



Veldig tidlig mobilisering ved akutt hjerneslag

ORIGINALARTIKKEL

BRYNJAR FURE

E-post: brynjar.fure@liv.se

Medicinkliniken

Centralsjukhuset Karlstad

Han har bidratt med å definere problemstillingen for den systematiske oversikten, tolke resultater, lese og gi innspill på manuskriptet.

Brynjar Fure er ph.d., spesialist i geriatri, i indremedisin og i nevrologi. Han er overlege og professor II. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HILDE HELENE HOLTE

Område for helsetjenester

Folkehelseinstituttet

Hun har bidratt med å definere problemstillingen for den systematiske oversikten, tolke resultater, utføre analyser, lese og gi innspill på manuskriptet.

Hilde Helene Holte er ph.d., sosiolog og arbeider med systematiske oversikter av organisatoriske tiltak.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LAILA HOV

VID vitenskapelige høyskole

Oslo

Hun har bidratt med å definere problemstillingen for den systematiske oversikten, tolke resultater, lese og gi innspill på manuskriptet.

Laila Hov er sykepleier og ph.d.-stipendiat.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GUNN ELISABETH VIST

Område for helsetjenester

Folkehelseinstituttet

Hun har bidratt med å definere problemstillingen for den systematiske oversikten, tolke resultater, utføre analyser, lese og gi innspill på manuskriptet.

Gunn Elisabeth Vist er ph.d. og seniorforsker på områdene forskningsmetoder og systematiske oversikter.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LIV HEGE KATERAAS

Avdeling for sjeldne tilstander og rehabilitering

Helsedirektoratet

Hun har bidratt med å definere problemstillingen for den systematiske oversikten, tolke resultater, lese og gi innspill på manuskriptet.

Liv Hege Kateraas er ergoterapeut, har mastergrad i helsevitenskap og er seniorrådgiver.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BENT INDREDAVIK

Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

og
Avdeling for hjerneslag
St. Olavs hospital
Han har bidratt med å definere problemstillingen for den systematiske oversikten, tolke resultater, lese og gi innspill på manuskriptet.
Bent Indredavik er spesialist i indremedisin og i fysikalsk medisin og rehabilitering. Han er avdelingsjef ved Avdeling for hjerneslag, professor i hjerneslagsykdommer og leder av redaksjonskomiteen for revisjon av de nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering ved hjerneslag.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Fra de første slagenhetene ble etablert i 1990-årene har tidlig mobilisering vært en sentral del av akuttbehandlingen. I forbindelse med oppdatering av nasjonale faglige retningslinjer for hjerneslag ga Helsedirektoratet Folkehelseinstituttet i oppdrag å utarbeide en systematisk oversikt av effekt og sikkerhet ved veldig tidlig mobilisering (innen 24 timer) etter hjerneslag sammenlignet med dagens praksis, som er tidlig mobilisering (innen 48 timer).

MATERIALE OG METODE

Vi har skrevet en systematisk oversikt med utgangspunkt i en tidligere oversikt fra Cochrane-samarbeidet publisert i 2009. Vi søkte etter randomiserte kontrollerte studier i MEDLINE, EMBASE og CENTRAL.

RESULTATER

Tre randomiserte kontrollerte studier ble inkludert. Veldig tidlig mobilisering viste ingen statistisk signifikant forskjell i dødelighet eller funksjonsnivå sammenlignet med tidlig mobilisering. Vi har svært lav tillit til resultatene og er derfor usikre på effekten av tiltaket. Veldig tidlig mobilisering gitt hyppig bruk og med lengre varighet, kan trolig medføre økt dødelighet og dårligere funksjonsnivå.

FORTOLKNING

Tidlig mobilisering er til nytte for mange pasienter, men veldig tidlig, hyppig og langvarig mobilisering kan også påføre skade. Basert på nåværende forskning er vi usikre på hva som er det optimale tidspunktet for oppstart av mobilisering etter hjerneslag.

Sammen med reperfusjonsbehandling med intravenøs trombolytisk behandling og mekanisk trombektomi utgjør slagenhetsprinsippene basis for evidensbasert slagbehandling (1–3). Behandling i slagenhet består av en rekke sammensatte tiltak som er teambaserte og tverrfaglige, inkludert tidlig rehabilitering (4). I 2015 ble i overkant av 8 500 personer innlagt i norske sykehus med diagnosen akutt hjerneslag (5). Selv om dødeligheten ved hjerneslag er betydelig redusert de siste tiårene, får mange pasienter fortsatt varige nevrologiske funksjonsnedsettelse (5).

