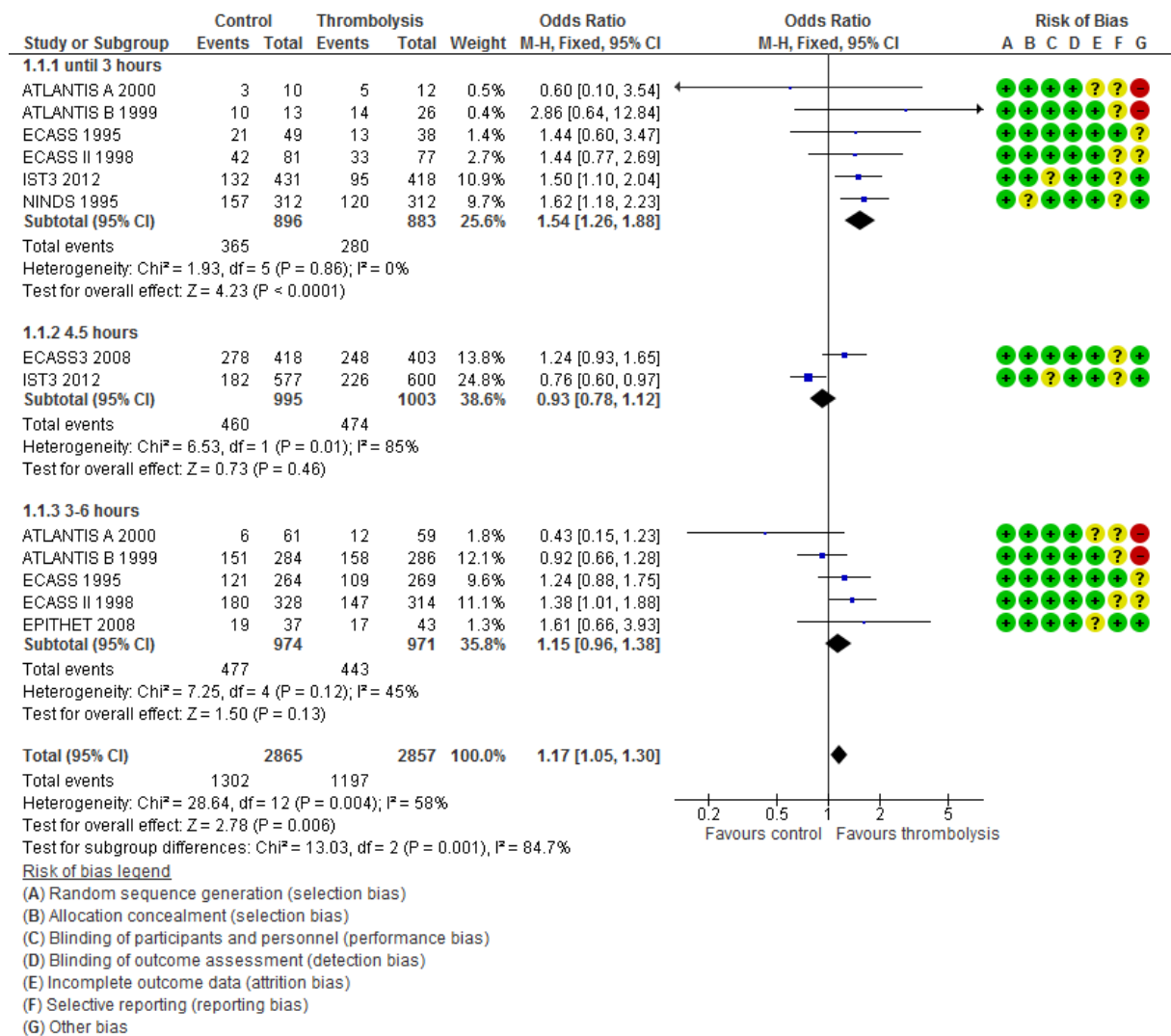
Figur 4 er en gjengivelse av resultater fra Wardlaw sin Cochraneoversikt (7). Utfallet er «i live og selvhjulpen i daglige funksjoner» (dvs skåre 0-1 versus 2-6 på mRS). Hvis man trenger hjelp av andre til å klare noen daglige aktiviteter, så skårer man 3 eller høyere på modified Rankin Scale (se begrepsforklaringer i vedlegg). Til høyre for metaanalysen har vi satt inn «risk of bias» vurderinger. Disse har vi gjort selv fordi Wardlaw ikke hadde gjort en fullstendig risk of bias vurdering.

Seks av studiene hadde sett på dette utfallet for de som hadde fått trombolyse innen 3 timer (Figur 4, analyse 1.1.1). Metaanalysen viser en større sannsynlighet for å være i live og selvhjulpen sammenliknet med placebogruppen (Odds ratio [OR]: 1,54, 95% KI: 1,26 til 1,88). Resultatene er konsistente, og de to største studiene (NINDS 1995 og IST-3) viser omtrent det samme som metaanalysen som helhet.

To av studiene (IST3 2012 og ECASS3 2008) hadde målt utfallet i intervallet 3 til 4,5 timer (Figur 4, analyse 1.1.2). For disse studiene ble det ikke funnet en signifikant forskjell mellom trombolyse og placebo (OR: 0,93, 95% KI: 0,78 til 1,12) og resultatene fra de to studiene går i hver sin retning.

Syv av studiene hadde resultater hvor pasientene hadde blitt behandlet mellom 3 og 6 timer etter at symptomer oppsto (Figur 4, analyse 1.1.3). Her var effektestimateret ikke så forskjellig fra ingen effekt (OR: 1,15, 95% KI: 0,96 til 1,38).

Samlet sett gir intravenøs trombolyse en positiv effekt på utfallet i live og selvhjulpen i daglige funksjoner hos alle som har fått trombolyse i tidsintervallet 0-6 timer (OR: 1,17, 95% KI: 1,05 til 1,30).

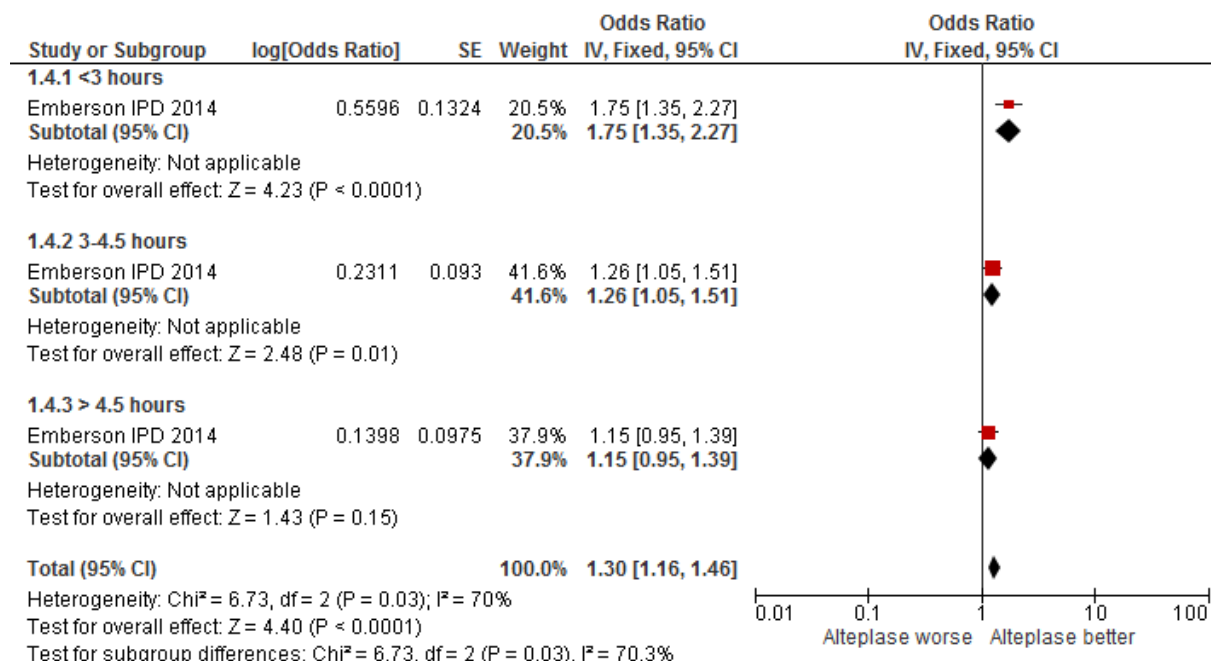


**Figur 4. Alle trombolytiske behandlinger versus placebo. Utfall: i live og selvhjulpen i daglige funksjoner for pasienter som var randomisert innen 3 timer, mellom 3 og 4,5 timer og mellom 3 og 6 timer etter oppståtte symptomer.**

