

RAPPORT

2018

SYSTEMATISK OVERSIKT

Veldig tidlig mobilisering av pasienter med hjerneslag

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Område for helsetjenester
Tittel	Veldig tidlig mobilisering av pasienter med hjerneslag: en systematisk oversikt
English title	Very early mobilization of patients with stroke: a systematic review
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Hilde H. Holte, prosjektleder, seniorforsker, <i>Folkehelsinstituttet</i> Laila Hov, stipendiat, <i>VID vitenskapelige høyskole</i> Gyri Hval Straumann, forskningsbibliotekar, <i>Folkehelseinstituttet</i> Brynjar Fure, seksjonsleder, <i>Folkehelseinstituttet</i> Gunn E. Vist, seksjonsleder, <i>Folkehelseinstituttet</i>
ISBN	978-82-8082-785-2
Publikasjonstype	Systematisk oversikt
Antall sider	31 (38 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Emneord(MeSH)	Early Ambulation, Cerebrovascular Disorders
Sitering	Holte HH, Hov L, Straumann GH, Fure B, Vist GE: "Veldig tidlig mobilisering av pasienter med hjerneslag: en systematisk oversikt". [Very early mobilisation of patients with stroke: a systematic review.] Rapport 2018. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018.

Innhold

INNHold	2
HOVEDBUdSKAP	4
SAMMENDRAG	5
KEY MESSAGES	8
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	9
FORORD	12
INNLEDNING	13
Om konsekvenser av hjerneslag	13
Elementer i tidlig mobilisering	13
METODE	14
Inklusjonskriterier	14
Litteratursøking	14
Artikkelutvelging og kvalitetsvurdering	14
Dataekstraksjon og analyser	15
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	15
RESULTATER	17
Resultater av litteratursøket for effekt av mobilisering innen 24 timer sammenlignet med mellom 24 og 48 timer for pasienter med hjerneslag	17
Risiko for skjevheter i inkluderte studier	20
Effekter av tiltak	21
Effekt av sammensatt tiltak, veldig tidlig mobilisering samtidig med hyppigere og lengre varighet av mobilisering	23
DISKUSJON	25
Hovedfunn	25
Svakheter knyttet til tidspunkt for mobilisering i studiene	25
Kvaliteten på forskningsresultatene	25
Styrker og svakheter	26
Hvor generaliserbare er resultatene?	26
Resultatenes betydning for praksis	27
KONKLUSJON	28
REFERANSER	29

VEDLEGG 1. SØKESTRATEGI	31
Søkestrategi	31
VEDLEGG 2. EKSKLUDERTE STUDIER	36
VEDLEGG 3. SUMMARY OF FINDINGS TABELLER.	40

Hovedbudskap

I 2014 ble 9600 personer lagt inn i sykehus med akutt hjerneslag i Norge. Dødeligheten som følge av hjerneslag er betydelig redusert de siste ti-årene, men mange pasienter med hjerneslag får varige nevrologiske funksjonsnedsettelse. Et viktig element i behandlingen av pasienter med akutt hjerneslag er at pasienten mobiliseres tidlig, men det er uklart om det er mest effektivt om dette skjer innen 24 timer eller mellom 24 - 48 timer etter symptomdebut. Vårt mandat var å identifisere og oppsummere studier som hadde belyst dette.

- Vi identifiserte tre studier som undersøkte spørsmålet, en internasjonal studie fra flere land med 2104 pasienter, en norsk studie med 56 pasienter, og en studie fra Australia med 71 pasienter.
- I både den internasjonale studien og studien fra Australia fikk pasienter som ble mobilisert innen 24 timer hyppigere og mer langvarig mobilisering enn de som ble mobilisert etter 24–48 timer. Det er derfor ikke mulig å isolere effekten av forskjellige tidspunkt for mobilisering. Den norske studien omfatter få pasienter.
- Forskningen indikerer at det trolig kan være flere dødsfall og høyere andel med redusert funksjon dersom pasientene blir mobilisert veldig tidlig (innen 24 timer) og med høy frekvens og intensitet sammenlignet med tidlig (innen 48 timer) og lavere frekvens og intensitet.

Vi er fremdeles usikre om tidspunktet for mobilisering av pasienter med hjerneslag bør være innen 24 timer eller mellom 24 og 48 timer etter symptomdebut.

Tittel:

Veldig tidlig mobilisering av pasienter med hjerneslag, en systematisk oversikt

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:

- Ingen studier utenfor de eksplisitte inklusjonskriteriene
- Ingen helseøkonomisk evaluering
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet november 2016.

Eksterne fagfeller:

Bent Indredavik, professor, St. Olavs Hospital

Sammendrag

Innledning

I 2014 ble 9600 personer lagt inn i sykehus med akutt hjerneslag i Norge. Dødeligheten som følge av hjerneslag er betydelig redusert de siste tiårene, men mange pasienter med hjerneslag får varige nevrologiske funksjonsnedsettelse.

Metode

Vi oppdaterte litteratursøket til Cochrane-oversikten om effekt av veldig tidlig mobilisering fra april 2008. Våre litteratursøk ble gjennomført 7. og 20. oktober 2016 i MEDLINE, EMBASE og Central.