Helt siden den positive effekten av slagenheter ble kjent i 1990-årene, har tidlig mobilisering blitt ansett som en av de mest sentrale komponentene i akuttbehandlingen (4). Tidlig mobilisering har i praksis ofte startet umiddelbart etter innleggelse i slagenheten. Hovedformålet har vært å forebygge alvorlige komplikasjoner som venøs tromboembolisme, trykksår og luftveisinfeksjoner. Tidlig mobilisering kan i tillegg tenkes å redusere andre konsekvenser av sengeleie som muskelsvekkelse/atrofi, kontrakturer og ortostatisk intoleranse (6).

Mobilisering innebærer at pasientene kommer ut av sengen og står eller går, eventuelt sitter, avhengig av slagets alvorlighet og pasientens kliniske tilstand (7). En studie fra 2015 av

motorisk trening ved 11 norske sykehus viste betydelig variasjon mellom sykehusene (8). Hvor stor andel av dagen pasientene var oppreist i akutfasen av et hjerneslag varierte mellom 5 % og 13 %, mens andelen pasientene lå, var 38–56 %. I tillegg varierte opphold i fellesområder fra 4 % til 30 % av tiden (8).

I *Nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering av hjerneslag* fra Helsedirektoratet 2017 anbefales det at de fleste pasienter med hjerneslag bør mobiliseres tidlig (7). Kunnskapsbaserte beslutninger i helsetjenesten skal så langt det er mulig bygge på oppsummert forskning. I forbindelse med oppdatering av slagretningslinjene fant Helsedirektoratet en systematisk oversikt fra 2009 utarbeidet av Cochrane-samarbeidet (9). Den inkluderte kun én fase II-studie fra 2008, utført i Australia med 71 pasienter (10). Direktoratet ønsket oppdatert informasjon til sin retningslinje. De samme forfatterne hadde startet arbeidet, men ville ikke bli ferdig innen tidsrammen som direktoratet hadde til rådighet for å ferdigstille retningslinjene. Derfor ble Avdeling for kunnskapsoppsummering i Folkehelseinstituttet bedt om å utføre en systematisk oversikt basert på Cochrane-oversikten om effekt av veldig tidlig mobilisering ved akutt hjerneslag. Denne artikkelen sampubliseres med rapporten fra Folkehelseinstituttet (11).

Metode

Vi utarbeidet en systematisk oversikt med utgangspunkt i Cochrane-oversikten til Bernhardt og medarbeidere (9). Vi søkte etter studier publisert etter siste litteratursøk i april 2008. Folkehelseinstituttets litteratursøk ble utført i oktober 2016 i databasene MEDLINE, EMBASE og CENTRAL (se appendiks, søkestrategier). Vi benyttet standard metoder for systematiske oversikter (12). Inklusjonskriteriene er gjengitt i ramme 1.

Ramme 1 Inklusjonskriterier basert på populasjon, intervensjon, sammenligning, utfall og studiedesign (PICOS) for forskningsspørsmålet

Populasjon: Personer med klinisk hjerneslagdiagnose

Intervensjon: Veldig tidlig mobilisering, oppstart innen 24 timer etter symptomdebut

Sammenligning: Tidlig mobilisering, oppstart 24–48 timer etter symptomdebut

Utfall: Dødelighet, avhengighet av andre i hverdagen målt med modifisert Rankin-skala (mRs) (13), alvorlige uønskede hendelser

Studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier

Språk: Ingen språkbegrensninger i søket, artikler på andre språk enn skandinavisk, engelsk, fransk eller tysk ville blitt presentert i egen tabell

Referansene som ble identifisert, ble lest av to av forfatterne (HHH og LH) uavhengig av hverandre, og vurdert opp mot inklusjonskriteriene beskrevet over. De som ble vurdert som potensielt relevante, ble lest i fulltekst av de samme to personene, også dette uavhengig av hverandre. Risiko for systematiske skjevheter ble vurdert ved hjelp av en sjekklister som er beskrevet i Folkehelseinstituttets metodebok *Slik oppsummerer vi forskning* (12).