### Effekt av trombolyse på det sammensatte utfallet «i live og ingen nedsatt funksjon»

Utfallet refererer til sammenlikningen mRS skåre 0-1 versus 2-6, altså hvor mange som er i live og uten nedsatt funksjon (alive and independent). Wardlaw sin oversikt har bare rapportert dette utfallet for tidsintervallet 0-6 timer etter oppståtte symptomer. Derfor har vi hentet resultater fra en metaanalyse av individuelle data av Emberson og medarbeidere (1). I metaanalysen inngår åtte av de ni studiene som er inkludert i Wardlaw (Figur 7 nedenfor). For den niende (16) hadde ikke Emberson m. fl. individuelle data, men denne studien hadde bare 27 deltakere. Emberson oppgir separate resultater for de to delene av NINDS-studien (Wardlaw hadde slått disse to sammen), slik at resultatene her bygger på ni studier med til sammen 6756 pasienter. Resultatene for de som ble behandlet innen 3 timer (Figur 7, analyse 1.4.1) gir en odds ratio på 1.75 (95 %

KI: 1.35 til 2.27), det vil si at flere av de som fikk trombolyse var i live og uten nedsatt funksjon. For intervallet 3 til 4,5 timer (Figur 7, analyse 1.4.2) er odds ratio 1.26 (95 % KI: 1.05 til 1.51) som også er i favør av trombolyse. For de som fikk trombolyse etter mer enn 4,5 timer (Figur 7, analyse 1.4.3) er odds ratio 1.15 (95 % KI: 0.95 til 1.39) som betyr at utfallet fortsatt er svakt i favør av trombolyse men ikke signifikant. Totalt for alle tidspunktene er odds ratio 1.30 (95% KI: 1.16 til 1.46), altså i favør trombolyse.



**Figur 7. Gjengivelse av Emberson sin metaanalyse av individuelle pasientdata på det sammensatte utfallet «i live og ingen nedsatt funksjon»**

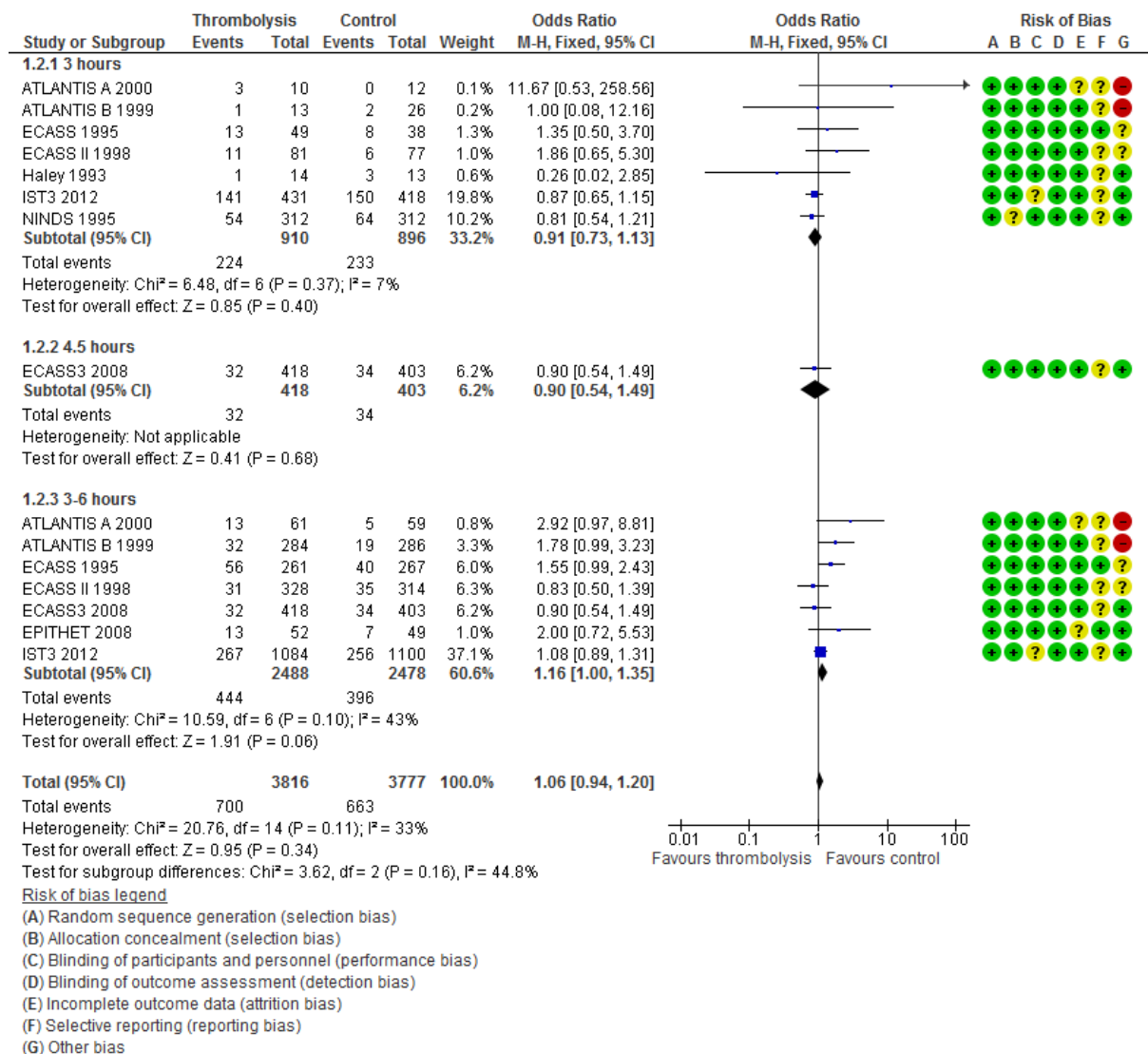
## Effekt av trombolyse på død

Figur 5 er en gjengivelse av resultatene fra Wardlaw sin oversikt på utfallet død. Syv av studiene hadde målt utfallet innen 3 timer (Figur 5, analyse 1.2.1). Selv om resultatene var litt bedre for pasientene som fikk trombolyse, var det ikke en statistisk signifikant odds ratio (OR: 0,91, 95% KI: 0,73 til 1,13). Resultatene for enkeltstudiene går også i ulike retninger.

Det var én av studiene som hadde rapportert dødsfall hos de som fikk trombolyse i intervallet 3 til 4,5 timer (ECASS3 2008). Som vist i Figur 5 (Figur 5, analyse 1.2.2) var det liten forskjell i dødelighet mellom trombolysgruppen og placebogruppen (OR: 0,90, 95% KI: 0,54 til 1,49).

Syv av studiene hadde undersøkt dødelighet hos pasienter som hadde fått trombolyse mellom 3 og 6 timer etter oppståtte symptomer (Figur 5, analyse 1.2.3). Resultatene viser en høyere dødelighet for trombolyse sammenliknet med placebo (OR: 1,16, 95% KI: 1,00 til 1,35) med en moderat inkonsistens, dvs at resultatene går i begge retninger.

Totalt var det liten forskjell mellom trombolyse og placebo hos alle som hadde fått trombolyse i tidsintervallet 0 til 6 timer (Odds ratio: 1,06, 95% KI: 0,94 til 1,20).



