

# Blodtrykksbehandling ved akutt intracerebral blødning

Andreas Buerøgård Therkelsen

Erling Høyer

Veileder: Ole Morten Rønning



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

3. februar 2017

## **Innholdsfortegnelse**

|                  |    |
|------------------|----|
| Bakgrunn .....   | 3  |
| Metode.....      | 9  |
| Resultater ..... | 11 |
| Diskusjon .....  | 15 |
| Konklusjon.....  | 17 |
| Referanser.....  | 18 |

## Bakgrunn

### Innledende om hjerneslag:

WHO definerer hjerneslag som "en akutt debut av fokal (eller global) forstyrrelse av cerebral funksjon som varer mer enn 24 timer hvor ingen annen årsak enn vaskulær svikt (tromboemboli eller blødning) er sannsynlig."(1) AHA/ASA omtaler i en artikkel fra 2013 (2), WHO-definisjonen som utdatert, og en mer omfattende, moderne definisjon er gjengitt i samme publikasjon. I denne betraktes hjerneslag som en samlebetegnelse hvor flere forskjellige sykdomsprosesser som påvirker CNS inngår:

|   |   |
|---|---|
| <b>CNS-infarkt</b>                                | Celledød i hjerne, ryggmarg eller i retinale celler på grunn av iskemi, basert på 1) patologisk, bildediagnostisk eller andre objektive bevis på fokal iskemisk skade i definert vaskulær distribusjon cerebralt, i ryggmargen eller retinalt; eller 2) klinisk bevis på iskemisk skade cerebralt, i ryggmargen eller retinalt med symptomvarighet $\geq$ 24 timer eller inntil død, og når annen etiologi er ekskludert. |
| <b>Iskemisk hjerneslag</b>                        | Episode med neurologisk dysfunksjon på grunn av CNS-infarkt.  |
| <b>Stumt CNS-infarkt</b>                          | CNS-infarkt påvist ved bildediagnostikk eller nevropatologiske undersøkelser, uten forutgående akutt neurologisk dysfunksjon relatert til den påviste lesjonen.   |
| <b>Intracerebral blødning</b>                     | Samling blod fokal i hjerneparenchymet eller i ventrikkelssystemet som ikke skyldes traume.   |
| <b>Slag forårsaket av intracerebral blødning</b>  | Raskt innsettende kliniske tegn på neurologisk dysfunksjon som følge av intracerebral blødning.   |
| <b>Stum cerebral blødning</b>                     | Fokal blodansamling i hjerneparenchymet, subaraknoidalrommet eller i ventrikkelssystemet, påvist ved bildediagnostikk eller nevropatologiske undersøkelser, som ikke er forårsaket av traume og uten forutgående akutt neurologisk dysfunksjon relatert til den påviste lesjonen.   |
| <b>Subaraknoidalblødning</b>                      | Blødning inn i subaraknoidalrommet.   |
| <b>Slag forårsaket av subaraknoidalblødning</b>   | Raskt innsettende tegn på neurologisk dysfunksjon og/eller hodepine på grunn av subaraknoidalblødning som ikke skyldes traume.  |
| <b>Slag forårsaket av cerebral venøs trombose</b> | Infarkt eller blødning i hjerne, ryggmarg eller retina på grunn av trombose i en cerebral venøs struktur.   |
| <b>Slag ikke spesifisert i kategoriene over</b>   | Episode med akutt neurologisk dysfunksjon som varer i over 24 timer eller fører til død, antatt forårsaket av iskemi eller blødning, men uten tilstrekkelig bevis til å klassifiseres i kategoriene over.   |

Som det fremgår av den moderne sammenfatningen av slagbegrepet, kan man dele hjerneslag inn i to hovedgrupper: hjerneslag forårsaket av infarkt, og hjerneslag forårsaket av spontan intrakranial blødning. Hjerneinfarkt utgjør omtrent 85% av alle akutte hjerneslag, mens de resterende 15% er intrakraniale blødninger, hvorav ca. 2/3 er intracerebrale (ICH) og 1/3 subaraknoidale.(3)

I 2014 ble 9600 personer innlagt i sykehus med hjerneslag. Av disse var halvparten under 76 år, og i gjennomsnitt er menn yngre enn kvinner når de rammes første gang. (4) Det er bred enighet om at menn har større risiko for å få hjerneslag enn kvinner, men i aldersgruppen over 85 år rammes flere kvinner enn menn fordi de lever lenger. (1, 5)

## Spontane intracerebrale blødninger:

Alder, hypertensjon, diabetes, røyking og høyt alkoholforbruk er felles risikofaktorer for både hjerneinfarkt og intracerebral blødning. Dyslipidemi er også forbundet med økt risiko for hjerneslag både av iskemi- og blødningsnatur, men på ulik måte. Hyperlipidemi øker nemlig risikoen for hjerneinfarkt, mens lavt serumkolesterol gir økt risiko for ICH. (6) Studier viser at etnisitet er en annen risikofaktor, og at svarte har økt risiko for ICH. (7)

Symptomene ved ICH varierer avhengig av blødningens lokalisasjon, og øker ofte gradvis i løpet av minutter eller timer. Hodepine, oppkast og redusert bevissthet på grunn av hematomekspansjon og økt intrakranielt trykk er relativt vanlig, men pasienter kan også være helt våkne og uten smerte- eller bevissthetspåvirkning. En del får epileptiske anfall. Fokale symptomer avhenger av blødningsfokus, og også små blødninger kan gi betydelige nevrologiske utfall. Typiske symptomer er hemiparese, taleproblemer og initielt konjugert blikkparese mot siden hvor blødningen sitter. Mer spesifikt kan man sette opp følgende oversikt over fokale utfall og typisk blødningslokalisasjon: (3, 7)

- Hematom med affeksjon av putamen: Hemiplegi, hemisensorisk bortfall, homonym hemianopsi, blikkparese, nedsatt bevissthet.
- Hematom med affeksjon av lillehjernen: Gangvansker pga. ubalanse, hodepine, oppkast, nakkestivhet, blikkparese, svakhet i ansiktsmuskulatur, nedsatt bevissthet.
- Hematom med affeksjon av thalamus: Hemiparese, hemisensorisk bortfall, forbigående homonym hemianopsi, afasi eller neglekt.
- Hematom med lobær affeksjon: Epileptiske anfall ved affeksjon av parietal- eller occipitallappen, homonym hemianopsi ved occipitallapsblødning, kontralateral plegi eller benparese ved frontallapsblødning.
- Hematom med affeksjon av pons: Gir ofte dyp koma, total paralyse, små pupiller, mangel på horisontale øyebevegelser, «ocular bobbing», facialisparese, døvhets, dysartri.

Diagnosen ICH stilles ved CT eller MRI av hjernen uten kontrast, og behandlingen avhenger av blødningens størrelse og lokalisasjon. Kirurgisk intervensjon er aktuelt for å evakuere den ekspansive lesjonen og dermed begrense sekundær hjerneskade som følge av intrakraniell trykkøkning, hypoperfusjon og forskyvning av hjernen. I tilfeller hvor hematomet hindrer sirkulasjon av cerebrospinalvæske kan det også være hensiktsmessig å drenere denne for å unngå obstruktiv hydrocephalus. Det er ikke mulig å reparere hjernevev som allerede er ødelagt av blødningen, den såkalte primære hjerneskaden. Cerebellære blødninger med størrelse > 3 cm i diameter og forverring av symptomer, eller med hjernestammekompresjon og/eller obstruktiv hydrocephalus, bør opereres. Operativ behandling av supratentorielle blødninger fordrer at hematometts volum er >30 mL, og at det er plassert slik at man unngår å påføre pasienten ytterligere nevrologisk skade ved inngrepet. I tillegg legges kliniske avveininger, basert blant annet på pasientens alder og nevrologisk symptomutvikling, til grunn ved vurdering av om kirurgi er indisert. De fleste intracerebrale blødninger egner seg imidlertid ikke for kirurgisk intervensjon og blir derfor konservativt håndtert med sikring av luftveier, blodtrykksoptimalisering og korrigerende av eventuell hypoksi, hyperglykemi og hypertermi. Hematometts størrelse, grad av bevissthetsreduksjon og pasientens alder er prognostiske faktorer. Mortalitet og sannsynligheten for sekvele ved ICH er høy. (3, 6, 7, 8)