To prosjektmedarbeidere har uavhengig av hverandre vurdert identifiserte titler og sammendrag mot inklusjonskriteriene. Utvalgte referanser ble deretter bestilt inn i fulltekst og vurdert i henhold til inklusjonskriteriene. Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter (risk of bias) slik som beskrevet i Cochrane-oversikten og i vår metodebok.

Inklusjonskriteriene var:

- Populasjon: Personer med en klinisk hjerneslagdiagnose,
- Intervensjon: Veldig tidlig mobilisering, dvs med oppstart innen 24 timer etter symptomdebut
- Sammenligning: Tidlig mobilisering, dvs med oppstart 24- 48 timer etter symptomdebut
- Utfall: dødelighet, avhengighet av andre i hverdagen målt ved modified Rankin Scale (mRS) og uønskede hendelser

Vi sammenstilte relevante data fra de randomiserte kontrollerte enkeltstudiene i tekst og tabeller. Til metaanalysen, har vi benyttet Review Manager Software og random effekt modell. Dikotome utfall er presentert som risk ratio (RR) med 95 % konfidensintervall.

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hvert av utfallsmålene ble vurdert ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). GRADE er et verktøy for å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimatet.

Resultat

Vi identifiserte tre studier, en internasjonal studie med 2104 pasienter, en studie fra Australia med 71 pasienter, og en norsk studie med 56 pasienter.

Blant dem som fikk veldig tidlig mobilisering døde 103 av i alt 1117 pasienter, mens det døde 77 av i alt 1111 blant dem som fikk tidlig mobilisering (RR=1,66, 95 % KI = 0,87-3,17). Antallet pasienter som var avhengige av hjelp til daglige gjøremål eller døde (mRS 3-6) var 596 av 1101 i gruppen som fikk veldig tidlig mobilisering, og 554 av 1106 i gruppen med tidlig mobilisering (RR=1,07, 95 % KI 0,88-1,29). Antallet som fikk ikke dødelige/alvorlige seinfølger etter tre måneder var 216 av 1092 i gruppen som fikk veldig tidlig mobilisering og 222 av 1083 i gruppen som fikk tidlig mobilisering (RR 0,96 95 % KI 0,81 – 1.13)

I gruppen som fikk veldig tidlig mobilisering fikk pasientene intensiv aktivitet oftere og mobiliseringen begynte i gjennomsnitt 18,5 timer etter symptomdebut. I gruppen som fikk tidlig mobilisering startet dette i gjennomsnitt 22,4 timer etter symptomdebut, selv om dette ikke var i tråd med protokoll for undersøkelsen, og pasientene fikk mindre intensiv aktivitet sjeldnere enn gruppen som ble mobilisert veldig tidlig.

Vi er fremdeles usikre på om en intervensjon som kun omfatter tidspunktet for mobilisering av pasienter med hjerneslag bør være innen 24 timer eller mellom 24 og 48 timer etter symptomdebut.

Basert på tilgjengelig dokumentasjon mener vi at det trolig er slik at en kombinasjon av mobilisering innen 24 timer etter symptomdebut sammen med hyppigere og mer langvarig mobilisering kan gi en noe høyere forekomst av død og redusert funksjon målt ved modified Rankin Scale.

Diskusjon

Når tidspunkt for første mobilisering etter symptomdebut er fokus kan det være grunn til å legge merke til at forskjellen mellom tidspunktene i intervensjons- og kontrollgruppen i den norske undersøkelsen er 20 timer, mens den i den større internasjonale undersøkelsen er fire timer. Muligens er så store forskjeller avgjørende.

Vi har gjentatt litteratursøket fra en Cochrane-oversikt fra 2009, hvor man kun inkluderte randomiserte kontrollerte studier. Muligens kunne studier med andre kontrollerte design ha bidratt med mer informasjon. Vi søkte etter litteratur i tre databaser, og det er mulig at det kan være flere relevante studier publisert andre steder.

Fordi tidspunktet for mobilisering vil være avhengig av tidsrommet som har gått fra symptomdebut til sykehusinnleggelse, vil muligheten for å inkludere pasienter raskt nok etter symptomdebut også påvirke hvem som deltar i studier som de som er inkludert i vår rapport. Organisering av ambulansetjeneste og andre akuttmedisinske tiltak vil dermed kunne påvirke hvilke pasienter som deltar.

En styrke med vår systematiske tilnærming er at vi har gjort rede for våre arbeidsmetoder og våre begrunnelser. Ved at to personer jobber uavhengig av hverandre har vi redusert risiko for feil i vurdering av titler, sammendrag og artiklene i fulltekst.

Konklusjon

Forskningen indikerer at det trolig kan være en risiko for en økning i antall dødsfall og en høyere andel personer med redusert funksjon dersom pasientene blir mobilisert veldig tidlig (innen 24 timer) og med høy frekvens og intensitet sammenlignet med tidlig (innen 48 timer) og lavere frekvens og intensitet.

Vi er fremdeles usikre på om mobilisering av pasienter med hjerneslag bør skje innen 24 timer eller mellom 24 og 48 timer etter symptomdebut.

Key messages

In 2014, 9600 persons were admitted to hospital with a stroke in Norway. Mortality caused by stroke have been substantially reduced the latest decades, but many patients with stroke get lasting neurological disabilities. An important element in the treatment of patients with stroke is that the patient is mobilized early. However, it is unclear if it is most efficient if this happens within 24 hours or between 24 and 48 hours after the stroke onset. We were asked to identify and review studies that have evaluated this.