**Figur 5. Alle trombolytiske behandlinger versus placebo. Utfall: død for pasienter som var behandlet innen 3 timer, mellom 3 og 4,5 timer, og mellom 3 og 6 timer etter oppståtte symptomer.**

## Effekt av trombolyse på symptomatisk intrakraniell blødning

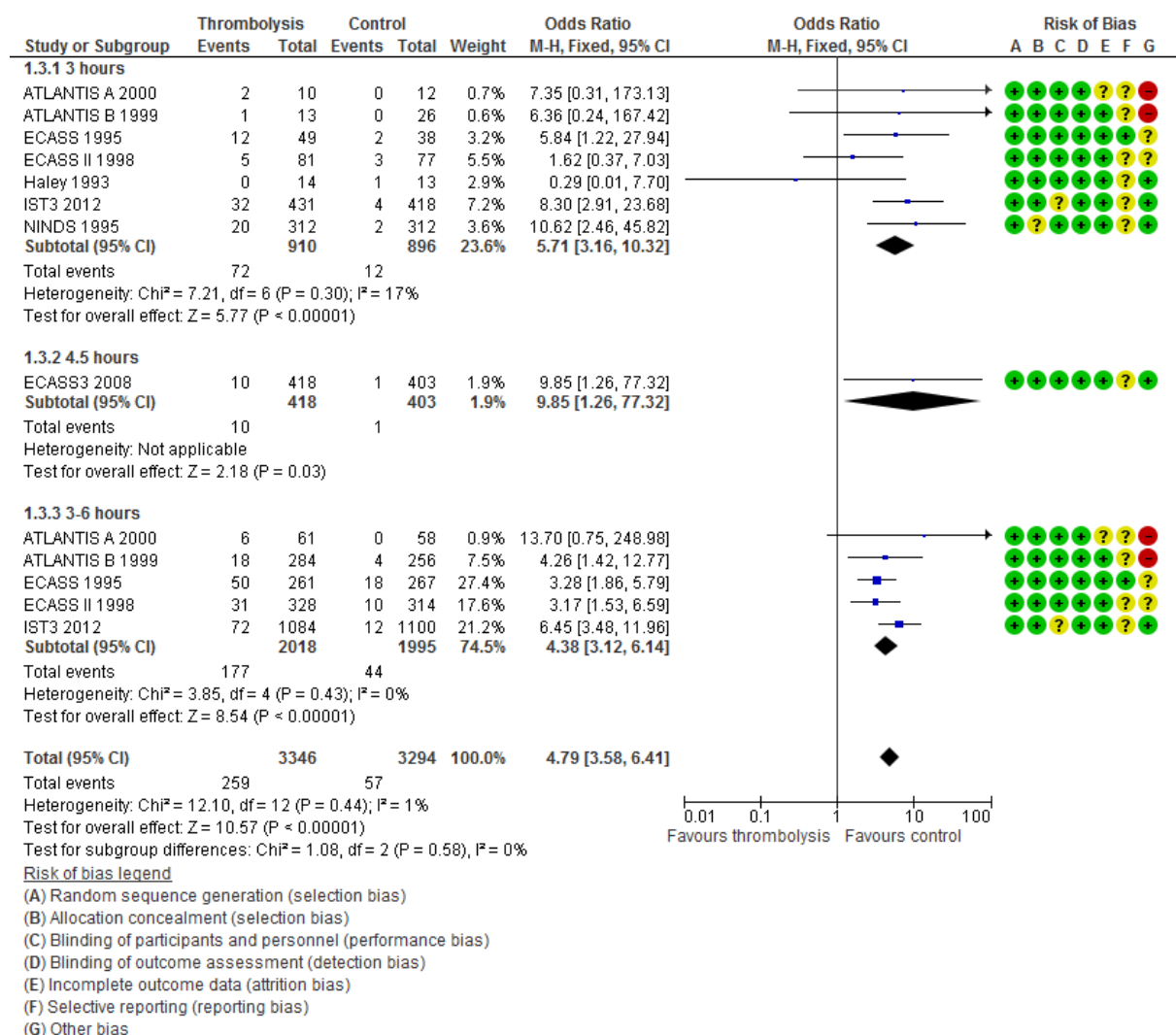
Syv av studiene i Wardlaw hadde rapportert utfallet for de som fikk trombolyse innen 3 timer (Figur 6, analyse 1.3.1). Selv om den lille studien til Haley viste en ikke-signifikant lavere forekomst av symptomatisk intrakraniell blødning i trombolysese gruppen, så viste de andre studiene en høyere forekomst av blødning blant de som hadde fått trombolyse, slik at metaanalysen går i favør av placebogruppen (OR: 5,71, 95% KI: 3,16 til 10,32).

Det var én av studiene (ECASS3 2008) som hadde undersøkt de som fikk trombolyse mellom 3 og 4,5 timer (Figur 6, analyse 1.3.2). Her var det signifikant flere i trombolysese gruppen som hadde symptomatisk intrakraniell blødning (OR: 9,85, 95% KI: 1,26 til 77,32).

Fem av studiene hadde undersøkt intrakraniell blødning hos pasienter som hadde fått trombolyse mellom 3 og 6 timer etter oppståtte symptomer (Figur 6, analyse 1.3.3). Alle studiene viser en økt forekomst av blødning i trombolysese gruppen (OR: 4,38, 95% KI: 3,12 til 6,14). Ser man på



totalen, altså alle som hadde fått trombolyse i intervallet 0 til 6 timer, er det en mer enn firedoblet risiko for intrakraniell blødning (OR: 4,79, 95% KI: 3,58 til 6,41).



**Figur 6. Alle trombolytiske behandlinger versus placebo. Utfall: symptomatisk intrakraniell blødning for pasienter som var behandlet innen 3 timer, mellom 3 og 4,5 timer og mellom 3 og 6 timer etter oppståtte symptomer.**

## Kvaliteten på dokumentasjonen

Siden Wardlaw sin Cochraneoversikt (7) ikke hadde brukt GRADE, har vi laget en “summary of findings” tabell (Tabell 2) som gir en oversikt over resultatene ovenfor og som viser hvor stor tillit vi har til dem. De inkluderte studiene har stort sett lav risiko for systematiske skjevheter. For mange av utfallene har vi svekket tillit på grunn av upre-

sist estimat (bredt konfidensintervall). Vi har også i flere tilfeller svekket tillit til estimatet fordi studiene i metaanalysen viser ulik effekt. Oppsummert har vi varierende tillit til estimatene. Vi har ikke høy tillit til noen estimater, mye på grunn av brede konfidensintervaller. I sju tilfeller har vi middels tillit. Videre har vi lav tillit i tre tilfeller. Vi har svært lav tillit i to tilfeller (Tabell 2).

**Tabell 2. «Summary of Findings» tabell over resultatene fra Cochraneoversikten til Wardlaw og hvilken tillit vi har til estimatene**

Trombolyse sammenliknet med placebo for akutt iskemisk hjerneslag						
Pasienter eller populasjon: akutt iskemisk hjerneslag						
Setting: akuttavdelinger						
Tiltak: trombolyse						
Sammenlikning: placebo						
Utfall Antall pasienter (studier)	Relativ effekt (95% KI)	Forventede absolutte effekter (95% KI)			Kvalitet	Kommentar
		Uten trom- bolyse	Med trombolyse	Forskjell		
I live og selvhjulpen: randomisering innen 3 timer Antall pasienter: 1779 (6 RCTer)	OR 1,54 (1,26 til 1,88)	407 per 1000	<b>514 per 1000</b>	<b>107 flere per 1000</b> (57 flere til 156 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for upresist estimat
I live og selvhjulpen: randomisering mellom 3 og 4,5 timer Antall pasienter: 1998 (2 RCTer)	OR 0,93 (0,78 til 1,12)	462 per 1000	444 per 1000	<b>18 færre per 1000</b> (61 færre til 28 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV	Trukket ned for systematiske skjevheter, inkonsistens og upresist estimat
I live og selvhjulpen: randomisering mellom 3-6 timer Antall pasienter: 4950 (7 RCTer)	OR 1,15 (0,96 til 1,38)	490 per 1000	<b>525 per 1000</b>	<b>35 flere per 1000</b> (10 færre til 80 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for upresist estimat
I live og uten nedsatt funksjon (alive and independent, mRS 0-1) 0-3 timer Antall pasienter: 1549 (9 RCTer)	OR 1,75 (1,35 til 2,27)	231 per 1000	<b>345 per 1000</b>	<b>114 flere per 1000</b> (58 flere til 174 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for upresist estimat
I live og uten nedsatt funksjon 3-4,5 timer Antall pasienter: 2812 (9 RCTer)	OR 1,26 (1,05 til 1,51)	301 per 1000	<b>351 per 1000</b>	<b>51 flere per 1000</b> (10 flere til 93 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for upresist estimat