Hypertensjon er den vanligste årsaken til ICH og omtales i et eget avsnitt. Andre etiologiske faktorer er cerebral amyloid angiopati, vaskulære malformasjoner, stoff- og medikamentmisbruk. I tillegg kan antikoagulasjonsbehandling, karsykdom, blodsykdom eller systemisk sykdom gi

hemoragisk diatese. (6, 7, 9)

- Cerebral amyloid angiopati er den vanligste årsaken til lobære intracerebrale blødninger hos eldre pasienter, og forårsaker blødning ved at amyloid protein avleires i karveggen og svekker denne. (3, 10)
- Arteriovenøse malformasjoner (AVM) og kavernøse malformasjoner er de to viktigste formene for vaskulære malformasjoner forbundet med ICH. AVM er den vanligste medfødte misdannelsen i sentralnervesystemet. Pasienter med denne typen misdannelser utvikler ugunstige vaskulære trykkforhold som følge av karnettverk med direkte forbindelse mellom cerebrale arterier og vener, uten mellomliggende motstandskar eller kapillærseng. Slike ugunstige trykkforhold skaper sekkformede karutvidelser som kan blø. (3, 11)  
Kavernøse malformasjoner er ansamlinger av sinusoidale vaskulære rom som kan sprekke og blø. Blødninger fra kavernøse malformasjoner er som regel ikke livstruende, og gir sjelden alvorlig nevrologisk sekvele. (3, 12)
- Hjerneblødning kan skyldes plutselig blodtrykkstigning ved inntak av stoffer som kokain eller amfetamin. Utvikling av vaskulitter som følge av langvarig medikamentmisbruk øker også risikoen for blødning. (3)

### **Blodtrykkets rolle ved intracerebral blødning:**

Hypertensjon er den viktigste årsaksfaktoren ved ICH og er spesielt forbundet med blødninger dypt i hjernen, særlig rundt basalgangliene, capsula interna og putamen. De dype blødningene utgjør 80-85% av det totale antallet ICH, og stammer oftest fra små penetrerende kar kalt perforanter. Disse små arteriene er direkte tilknyttet de store karene på basis av hjernen og står således ubeskyttet mot det høye trykket. Når perforantene utsettes for slikt høyt trykk over lang tid, vil trykkindusert hyperplasi i intimadelen av karveggen gi fokale nekroser. Dette svekker karveggen og forårsaker små, subkliniske blødninger kalt mikrobloodninger. Sammenheng mellom slike mikrobloodninger og ICH er anskueliggjort i en systematisk oversikt fra 2007 hvor prevalensen av MRI-verifiserte mikrobloodninger ble funnet å være 5% hos friske voksne, 34% hos pasienter med iskemisk slag, og 60% hos pasienter med ICH. Alders- og kjønnsprevalensen for mikrobloodninger og ICH er også sammenfallende - den er høyere for menn enn for kvinner, og øker med alder. Store, symptomgivende intracerebrale blødninger oppstår først når koagulasjonssystemet ikke klarer å tette disse små fokale hullene som lekker. (3, 7, 13)

Hos pasienter med ICH er det svært vanlig at blodtrykket stiger kraftig i forbindelse med blødningen. Dette fenomenet betegnes "akutt hypertensiv respons", og defineres som blodtrykkstigning til et systolisk blodtrykk  $\geq 140$ mmHg, innen 24 timer etter symptomdebut hos pasienter med ICH, bekreftet ved to separate målinger med fem minutter imellom. (14)  
Trykkstigningen er ofte selvbegrensende, men forbundet med hematomekst, nevrologisk forverrelse og økt dødelighet (14, 15, 16, 17).

De patofysiologiske mekanismene bak «akutt hypertensiv respons» er trolig relatert til påvirkning av hjerneområder ansvarlige for autonom kontroll og funksjonell tilpasning. (14) Det teoretiske fundamentet for hypotesen om at blodtrykkssenkning er hensiktsmessig behandling av ICH, er knyttet til den akutte hypertensive responsen og skademekanismene involvert i blødningen: (7)

- Mekanisk påvirkning fra det ekspanderende hematomet og fra perihematomt ødem skader hjerneparenkymet direkte.

- Økning i intrakranielt trykk (ICP) som følge av hematom- og ødemekspansjon vil føre til økt sirkulatorisk motstand cerebralt. Dette fører igjen til redusert perfusjon og iskemisk skade.
- Immunaktivering og utslipp av forskjellige mediatorer og cytotoxiske stoffer sekundært til iskemi og parenkymsskade, fører til ytterligere vevsskade og ødemutvikling. Disse prosessene er selvforsterkende.
- Ved svært store blødninger kan herniering oppstå.

Det er postulert at man ved å senke blodtrykket kan bremse hematomveksten. Redusert hematomvekst er gunstig både fordi det sparer omkringliggende vev for mekanisk trykk og ødeleggelse, og på grunn av mindre ICP-økning. Det diskuteres om blodtrykkssenkning vil redusere det allerede svekkede perfusjonstrykket perihematomt, og således påføre pasientene ytterligere iskemisk skade. Især hos pasienter med svekket autoregulering som følge av langvarig kronisk hypertensjon har dette vært problematisert. En slik virkning er imidlertid tilbakevist i flere studier. (18, 19, 20, 21)

### **Nye anbefalinger for behandling av hypertensjon ved ICH:**

European Stroke Organization publiserte i 2014 nye anbefalinger for blodtrykksregulering ved intracerebral blødning hos voksne. Før disse ble introdusert var anbefalt systolisk blodtrykksmål under 180 mmHg, (22) mens den nye publikasjonen fra ESO inneholder en svak anbefaling, basert på moderat evidens, om å senke det systoliske blodtrykket til < 140 mmHg i løpet av én time etter behandlingsstart, forutsatt at det er mindre enn 6 timer siden symptomdebut. (23) Nye anbefalinger fra American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) i 2015 foreslår også intensiv blodtrykkssenkende behandling med blodtrykksmål  $\leq 140$  mmHg. (24) Anbefalingene er basert på tre studier gjennomført for å utelukke skadevirkninger av å senke blodtrykket intensivt ved intracerebral blødning, samt å undersøke om det har gunstige effekter. (25, 26, 27)

"The Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial" (INTERACT) er en av disse studiene. Den ble publisert i 2008, og er en randomisert, kontrollert pilot-studie for INTERACT2. I INTERACT ble 404 pasienter med intracerebral blødning bekreftet ved CT, systolisk blodtrykk mellom 150 mmHg og 220 mmHg, og symptomdebut mindre enn 6 timer før randomisering, rekruttert fra sykehus i Kina, Sør Korea og Australia fra 2005 til 2007. Deltakerne ble tilfeldig fordelt i to grupper. Pasientene i den ene gruppen fulgte et behandlingsregime for moderat blodtrykkssenkning etter daværende anbefalinger fra American Heart Association (AHA) publisert i 1999, med systolisk blodtrykksmål  $\leq 180$  mmHg. Pasientene i den andre gruppen fikk mer intensiv blodtrykkssenkende behandling, med systolisk blodtrykksmål  $\leq 140$  mmHg innen én time etter oppstart av antihypertensiva, og forsøkt opprettholdt de neste sju dagene eller til utskrivelse fra sykehus. CT-bildene til forsøkspersonene ble i løpet av de første 72 timene etter ICH, analysert og sammenlignet med hensyn på hematomstørrelse og grad av perihematomt ødem. Resultatene indikerte at intensiv blodtrykkssenkende behandling gir mindre hematomvekst i løpet av 72 timer, men ingen signifikant forskjell i perihematomal ødemutvikling mellom de to behandlingsregimene. (25, 28)