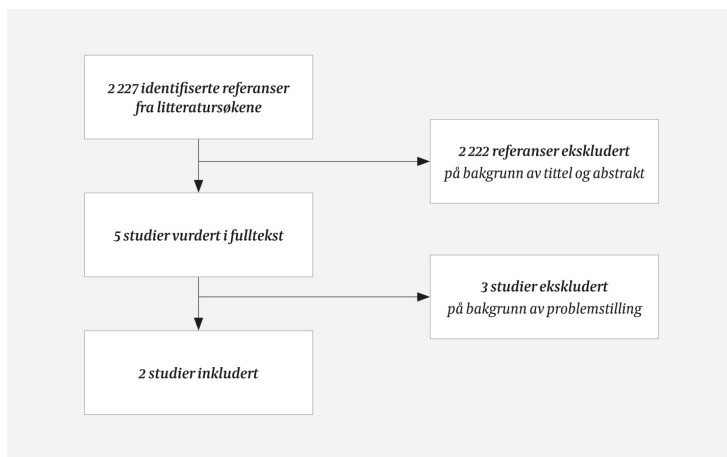
Metaanalysen er utført (av GEV og HHH) i Review Manager 5 med tilfeldig effekt (random-effects)-metode. Dikotome utfall er presentert som risikoratio (RR) og kontinuerlige utfall som gjennomsnittsforskjeller, begge med 95 % konfidensintervall.

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hvert utfall og på tvers av studiene ble vurdert ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (14).

Resultater

I litteratursøkene ble 2 227 referanser identifisert, og vi vurderte fem studier som potensielt relevante. Vi inkluderte to studier i tillegg til den som allerede var inkludert i den tidligere oversikten til Bernhardt 2009 (9) (fig 1). Den største, *A Very Early Rehabilitation Trial* publisert

i 2015, var en multisenter, flernasjonalt, randomisert kontrollert studie med 2 104 pasienter. (13). Den er her omtalt som AVERT-studien (13). I tillegg inkluderte vi en norsk randomisert kontrollert studie med 56 pasienter av Sundseth og medarbeidere fra 2012 (15). Vi inkluderte også den tidligere omtalte studien fra Australia av Bernhardt og medarbeidere med 71 pasienter fra 2008 (10) (fig 1).



Figur 1 Oppsummering av resultatene av søk etter studier for å evaluere effekt av veldig tidlig mobilisering sammenlignet med tidlig mobilisering av pasienter med hjerneslag.

Sundseth og medarbeidere hadde som formål å belyse forskjellen mellom mobilisering før 24 timer og 24–48 timer etter symptomdebut eller innleggelse (15). I AVERT-studien undersøkte man effekt av mobilisering før 24 timer sammenlignet med vanlig praksis, normalt etter 24 timer (13). Bernhardt og medarbeidere (10) ønsket også å sammenligne mobilisering før 24 timer med vanlig praksis, som hadde vært noe senere. Mens Sundseth og medarbeidere fulgte protokollen i henhold til tidsrammene, hadde AVERT-studien en gjennomsnittlig tid til veldig tidlig mobilisering på 18,5 timer og til tidlig mobilisering på 22,4 timer etter symptomdebut. Bernhardt og medarbeidere hadde gjennomsnittlig 18 timer til veldig tidlig mobilisering og 31 timer i kontrollgruppen (10).

Pasientene i intervensjonsgruppen ble i AVERT-studien (13) mobilisert minst tre ganger hyppigere i forhold til kontrollgruppen, og i gjennomsnitt 31 minutter per dag sammenlignet med 10 minutter i kontrollgruppen. I studien til Bernhardt og medarbeidere (10) var varigheten 167 minutter og 69 minutter, mens hyppigheten ikke var spesifisert. Sundseth og medarbeidere (15) spesifiserte verken hyppighet eller varighet. Se tabell 1 for mer informasjon.

Tabell 1

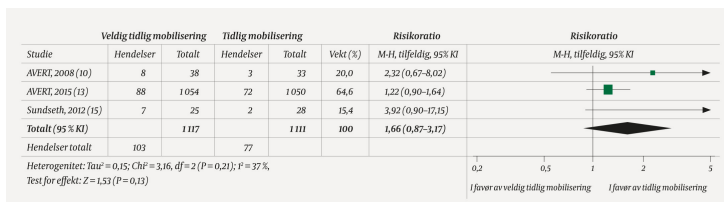
Oversikt over inkluderte studier.