I live og uten nedsatt funksjon mer enn 4,5 timer Antall pasienter: 2395 (9 RCTer)	<b>OR 1,15</b> (0,95 til 1,39)	306 per 1000	<b>337 per 1000</b>	<b>30 flere per 1000</b> (11 færre til 76 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for upresist estimat
Død etter seneste tid til behandling 3 timer Antall pasienter: 1806 (7 RCTer)	<b>OR 0,91</b> (0,73 til 1,13)	260 per 1000	<b>242 per 1000</b>	<b>18 færre per 1000</b> (56 færre til 24 flere)	⊕⊕○○ LAV	Trukket ned for inkonsistens og upresist estimat
Død etter seneste tid til behandling 4,5 timer Antall pasienter: 821 (1 RCT)	<b>OR 0,90</b> (0,54 til 1,49)	84 per 1000	<b>77 per 1000</b>	<b>8 færre per 1000</b> (37 færre til 36 flere)	⊕⊕○○ LAV	Trukket ned for upresist estimat og for bare én studie
Død etter seneste tid til behandling 3 til 6 timer Antall pasienter: 4966 (7 RCTer)	<b>OR 1,16</b> (1,00 til 1,35)	160 per 1000	<b>181 per 1000</b>	<b>21 flere per 1000</b> (0 færre til 45 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for inkonsistens
Symptomatisk intrakraniell blødning etter seneste tid til behandling 3 timer Antall pasienter: 1806 (7 RCTer)	<b>OR 5,71</b> (3,16 til 10,32)	13 per 1000	<b>56 per 1000</b>	<b>59 flere per 1000</b> (28 flere til 109 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV	Trukket ned 2 for upresist estimat
Symptomatisk intrakraniell blødning etter seneste tid til behandling 4,5 timer Antall pasienter: 821 (1 RCT)	<b>OR 9,85</b> (1,26 til 77,32)	2 per 1000	<b>12 per 1000</b>	<b>21 flere per 1000</b> (1 flere til 159 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV	Trukket ned 2 for upresist estimat og 1 for bare én studie
Symptomatisk intrakraniell blødning etter seneste tid til behandling 3-6 timer Antall pasienter: 4013 (5 RCTer)	<b>OR 4,38</b> (3,12 til 6,14)	22 per 1000	<b>75 per 1000</b>	<b>53 flere per 1000</b> (37 flere til 75 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS	Trukket ned for upresist estimat

\*Risiko i tiltaksgruppen (med 95 % konfidensintervall) er basert på forventet risiko i sammenlikningsgruppen og den relative effekten av tiltaket (med 95% KI).

KI: konfidensintervall; OR: Odds ratio

#### GRADE Working Group grades of evidence

**Høy kvalitet:** Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

**Middels kvalitet:** Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynlig nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten

**Lav kvalitet:** Vi har begrenset tillit til effektestimater: effektestimater kan være vesentlig ulikt den sanne effekten

**Svært lav kvalitet:** Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

---

## Oppsummering av effektene:

---

- For utfallet «i live og selvhjulpen i daglige funksjoner» er estimatet usikkert for 3-4,5 timer.
- Det er trolig økt sannsynlighet for å være i live og selvhjulpen i daglige funksjoner etter trombolyse gitt innen 3 timer sammenliknet med placebo. Dersom trombolyse blir gitt mellom 3 og 6 timer etter hjerneslag er det liten eller ingen effekt på utfallet «i live og selvhjulpen» .
- Det er trolig flere som er i live og uten nedsatt funksjon dersom trombolyse blir gitt i tidsintervallet 3 til 4,5 timer
- Dersom trombolyse blir gitt innen 3 timer er det også trolig en positiv effekt med hensyn til å være i live og uten nedsatt funksjon, men dersom det blir gitt etter 4,5 timer er det trolig liten eller ingen effekt på dette utfallet.
- For trombolyse gitt mellom 3 og 4,5 timer er det muligens liten effekt på dødelighet (37 færre til 36 flere).
- Det er muligens ingen forskjell i risiko for død når trombolyse blir gitt innen 3 timer. Blir trombolyse gitt mellom 3 og 6 timer etter hjerneslag, er det trolig en svak *økning* i dødelighet sammenliknet med placebogruppen.
- For utfallet symptomatisk intrakraniell blødning er estimatet usikkert for 3-4,5 timer.
- For trombolyse gitt innen tre timer er det muligens en økt risiko for symptomatisk intrakraniell blødning. For tidsintervallet 3-6 timer er det også trolig en økt risiko.

---

# Diskusjon

---

## Hovedfunn

---

Vi har gjort et systematisk litteratursøk etter systematiske oversikter med søkedato senere enn Wardlaw sin Cochraneoversikt fra 2014. Da vi ikke fant slike, søkte vi etter randomiserte kontrollerte studier som var publisert senere enn Wardlaw (7) sitt siste litteratursøk i november 2013. Vi fant heller ingen RCTer som oppfylte inklusjonskriteriene. Derfor baserte vi oss på Wardlaw (7) sin oversikt. I Wardlaw sin oversikt var det ni randomiserte kontrollerte studier som hadde sett på utfall av å gi trombolysen innen 3 timer, mellom 3 og 4,5 timer eller mellom 3 og 6 timer etter oppståtte symptomer på iskemisk hjerneslag. Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter i disse studiene med Cochrane sitt «risk of bias tool» og graderte tilliten til estimatene ved hjelp av verktøyet GRADE. Wardlaw hadde ikke resultater på utfallet «i live og uten nedsatt funksjon i tidsintervallet 3 til 4,5 timer, så vi hentet resultater på dette fra en metaanalyse med individuelle pasientdata av Emberson og medarbeidere (1).

Den beste effekten av trombolysen på det kombinerte utfallet «i live og selvhjelpen i daglige funksjoner» ser ut til å være hvis man gir behandlingen innen 3 timer. Da oppnår man trolig en økning i antall som er live og selvhjelpen i daglige funksjoner. Dersom behandlingen starter mellom 3 og 4,5 timer er det usikker effekt, og for intervallet 3-6 timer er det trolig liten eller ingen effekt av trombolysen på dette utfallet.

For trombolysen gitt innen 3 timer gir behandlingen trolig flere som er i live og uten nedsatt funksjon sammenliknet med placebo. Gitt i intervallet 3 til 4,5 timer har trombolysen også trolig en positiv effekt. Dersom trombolysen gis senere enn etter 4,5 timer er det trolig liten eller ingen effekt på antall i live uten nedsatt funksjon.

For utfallet død er det muligens liten eller ingen effekt av trombolysen gitt innen 3 timer, selv om estimatet viser en ikke statistisk signifikant effekt i favør av trombolysen. Etter 4,5 timer, er det muligens liten eller ingen effekt, og for intervallet 3-6 timer er det trolig økt dødelighet hos de som får trombolysen sammenliknet med placebogruppen.

For utfallet symptomatisk intrakraniell blødning er det muligens økt risiko ved trombolysen gitt innen 3 timer. Estimaten er usikkert i tidsintervallet 3 til 4,5 timer. Gitt i intervallet 3-6 timer er det trolig økt risiko for symptomatisk intrakraniell blødning hos de som har fått trombolysen sammenliknet med placebogruppen.

Odds ratioene som er oppgitt i resultatkapitlet ovenfor er *relative effekter*. Men det er også viktig å vurdere de *absolutte* effektene. Summary of findings tabellen (Tabell 2) estimerer at for pasienter med akutt iskemisk hjerneslag er det 46,2 % som ubehandlet mellom 3 og 4,5 timer er i live og er selvhjelpne i daglige funksjoner. Dersom de får trombolysen, er det estimert at 44,4 prosent er i live og selvhjelpen i daglige funksjoner (18 færre per 1000). Videre viser tabellen at dersom pasientene får placebo mellom 3 og 4,5 timer etter hjerneslag vil 30,1 prosent være i live og uten nedsatt funksjon ved oppfølgingen, mens trombolysen øker dette til 35,1 prosent.