Med utgangspunkt i INTERACT-studien, ble INTERACT2 gjennomført mellom 2008-2012, og publisert i 2013. Dette var en internasjonal, prospektiv, blind, randomisert, kontrollert studie som omfattet 2839 pasienter med spontan, CT- eller MR-bekreftet intracerebral blødning, forhøyet systolisk blodtrykk mellom 150-220 mmHg, og symptomdebut mindre enn seks timer før randomisering. Deltakerne ble tilfeldig fordelt i to behandlingsgrupper med tilsvarende

blodtrykksmål som i INTERACT-studien, og evaluert med hensyn på død eller grad av funksjonshemming. Modifisert Rankinskala (se figur) ble brukt til å måle grad av funksjonshemming og pleiebehov i dagliglivet etter hjerneblødningen. Man fant ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene når det gjaldt andel pasienter med alvorlig funksjonshemming eller død, men det ble påvist signifikant bedre fysisk funksjon hos pasientene i gruppen med intensiv blodtrykkssenkning, samt signifikant mer tilfredshet med både fysisk og psykisk funksjon. (27, 29)

"Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage" (ATACH), publisert i 2010, er den tredje studien lagt til grunn for de nyeste anbefalingene. I likhet med INTERACT, er dette en pilotstudie for å undersøke sikkerheten ved intensiv systolisk blodtrykksreduksjon hos pasienter med ICH. Heller ikke i denne studien ble det funnet evidens for skadevirkninger av intensiv blodtrykkssenkende behandling ved ICH. (26) Basert på dette ble ATACH2 studien startet opp i august 2010, og publisert i september 2016. (30) Den er altså ikke inkludert som grunnlag for nåværende anbefalinger fra ESO og AHA/ASA. (23, 24)

Målet med ATACH2 var å styrke hypotesen om at tidlig, intensiv blodtrykkssenkning reduserer andelen pasienter som dør eller blir funksjonshemmet etter supratentoriell ICH. Også i denne studien ble pasienter diagnostisert med ICH randomisert til to behandlingsgrupper med de samme behandlingsmålene som i INTERACT-studiene. Studiedesignene spriker imidlertid på noen sentrale punkter. ATACH2 forutsetter nemlig behandlingsstart innen 4,5 timer etter symptomdebut, til forskjell fra 6 timer i INTERACT-studiene. I tillegg var behandlingen i gruppen for intensivt blodtrykkssenkende regime i ATACH2 standardisert, slik at alle mottok Nicardipine intravenøst. Dette var ikke tilfellet i INTERACT2, der pasientene mottok forskjellige antihypertensive midler. (29) I ATACH2 ble til sammen 1000 pasienter analysert med hensyn på død eller alvorlig funksjonshemming, men ingen signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene ble funnet. (30)

Modifisert Rankinskala:

| Grade | Description  |
|-------|--|
| 0     | No symptoms at all.  |
| 1     | No significant disability despite symptoms: able to carry out all usual duties and activities.                               |
| 2     | Slight disability: unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance.        |
| 3     | Moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance.   |
| 4     | Moderately severe disability: unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance. |
| 5     | Severe disability: bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention.                                |
| 6     | Death.   |

(Den originale Rankinskalaen inneholdt ikke grad 0; definerte grad 1 som "No significant disability: able to carry out all usual duties", og definerte grad 2 som "Slight disability: unable to carry out some of previous activities".) (31)

De norske behandlingsrådene for blodtrykkssenkning ved hjerneblødning er gjengitt i NevroNEL, og bygger på anbefalingene fra ESO og AHA/ASA. (23, 24) Det er foreslått å senke det systoliske blodtrykket til < 140 mmHg innen én time etter behandlingsstart hos de fleste pasienter med ICH og symptomvarighet < 6 timer. Det systoliske blodtrykket bør så holdes under 140 mmHg i minst et døgn. Det anbefales å bruke støtdoser med Trandate i.v. i boluser på 10-20 mg som første behandlingsvalg. Bolus kan gjentas hvert 5. minutt med maksimal totaldose 200 mg. Virkestoffet i Trandate, Labetolol, blokkerer både alfa-1-adrenerge og beta-1- og beta-2-reseptorer. Slik senkes perifer karmotstand, og blodtrykket reduseres. Eventuell reflektorisk takykardi motvirkes ved blokkering av betaresptorer i hjertet. Kontraindikasjoner mot Trandate er AV blokk grad II og III, obstruktiv lungesykdom, bradykardi, ikke-kompensert hjertesvikt, kardiogent sjokk og tilstander forbundet med alvorlig hypotensjon. (32, 33, 34) Blodtrykk og hjerterytme må følges på skop. Andrevalg for behandling er Nitroprussid/nitroinfusjon i intensivavdeling, administrert av anestesilog. (35, 36)

De gamle nasjonale retningslinjene fra 2010 anbefalte 10-20% blodtrykksreduksjon ved systolisk blodtrykk > 180 mmHg. (37) Nåværende behandlingsråd, innført i 2014, markerer altså et skifte mot mer intensiv blodtrykkssenkende behandling ved ICH, basert på studiene omtalt over. Denne endringen danner grunnlaget for prosjektoppgavens problemstilling:

### **«Har nye anbefalinger for blodtrykksbehandling ved spontan intracerebral blødning ført til endret praksis?»**

Variablene brukt for å innhente informasjon i journalgjennomgangen er utformet for å belyse sentrale aspekter ved dette spørsmålet:

- Fikk en større andel pasienter diagnostisert med spontan, intracerebral blødning, blodtrykkssenkende behandling i 2015 enn i 2013?
- Fikk en større andel pasienter diagnostisert med spontan, intracerebral blødning, intensiv blodtrykkssenkende behandling med Trandate i 2015 enn i 2013?
- Er det signifikant forskjell mellom pasientenes blodtrykksverdier etter oppstart av behandling i 2015 sammenlignet med i 2013?
- Har man i 2015 klart å stabilisere pasientenes blodtrykk under 140 mmHg når man først har fått det ned under grensen, slik det nå anbefales?
- Er andel pasienter med stabilt blodtrykk under 140 mmHg de første 24 timene etter innleggelse, signifikant høyere i 2015 sammenlignet med i 2013, slik det er nærliggende å forvente om man legger til grunn at nye anbefalinger blir fulgt?



## Metode

For å finne informasjon til bakgrunnskapittelet søkte vi i McMaster plus, via helsebiblioteket.no. Vi søkte da på ordene «intracerebral haemorrhage» og «intracerebral haemorrhage blood pressure». I tillegg brukte vi boken «Neurologi og nevrokirurgi fra barn til voksne» (3, 6), og en del artikler som veileder tipset oss om.

Design på prosjektoppgaven er retrospektiv journalgjennomgang. Hensikten var å undersøke om det er forskjell i akutt blodtrykksbehandling ved intracerebral blødning før og etter innføring av nye anbefalinger fra 2014.

I forkant av journalgjennomgangen utarbeidet vi en protokoll, som ble levert til veileder.

Inklusjonskriterier til journalgjennomgang:

- **person > 18 år**
- **hjerneblødning/haemorrhagia cerebri (ICD-10 kode I61), ikke-traumatisk genese**
- **systolisk blodtrykk > 140 mmHg i løpet av 24 første timer etter innleggelse med hjerneblødning/haemorrhagia cerebri (ICD-10 kode I61), ikke-traumatisk genese**

Vi søkte om og fikk tilgang til elektronisk pasientjournal (DIPS). Prosjektet ble lagt frem for Personvernombudet for forskning og kvalitetssikring ved Ahus som et kvalitetsregisterprosjekt. Personvernombudet tilrådet at prosjektet ble gjennomført.