	AVERT Trial Collaboration group, 2015 (13)	Sundseth og medarbeidere, 2012 (15)	Bernhardt og medarbeidere, 2008 (10)
Inklusjon			
Land	Australia, New Zealand, Storbritannia, Malaysia, Singapore	Norge	Australia
Pasient (n)	>18 år med bekreftet første eller tilbakevendende hjerneslag, infarkt eller intracerebral blødning, innlagt på sykehus innen 24 timer etter symptomdebut (1 052 i intervensjonsgruppen og 1 052 i kontrollgruppen)	>18 år innlagt på slagenhet innen 24 timer etter symptomdebut (27 i intervensjonsgruppen og 29 pasienter i kontrollgruppen)	>18 år med slag som definert av Verdens helseorganisasjon (38 i intervensjonsgruppen og 33 i kontrollgruppen)
Intervensjon	Ut av sengen-protokoll tilpasset den enkelte, men med formål å gjenvinne stå og gangfunksjon	Ut av sengen-aktiviteter	Assistanse til oppreist stilling utenfor sengen minst to ganger om dagen i tillegg til vanlig behandling seks dager per uke
Tid for første mobilisering	Innen 24 timer etter symptomdebut. I gjennomsnitt 18,5 timer (12,8–22,3 timer)	Innen 24 timer etter hjerneslag/innleggelse i sykehus. I gjennomsnitt 13,1 timer etter hjerneslag/10,0 timer etter innleggelse	Innen 24 timer. I gjennomsnitt 18,1 timer (IQR 12,8–21,5 timer)
Mengde og hyppighet av mobilisering	Minst tre ekstra mobiliseringer sammenlignet med vanlig behandling, i gjennomsnitt 31 minutter per dag, gjennomført i gjennomsnitt 6,5 ganger per dag	Ikke registrert. Antatt likt for gruppene	I gjennomsnitt 167 minutter (62–305 minutter) i løpet av de første 14 dagene eller til utskrivning. Hyppighet ikke beskrevet
Kontrolltiltak	Vanlig behandling på den slagenheten pasienten var innlagt	Ut av sengen-aktiviteter	Ikke beskrevet
Tid for første mobilisering	I henhold til vanlig behandling på den slagenhet pasienten var innlagt. I gjennomsnitt 22,4 timer (16,5–29,3 timer)	24–48 timer etter hjerneslag/innleggelse i sykehus. I gjennomsnitt 33,3 timer etter hjerneslag/26,3 timer etter innleggelse	I tråd med vanlig praksis, ikke nærmere beskrevet. I gjennomsnitt 30,8 timer (IQR 23,0–39,9 timer)
Mengde og hyppighet av mobilisering	I henhold til vanlig behandling på den slagenheten pasienten var innlagt, i gjennomsnitt 3 ganger per dag, og i gjennomsnitt 10 minutter per dag	Ikke registrert. Antatt likt for gruppene	I gjennomsnitt 69 minutter (31–115 minutter) i løpet av de første 14 dagene eller til utskrivning. Hyppighet ikke beskrevet

	AVERT Trial Collaboration group, 2015 (13)	Sundseth og medarbeidere, 2012 (15)	Bernhardt og medarbeidere, 2008 (10)
Utfallsmål	Modifisert Rankin-skala etter tre måneder. Alvorlighetsgrad fra 0 (ingen tap av funksjonsevne) til 5 (alvorlig tap av funksjonsevne) og 6 (død). Sentrale sekundære utfallsmål var uønskede hendelser målt som død, ikke-dødelige alvorlige uønskede hendelser, immobilitet, neurologiske alvorlige uønskede hendelser	Modifisert Rankin-skår, død, endring i neurologisk funksjon (NIHSS-skår)	Totaldose med mobilisering og gjennomsnittlig tid til mobiliseringsoppstart, død, alvorlige og ikke-alvorlige sideeffekter/uønskede hendelser, fall, modifisert Rankin-skala etter tre måneder. Alvorlighetsgrad fra 0 (ingen tap av funksjonsevne) til 5 (alvorlig tap av funksjonsevne) og 6 (død)

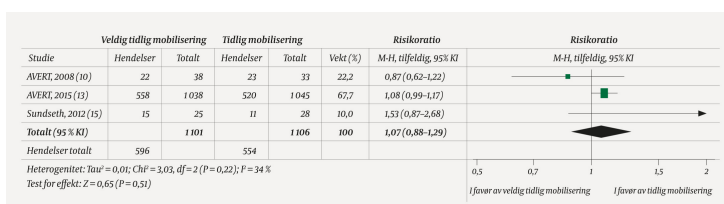
EFFEKT PÅ DØDELIGHET OG FUNKSJONSNIVÅ

Alle tre studiene viste noe høyere dødelighet i intervensjonsgruppen som hadde fått tidligere og mer omfattende rehabilitering (fig 2).



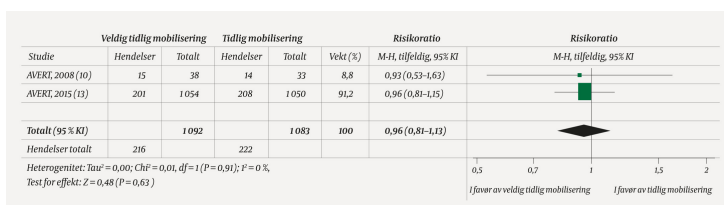
Figur 2 Dødelighet i løpet av de første tre månedene for pasienter med hjerneslag etter veldig tidlig mobilisering sammenlignet med tidlig mobilisering. M-H = Mantel-Haenzels metode.