---

## Kvaliteten på forskningsresultatene

---

### Kvaliteten på forskningsresultatene om effekt fra den systematiske oppsummeringen

I vår vurdering av risiko for systematiske skjevheter i de ni primærstudiene som er inkludert i Wardlaw, brukte vi bare primærpublikasjonen for hver studie. De fleste av studiene har blitt omtalt i mange artikler, og derfor kan det være informasjon som vi ikke har fått med oss i de andre artiklene. Vi har blant annet ikke funnet noen registrerte forskningsprotokoller for studiene fra 1990-tallet, men dette var lenge før det ble obligatorisk å forhåndsregistrere slike protokoller. Fordi oversikten til Wardlaw ikke er av høy kvalitet, kan det være at vi bør ha enda lavere tillit enn det som framkommer i «summary of findings» tabellen (Tabell 2), men dette er vanskelig å tallfeste. En metaanalyse med individuelle pasientdata er gullstandard for metaanalyser (6). Derfor har vi stor tillit til resultatene til Emberson, særlig fordi vi også har vurdert de ni studiene som inngår til å ha lav risiko for systematiske skjevheter.

---

## Styrker og svakheter

---

### Mulige begrensninger ved systematiske oversikter

De største begrensningene ved en systematisk oversikt er at det er lite informasjon om den enkelte pasient og at oversikten er mindre oppdatert enn primærlitteraturen den er basert på. Klinikeren møter pasienter som er unike enkeltindivider, mens i primærstudiene er resultatene vanligvis gjengitt som gjennomsnittlig respons på behandlingen i gruppen av deltakere. En systematisk oversikt bygger på mange primærstudier og regner ut et gjennomsnitt av hva primærstudiene har funnet. Med andre ord, det blir et gjennomsnitt av gjennomsnitt som kanskje sier lite om hvordan den enkelte pasient vil reagere på en behandling. Resultatene fra systematiske oversikter må nødvendigvis være forsinket i forhold til primærstudiene de bygger på fordi primærstudiene allerede er ferdige når man starter med å oppsummere dem.

### Mulige skjevheter i oppsummeringsprosessen

Vi tror at sannsynligheten er høy for at de fleste relevante studier er identifisert. Men vi har ikke søkt etter pågående studier, så det kan være noen helt nye studier som vi ikke har inkludert. Videre har noen av analysene til Wardlaw (7) tatt utgangspunkt i *tid til pasientene fikk behandling* mens andre har tatt utgangspunkt i *tid til pasientene ble randomisert*. Alper (6) påpeker også at metaanalysen med individuelle pasientdata kom til ulikt resultat alt etter om de brukte mRS skåre 0-1 (ingen symptomer/ funksjonshemming) eller mRS skåre 0-2 (ingen eller lett funksjonshemming) som utfallsmål.

Vi har konkludert med at effekten av trombolyse i tidsintervallet er usikker målt på utfallet «i live og selvhjelpen i daglige aktiviteter» mens det trolig er effektivt målt på utfallet «i live og uten nedsatt funksjon». Vi tror dette skyldes at det er for få studier på det første utfallet.

---

## Hvor generaliserbare er resultatene?

---

### Hvor dekkende og nyttige er forskningsresultatene om effekt fra den systematiske oppsummeringen?

**Populasjon:** De ni primærstudiene som vi har brukt er henholdsvis ECASS 1-3 fra 19 europeiske land, TPA Bridging Study og NINDS-studien(e) som begge har deltakere fra flere delstater

i USA. IST-3 har deltakere fra hele Europa, Nord-Amerika og Australasia. ATLANTIS-studiene var fra Nord-Amerika og EPITHET hadde deltakere fra Australia, New Zealand, Belgia og Storbritannia. Det er uklart hvorvidt deltakerne i disse studiene er representative for pasienter generelt med akutt iskemisk hjerneslag.

**Intervensjon:** Resultatene er begrenset til pasienter som har fått intravenøs trombolyse med alteplase innen 3 timer, mellom 3 og 4,5 timer og mellom 3 og 6 timer etter symptomdebut. Vi kan derfor ikke generalisere til de som har fått intra-arteriell trombolyse eller som har fått andre typer intravenøs trombolyse som urokinase eller streptokinase.

**Utfall:** Vi har bare resultater på utfallene i live og selvhjulpen/ i live uten nedsatt funksjon/død/ symptomatisk intrakraniell blødning.

---

## Overensstemmelse med andre oversikter

---

### Stemmer den systematiske oversikten overens med andre oversikter?

Kunnskapssenteret publiserte i 2010 en helseøkonomisk analyse av effekt av trombolyse ved akutt hjerneslag (19). De skrev: «Trombolytisk behandling gitt mellom 3 og 5 timer etter akutt hjerneslag har ingen påvist effekt på dødelighet sammenlignet med ingen trombolytisk behandling i oppsummering av randomiserte kontrollerte studier; RR 1,20, 95 % KI 0,77-1,87 (kvaliteten på dokumentasjonen var middels). Det var heller ingen klar forskjell i funksjonshemming mellom behandlingene; RR 0,90, 95 % KI 0,77-1,05 (kvaliteten av dokumentasjonen var høy). Trombolytisk behandling medførte økt risiko for blødning; RR 5,25, 95 % KI 2,12-12,97 (kvaliteten på dokumentasjonen var middels).» Videre skrev de i konklusjonen at «Hvis pasientene fikk trombolyse i perioden mellom 3 og 5 timer etter slag, er det mer sannsynlig at behandlingen gir negativ enn positiv helseeffekt.» Selv om sammenlikningen i Kunnskapssenterets rapport fra 2010 var mellom 3 og 5 timer og vi har sett på 3 til 4,5 timer, så stemmer deres resultater ganske godt med våre. IST-3 studien var publisert etter at Kunnskapssenteret kom med sin rapport, så de kunne ikke inkludere den.

Brian Alper (6) oppsummerte evidensen fra tre kilder: Cochraneoversikten av Wardlaw (7), den kliniske retningslinjen utgitt av American Heart Association/ American Stroke Association (8), og metaanalysen med Emberson som førsteforfatter fra the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group (1). Alper sin konklusjon var: « The evidence on the effects of alteplase at 3-4.5 hours after stroke on functional outcomes is inconsistent. Some data support an increase in good functional outcome at three months, and others show a worse functional outcome at six months; any single estimate of effect from currently available data is therefore likely to be unreliable.» Rådet Alper gav var: "Unless and until there are data showing unequivocal benefits to outweigh harms, we believe that there should not be any strong recommendation or encouragement for use of alteplase beyond three hours after stroke."

---

## Resultatenes betydning for praksis

---

Våre systematiske litteratursøk viste at den systematiske oversikten til Wardlaw (7) som sist ble oppdatert i 2014 fortsatt var den mest oppdaterte i desember 2015. Men det har også kommet en metaanalyse med individuelle pasientdata som gir supplerende informasjon. Trombolyse innebærer en mulighet for å få løst opp livstruende propper i hjernen samtidig som behandlingen kan forårsake livstruende blødninger inne i hjernen. Det er en fordel å komme til be-

handling så tidlig som mulig, og resultatene tyder på at dette helst bør skje innen 3 timer. Effekten av trombolyse gitt i intervallet 3 til 4,5 timer ser ut til å være avhengig av om utfallet er «i live og selvhjulpen i daglige aktiviteter» eller «i live og uten nedsatt funksjon», men dette kan skyldes at det er for få studier på det første utfallet.



---

## Konklusjon

Vi fant for tidsintervallet 3 til 4,5 timer at resultatene trolig blir positive hvis man bruker utfallet «i live og uten nedsatt funksjon». Antallet som dør ser ikke ut til å være forskjellig i trombolysegruppen og placebogruppen, mens det er en økt risiko for intrakraniell blødning i trombolysegruppen.