Fra veileder fikk vi lister med pasienter fra Ahus diagnostisert med hjerneblødning/haemorrhagia cerebri (ICD 10-kode I61) fra henholdsvis 2015 og 2013. (38)

Til sammen 100 pasientjournaler, 50 fra 2013 og 50 fra 2015, ble gjennomgått med hensyn på flere variable (se under). I den elektroniske pasientjournalen brukte vi inkomstjournal, panoramakurve, sykepleiernotat fra akuttmottak, ambulansejournal og epikriser for å innhente informasjon.

### VARIABLE

- **Kjønn**
- **Innlagt dato**
- **Tidligere diagnostisert med ICH**
- **Kjent hypertensjon**
- **Kjent diabetes**
- **Tidligere diagnostisert med hjerteinfarkt**
- **Under behandling med kolesterolsenkende medikament**
- **Røyking**
- **Diagnostisert med ICH før 1.1.2014**
- **Diagnostisert med ICH etter 1.1.2015**
- **Tidspunkt for symptomstart**
- **Kjent tidspunkt for symptomstart**
- **Innleggelsestidspunkt**
- **GCS ved innleggelse**
- **Første målte systoliske BT etter innleggelse**
- **Høyeste systoliske BT første 24 timer etter innleggelse**
- **Blodtrykksbehandling gitt første 24 timer etter innleggelse**
- **Oppstartstidspunkt blodtrykksbehandling første 24 timer etter innleggelse**
- **Siste målte systoliske BT før BT-behandlingsstart**
- **Systolisk blodtrykk > 140 mmHg ved innleggelse**
- **Systolisk blodtrykk > 160 mmHg ved innleggelse**
- **Systolisk blodtrykk > 140 mmHg og < 160 mmHg ved innleggelse**
- **Intravenøs BT behandling med Trandate første 24 timer etter innleggelse**
- **Intravenøs BT handling med diuretika første 24 timer etter innleggelse**
- **Annen antihypertensiva første 24 timer etter innleggelse**
- **BT én time etter oppstart av BT behandling**

- BT to timer etter oppstart av BT behandling
- BT én time etter oppstart av behandling med Trandate
- BT to timer etter oppstart av behandling med Trandate
- BT <140 mmHg systolisk innen 6 timer etter innleggelse
- BT <140 mmHg systolisk innen 24 timer etter innleggelse
- Vedvarende systolisk BT < 140 mmHg første 24 timer etter initiell BT-senkning
- Overlevelse første 24 timer
- Overlevelse 7 dager
- Overlevelse 3 måneder

Pasientlister ble makulert etter at data var ferdig innsamlet og anonymisert. Vi registrerte dataene i programmet Excel 2016. Vi valgte å bruke Excel fordi dette programmet er godt egnet til å gjennomføre en kji-kvadrattest. Kji-kvadrattest er den foretrukne analysemetoden på kategoriske variable i denne journalgjennomgangen.

Kji-kvadrat-fordelingen benyttes til å undersøke om det er uavhengighet mellom to eller flere kategoriske variable i en krysstabell. Det er bare positive verdier i denne fordelingen.

I kji-kvadrattesten ønsker man å teste nullhypotesen,  $H_0$ ; ingen sammenheng mellom variablene.

Kji-kvadratet ( $\chi^2$ ) er gitt ved

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E} ,$$

der O er den observerte hyppigheten i cellen i en krysstabell, og E er den forventede hyppigheten i cellen, som beregnes ut ifra krysstabellen.

For at testen skal virke må det forventede antall (E) ikke være for lavt. Det skal helst være forventet antall på minst 5 i hver celle. (39 s. 135-137, 40).

Vi brukte Excel til å finne p-verdi til kji-kvadratet. For å gjøre dette måtte vi i Excel regne ut den forventede hyppigheten i hver celle i krysstabellen med kategoriske variable. Dernest brukte vi kji-kvadrattest-formelen i Excel, hvor observerte data ble sammenliknet med forventede data. (41) Excel oppgir ikke kji-kvadratet, kun p-verdi. Vi dobbeltsjekk derfor med en nettbasert kji-kvadrat-kalkulator, som oppga både kji-kvadratet og p-verdi. (42)

Vi har definert signifikansnivå til 0,05. Hvis p-verdi er < 0,05, er det statistisk signifikans, og nullhypotesen om ingen sammenheng mellom variablene,  $H_0$ , forkastes. Jo større forskjell mellom observerte og forventede data, desto større er kji-kvadratet og desto lavere er P-verdien. (40)

Vi har brukt Vancouver-stilen for å oppgi referanser og kilder ved dataprogrammet EndNote.(43, 44)

## Resultater

Resultatkapittelet inneholder fem tabeller, nummerert fra 1 til 5. Tabell 1, med bakgrunnsvariable, står først. Videre er variablene i tabell 2 til 4 merket i alfabetisk rekkefølge fra A til V. Tabell 2 inneholder blodtrycksvariable (A-N), tabell 3 inneholder behandlingsvariable (O-R), og tabell 4 inneholder øvrige variable (S-V). Tabellene har kategoriene «ja», «nei» og eventuelt «vet ikke» i 2013 og 2015, hvor andel er oppgitt som prosent, avrundet til nærmeste hele tall. Kji-kvadratet ( $\chi^2$ ) og p-verdi er beregnet for å avdekke eventuell signifikant forskjell mellom 2013 og 2015, men noen av variablene inneholder for lite datamengde til å beregne dette. (39 s. 135-137, 40) I kolonnen med p-verdi indikerer rød farge at det ikke er signifikant forskjell, med p-verdi  $> 0,05$ , mens grønn farge indikerer at det er signifikant forskjell, med p-verdi  $< 0,05$ . Den siste tabellen i resultatkapittelet, tabell 5, angir pasientgruppens gjennomsnittlige systolisk blodtrykk ved innleggelse og gjennomsnittet av det høyeste målte systoliske blodtrykket de første 24 timene etter innleggelse.

Det er ikke signifikant forskjell (p-verdi  $> 0,05$ ) når det gjelder andel ved innleggelse i 2013 og 2015 med henholdsvis systolisk blodtrykk  $> 140$  mmHg (44/49 (90%) i 2013 mot 45/50 (90 %) i 2015), systolisk blodtrykk  $> 160$  mmHg (39/49 (80%) i 2013 mot 39/50 (78%) i 2015) og systolisk blodtrykk  $> 140$  mmHg og  $< 160$  mmHg (5/49 (10%) i 2013 mot 6/50 (12 %) i 2015). «Vet ikke»-kategorien er utelatt i beregning av kji-kvadratetene (*variabel A, B, C*).

Hos pasienter med ICH og systolisk blodtrykk  $> 140$  mmHg, er det signifikant forskjell (p-verdi = 0,016) i andel som fikk blodtrycksbehandling (22/50 (44 %) i 2013 mot 34/50 (68 %) i 2015, *variabel O*). Videre er det signifikant forskjell (p-verdi = 0,00003) i andel som fikk behandling med Trandate (8/50 (16 %) i 2013 mot 28/50 (56%) i 2015, *variabel P*). Enkelte ganger gis flere ulike typer blodtrycksmedikamenter for å få ned blodtrykket. Eksempelvis kan pasienter i tillegg til Trandate ha fått intravenøs diuretika og/eller annen antihypertensiva (*variabel O, P, Q, R*). Det er også signifikant forskjell (p-verdi = 0,032) i bruken av intravenøs diuretika (7/50 (14 %) i 2013 og 16/50 (32 %) i 2015, *variabel Q*). En viss andel fikk annen antihypertensiva, men det er ikke signifikant forskjell (9/50 (18 %) i 2013 mot 14/50 (28 %) i 2015). Opprinnelig var denne variabelen kalt for «per oral antihypertensiva», men den ble endret til «annen antihypertensiva» for å inkludere to pasienter som fikk henholdsvis intravenøs Seloken og transdermalt Nitrodur-plaster (*variabel R*).