- We identified three studies that evaluated this issue, one international study from several countries with 2104 patients, a study from Australia with 71 patients, and a Norwegian study with 56 patients.
- In both the international study and the study from Australia, the patients that were mobilised within 24 hours of the stroke onset got more frequent and longer mobilisation compared to patients that were mobilised after 24-48 hours. Therefore we cannot isolate the effect of the time of mobilisation. The Norwegian study comprised few patients.
- Research indicate that there probably is more deaths and a higher proportion with reduced function if the patients are mobilised very early (within 24 hours) with high frequency and intensity compared to early (within 48 hours) with lower frequency and intensity.

We are still uncertain if the time for starting mobilisation of patients with stroke should be within 24 hours or between 24 and 48 hours of the stroke onset.

Title:
Very early mobilization of patients with stroke, a systematic review

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 studies:
October 2016.

Peer review:
Bent Indredavik, professor, St. Olavs Hospital

Executive summary (English)

Background

In 2014, 9600 persons were admitted to hospital with a stroke in Norway. Mortality caused by stroke have been substantially reduced during the latest decades, but many patients with stroke get lasting neurological disabilities.

Method

We updated the search for literature performed in the Cochrane-review by Bernhardt et al from April 2008. Our literature searches were performed on 7th and 20th October 2016 in MEDLINE, EMBASE and Central.

Two project members have independently from each other evaluated identified titles and abstracts according to the inclusion criteria. Selected references was then ordered in full text and evaluated according to the inclusion criteria. We evaluated the risk of bias as described in the Cochrane review and our handbook.

The inclusion criteria were:

- Population: persons who had had a stroke
- Intervention: very early mobilisation, ie within 24 hours of stroke onset
- Comparison: early mobilisation, ie from 24 to 48 hours after stroke onset
- Outcome: mortality, dependency measured with modified Rankin Scale (mRS) and advers events.

We summerized relevant data from the randomised controlled studies in text and tables. To do the meta analysis, we used Review Manager Software and random effect model. Dichotomous outcomes are presented as risk ratio (RR) with 95 % confidence interval.

The quality of the documation for each of the outcomes was evaluated by GRADE (Grading of Recommendations Assesemtn, Development and Evaluation). GRADE is a tool for evaluating our confidence in the effect estimate.

Results

We identified three studies, an international study with 2104 patients, a study from Australia with 71 patients, and a Norwegian study with 56 patients.

In the group that was mobilised very early 103 of 1117 patients died, while in the group that was mobilised early 77 of 1111 patients died (RR=1.66, 95 % CI = 0.87-3.17). The number of patients dependent (mRS 3-6) were 596 of 1101 in the very early mobilisation group and 554 of 1106 in the early mobilisation group (RR=1.07, 95 % CI 0.88-1.29). The number of non-fatal serious adverse events after three months were 216 of 1092 in the very early mobilisation group and 222 of 1083 in the early mobilisation group (RR = 0.96, 95 % CI 0.81 - 1.13).

In the very early mobilisation group, the patients were mobilised more frequently and more intensely, and the mobilisation started after a mean of 18.5 hours after the stroke onset. In the early mobilisation group, the mobilisation started after a mean of 22.4 hours after the stroke onset, even though this was not according to protocol, and the patients were mobilised less frequently and less intensely.

We are still uncertain if an intervention that only addresses the time for start of mobilisation for patient with stroke should be within 24 hours of between 24 and 48 hours of the stroke onset.

Based on available documentation we assume that it is possible that a combination of very early mobilisation within 24 hours in addition to more frequent and intense mobilisation can result in a higher number of deaths and reduced function measured with mRS.

Discussion

When the time for start of mobilisation after the stroke onset is the issue, there is a reason to notice that the difference between the times in the two groups of the Norwegian study is 20 hours, while it in the larger international study is four hours. Possibly, differences as large as this, are important.

We have repeated the literature search from a Cochrane review from 2009, where only randomised controlled trials were included. Studies with other controlled designs could possibly have contributed with more information. We searched in three databases, and it is possible that there are more relevant studies in other databases.

Because the time for mobilisation will be depending on the time between the stroke onset and the admittance to hospital, the possibility to include patients quickly enough after the stroke onset will also effect who participates in the studies that are included in our review. The organisation of ambulance services and other prehospital services might influence which patients that can participate in the studies.

A strength with our systematic approach is that we have documented our work and our arguments. As two persons have worked independently of each other, we have reduced the risk of mistakes in evaluating titles, abstracts and articles in full text.

Conclusion

Research indicate that probably there is a danger for more deaths and a higher proportion with reduced function if the patients are mobilised very early (within 24 hours) with high frequency and intensity compared to early (within 48 hours) with lower frequency and intensity.

We are still uncertain if the time for start of mobilisation of patients with stroke should be within 24 hours or between 24 and 48 hours of the stroke onset.

Forord

Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet, fikk i oktober 2016 en forespørsel fra Helsedirektoratet om å gjennomføre en systematisk oversikt over randomiserte kontrollerte studier som belyser tidspunktet for mobilisering av pasienter med hjerneslag. Utgangspunktet var at Helsedirektoratet skal oppdatere de nasjonale retningslinjene for behandling og rehabilitering ved hjerneslag med hensyn til hvor tidlig pasienter med hjerneslag bør mobiliseres. I dette arbeidet er det viktig å få en oversikt over randomiserte kontrollerte studier som er gjennomført siden forrige revisjon.