I alle tre studiene ble også pasientenes grad av avhengighet av andre i hverdagen målt ved modifisert Rankin-skala (mRs). Dette instrumentet måler alvorlighet på en skala fra 0 til 6, der 0 er intet tap av funksjonsevne, mens 5 er alvorlig tap og 6 er død (13). Studiene viste noe høyere forekomst av avhengighet i gruppen som hadde fått veldig tidlig og mer omfattende rehabilitering (fig 3).



Figur 3 Dårlig funksjon målt med modifisert Rankin-skala (3-6) etter tre måneder for pasienter med hjerneslag etter veldig tidlig mobilisering sammenlignet med tidlig mobilisering.

I to studier ble det rapportert alvorlige, uønskede hendelser (10, 13). I alt ble det rapportert 216 (19,8%) hendelser blant pasienter i gruppen som ble veldig tidlig mobilisert, og 222 (20,5%) blant kontrollpasientene (fig 4).



Figur 4 Alvorlige uønskede hendelser etter tre måneder for pasienter med hjerneslag etter veldig tidlig mobilisering sammenlignet med tidlig mobilisering.

Resultater og GRADE-vurdering av veldig tidlig mobilisering innen 24 timer sammenlignet med mobilisering 24–48 timer og vanlig praksis fra Bernhardt og medarbeidere (10), AVERT-studien (13) og Sundseth og medarbeidere (15) er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2

Effekt av en intervensjon som starter mobilisering innen 24 timer etter symptomdebut/innleggelse ved hjerneslag sammenlignet med mobilisering etter 24–48 timer i inkluderte studier fra Norge, Australia, New Zealand, Storbritannia, Malaysia og Singapore (10, 13, 15). mRS = modifisert Rankin-skala.

Utfall (referanse)	Mobilisering		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	24–48 timer	innen 24 timer (95 % KI)			
Antall personer som har dødd de første tre månedene (10, 13, 15)	69 per 1 000	115 per 1 000 (60–220)	RR 1,66 (0,87–3,17)	2 228 (3)	Svært lav ^{1,2,3}
Personer med mRS 3–6 etter tre måneder (10, 13, 15)	501 per 1 000	536 per 1 000 (441–646)	RR 1,07 (0,88–1,29)	2 207 (3)	Svært lav ^{1,2,4}
Ikke-dødelige alvorlige bivirkninger etter tre måneder (10, 13)	205 per 1 000	197 per 1 000 (166 til 232)	RR 0,96 (0,81–1,13)	2 175 (2)	Svært lav ^{1,2,4}
Ingen alvorlig immobilitet som uønsket hendelse etter tre måneder (13)	950 per 1 000	950 per 1 000 (931–978)	RR 1,00 (0,98–1,03)	2 104 (1)	Svært lav ^{1,2,4}
Ingen nevrologisk alvorlig uønsket hendelse etter tre måneder (13)	700 per 1 000	921 per 1 000 (516–949)	RR 0,76 (0,56–1,03)	2 104 (1)	Svært lav ^{1,2,4}
Endring i Barthel-skår (avhengighet) etter tre måneder (15)			OR 1,21 (0,41 til 3,63)	43 (1)	Svært lav ^{3,5}
Minst én komplikasjon etter tre måneder (15)	688 per 1 000	655 per 1 000 (229–1 000)	RR 1,05 (0,35 til 3,19)	56 (1)	Svært lav ^{3,5}

¹Kontrollgruppen i studien med 2 104 pasienter hadde ikke fulgt planlagt tidsramme, men mobilisert i gjennomsnitt før 24 timer. Resultatene fra studien kan dermed ikke svare på spørsmålet om mobilisering før 24 timer sammenlignet med mobilisering etter 24–48 timer har størst effekt. I gjennomsnitt ble pasientene i kontrollgruppen mobilisert etter 22,4 timer, mens veldig tidlig-gruppen ble i gjennomsnitt mobilisert etter 18,5 timer.

²Tidspunkt for mobilisering samvarierte med mengde og hyppighet av mobilisering. I studien med 2 104 pasienter ble gruppen innen 24 timer mobilisert dobbelt så ofte (6,5 sammenlignet med 3 ganger per dag), samt at de ble mobilisert i tre ganger så lang tid (31 sammenlignet med 10 minutter daglig). Effekten av hvert enkelt element i dette sammensatte tiltaket kan derfor ikke isoleres.