Blant de som har fått blodtrycksbehandling, er det få pasienter hvor det systoliske blodtrykket reduseres til  $< 140$  mmHg én og to timer etter oppstart med blodtrycksbehandling (*variabel D, E*). Det samme er tilfelle for de som ble behandlet med Trandate (*variabel F, G*). Ingen av disse variablene står oppført med p-verdi, på grunn av for lite data til å utføre kji-kvadratet. Det er verdt å bemerke at en betydelig andel av pasientene faller inn under kategorien «vet ikke» (*variabel D, E, F, G*). Videre er det ingen signifikant forskjell når det gjelder å senke systolisk blodtrykk til  $< 140$  mmHg innen henholdsvis 6 og 24 timer etter innleggelse, men p-verdien synker fra 0,205 etter 6 timer (15/37 (41%) i 2013 mot 22/40 (55 %) i 2015), til 0,063 etter 24 timer (30/40 (75%) i 2013 mot 38/42 (90 %) i 2015). «Vet ikke» kategori er ikke inkludert i utregningen av disse kji-kvadratetene (*variabel H, I*).

Det er ingen signifikant forskjell (9/41 (22 %) i 2013 mot 11/38 (29 %) i 2015) mellom pasientgruppene når det gjelder å holde systolisk blodtrykk  $< 140$  mmHg etter initiell blodtrykkssenkning ( $< 140$  mmHg) de første 24 timer etter innleggelse. «Vet ikke» kategori er ikke inkludert i utregningen av dette kji-kvadratet (*variabel J*). På grunn av for lite data ble ikke kji-kvadratet gjennomført på pasientgruppene som fikk systolisk blodtrykk medikamentelt senket til  $< 140$  mmHg (*variabel K, L, M*). Blant pasientene som fikk systolisk blodtrykk medikamentelt senket til  $< 140$  mmHg, var det 2 av 22 i 2013, og 3 av 34 i 2015, som hadde et vedvarende systolisk

blodtrykk < 140 mmHg (*variabel K*).

Tall for tilsvarende blodtrykksutvikling i pasientgruppene som mottok Trandate, er 0 av 8 i 2013 og 2 av 28 i 2015. I Trandate-gruppene er det vesentlig andel som faller under kategorien «vet ikke» (*variabel L*). For øvrig vedvarte det reduserte blodtrykket hos 7 av 28 pasienter i 2013, og 8 av 16 pasienter i 2015, i gruppen som fikk systolisk blodtrykk senket til < 140 mmHg uten medikamentell behandling (*variabel N*).

| TABELL 1:<br>BAKGRUNNS-<br>VARIABLE | 2013            |                 |                 | 2015            |                 |                 | χ <sup>2</sup> | P-<br>VERDI |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------|
|                                     | JA              | NEI             | VET IKKE*       | JA              | NEI             | VET IKKE*       |                |             |
| KJØNN (JA = MANN,<br>NEI = KVINNE)  | 21/50 =<br>42 % | 29/50 =<br>58 % |                 | 30/50 =<br>60 % | 20/30 =<br>40 % |                 | 3,24           | 0,072       |
| TIDLIGERE ICH                       | 3/50 =<br>6 %   | 47/50 =<br>94 % |                 | 5/50 =<br>10 %  | 45/50 =<br>90 % |                 | 0,54           | 0,461       |
| KJENT HYPERTENSJON                  | 24/50 =<br>48 % | 26/50 =<br>52 % |                 | 26/50 =<br>52 % | 23/50 =<br>46 % | 1/50 =<br>2 %   | 0,25           | 0,615       |
| KJENT DIABETES                      | 7/50 =<br>14 %  | 43/50 =<br>86 % |                 | 6/50 =<br>12 %  | 44/50 =<br>88 % |                 | 0,09           | 0,766       |
| TIDLIGERE HJERTEINFARKT             | 4/50 =<br>8 %   | 46/50 =<br>92 % |                 | 2/50 =<br>4 %   | 48/50 =<br>96 % |                 | 0,71           | 0,400       |
| KOLESTEROLSENKENDE<br>BEHANDLING    | 11/50 =<br>22 % | 37/50 =<br>74 % | 2/50 =<br>4 %   | 15/50 =<br>30 % | 33/50 =<br>66 % | 2/50 =<br>4 %   | 0,84           | 0,358       |
| RØYKER                              | 8/50 =<br>16 %  | 28/50 =<br>56 % | 14/50 =<br>28 % | 7/50 =<br>14 %  | 32/50 =<br>64 % | 11/50 =<br>22 % | 0,214          | 0,644       |

\*VET IKKE: Ikke funnet informasjon om variabel i elektronisk pasientjournal; dette gjelder for tidligere ICH, kolesterolsenkende behandling og røyking, hvor henholdsvis tidligere sykdommer, medikamenter og stimulantia ikke er angitt i inntakstjournalen. Kategorien «vet ikke» er inkludert ved utregning av andeler i tabellen, men ikke ved utregning av kjikvadratet..

| TABELL 2:<br>BT VARIABLE |  | 2013            |                 |                  | 2015            |                 |                  | χ <sup>2</sup> | P-<br>VERDI |
|--------------------------|--|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|-------------|
|                          |  | JA              | NEI             | VET IKKE*        | JA              | NEI             | VET IKKE*        |                |             |
| A                        | SYST. BLODTRYKK > 140 mmHg VED INNLEGGELSE   | 44/50 =<br>88 % | 5/50 =<br>10 %  | 1/50 =<br>2 %    | 45/50 =<br>90 % | 5/50 =<br>10 %  |                  | 0,001          | 0,973       |
| B                        | SYST. BLODTRYKK > 160 mmHg VED INNLEGGELSE   | 39/50 =<br>78 % | 10/50 =<br>20 % | 1/50 =<br>2 %    | 39/50 =<br>78 % | 11/50 =<br>22 % |                  | 0,04           | 0,846       |
| C                        | SYST. BLODTRYKK > 140 mmHg OG < 160 mmHg VED INNLEGGELSE   | 5/50 =<br>10 %  | 44/50 =<br>88 % | 1/50 =<br>2 %    | 6/50 =<br>12 %  | 44/50 =<br>88 % |                  | 0,08           | 0,766       |
| D                        | SYST. BT < 140 mmHg 1 TIME ETTER OPPSTART BT-BEH.  | 1/22 =<br>5 %   | 12/22 =<br>55%  | 9/22 =<br>41 %   | 4/34 =<br>12%   | 18/34 =<br>53%  | 12/34 =<br>35%   | Ikke nok data  |             |
| E                        | SYST. BT < 140 mmHg 2 TIMER ETTER OPPSTART BT-BEH.   | 1/22 =<br>5 %   | 11/22 =<br>50 % | 10/22 =<br>45 %* | 4/34 =<br>12%   | 17/34 =<br>50%  | 13/34 =<br>38%   | Ikke nok data  |             |
| F                        | SYST. BT < 140 mmHg 1 TIME ETTER OPPSTART TRANDATE   | 0/8 =<br>0 %    | 4/8 =<br>50 %   | 4/8 =<br>50 %    | 2/28 =<br>7 %   | 16/28 =<br>57 % | 10/28 =<br>36 %  | Ikke nok data  |             |
| G                        | SYST. BT < 140 mmHg 2 TIMER ETTER OPPSTART TRANDATE  | 0/8 =<br>0 %    | 2/8 =<br>25 %   | 6/8 =<br>75 %    | 2/28 =<br>7 %   | 14/28 =<br>50 % | 12/28 =<br>43 %  | Ikke nok data  |             |
| H                        | SYST. BT < 140 mmHg INNEN 6 TIMER ETTER INNLEGGELSE  | 15/50 =<br>30 % | 22/50 =<br>44 % | 13/50 =<br>26 %  | 22/50 =<br>44 % | 18/50 =<br>36 % | 10/50 =<br>20 %  | 1,61           | 0,205       |
| I                        | SYST. BT < 140 mmHg INNEN 24 TIMER ETTER INNLEGGELSE   | 30/50 =<br>60 % | 10/50 =<br>20 % | 10/50 =<br>20 %  | 38/50 =<br>76 % | 4/50 =<br>8 %   | 8/50 =<br>16 %   | 3,47           | 0,063       |
| J                        | VEDVARENDE SYST. BT < 140 mmHg ETTER INITIELL BT-SENKING TIL BT < 140 FØRSTE 24 TIMER ETTER INNLEGGELSE  | 9/50 =<br>18 %  | 32/50 =<br>64 % | 9/50 =<br>18 %   | 11/50 =<br>22 % | 27/50 =<br>54 % | 12/ 50 =<br>24 % | 0,51           | 0,475       |
| K                        | VEDVARENDE SYST. BT < 140 mmHg ETTER INITIELL <u>MEDIKAMENTELL</u> BT-SENKING TIL BT < 140 FØRSTE 24 TIMER ETTER INNLEGGELSE   | 2/22 =<br>9 %   | 18/22 =<br>82 % | 2/22 =<br>9 %    | 3/34 =<br>9 %   | 21/34 =<br>62 % | 10/34 =<br>29 %  | Ikke nok data  |             |
| L                        | VEDVARENDE SYST. BT < 140 mmHg ETTER INITIELL <u>MEDIKAMENTELL</u> BT-SENKING MED <u>TRANDATE</u> TIL BT < 140 FØRSTE 24 TIMER ETTER INNLEGGELSE   | 0/8 =<br>0 %    | 7/8 =<br>88 %   | 1/8 =<br>13 %*   | 2/28 =<br>7 %   | 16/28 =<br>57 % | 10/28 =<br>36%   | Ikke nok data  |             |
| M                        | VEDVARENDE SYST. BT < 140 mmHg ETTER INITIELL <u>MEDIKAMENTELL</u> BT-SENKING MED <u>ANNEN ANTIHYPERTENSIVA</u> OG/ELLER <u>DIURETIKA</u> TIL BT < 140 FØRSTE 24 TIMER ETTER INNLEGGELSE | 2/14=<br>14 %   | 11/14 =<br>79 % | 1/14 =<br>7 %    | 1/6 =<br>17 %   | 5/6 =<br>83 %   | 0/6 =<br>0 %     | Ikke nok data  |             |
| N                        | VEDVARENDE SYST. BT < 140 mmHg ETTER INITIELL <u>IKKE MEDIKAMENTELL</u> BT-SENKING TIL BT < 140 FØRSTE 24 TIMER ETTER INNLEGGELSE  | 7/28 =<br>25 %  | 14/28 =<br>50 % | 7/28 =<br>25 %   | 8/16=<br>50 %   | 6/16=<br>38 %   | 2/16 =<br>13 %   | 1,94           | 0,163       |