---

## Referanser

1. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384(9958):1929-1935.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):380-382.
3. Brener S. Effectiveness and safety of thrombolytics for the treatment of ischemic stroke: a rapid review. Toronto: Health Quality Ontario (HQP); 2013.
4. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282(21):2019-2026.
5. Norsk Hjerneslagsregister. Årsrapport 2014. Plan for forbedringstiltak. Trondheim: St. Olavs Hospital HF; 2014.
6. Alper BS, Malone-Moses M, McLellan JS, Prasad K, E. M. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: time for a rethink? *BMJ* 2015;350(h):1075.
7. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD000213.
8. Jauch EC, Saver JL, Adams HP J, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(3):870-947.
9. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Oslo: 2013.
10. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org); 2011.
11. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-

- controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke* 2000;31(4):811-816.
12. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7(4):299-309.
  13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317-1329.
  14. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274(13):1017-1025.
  15. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352(9136):1245-1251.
  16. Haley EC, Jr., Brott TG, Sheppard GL, Barsan W, Broderick J, Marler JR, et al. Pilot randomized trial of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. The TPA Bridging Study Group. *Stroke* 1993;24(7):1000-1004.
  17. IST collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9834):2352-2363.
  18. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *NEJM* 1995;333(24):1581-1587.
  19. Wisløff T, Hamidi V, Ringerike T, Harboe I, M. K. Intravenøs trombolytisk behandling av hjerneinfarkt i akutfasen og sekundær blodproppforebyggende behandling (platehemmende behandling og antikoagulasjonsbehandling) etter hjerneslag. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2010. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 22 - 2010).

---

# Vedlegg

---

## 1 Begrepsforklaringer

---

Begrep	Forklaring
Alteplase	Legemiddel som brukes i trombolyse (se dette)
Good stroke outcome	Brukes for å skille mellom de som skårer henholdsvis lavere enn 3 og lavere enn 2 på modified Rankin Scale (se denne)
GRADE	En metode for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen (for hvert utfall) og styrken på anbefalinger. Følgende fire kriterier blir vurdert: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studier) og direktehet (hvor like studiedeltakerne, tiltakene og utfallsmålene i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av).
Klinisk retningslinje	Anbefaling som er ment å hjelpe helsepersonell og pasienter til å ta gode beslutninger i en bestemt klinisk situasjon.
Konfidensintervall (KI)	Statistisk uttrykk for feilmargin fra frekvensstatistikk. Det angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) inneholder den "sanne" verdien av variabelen man har målt. Presisjonen på resultatet angis som ytterpunktene for et intervall, f.eks. når man skriver $10,5 \pm 0,5$ (95 % KI), så betyr dette at målingen var 10,5, og at konfidensintervallet strekker seg fra 10,0 til 11,0. Jo smalere intervall, desto større presisjon.
Metaanalyse	Statistiske teknikker i en systematisk oversikt for å integrere resultatene av inkluderte studier. Begrepet er noen ganger feilaktig brukt som synonym for systematiske oversikter som inkluderer en metaanalyse.
Modified Rankin Scale (mRS)	En mye brukt skala for å måle grad av funksjonshemming eller avhengighet når det gjelder utførelse av daglige aktiviteter blant pasienter som har hatt hjerneslag. Skalaen går fra 0 til 6 <ul style="list-style-type: none"><li>• 0 = ingen symptomer</li><li>• 1 = ingen nedsatt funksjon til tross for symptomer</li><li>• 2 = lett nedsatt funksjon; kan ikke utføre alle aktiviteter, men trenger ikke hjelp</li><li>• 3 = moderat nedsatt funksjon; trenger noe hjelp, men kan gå uten hjelp</li><li>• 4 = kan ikke gå uten hjelp og trenger pleie</li><li>• 5 = sengeliggende, inkontinent og trenger kontinuerlig pleie</li></ul>

---

- 
- 6 = død.
- 

Odds ratio	Ratioen mellom odds for en hendelse i en gruppe og odds for en hendelse i en annen gruppe. I studier av behandlingseffekt er oddsen i behandlingsgruppen vanligvis delt på odds i kontrollgruppen. En odds ratio på 1 indikerer at det ikke er forskjell mellom gruppene. For uheldige utfall indikerer en odds ratio som er mindre enn 1, at tiltaket var effektivt når det gjelder å redusere risikoen for utfallet. Når risikoen er liten, så er odds ratio veldig lik risk ratio.
Risk of bias	Viser til Cochrane Collaboration sitt instrument «risk of bias tool» for å vurdere risiko for systematiske feil som kan påvirke resultatene i en randomisert kontrollert studie. Man skal vurdere om deltakerne har blitt tilfeldig fordelt til tiltaksgruppen eller kontrollgruppen og om denne fordelingen har blitt holdt skjult. Man vurderer også om deltakerne og behandlerne visste hvilken gruppe de var i, og om de som målte resultatene visste deltakernes gruppetilhørighet. Videre vurderer man om frafallet var så stort at det kan ha skapt systematiske skjevheter og om alle viktige resultater er rapportert på en fullstendig måte. Man vurderer også om studien hadde andre svakheter som kan ha skapt systematiske skjevheter.
Trombolyse	En medisinsk betegnelse for nedbrytning (lysis) av blodpropper ved hjelp av medisiner.

---

---

## 2 Søkestrategi

---

### Søkestrategi for systematiske oversikter

#### Søk etter systematiske oversikter publisert f.o.m. 2009

Dato for alle søk: 30.10.2015

Søketreff totalt etter dublettkontroll: 358

#### Cochrane Library

Søketreff: Cochrane Reviews 14, DARE 33, HTA 7, EED 15

- #1 (thrombolysis or thrombolytic\*):ti,ab,kw
- #2 MeSH descriptor: [Thrombolytic Therapy] explode all trees
- #3 #1 or #2
- #4 stroke:ti,ab,kw
- #5 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees
- #6 #4 or #5
- #7 #3 and #6 Publication Year from 2009 to 2015

#### Epistemonikos

Søketreff: Systematic reviews 76, structured summaries 0

((title:(thrombolysis AND stroke) OR abstract:(thrombolysis AND stroke))

Cochrane Reviews: No

Publication year: 2009-2015

#### MEDLINE og EMBASE (Ovid samsøk)

Søketreff: 344 etter dublettkontroll (Embase 294, MEDLINE 170)

- 1. (thrombolysis or trombolytic\*).tw.
- 2. exp Thrombolytic Therapy/
- 3. 1 or 2
- 4. stroke.tw.
- 5. exp Stroke/
- 6. 4 or 5
- 7. 3 and 6
- 8. (systematic\* review or meta-analysis).tw,pt.
- 9. 7 and 8
- 10. limit 9 to yr="2013 - 2015"
- 11. 10 use pmoz
- 12. exp blood clot lysis/
- 13. (thrombolysis or thrombolytic\*).tw.
- 14. 12 or 13
- 15. exp cerebrovascular accident/
- 16. stroke.tw.
- 17. 15 or 16
- 18. (systematic\* review or meta-analysis).tw,pt.
- 19. 14 and 17 and 18
- 20. limit 19 to yr="2013 - 2015"
- 21. 20 use emez
- 22. 11 or 21
- 23. remove duplicates from 22

## **PubMed**

Søketreff: 13

(thrombolysis or thrombolytic) and stroke and (systematic review or meta-analysis) and pub-statusaheadofprint

## **CRD Databases**

Søketreff: 19

Any field: (thrombosis or thrombotic\*) and stroke

Publication year 2014-2015

## **Søkestrategi for randomiserte kontrollerte studier**

### **Trombolysse: Søk etter primærstudier**

Søket fra Cochrane-oversikten Wardlaw 2014 ble kopiert i MEDLINE og Embase og avgrenset til indekseringsdato f.o.m. nov. 2013. I tillegg ble det gjort lignende søk i Cochrane CENTRAL med publikasjonsår f.o.m. 2013 og i PubMed med avgrensning til «publication ahead of print».

Søketreff totalt: 4154

Søketreff etter dublettkontroll: 3361

## **MEDLINE**

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

Søketreff: 1177

1. cerebrovascular disorders/ or basal ganglia cerebrovascular disease/ or exp brain ischemia/ or carotid artery diseases/ or carotid artery thrombosis/ or intracranial arterial diseases/ or cerebral arterial diseases/ or exp "intracranial embolism and thrombosis"/ or exp stroke/
2. (isch?emi\$ adj6 (stroke\$ or apoplex\$ or cerebral vasc\$ or cerebrovasc\$ or cva)).tw.
3. ((brain or cerebr\$ or cerebell\$ or vertebrobasil\$ or hemispher\$ or intracran\$ or intracerebral or infratentorial or supratentorial or middle cerebr\$ or mca\$ or anterior circulation) adj5 (isch?emi\$ or infarct\$ or thrombo\$ or emboli\$ or occlus\$ or hypoxi\$)).tw.
4. 1 or 2 or 3
5. thrombolytic therapy/
6. fibrinolytic agents/ or plasmin/ or plasminogen/ or tissue plasminogen activator/ or exp plasminogen activators/ or urokinase-type plasminogen activator/
7. fibrinolysis/
8. (thromboly\$ or fibrinoly\$ or recanaliz\$ or recanaliz\$).tw.
9. ((clot\$ or thrombus) adj5 (lyse or lysis or dissolve\$ or dissolution)).tw.
10. (tPA or t-PA or rtPA or rt-PA or plasminogen or plasmin or alteplase or actilyse).tw.