Cochrane Library publiserte en systematisk oversikt over slike studier i 2009 (1). Vi tok utgangspunkt i denne, og sammenligner når intervensjonsgruppen mobiliserer pasientene med slag innen 24 timer, med en kontrollgruppe hvor pasientene mobiliseres mellom 24 og 48 timer etter symptomdebut.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektkoordinator: seniorforsker Hilde H. Holte, Folkehelseinstituttet
- Stipendiat Laila Hov, VID vitenskapelige høgskole
- Bibliotekar Gyri Hval Straumann, Folkehelseinstituttet
- Seksjonsleder Brynjar Fure, Folkehelseinstituttet
- Seksjonsleder Gunn E. Vist, Folkehelseinstituttet

Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet følger en felles framgangsmåte i arbeidet med forskningsoversiktene, dokumentert i håndboka «[Slik oppsummerer vi forskning](#)» (2). Det innebærer blant annet at vi kan bruke standardformuleringer når vi beskriver metoden, resultatene og diskuterer funnene.

Denne systematiske oversikten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Signe Flottorp
Avdelingsdirektør

Gunn E. Vist
Seksjonsleder

Hilde H. Holte
Prosjektleder

Innledning

Om konsekvenser av hjerneslag

I 2014 ble 9600 personer lagt inn i sykehus med akutt hjerneslag i Norge. Dødeligheten som følge av hjerneslag er betydelig redusert de siste tiårene (3), men mange pasienter med hjerneslag får varige nevrologiske funksjonsnedsettelse.

Tall fra Norsk hjerneslagsregister (4) viser at behandlingen som tilbys denne pasientgruppen varierer, og at mange får ikke optimal behandling. Det har lenge vært antatt at tidlig mobilisering ut av sengen er gunstig for å unngå komplikasjoner fra luftveiene og venøse blodkar. I retningslinjene fra National Institute for Health Care and Excellence (NICE) fra 2014 anbefaler dette når pasientens kliniske situasjon tillater det, og angir det å komme opp i sittende stilling som et mål (5).

Elementer i tidlig mobilisering

En rekke randomiserte kontrollerte studier har vist at behandling i slagenhet kan redusere dødelighet og funksjonsnedsettelse. Tidlig mobilisering ut av seng har vært en sentral komponent av behandlingsregimenet i slagenhetene (6). Behandlingen som skjer i en slagenhet inneholder mange ulike elementer, og det er viktig å finne ut hvilke elementer som er viktigst, og i hvilket omfang og rekkefølge de bør gjennomføres.

Spørsmålet er ikke lenger om pasientene skal mobiliseres tidlig, men hvor tidlig. Norske retningslinjer påpeker at dette bør skje så tidlig som mulig og så ofte som mulig, når den kliniske tilstanden tillater det (7). Hva mobiliseringen består av varierer mellom slagenheter i ulike sykehus i Norge (8). En gjennomgang av praksis ved 11 norske slagenheter viste at hvor stor andel av dagen pasienten var oppreist varierte fra 5 til 13 %, hvor mye pasienten satt utenfor sengen varierte fra 33 til 56 % av dagen og hvor lang tid pasienten lå varierte fra 38 til 56 % av dagen. I tillegg varierte det hvor maten ble servert, slik at pasientenes opphold i fellesområder varierte fra 4 % til 30 % av tiden (8).

For at Helsedirektoratet skal kunne oppdatere de nasjonale retningslinjene for behandling og rehabilitering ved hjerneslag med hensyn til hvor tidlig pasienter med hjerneslag bør mobiliseres, har vi oppdatert litteratursøket gjennomført i Cochrane-oversikten til Bernhardt og medarbeidere, fra 2009 (1), og presentert, evaluert og sammenstilt de identifiserte studiene.

Metode

Inklusjonskriterier

Vi benyttet følgende inklusjonskriterier:

Populasjon	Personer med en klinisk hjerneslagdiagnose
Intervensjon	Veldig tidlig mobilisering, dvs med oppstart innen 24 timer etter symptomdebut
Sammenligning	Tidlig mobilisering, dvs med oppstart mellom 24 - 48 timer etter symptomdebut
Utfall	<ul style="list-style-type: none">• Dødelighet• Avhengighet av andre i hverdagen (dependence) målt ved modified Rankin Scale (mRS)• Uønskede hendelser (adverse events)
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier
Språk	Ingen språkbegrensninger i søket, artikler på andre språk en skandinaviske, engelsk, fransk, tysk ville ha blitt presentert i egen tabell

Litteratursøking

Vi tok utgangspunkt i den systematiske oversikten til Bernhardt med flere (2009) (1), og oppdaterte den relevante delen av deres litteratursøk fra april 2008. Våre litteratursøk ble gjennomført 7. og 20. oktober 2016 i MEDLINE, EMBASE og Central. Litteratursøket er presentert i Vedlegg 1.