\*VET IKKE: Ikke funnet informasjon om variabel i elektronisk pasientjournal. Kategorien «vet ikke» er inkludert ved utregning av andeler i tabellen, men ikke ved utregning av kjikvadratet.

| TABELL 3:<br>BT BEHANDLING VARIABLE |   | 2013            |                 | 2015            |                 | $\chi^2$ | P-<br>VERDI |
|-------------------------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|-------------|
|                                     |   | JA              | NEI             | JA              | NEI             |          |             |
| O                                   | BT-BEH. GITT INNEN 24 TIMER ETTER INNLEGGELSE                 | 22/50 =<br>44 % | 28/50 =<br>56 % | 34/50 =<br>68 % | 16/50 =<br>32 % | 5,84     | 0,016       |
| P                                   | I.V. TRANDATE GITT INNEN 24 TIMER ETTER INNLEGGELSE           | 8/50 =<br>16 %  | 42/50 =<br>84 % | 28/50 =<br>56 % | 22/50 =<br>44 % | 17,36    | 0,00003     |
| Q                                   | I.V. DIURETIKA GITT INNEN 24 TIMER ETTER INNLEGGELSE          | 7/50 =<br>14 %  | 43/50 =<br>86 % | 16/50 =<br>32 % | 34/50 =<br>68 % | 4,57     | 0,032       |
| R                                   | ANNEN ANTI-HYPERSENSIVA GITT INNEN 24 TIMER ETTER INNLEGGELSE | 9/50 =<br>18 %  | 41/50 =<br>82 % | 14/50 =<br>28 % | 36/50 =<br>72 % | 1,41     | 0,235       |

| TABELL 4:<br>ØVRIGE VARIABLE |   | 2013            |                 | 2015            |                 | $\chi^2$ | P-<br>VERDI |
|------------------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|-------------|
|                              |   | JA              | NEI             | JA              | NEI             |          |             |
| S                            | KJENT TIDSPUNKT FOR SYMPTOMSTART        | 28/50 =<br>56 % | 22/50 =<br>44 % | 31/50 =<br>62 % | 19/50 =<br>38 % | 0,37     | 0,542       |
| T                            | OVERLEVELSE 24 TIMER ETTER INNLEGGELSE  | 48/50 =<br>96 % | 2/50 =<br>4 %   | 46/50 =<br>92 % | 4/50 =<br>8 %   | 0,71     | 0,400       |
| U                            | OVERLEVELSE 1 UKE ETTER INNLEGGELSE     | 40/50 =<br>80 % | 10/50 =<br>20 % | 43/50 =<br>86 % | 7/50 =<br>14 %  | 0,64     | 0,424       |
| V                            | OVERLEVELSE 3 MÅNEDER ETTER INNLEGGELSE | 36/50 =<br>72 % | 14/50 =<br>28 % | 37/50 =<br>74 % | 13/50 =<br>26 % | 0,05     | 0,822       |

| TABELL 5:<br>DATA FRA KONTINUERLIGE VARIABLE                        |  | 2013      | 2015      |
|---|--|-----------|-----------|
| GJENNOMSNIITT AV BLODTRYKK VED INNLEGGELSE                          |  | 183 mmHg  | 186 mmHg  |
| GJENNOMSNIITT AV HØYESTE BLODTRYKK INNEN 24 TIMER ETTER INNLEGGELSE |  | 195 mm Hg | 201 mm Hg |

## Diskusjon

Hovedmålet med denne oppgaven er å undersøke om innføring av nye anbefalinger for blodtrykkshandling ved spontan intracerebral blødning har ført til endret praksis ved Akershus Universitetssykehus. Undersøkelsen viste at 44% av pasientene innlagt med ICH fikk blodtrykkssenkende behandling i 2013, mot 68% i 2015. I 2013 fikk 16% av pasientene i.v. Trandate, mens 56% mottok dette medikamentet i 2015, altså en økning på 40 prosentpoeng. Andelen pasienter med systolisk blodtrykk < 140 mmHg én time etter oppstart med antihypertensiv behandling var 5% i 2013 og 12% i 2015, mens tilsvarende tall i gruppene som mottok i.v. Trandate var 0% i 2013 og 7% i 2015. Videre var andelen pasienter med stabilt systolisk blodtrykk under 140 mmHg de første 24 timene etter initiell blodtrykkssenkning i 2013 på 18%, og i 2015 på 22%. Denne forskjellen er ikke signifikant ( $p = 0,175$ ).

En signifikant høyere andel pasienter mottok blodtrykkssenkende behandling i 2015 sammenlignet med i 2013 ( $p$ -verdi < 0,05). Dette kan tolkes som uttrykk for endrede rutiner i tråd med nye anbefalinger, men kan også skyldes forskjell i blodtrykkprofil mellom pasientutvalgene. Tallene for gjennomsnittsverdier for systolisk blodtrykk ved innleggelse, og for høyeste målte systoliske blodtrykk i løpet av de første 24 timene etter innleggelse, indikerer imidlertid at en slik vesentlig forskjell ikke foreligger. Det er riktignok en liten differanse både for systolisk gjennomsnittsbloodtrykk ved innleggelse og for gjennomsnittlig maksimalt systolisk blodtrykk. Men så lenge disse differansene er såpass beskjedne kan de neppe brukes som argument for at ulik blodtrykkprofil i pasientutvalgene er årsak til økt behandling i 2015. Som det fremgår av resultatene er det også svært liten forskjell i antall pasienter med systolisk blodtrykk over henholdsvis 140 mmHg og 160 mmHg ved innleggelse.