11. (anistreplase or streptodornase or streptokinase or urokinase or pro?urokinase or rpro?uk or lumbrokinase or duteplase or lanoteplase or pamiteplase or reteplase or saruplase or staphylokinase or streptase or tenecteplase or desmoteplase or retevase).tw.

12. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11

13. Randomized Controlled Trials as Topic/

14. random allocation/

15. Controlled Clinical Trials as Topic/

16. control groups/

17. clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/

18. double-blind method/

19. single-blind method/

20. Placebos/

21. placebo effect/

22. Drug Evaluation/

23. Research Design/

24. randomized controlled trial.pt.

25. controlled clinical trial.pt.

26. (clinical trial or clinical trial phase i or clinical trial phase ii or clinical trial phase iii or clinical trial phase iv).pt.

27. (random\$ or RCT or RCTs or quasi-random\$ or quasi random\$ or pseudo-random\$ or pseudo random\$).tw.

28. (controlled adj5 (trial\$ or stud\$)).tw.

29. (clinical\$ adj5 trial\$).tw.

30. ((control or treatment or experiment\$ or intervention) adj5 (group\$ or subject\$ or patient\$)).tw.

31. ((control or experiment\$ or conservative) adj5 (treatment or therapy or procedure or manage\$)).tw.

32. ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).tw.

33. placebo\$.tw.

34. (assign\$ or allocat\$).tw.

35. controls.tw.



36. trial.ti.

37. or/13-36

38. 4 and 12 and 37

39. exp animals/ not humans.sh.

40. 38 not 39

41. (201311\* or 201312\* or 2014\* or 2015\*).ed,yr.

42. 40 and 41

43. remove duplicates from 42

## **EMBASE**

Embase 1980 to 2015 Week 50

Søketreff: 2714

1. cerebrovascular disease/ or cerebral artery disease/ or cerebrovascular accident/ or stroke/ or vertebrobasilar insufficiency/ or carotid artery disease/ or exp carotid artery obstruction/ or exp brain infarction/ or exp brain ischemia/ or exp occlusive cerebrovascular disease/ or stroke patient/ or stroke unit/

2. (isch?emi\$ adj6 (stroke\$ or apoplex\$ or cerebral vasc\$ or cerebrovasc\$ or cva or attack\$)).tw.

3. ((brain or cerebr\$ or cerebell\$ or vertebrobasil\$ or hemispher\$ or intracran\$ or intracerebral or infratentorial or supratentorial or middle cerebr\$ or mca\$ or anterior circulation) adj5 (isch?emi\$ or infarct\$ or thrombo\$ or emboli\$ or occlus\$ or hypoxi\$)).tw.

4. 1 or 2 or 3

5. fibrinolytic therapy/

6. fibrinolytic agent/ or plasmin/ or plasminogen/ or exp plasminogen activator/

7. blood clot lysis/

8. fibrinolysis/

9. (thromboly\$ or fibrinoly\$ or recanalis\$ or recanaliz\$).tw.

10. ((clot\$ or thrombus) adj5 (lyse or lysis or dissolve\$ or dissolution)).tw.

11. (tPA or t-PA or rtPA or rt-PA or plasminogen or plasmin or alteplase or actilyse).tw.

12. (anistreplase or streptodornase or streptokinase or urokinase or pro?urokinase or rpro?uk or lumbrokinase or duteplase or lanoteplase or pamiteplase or reteplase or saruplase or staphylokinase or streptase or tenecteplase or desmoteplase or retevase).tw.

13. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12

14. Randomized Controlled Trial/

15. Randomization/

16. Controlled Study/
17. control group/
18. clinical trial/ or phase 1 clinical trial/ or phase 2 clinical trial/ or phase 3 clinical trial/ or phase 4 clinical trial/ or controlled clinical trial/
19. Double Blind Procedure/
20. Single Blind Procedure/ or triple blind procedure/
21. placebo/
22. drug comparison/ or drug dose comparison/
23. "types of study"/
24. (random\$ or RCT or RCTs or quasi-random\$ or quasi random\$ or pseudo-random\$ or pseudo random\$).tw
25. (controlled adj5 (trial\$ or stud\$)).tw.
26. (clinical\$ adj5 trial\$).tw.
27. ((control or treatment or experiment\$ or intervention) adj5 (group\$ or subject\$ or patient\$)).tw.
28. ((control or experiment\$ or conservative) adj5 (treatment or therapy or procedure or manage\$)).tw.
29. ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).tw.
30. placebo\$.tw.
31. (assign\$ or allocat\$).tw.
32. trial.ti.
33. or/14-32
34. 4 and 13 and 33
35. (ANIMAL/ or NONHUMAN/ or ANIMAL EXPERIMENT/) and HUMAN/
36. ANIMAL/ or NONHUMAN/ or ANIMAL EXPERIMENT/
37. 36 not 35
38. 34 not 37
39. (201311\* or 201312\* or 2014\* or 2015\*).dd,yr.
40. 38 and 39
41. remove duplicates from 40
42. limit 41 to embase

## **Cochrane CENTRAL**

Søketreff: 223

- #1 MeSH descriptor: [Cerebrovascular Disorders] this term only
- #2 MeSH descriptor: [Basal Ganglia Cerebrovascular Disease] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Brain Ischemia] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Carotid Artery Diseases] this term only
- #5 MeSH descriptor: [Carotid Artery Thrombosis] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Intracranial Arterial Diseases] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Cerebral Arterial Diseases] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Intracranial Embolism and Thrombosis] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees
- #10 (isch?emi\* near/6 (stroke\* or apoplex\* or (cerebral next vasc\*) or cerebrovasc\* or cva))
- #11 ((brain or cerebr\* or cerebell\* or vertebrobasil\* or hemispher\* or intracran\* or intracerebral or infratentorial or supratentorial or (middle next cerebr\*) or mca\* or "anterior circulation") near/5 (isch?emi\* or infarct\* or thrombo\* or emboli\* or occlus\* or hypoxi\*))
- #12 (1-#11)
- #13 MeSH descriptor: [Thrombolytic Therapy] explode all trees
- #14 MeSH descriptor: [Fibrinolytic Agents] explode all trees
- #15 MeSH descriptor: [Fibrinolysin] explode all trees
- #16 MeSH descriptor: [Plasminogen] explode all trees
- #17 MeSH descriptor: [Tissue Plasminogen Activator] explode all trees
- #18 MeSH descriptor: [Plasminogen Activators] explode all trees
- #19 MeSH descriptor: [Urokinase-Type Plasminogen Activator] explode all trees
- #20 MeSH descriptor: [Fibrinolysis] explode all trees
- #21 thromboly\* or fibrinoly\* or recanalis\* or recanaliz\*
- #22 (clot\* or thrombus) near/5 (lyse or lysis or dissolve\* or dissolution)
- #23 tPA or "t-PA" or rtPA or "rt-PA" or plasminogen or plasmin or alteplase or actilyse
- #24 anistreplase or streptodornase or streptokinase or urokinase or pro?urokinase or rpro?uk or lumbrokinase or duteplase or lanoteplase or pamiteplase or reteplase or saruplase or staphylokinase or streptase or tenecteplase or desmoteplase or retevase
- #25 (15-#24)v
- #26 #12 and #25 Publication Year from 2013 to 2015

## PubMed

Søketreff: 40

(stroke\* or apoplex\* or cerebral vasc\* or cerebrovasc\* or cva) AND (thromboly\* or fibrinoly\* or recanalis\* or recanaliz\*) and (random\* or rct) AND publisher [sb]

---

### **3 Ekskluderte studier**

---

Vi har ingen ekskluderte systematiske oversikter eller randomiserte studier.