³Få hendelser, bredt konfidensintervall

⁴Bredt konfidensintervall

⁵Kun én studie

Vi fant ingen signifikante forskjeller når det gjaldt veldig tidlig mobilisering mellom intervensjons- og kontrollgruppene, men vi har svært lav tillit til resultatene og er derfor usikre på om det er bedre for pasientene med tidlig eller veldig tidlig mobilisering ved akutt hjerneslag. Resultatene indikerer likevel at det kan være mulighet for skade, så vel som fordeler, ved veldig tidlig mobilisering sammenlignet med tidlig mobilisering.

I tillegg til å vurdere tid for oppstart av mobilisering hadde AVERT-studien også vurdert hyppighet og varighet av mobilisering ved veldig tidlig mobilisering. Vi har vurdert vår tillit til resultatene av dette sammensatte tiltaket fra AVERT-studien (tab 3).

Tabell 3

Effekt av en intervensjon som omfatter veldig tidlig mobilisering innen 24 timer etter symptomdebut/innleggelse ved hjerneslag og med hyppigere og lengre mobilisering sammenlignet med tidlig mobilisering innen 24 timer i én av de inkluderte studiene (13). mRS = modifisert Rankin-skala.

Utfall	Tidlig, mindre hyppig og langvarig ¹	Veldig tidlig, hyppig og langvarig ² (95 % KI)	Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studie)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
Antall personer som døde de første tre månedene	69 per 1 000	90 per 1 000 (64–124)	OR 1,34 (0,93–1,93)	2 104 (1)	Middels ³
Personer med mRS 3–6 etter tre måneder	289 per 1 000	309 per 1 000 (270–349)	OR 1,10 (0,91–1,32)	2 104 (1)	Middels ³
Ingen ikke-dødelige alvorlige bivirkninger etter tre måneder	810 per 1 000	803 per 1 000 (778–842)	RR 1,01 (0,97–1,05)	2 104 (1)	Middels ⁴
Ingen alvorlig uønsket hendelse i mobilitet etter tre måneder	950 per 1 000	950 per 1 000 (931–978)	RR 1,00 (0,98–1,03)	2 104 (1)	Middels ⁴
Ingen alvorlig nevrologisk uønsket hendelse etter tre måneder	700 per 1 000	921 per 1 000 (516–949)	RR 0,76 (0,56–1,03)	2 104 (1)	Middels ⁴

¹Mobilisering innen 24 timer etter symptomdebut/innleggelse, 3 x dag, 10 minutter

²Mobilisering innen 24 timer etter symptomdebut/innleggelse, 6,5 x dag, 31 minutter

³Få hendelser, bredt konfidensintervall

⁴Bredt konfidensintervall

Den sammensatte intervensjonen i AVERT-studien kan gi høyere forekomst av død og antall personer med behov for hjelp i dagliglivet (GRADE-vurdering med middels tillit).

Diskusjon

Vi har ikke funnet sikre holdepunkter for at veldig tidlig mobilisering (< 24 timer) er bedre enn tidlig mobilisering (24–48 timer) ved akutt hjerneslag. Tvert imot fant vi visse holdepunkter for at pasientene i intervensjonsgruppen kunne ha økt risiko for en ugunstig prognose.

I den norske studien (15) varierte gjennomsnittlig tidspunkt for mobilisering fra 13 timer i intervensjonsgruppen til 33 timer i kontrollgruppen. Den australske studien (10) hadde gjennomsnittlig veldig tidlig mobilisering ved 18 timer og gjennomsnittlig tidlig mobilisering ved 31 timer. I AVERT-studien ble intervensjonsgruppen som skulle mobiliseres innen 24 timer etter symptomdebut, mobilisert etter gjennomsnittlig 18,5 timer, mens kontrollgruppen skulle mobiliseres i henhold til vanlig klinisk praksis ved de 56 sykehusene som deltok (13). Det var forventet at kontrollgruppen ville bli mobilisert etter 24–48 timer slik tidligere analyser har vist (16). Det viste seg imidlertid at såkalt vanlig klinisk praksis endret seg i løpet av de åtte årene AVERT-studien pågikk.

Mobiliseringstidspunktet ble flyttet stadig tidligere, slik at 60 % av kontrollpasientene ble mobilisert innen 24 timer (13). Forskjellene i gjennomsnittlig tid mellom intervensjons- og kontrollgruppen var derfor betydelig større i den norske studien. Antall pasienter i AVERT-studien var imidlertid nær 40 ganger høyere enn i den norske studien. Disse dominerte derfor resultatene av samleanalysene.