Den signifikante økningen fra 2013 til 2015 i antall pasienter som fikk blodtrykkssenkende behandling med Trandate ( $p = 0,00003$ ), underbygger konklusjonen om at nye anbefalinger har ført til økt fokus på tidlig, intensiv blodtrykkssenkende behandling hos pasienter med spontan ICH.

Det var noe høyere andel pasienter som ved hjelp av blodtrykkssenkende behandling fikk sitt systoliske blodtrykk senket til <140mmHg i løpet av én time etter behandlingsstart i 2015, sammenlignet med i 2013. Det samme gjelder for de pasientene som mottok Trandate som primær blodtrykkssenkende behandling. Datamengden fra journalgjennomgangen er imidlertid for liten til at man kan gjennomføre kji-kvadrattest på disse tallene for å bekrefte en eventuell signifikant forskjell. Dette er en svakhet ved denne oppgaven som kunne vært unngått om pasientantallet inkludert i gjennomgangen hadde vært større. Det som likevel er tydelig, er at andelen pasienter man oppnår anbefalt blodtrykk hos, er nokså lav i 2015. Dette gjelder uavhengig av hvilken blodtrykkssbehandling pasientene mottar, og indikerer muligens at innførte tiltak for å endre praksis i tråd med nye behandlingsråd, ikke er tilstrekkelig. En alternativ forklaring er at anbefalingene er uklare.

Sammenholdt med resultatene som viser en økning i antall pasienter behandlet med antihypertensiva, tyder den lave andelen pasienter i 2015 med blodtrykk < 140 mmHg én time etter behandlingsstart, på at intensiv blodtrykkssenkning kan være en krevende oppgave. Denne slutningen støttes av at man heller ikke to timer etter behandlingsstart ser en markant økning i andel pasienter med systolisk blodtrykk under 140 mmHg. Først etter seks timer nærmer denne andelen seg halvparten av pasientgruppen, og etter 24 timer er den oppe i 76%.

Det er verdt å nevne at forskjellene mellom 2013 og 2015 når det gjelder antall pasienter med systolisk blodtrykk under 140 mmHg henholdsvis seks og 24 timer etter innleggelse, ikke er signifikant. Også dette kan tolkes som uttrykk for at en eventuell endring i praksis for å følge nye

anbefalinger, ikke er omfattende nok.

Av resultatene fremgår det at andel pasienter som stabiliseres med et systolisk blodtrykk under 140 mmHg de første 24 timene etter initiell blodtrykkssenkning, ikke er signifikant høyere i 2015 enn i 2013. Dette er enda et resultat som indikerer at innføring av nye anbefalinger for blodtrykksbehandling ved ICH muligens ikke har medført tilstrekkelig endring i behandlingspraksis.

Den nokså lave andelen pasienter man får stabilisert med et gunstig blodtrykk etter gjeldende anbefalinger, er også relevant. I pasientgruppen som mottok medikamentell behandling i 2015, er dette tallet helt nede i 9%. Herunder, hos de behandlet med Trandate, var det bare to av 28 pasienter man klarte å stabilisere med vedvarende blodtrykk under 140 mmHg de første 24 timene etter innleggelse. Dette til tross for at Trandate er anbefalt antihypertensivt medikament. Man kan spekulere i om pasientene i Trandate-gruppen er de som er hardest rammet av den akutte hypertensive responsen forbundet med ICH (14),- at man derfor har forsøkt med det mest potente antihypertensive medikamentet anbefalt i behandlingsrådene, men at det hos disse pasientene likevel er svært vanskelig å få ønsket kontroll på blodtrykket. Samtidig er andelen pasienter med vedvarende blodtrykk etter anbefalingene i gruppen som mottar annen, mindre potent antihypertensiv behandling, lav. Det er derfor grunn til å påpeke at det her kanskje er rom for forbedring når det gjelder å få kontroll på det systoliske blodtrykket de første 24 timene etter innleggelse.

Pasientgruppen uten medikamentell blodtrykksbehandling har høyest andel pasienter stabilisert med vedvarende systolisk blodtrykk under 140 mmHg de første 24 timene etter innleggelse. Dette fremstår som et paradoks, men en mulig forklaring kan være at pasientene i denne gruppen er mindre rammet av akutt hypertensiv respons og derfor kanskje bare har lett forhøyet blodtrykk forårsaket av andre faktorer enn autonom påvirkning fra hematomet. (14) Slike faktorer kan være urinretensjon, smerte, eventuell angst og stressrespons forbundet med sykehusinnleggelse og situasjonen i seg selv. Videre kan det tenkes at erfarne klinikere inkluderer disse faktorene i sin vurdering og unnlater å gi medikamentell blodtrykksbehandling fordi ro og trygghet, eventuell analgetika og/eller anxiolytika, kanskje kan kupere et lett forhøyet blodtrykk.

Det bør nevnes, særlig i lys av resultatene fra denne journalgjennomgangen, at det å senke et forhøyet blodtrykk hos pasienter med ICH og akutt hypertensiv respons er en krevende oppgave som ikke alltid lar seg gjennomføre, til tross for omfattende tiltak og behandling. Videre er det verdt å merke seg at omlag halvparten av pasientene inkludert i denne gjennomgangen har underliggende kronisk hypertensjon. Dette er i tråd med momentene om hypertensjon som årsaksfaktor ved ICH omtalt i bakgrunnskapitlet, og kan muligens være av betydning for effekten av antihypertensiv akuttbehandling. At verdiene for gjennomsnittlig systolisk blodtrykk og gjennomsnittlig maksimalt systolisk blodtrykk var høye, er også som forventet. Kji-kvadrattest på bakgrunnsvariablene avdekker ingen signifikant forskjell mellom pasientgruppene i 2013 og 2015.

Variablene som tar for seg antall pasienter med systolisk blodtrykk <140 mmHg henholdsvis én og to timer etter oppstart med antihypertensiv behandling, samt de som omhandler utvikling av det systoliske blodtrykket etter initiell, medikamentell blodtrykkssenkning til under 140 mmHg, måtte utelates fra kji-kvadrat-beregninger. Årsaken er en kombinasjon av at kategoriene, «ja», «nei» og «vet ikke», i utgangspunktet inneholder lavt antall pasienter, og at manglende registrering eller journalføring av de aktuelle pasientenes blodtrykksverdier, reduserer kategoriernes pasientantall ytterligere. Dette er en vesentlig svakhet ved denne oppgaven, og kunne vært kompensert for om flere pasienter var inkludert i utgangspunktet. Det er samtidig verdt å påpeke at flere av variablene som involverer blodtrykksmonitorering, har høy andel pasienter med ukjent verdi. Dette er et relevant resultat i seg selv.



I resultatene fra journalgjennomgangen mangler det informasjon om hvorvidt blodtrycksbehandling ble startet opp innen seks timer etter symptomdebut, slik gjeldende anbefalinger presiserer. Antagelig ville slike data vært interessante med tanke på grad av bevissthet omkring nye behandlingsråd, og selv om bare 3/5 av pasientene i gjennomgangen står journalført med kjent tidspunkt for symptomdebut, burde en variabel konstruert for å belyse dette vært inkludert i oppgaven.