Artikkelutvelging og kvalitetsvurdering

To prosjektmedarbeidere (HHH og LH) har uavhengig av hverandre vurdert identifiserte titler og sammendrag mot inklusjonskriteriene. Utvalgte referanser ble deretter bestilt inn i fulltekst og vurdert av HHH og LH uavhengig av hverandre i henhold til inklusjonskriteriene. Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter (risk of bias) slik som beskrevet i Cochrane-oversikten (1) og i metodeboken vår (2).

Dataekstraksjon og analyser

En forfatter (HHH) hentet ut informasjon fra de inkluderte studiene om studiens utforming, hvor og når studien fant sted, deltakere i studiene, tid til mobiliseringen startet opp og mengde og intensitet av mobiliseringen for både intervensjonsgruppen og kontrollgruppen, og resultater for de relevante utfallene. En annen forfatter (LH) kontrollerte dataauthenticiteten.

Vi sammenstilte relevante data fra de randomiserte kontrollerte studiene, i tekst og tabeller. Til metaanalysen benyttet vi Review Manager Software og random effekt modell. Dikotome utfall er presentert som risk ratio (RR) med 95 % konfidensintervall. Vi fant ingen kontinuerlige utfall.

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hvert av utfallsmålene ble vurdert ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (9). GRADE er et verktøy for å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimater.

Med GRADE kan både randomiserte og ikke-randomiserte design håndteres. I denne rapporten dreier det seg om effektspørsmål, og da regnes randomiserte kontrollerte studier som det beste grunnlaget for å trekke konklusjoner om effekt. Dersom det er svakheter i måten forsøkene ble utformet og gjennomført på, kan likevel kvaliteten av dokumentasjonen bli nedjustert. Når vi graderer tar vi utgangspunkt i studietype: Randomiserte kontrollerte studier starter på høy metodisk kvalitet. Observasjonsstudier starter på lav kvalitet. Begge studietyper kan nedgraderes om de har metodiske svakheter, observasjonsstudier kan også oppgraderes om de viser spesielt sterke resultater. GRADE har åtte kriterier, fem nedgraderingskriterier og tre oppgraderingskriterier.

Kriterier som vurderes for nedgradering:

- Risiko for systematiske skjevheter (bias)
- Konsistens (mangel på samsvar mellom studiene)
- Presisjon av resultat
- Direkthet (hvor like studiedeltagerne er, intervensjonene og utfallsmålene i de inkluderte studiene med hensyn på de personer, tiltak og utfall vi ønsket å studere)
- Publikasjonsskjevhet

Kriterier for oppgradering (gjelder kun der det er flere samsvarende studier som ikke er nedgradert):

- Store effekter/assosiasjoner (sterke eller veldig sterke assosiasjoner/sammenhenger mellom intervensjon og utfall).
- Dose-responseeffekter (store eller veldig store dose-responseeffekter).

- Forvekslingsfaktorer (alle forvekslingsfaktorer ville ha redusert en observert effekt eller gitt en effekt der vi ikke har observert en).

Vi beskriver kvaliteten på dokumentasjonen som høy, middels, lav eller svært lav, se tabell nedenfor.

Tabell 1: Vurdering av tillit til resultatene i henhold til GRADE

Gradering	Betydning	Symbol
Høy	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.	⊕⊕⊕⊕
Middels	Vi har middels tillit til effektestimatet: det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.	⊕⊕⊕⊖
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.	⊕⊕⊖⊖
Svært lav	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.	⊕⊖⊖⊖

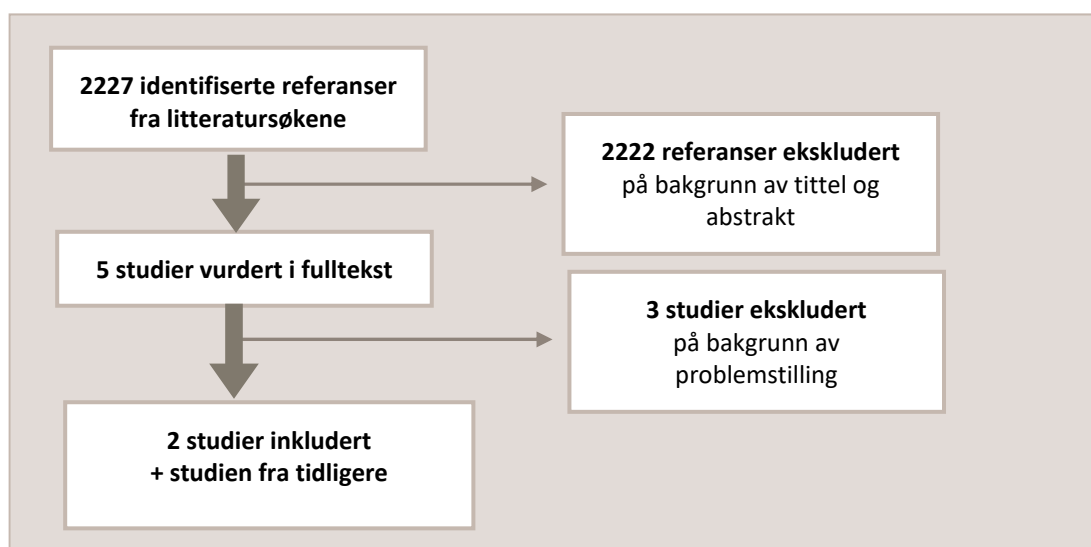
Vi graderte dokumentasjonen for hvert utfall. Prosjektleder og prosjektmedarbeider utførte dette arbeidet sammen (HHH og LH). For en detaljert beskrivelse av Kunnskaps-senterets arbeidsform, henviser vi til vår metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (2).