Med kun fire timers gjennomsnittlig forskjell i oppstart av mobilisering gir AVERT-studien (13) i liten grad svar på hovedspørsmålet. Denne studien hadde imidlertid tre ulike intervensjoner som løp parallelt (13). I tillegg til tidspunkt for mobilisering undersøkte man også effekten av hyppighet og varighet av mobilisering. Når hyppigheten var over dobbelt så høy og varigheten var tre ganger så lang ved veldig tidlig mobilisering, kan hver av disse faktorene ha påvirket resultatene. I tillegg kan faktorene ha interagert med hverandre.

Den norske studien (15) kan ikke gi noen informasjon om disse viktige faktorene. Det er også vanskelig å estimere hvordan mobiliseringen ble utført, fordi en tidligere studie viste at det var betydelig variasjon mellom slagenhetene med tanke på omfang av mobilisering (8).

Flere faktorer påvirker generaliserbarheten av studiene. I den norske studien ble færre enn 10 % av alle akuttpasienter inkludert, mange fordi de kom til sykehus etter at det var gått 24 timer. Antall inkluderte pasienter var bare halvparten av det som styrkeberegningen anga (15). Forfatterne av AVERT-studien (13) har gjort rede for utvelgelsesprosessen i studien, og tid fra symptomdebut til innleggelse kan også der ha påvirket seleksjonen. Samtidig var beskrivelsen av hvilke elementer som inngikk i mobiliseringen mangelfull.

Selv om den norske studien var liten, lyktes den bedre i å studere betydningen av tidspunkt for mobilisering. Resultatene bidrar således til å bekrefte hovedinntrykket fra den sammensatte intervensjonen i AVERT-studien om at det gunstigste tidspunktet for mobilisering fortsatt er uavklart.

Til tross for at AVERT er den største rehabiliteringsstudien som er gjennomført (13), mangler vi altså fortsatt overbevisende forskningsbasert kunnskap om det optimale tidspunktet for å starte mobiliseringen ved akutt hjerneslag. Det kan likevel tolkes som en varselampe at resultatene fra de inkluderte studiene gikk i retning av dårligere prognose for de pasientene som fikk veldig tidlig mobilisering. Veldig tidlig mobilisering kan med andre ord være til gagn for mange pasienter, men kan også påføre skade. Det har gjort det vanskelig å gi klare anbefalinger om grad av tidlig mobilisering i de reviderte nasjonale retningslinjene.

GRADE-metodikken (14) og DECIDE-prosessen (17) tilrettelegger for å vektlegge annen dokumentasjon enn den vi får fra randomiserte studier og systematiske oversikter. Det kom frem i retningslinjeprosessen at klinisk erfaring, både fra helsearbeidere og pasienter, tilsier at tidlig mobilisering og trening er viktig og oppfattes som gunstig.

I tillegg finnes observasjonsstudier blant annet fra kartleggingen av aktiviteten i de 11

norske slagenhetene (8) som har vist en assosiasjon mellom tidlig mobilisering og høy aktivitet ut av seng og godt funksjonelt behandlingsresultat etter tre måneder (18).

En annen norsk observasjonsstudie indikerte også at høy aktivitet er assosiert med godt behandlingsresultat, korrigert for alvorlighet, alder og andre kjente prognostiske faktorer (19).

Det har videre kommet en oppfølgingsartikkel fra AVERT-studien (20) der forfatterne har forsøkt å analysere betydningen av tidspunktet for mobilisering og omfanget av mobilisering hos de pasientene som hadde et godt behandlingsresultat. Denne analysen tyder på at tidspunkt for mobilisering ikke betyr så mye, mens mange kortvarige mobiliseringsperioder hver dag er assosiert med godt behandlingsresultat sammenlignet med få og lange mobiliseringsperioder. Disse resultatene er påvirket av seleksjon og har ikke samme dokumentasjonsstyrke som hovedresultatene i den randomiserte kontrollerte studien. De er dermed kun å betrakte som hypotesegenererende og må bekreftes i nye randomiserte kontrollerte studier før sikre konklusjoner kan treffes.

Nøyaktig beskrivelse av hva som inngår i mobilisering og hvordan denne er planlagt gjennomført, er nødvendig i nye studier. Dette er et viktig forskningsområde som angår svært mange, ettersom de aller fleste pasienter med akutt hjerneslag vil bli mobilisert og som oftest i løpet av de første ett til to døgn.

Det er spesielt viktig med slike presiseringer der intervensjonen sammenlignes med «vanlig klinisk praksis» og der studiene varer så lenge at klinisk praksis kan endre seg under studieperioden.