#### 4 Risk of bias vurdering av de inkluderte studiene

Studier	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other biases
ATLANTIS A 2000	<b>LOW</b> (The patients were randomized, following a central randomization code, by use of a blocked randomization stratified by clinical center.)	<b>LOW</b> (No one at the local site was aware of the patients' group assignments)	<b>LOW</b> (The study drug consisted of white lyophilized powder, indistinguishable between groups)	<b>LOW</b> (The company and investigators remained blinded to results from patients in part A until February 1999, when part B of the trial was reported. All personnel at each study site and at Genentech involved in conducting and monitoring the trial were blinded to the study drug codes.)	<b>UNCLEAR</b> (intention-to-treat analysis)	<b>UNCLEAR</b> (No published protocol found)	<b>HIGH</b> (A data monitoring committee stopped the trial and the trial was re-started with a new time window and new study end-points.)
ATLANTIS B 1999	<b>LOW</b> (The patients were randomized following a central code using a blocked randomization, stratified by clinical center.)	<b>LOW</b> (The study used an interactive voice system for randomization and drug supply management. No one at the local site was aware of patient group assignment.)	<b>LOW</b> (The study drug consisted of white lyophilized powder, indistinguishable between groups).	<b>LOW</b> (To avoid potential unblinding, the clinical examinations at 30 and 90 days were performed by an individual who was not present during study drug administration and did not see the patient in the first 24 hours. All personnel at each study site and at Genentech involved in conducting and monitoring the trial were blinded to the	<b>LOW</b> (intention-to-treat analysis)	<b>UNCLEAR</b> (No published protocol found)	<b>HIGH</b> (A data monitoring committee stopped the trial and the trial was re-started with a new time window and new study end-points.)

Studier	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other biases
				study drug codes.)			
ECASS 1995	<b>LOW</b> (central randomization code)	<b>LOW</b> (central randomization code)	<b>LOW</b> (double-blind)	<b>LOW</b> (probably blinded assessors. Mortality is objective and the two function scales are reasonably objective)	<b>LOW</b> (intention-to-treat analysis)	<b>LOW</b> (published protocol located)	<b>UNCLEAR</b> (Of the ineligible patients, 61% were randomized to the rP-PA arm. No explanation for this.)
ECASS II 1998	<b>LOW</b> (A computer-generated randomization procedure in blocks of four was used, with each center allocated at least one block of the treatment groups at 0–3 h and 3–6 h to ensure a stratified distribution.)	<b>LOW</b> (At each center, eligible patients were randomly assigned treatment at baseline by means of sequential patient numbers. The randomization schedule was known only to the Clinical Trial Support Unit at Boehringer Ingelheim and to one member of the External Safety Committee. Treatment allocation was concealed from all investigators, but in emergencies, investigators had access to sealed opaque envelopes con-	<b>LOW</b> (Alteplase (Boehringer Ingelheim, Germany) and placebo were identical in appearance.)	<b>LOW</b> (Measures were taken in the planning and conduct of the trial to reduce the risk that the examiner would be able to identify the treatment received.)	<b>LOW</b> (intention-to-treat analysis)	<b>UNCLEAR</b> (No published protocol found)	<b>UNCLEAR</b> (The unexpectedly high response to placebo seen in this study (mRS scale at day 90, favorable outcome: alteplase 40·3%, placebo 36·6%) is similar to the response to active treatment in previous trials (ECASS

Studier	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other biases
		taining treatment allocation.)					135.7%; 5 NINDS 39%4) and may have rendered the results inconclusive.)
ECASS3, 2008	<b>LOW</b> (An interactive voice-randomization system was used, with randomization at centers performed in blocks of four to ensure a balanced distribution of group assignments at any time. The size of the blocks was withheld from the investigators to make sure that they were unaware of the treatment assignments.)	<b>LOW</b> (An interactive voice-randomization system was used, with randomization at centers performed in blocks of four to ensure a balanced distribution of group assignments at any time. The size of the blocks was withheld from the investigators to make sure that they were unaware of the treatment assignments.)	<b>LOW</b> (double-blind study)	<b>LOW</b> (Patients were assessed by an examiner who was unaware of the treatment assignment.)	<b>LOW</b> ("A total of 821 patients from 130 sites in 19 European countries were randomly assigned to a study group: 418 patients were assigned to receive alteplase and 403 patients were assigned to receive placebo" Appr. 9-10 percent of the intention-to-treat group were not in the per protocol group.)	<b>UNCLEAR</b> (No published protocol found)	<b>LOW</b> (no other sources of bias detected)
EPITHET 2008	<b>LOW</b> (Numbers for treatment packs were generated by a computer programme for random allocation.)	<b>LOW</b> (Patients were treated with the next sequentially numbered treatment pack, which contained either	<b>LOW</b> (double-blinded placebo-controlled)	<b>LOW</b> (The NIHSS and mRS assessors were blinded to MRI findings and treatment assignment.)	<b>UNCLEAR</b> (Se Figure 1 – alteplase-gruppen mistet 15/52 – placebogruppen mistet 6/49)	<b>LOW</b> (The trial protocol is registered with the Stroke Trials Registry and with ClinicalTrials.gov, number NCT00238537)	<b>LOW</b> (no other sources of bias detected)

Studier	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other biases
		<p>alteplase (0.9 mg/kg up to a maximum of 90 mg, 10% as bolus and the remainder over 1 h) or placebo in a double-blinded design. An independent biostatistician was responsible for unblinding of treatment allocation after the database was cleaned and locked, and did prespecified statistical analyses.)</p>					
HALEY, 1993	<b>LOW</b> (Patients were allocated to treatment groups, rt-PA or placebo, using a stratified, blocked randomization. Treatments were randomly chosen within the strata of time periods (i.e., 0 to 90 minutes and 91 to 180 minutes) and participating center. A blocking factor of 4 was used within each stratum)	<b>LOW</b> (Each center received sealed envelopes indicating rt-PA or placebo ordered in sequential number. The center pharmacist opened the envelope and prepared the study infusion when an eligible patient was admitted.)	<b>LOW</b> (The patient and all other study personnel remained blinded to the identity of the study drug throughout the course of the trial.)	<b>LOW</b> (The 24-hour evaluation was performed by a blinded examiner not involved in the acute treatment of the patient.)	<b>LOW</b> (27 patients were randomized into the study. 4 died and 4 (15%) were lost to follow-up.)	<b>UNCLEAR</b> (No published protocol found)	<b>LOW</b> (no other sources of bias detected)



<b>Studier</b>	<b>Random sequence generation</b>	<b>Allocation concealment</b>	<b>Blinding of participants and personnel</b>	<b>Blinding of outcome assessment</b>	<b>Incomplete outcome data</b>	<b>Selective reporting</b>	<b>Other biases</b>
IST-3	<b>LOW</b> (via internet or telephone)	<b>LOW</b> (central web or telephone)	<b>UNCLEAR</b> (First phase blinded, second phase open-label)	<b>Low</b> (adjuicators blind to all clinical details )	<b>Low</b> (very few data were lost)	<b>UNCLEAR</b> (no published protocol were located)	<b>Low</b> (no other sources of bias detected)
NINDS, 1995	<b>LOW</b> ("A permuted-block design with blocks of various sizes was used for randomization, with patients stratified according to clinical center and time from the onset of stroke to the start of treatment (0 to 90 or 91 to 180 minutes).")	<b>UNCLEAR</b> (no information found)	<b>LOW</b> (the participants were blinded. They either received active medication or placebo)	<b>LOW</b> ("the outcome was determined at 24 hours and three months by certified examiners who had not performed the base-line examination and had not been present during the initial treatment.")	<b>LOW</b> (only 5 of 624 patients with missing data)	<b>UNCLEAR</b> (No published protocol found)	<b>LOW</b> (no other sources of bias detected)

[www.fhi.no](http://www.fhi.no)

Utgitt av Folkehelseinstituttet  
Juni 2016  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
Telefon: 21 07 70 00  
Rapporten lastes ned gratis fra  
Folkehelseinstituttets nettsider [www.fhi.no](http://www.fhi.no)