Resultater

Vår systematiske oversikt oppdaterer Bernhardt og medarbeidere sin systematiske oversikt publisert i Cochrane Library i 2009 (1). De utførte sitt litteratursøk i april 2008, etter studier om hadde mobilisert pasienter med hjerneslag innen 48 timer etter symptomdebut. Vår problemstilling er om tidspunktet for mobiliseringen bør starte innen 24 timer eller mellom 24 og 48 timer etter sykdomsdebut. Den ene studien som var inkludert i Bernhardt med flere sin oversikt (1) er inkludert i vår oversikt.

Resultater av litteratursøket for effekt av mobilisering innen 24 timer sammenlignet med mellom 24 og 48 timer for pasienter med hjerneslag

Håndteringen av søket etter randomiserte kontrollerte studier i MEDLINE, EMBASE og Central av veldig tidlig mobilisering publisert etter april 2008, er vist i Figur 1.



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

Vi vurderte fem studier i fulltekst og inkluderte to av disse, Bernhardt med flere 2015 (10) heretter omtalt som AVERT-studien (A Very Early Rehabilitation Trial) og Sundseth med flere 2012 (11). Alle de relevante studiene vi identifiserte hadde en detaljert beskrivelse av de intervensjonene de gjennomførte. For en problemstilling som denne, hvor detaljene er av så stor viktighet, har vi valgt å presentere intervensjonene for både

de inkluderte (tabell 2) samt de ekskluderte studiene presenteres i Vedlegg 2 med eksklusjonsgrunn.

Tabell 2. Oversikt over inkluderte studier.

Forfatter (år), land		
Bernhardt med flere (2015) (10), Australia, New Zealand, UK, Malaysia, Singapore (AVERT)	Pasient (n)	Over 18 år med bekreftet første eller tilbakevendende hjerneslag, infarkt eller intracerebral blødning, innlagt på sykehus innen 24 timer etter symptomdebut (1052 pasienter i intervensjonsgruppen/1052 i kontrollgruppen)
	Intervensjon	Pasientene følger en ut-av-sengen protokoll tilpasset den enkelte, men med formål å gjenvinne stå og gangfunksjon.
	Tidspunkt for første mobilisering	Innen 24 timer etter symptomdebut. I gjennomsnitt ble pasientene mobilisert etter 18,5 timer (12,8-22,3 timer)
	Mengde mobilisering	Minst tre ekstra mobiliseringer sammenlignet med vanlig behandling, i gjennomsnitt 31 minutter pr dag
	Hyppighet av mobilisering	Ikke spesifisert, gjennomført i gjennomsnitt 6,5 ganger pr dag
	Kontrolltiltak	Vanlig behandling på den slagenheten pasienten var innlagt
	Tidspunkt for første mobilisering	I gjennomsnitt ble pasientene mobilisert etter 22,4 timer (16,5-29,3 timer).
	Mengde mobilisering	I henhold til vanlig behandling på den slagenheten pasienten var innlagt, i gjennomsnitt 3 ganger pr dag
	Hyppighet av mobilisering	I henhold til vanlig behandling på den slagenheten pasienten var innlagt, i gjennomsnitt 10 minutter pr dag.
	Utfallsmål	Pasientens tilstand målt med modified Rankin Scale 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, nevrologiske alvorlige uønskede hendelser
Sundseth med flere (2012) (11), Norge	Pasient (n)	Over 18 år innlagt på slagenhet innen 24 timer etter symptomdebut (27 pasienter i intervensjonsgruppen/29 i kontrollgruppen)
	Intervensjon	Ut-av-sengen aktiviteter
	Tidspunkt for første mobilisering	Innen 24 timer etter hjerneslag/innleggelse i sykehus (i gjennomsnitt 13,1 timer etter hjerneslag/i gjennomsnitt 10,0 timer etter innleggelse)
	Mengde mobilisering	Ikke registrert. Antatt likt for gruppene.

	Hyppighet av mobilisering	Ikke registrert. Antatt likt for gruppene.
	Kontrolltiltak	Ut av seng-aktiviteter
	Tidspunkt for første mobilisering	24-48 timer etter hjerneslag/innleggelse i sykehus (i gjennomsnitt 33,3 timer etter hjerneslag/i gjennomsnitt 26,3 timer etter innleggelse).
	Mengde mobilisering	Ikke registrert. Antatt likt for gruppene.
	Hyppighet av mobilisering	Ikke registrert. Antatt likt for gruppene
	Utfallsmål	Modified Rankin scale score, død, endring i nevrologisk funksjon (NIHSS Score)
Bernhardt med flere (2008) (12), Australia	Pasient (n)	Pasienter over 18 år med slag som definert av Verdens helseorganisasjon (38 pasienter i intervensjonsgruppen og 33 i kontrollgruppen)
	Intervensjon	Assistere pasienten til oppreist stilling utenfor sengen minst to ganger om dagen i tillegg til vanlig behandling seks dager pr uke
	Tidspunkt for første mobilisering	Innen 24 timer, i gjennomsnitt 18,1 time
	Mengde mobilisering	I gjennomsnitt 167 minutter i løpet av de første 14 dagene eller til utskrivning
	Hyppighet av mobilisering	Ikke beskrevet
	Kontrolltiltak	Ikke beskrevet
	Tidspunkt for første mobilisering	I tråd med vanlig praksis, ikke nærmere beskrevet, i gjennomsnitt etter 30,8 timer
	Mengde mobilisering	I gjennomsnitt 69 minutter i løpet av de første 14 dagene eller til utskrivning
	Hyppighet av mobilisering	Ikke beskrevet
	Utfallsmål	Totaldose med mobilisering og gjennomsnittlig tid til mobiliseringsoppstart, død, alvorlige og ikke-alvorlige sideeffekter/uønskede hendelser, fall, pasientens tilstand målt ved Modified Rankin scale