Det er flere grunner til at vi har svært lav tillit til disse resultatene. Tid for oppstart av mobilisering foregikk ikke på de tidspunktene som var planlagt på forhånd. Pasientene i de forskjellige gruppene mottok mobilisering av forskjellig varighet og hyppighet. Tre variabler (tid for oppstart av mobilisering, varighet og hyppighet av mobiliseringen) varierte dermed samtidig, og det vanskeliggjør tolkning av resultatene. I tillegg var det relativt få hendelser, noe som medfører brede konfidensintervaller.

Det er mulig at andre databaser inneholder flere studier enn de tre vi søkte i (MEDLINE, EMBASE og CENTRAL). Vi kan ha gått glipp av studier også innen disse databasene, for eksempel fordi begrepsbruken knyttet til intervensjonen kan variere. Vi har konsulert personer med stor kompetanse på området som heller ikke er kjent med andre studier, så risikoen for å ha oversett studier er sannsynligvis liten. Styrken ved en systematisk oversikt er den på forhånd planlagte og systematiske metodiske tilnærmingen og at to personer jobber uavhengig av hverandre i vurdering av titler, sammendrag og artikler i fulltekst.

HOVEDBUDSKAP

Optimalt tidspunkt for å starte mobilisering etter hjerneslag er fortsatt usikkert

Både veldig tidlig mobilisering og sengeleie etter hjerneslag kan være negativt for pasientenes prognose

REFERANSER:

1. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev 2013; 9: CD000197. [PubMed]
2. Frønsdal KB, Skår Å, Stoinska-Schneider A et al. Mekanisk trombektomi ved akutt hjerneinfarkt. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.
https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2016/rapport_2016_mekanisk_trombektomi.pdf (4.9.2018).
3. Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database

Syst Rev 2014; 7: CD000213. [PubMed]

4. Indredavik B. En effektiv slagenhet–hva er det? Tidsskr Nor Laegeforen 2007; 127: 1214 - 8. [PubMed]
5. Norsk hjerneslagregister. Årsrapport 2015. Trondheim: Nasjonalt sekretariat for Norsk hjerneslagsregister, 2016.
<https://stolav.no/Medisinske kvalitetsregistre/Norsk-hjerneslagregister/%C3%85rsrapport%20Norsk%20hjerneslagregister%202015.pdf> (4.9.2018).
6. Govan L, Langhorne P, Weir CJ. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: further analysis of a systematic review. Stroke 2007; 38: 2536 - 40. [PubMed][CrossRef]
7. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag> (4.9.2018).
8. Hokstad A, Indredavik B, Bernhardt J et al. Hospital differences in motor activity early after stroke: a comparison of 11 Norwegian stroke units. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015; 24: 1333 - 40. [PubMed][CrossRef]
9. Bernhardt J, Thuy MN, Collier JM et al. Very early versus delayed mobilisation after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: CD006187. [PubMed]
10. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A et al. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. Stroke 2008; 39: 390 - 6. [PubMed][CrossRef]
11. Holte HH, Hov L, Straumann GSH et al. Veldig tidlig mobilisering av pasienter med hjerneslag: en systematisk oversikt. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018. <https://www.fhi.no/publ/2018/veldig-tidlig-mobilisering-av-pasienter-med...> (15.10.2018)
12. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3. utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2013.
13. AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. Lancet 2015; 386: 46 - 55. [PubMed][CrossRef]
14. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011; 64: 383 - 94. [PubMed][CrossRef]
15. Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial. Stroke 2012; 43: 2389 - 94. [PubMed][CrossRef]
16. Craig LE, Bernhardt J, Langhorne P et al. Early mobilization after stroke: an example of an individual patient data meta-analysis of a complex intervention. Stroke 2010; 41: 2632 - 6. [PubMed][CrossRef]
17. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ 2016; 353: i2089. [PubMed][CrossRef]
18. Askim T, Bernhardt J, Salvesen O et al. Physical activity early after stroke and its association to functional outcome 3 months later. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014; 23: e305 - 12. [PubMed][CrossRef]
19. Hokstad A, Indredavik B, Bernhardt J et al. Upright activity within the first week after stroke is associated with better functional outcome and health-related quality of life: A Norwegian multi-site study. J Rehabil Med 2016; 48: 280 - 6. [PubMed][CrossRef]
20. Bernhardt J, Churilov L, Ellery F et al. Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). Neurology 2016; 86: 2138 - 45. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 15. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen 1970. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0924

Mottatt 25.10.2017, første revisjon innsendt 16.2.2018, godkjent 4.9.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2017. Lastet ned fra www.tidsskriftet.no