Kort oppsummert avdekker denne journalgjennomgangen en signifikant økning i akutt blodtrykkssenkende behandling etter innføring av nye anbefalinger for behandling av intracerebral blødning. Økningen har imidlertid ikke ført til signifikant høyere andel pasienter som når anbefalte blodtrykksmål. Denne andelen er fortsatt lav. Dette indikerer muligens at det er behov for ytterligere endringer i behandlingspraksis for å nå blodtrykksmålene, for eksempel i form av Trandatebehandling til flere pasienter, og eventuelt mer aggressiv administrering av denne. Slike endringer vil trolig medføre økt behov for medisinsk overvåkning og kanskje også behandling på intensivavdeling. Det er derfor nærliggende å diskutere hvorvidt mer omfattende ressursbruk for å nå blodtrykksmålene, er fornuftig. Relevante momenter i denne vurderingen er at anbefalingene om intensiv blodtrykkssenkning ved intracerebral blødning tross alt bare kan betegnes som svake til moderate, med begrenset evidens (23, 24), og at den ferskeste av de sentrale studiene, nemlig ATACH2, ikke fant støtte for at slik behandling er fordelaktig. (30)

## **Konklusjon**

Denne studien viser at ny kunnskap om effekt av intensiv blodtrycksbehandling ved intracerebral blødning raskt har ført til endret behandlingspraksis ved Akershus Universitetssykehus. Disse endringene har imidlertid ikke gitt vesentlige endringer av blodtrykkverdier. En bør derfor muligens evaluere rutiner og prosedyrer for intensiv blodtrykkssenkende behandling for å sikre bedre effekt.

## Referanser

1. Ellekjær H., Selmer R. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskrift for den norske legeforening. 2007;127(6):740-3.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013 Jul;44(7):2064-89.
3. Berg-Johnsen J, Bakke S. Spontane intrakranielle blødninger. I: Gjerstad L, Helseth E, Rootwelt T, redaktører. Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksne. Oslo: Forlaget Vett & Viten as; 2014. s. 347-64.
4. Graff-Iversen S, Selmer R, Tverdal A, Hånes H. Hjerter- og karsykdommer - faktaark med helsestatistikk. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2015 [sist oppdatert 04.11.2015; lest 15.01.2017]; Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/fp/folkesykdommer/hjertekar/hjerter-og-karsykdommer---faktaark/>.
5. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. Stroke. 2009 Apr;40(4):1082-90.
6. Lund C, Wallace S, Russel D. Cerebrovaskulære sykdommer. I: Gjerstad L, Helseth E, Rootwelt T, redaktører. Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksne. Oslo: Forlaget Vett & Viten as; 2014. s. 325-46.
7. Rordorf G, McDonald C. Spontaneous intracerebral hemorrhage: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UpToDate; 2013 [sist oppdatert 04.12.2013; lest 15.01.2017]; Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-intracerebral-hemorrhage-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>.
8. Rordorf G, McDonald C,. Spontaneous intracerebral hemorrhage: Treatment and prognosis. UpToDate; 2014 [sist oppdatert 21.05.2014; lest 01.02.2017]; Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-intracerebral-hemorrhage-treatment-and-prognosis>.
9. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, Curtze S, Haapaniemi E, Mustanoja S, et al. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. Stroke. 2012 Oct;43(10):2592-7.
10. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy. UpToDate; 2013 [sist oppdatert 31.10.2013; lest 15.01.2017]; Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-amyloid-angiopathy>.
11. Singer JR, Ogilvy, CS, Rordorf, G. Brain arteriovenous malformation. UpToDate; 2016 [sist oppdatert 07.11.2016; lest 15.01.2017]; Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/brain-arteriovenous-malformations>.
12. NevroNEL. Vaskulære cerebrale malformasjoner. 2016 [sist oppdatert 2.11.2016; lest 15.01.2017]; Tilgjengelig fra: <http://nevro.legehandboka.no/handboken/sykdommer/cerebrovaskulare-sykdommer/sykdommer-og-symptomer/cerebrale-vaskulare-malformasjoner/>.
13. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. Brain. 2007 Aug;130(Pt 8):1988-2003.
14. Qureshi AI. The importance of acute hypertensive response in ICH. Stroke. 2013 Jun;44(6 Suppl 1):S67-9.
15. Zhang Y, Reilly KH, Tong W, Xu T, Chen J, Bazzano LA, et al. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. J Hypertens. 2008 Jul;26(7):1446-52.
16. Rodriguez-Luna D, Pineiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. Eur J

Neurol. 2013 Sep;20(9):1277-83.

17. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, et al. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):1846-51.
18. Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, Demchuk AM, Dowlatshahi D, Coutts SB, et al. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):620-6.
19. Hill MD, Muir KW. INTERACT-2: should blood pressure be aggressively lowered acutely after intracerebral hemorrhage? *Stroke*. 2013 Oct;44(10):2951-2.
20. Zazulia AR, Diringner MN, Videen TO, Adams RE, Yundt K, Aiyagari V, et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001 Jul;21(7):804-10.
21. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, et al. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol*. 2010 May;67(5):570-6.
22. European Stroke Initiative Writing C, Writing Committee for the EEC, Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(4):294-316.
23. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014 Oct;9(7):840-55.
24. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032-60.
25. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008 May;7(5):391-9.
26. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage i. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):637-48.
27. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2355-65.
28. Anderson CS, Huang Y, Arima H, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, et al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke*. 2010 Feb;41(2):307-12.
29. Schreuder FH, Sato S, Klijn CJ, Anderson CS. Medical management of intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jan;88(1):76-84.
30. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1033-43.
31. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604-7.
32. Norsk legemiddelhandbok. Adrenerge alfa-1/betareseptorantagonister. [sist oppdatert 25.01.2017; lest 26.01.2017]; Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/62177>.

33. Felleskatalogen. Trandate. [sist oppdatert 02.12.2016; lest 26.01.2017]; Tilgjengelig fra: <http://felleskatalogen.no/medisin/trandate-aspen-pharma-trading-ltd-564767>.
34. Preparatomtale Trandate (SPC). [sist oppdatert 19.05.2016; lest 01.02.2017]; Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06719.pdf>.
35. NevroNEL. Høyt blodtrykk - Akuttbehandling ved hjerneinfarkt og blødning 2016 [sist oppdatert 7.11.2016; lest 27.01.2017]; Tilgjengelig fra: <http://nevro.legehandboka.no/imagevault/publishedmedia/sqbnzmmdezeapk7j65i5/26394-2-bt-ved-hjerneslag.pdf>.
36. NevroNEL. Hjerneblødning (spontan intracerebral blødning). 2016 [sist oppdatert 07.11.2016; lest 16.01.2017]; Tilgjengelig fra: <http://nevro.legehandboka.no/handboken/sykdommer/cerebrovaskulare-sykdommer/sykdommer-og-symptomer/hjerneblodning/>.
37. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. Anbefalinger: regulering av blodtrykk i akuttfasen. 2010 [lest 27.01.2017]; Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/hjerneslag/akuttfasen/fysiologisk-homeostase/sirkulasjon/blodtrykk>.
38. FinnKode. ICD-10-kode I61. [lest 15.01.2017]; Tilgjengelig fra: <https://finnkode.ehelse.no/#icd10/0/0/0/2599860>.
39. Aalen OO, Frigessi A, Moger TA, Scheel I, Skovlund E, Veierød MB. Statistiske metoder i medisin og helsefag. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2006.
40. Chi-Square and Analysis of Variance. I: Triola M. Essentials of Statistics, Global Edition. Essex: Pearson; 2014. s. 552-99.
41. Microsoft Office Support. CHISQ.TEST function. [lest 15.01.2017]; Tilgjengelig fra: <https://support.office.com/en-us/article/CHISQ-TEST-function-2E8A7861-B14A-4985-AA93-FB88DE3F260F>.
42. Social Science Statistics. Chi-Square Calculator. [lest 15.01.2017]; Tilgjengelig fra: <http://www.socscistatistics.com/tests/chisquare/Default2.aspx>.
43. Søk & skriv. Vancouver. 2016 [sist oppdatert 31.08.2016; lest 19.01.2017]; Tilgjengelig fra: <http://sokogskriv.no/kildebruk-og-referanser/referansestiler/vancouver/>.
44. Folkehelseinstituttet. Referanseliste med numerisk stil - eksempelsamling. 2016 [sist oppdatert 16.06.2016; lest 27.01.2017]; Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/div/bibliotek/referanseliste-med-numerisk-stil/#tidsskriftsartikkel>.