Alle de inkluderte studiene hadde som formål å belyse forskjellen mellom mobilisering før 24 timer og mellom 24 - 48 timer etter symptomdebut/innleggelse. Kun den minste studien (11) har fulgt protokoll i henhold til tidsrammene. I den store multi-senter studien (AVERT) (10) var gjennomsnittlig tidspunkt for mobilisering i gruppen som fikk veldig tidlig mobilisering 18,5 timer, mens det i gruppen som var planlagt mobilisert mellom 24 og 48 timer i gjennomsnitt var 22,4 timer til mobilisering fra symptomdebut.

Studien fra Australia (12) hadde en gjennomsnittlig tid til veldig tidlig mobilisering på 18 timer og gjennomsnittlig tid til tidlig mobilisering på 31 timer.

Både AVERT-studien (10) og studien fra Australia (12) har i tillegg presisert hvilke andre elementer som var planlagt som del av intervensjonen 'veldig tidlig mobilisering' og kan oppfattes som parallelle intervensjoner. Pasienter som var planlagt mobilisert før 24 timer, ble mobilisert hyppigere og mer intensivt enn pasienter planlagt mobilisert etter 24-48 timer.

Sundseth med flere (2012) (11) hadde ikke en like omfattende beskrivelse av mobiliseringen, og de hadde ikke rapportert en plan for hvordan mobiliseringen skulle gjennomføres og heller ikke dokumentert slike elementer. Sundseth med flere (2012) (11) har gått ut i fra at hyppighet og varighet av mobiliseringen var sammenliknbar i intervensjons- og kontrollgruppen.

De ekskluderte studiene varierte i tidsrammen for hva som oppfattes som tidlig mobilisering, men også i hva mobilisering innebar, fra gradvis økning av vinkelen i hodeenden av sengen, til at pasienten skulle gå. En mer detaljert oversikt over de ekskluderte studiene finnes i Vedlegg 2.

Risiko for skjevheter i inkluderte studier

Tabell 3 viser vår vurdering av risiko for systematiske feil og skjevheter i de to inkluderte studiene.

Tabell 3. Risiko for systematiske skjevheter.

Domener for risikovurderingene	AVERT studien 2015 (10)	Sundseth med flere 2012 (11)	Bernhardt med flere 2008 (12)
Randomiseringsprosedyre	Lav	Lav	Lav
Skjult allokering	Lav	Lav	Lav
Blinding av deltakere og personell	Lav	Lav	Lav
Blinding av registrerer av utfall	Lav	Lav	Lav
Håndtering av ufullstendig data	Lav	Lav	Lav
Selektiv rapportering	Lav	Lav	Lav
Forvekslingsfaktorer	Høy ¹⁾	Lav	Høy ¹⁾
Risiko for metodologiske skjevheter	Uklar risiko	Lav	Uklar risiko

¹⁾ I intervensjonsgruppen hadde pasientene i tillegg til å bli mobilisert før 24 timer etter symptomdebut langt oftere blitt mobilisert, og varigheten av mobiliseringen er også vesentlig lenger enn for kontrollgruppen. Forskerne i studien har avvekset

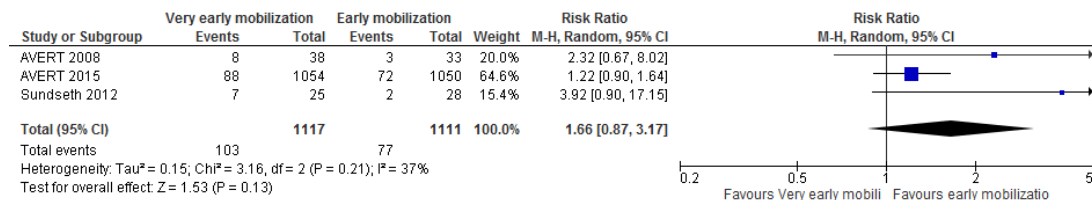
fra protokoll, slik at også pasientene i kontrollgruppen ble mobilisert før 24 timer etter symptomdebut.

De inkluderte studiene hadde uklar risiko for systematiske feil og skjevheter, av ulike årsaker. Både AVERT-studien (10) og studien fra Australia (12) har forvekslingsfaktorer og Sundseth med flere (11) hadde ikke beskrevet hva de hadde gjort med viktige faktorer som blinding av deltakere, personell og registrering av utfall.

Effekter av tiltak

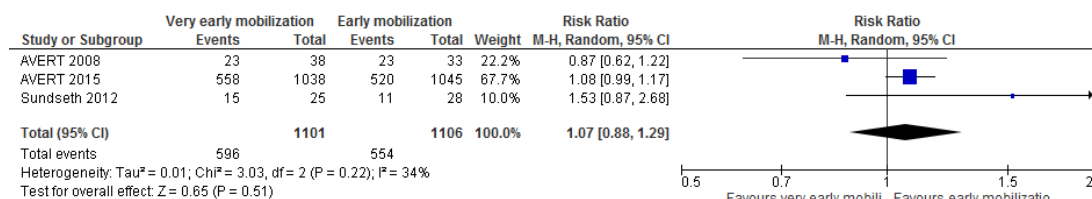
Alle de tre inkluderte studiene rapporterte en noe høyere forekomst av død i intervensjonsgruppen, som hadde fått tidligere og mer omfattende mobilisering (Figur 2).

Figur 2: Dødelighet:



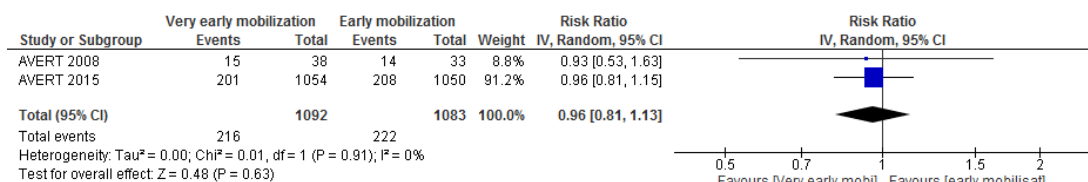
Alle studiene rapporterte pasientenes grad av avhengighet av andre i hverdagen målt med modified Rankin Scale som måler alvorlighetsgrad fra 0 (ingen tap av funksjonsevne) til 5 (alvorlig tap av funksjonsevne) og 6 (død) (Figur 3).

Figur 3. Dårlig funksjon målt ved modified Rankin Scale (mRS 3-6):



Både Avert fase II studien og selve AVERT-studien rapporterte alvorlige uønskede hendelser (Figur 4).

Figur 4. Alvorlige uønskede hendelser



Resultatene og GRADE-vurderingene av veldig tidlig mobilisering som eneste intervensjon sammenlignet med tidlig mobilisering er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5. Effekt av en intervensjon som kun omfatter mobilisering innen 24 timer sammenlignet med mobilisering mellom 24 og 48 timer etter hjerneslag

Pasientpopulasjon: Pasienter over 18 år med hjerneslag

Studiene var utført i: Norge, Australia, New Zealand, Storbritannia, Malaysia og Singapore

Intervensjon: Mobilisering innen 24 timer etter symptomdebut/innleggelse

Sammenligning: Mobilisering mellom 24 og 48 timer etter symptomdebut/innleggelse

Utfall	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI (konfidensintervall))		Relativ effekt (95 % KI)	Antall delta-gere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko 24-48 timer	Tilsvarende risiko Innen 24 timer			
Antall personer som har dødd de første tre månedene	69 pr 1000	115 pr 1000 (60 til 220)	RR 1,66 (0,87 til 3,17)	2228 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{1,2,3}
Personer med mRS 3-6 etter tre måneder	495 pr 1000	536 pr 1000 (441 til 646)	RR 1,07 (0,88 til 1,29)	2207 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{1,2,4}
Ikke-dødelige alvorlige bivirkninger etter tre måneder	205 pr 1000	197 pr 1000 (166 til 232)	RR 0,96 (0,81 til 1,13)	2175 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{1,2,4}
Ingen alvorlig immobilitet som uønsket hendelse etter tre måneder	950 pr 1000	950 pr 1000 (931 til 978)	RR 1,00 (0,98 til 1,03)	2104 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{1,2,4}
Ingen neurologisk alvorlig uønsket hendelse etter tre måneder	700 pr 1000	921 pr 1000 (516 til 949)	RR 0,76 (0,56 til 1,03)	2104 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{1,2,4}
Endring i Barthel skåre (avhengighet) etter tre måneder			OR 1,21 (0,41 til 3,63)	43 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{3,5}
Minst én komplikasjon etter tre måneder	688 pr 1000	655 pr 1000 (229 til 1000)	RR 1,05 (0,35 til 3,19)	56 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{3,5}

¹ Kontrollgruppen i studien med 2104 pasienter hadde ikke fulgt planlagt tidsramme, men mobilisert i gjennomsnitt for 24 timer. Resultatene fra studien kan dermed ikke svare på spørsmålet om mobilisering for 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.

² Tidspunkt for mobilisering samvarierte med mengde og hyppighet av mobilisering. I studien med 2104 pasienter ble gruppen innen 24 timer mobilisert dobbelt så ofte (6,5 sammenlignet med 3 ganger pr dag), samt

at de ble mobilisert i tre ganger så lang tid (31 sammenlignet med 10 minutter daglig). Effekten av hver enkelt element i dette sammensatte tiltaket kan derfor ikke isoleres.

³ Få hendelser, bredt konfidensintervall

⁴ Bredt konfidensintervall

⁵ Kun en studie

På grunnlag av vår svært lave tillit til at effektestimater faktisk belyser en forskjell i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen med hensyn på tidspunktet for å starte mobilisering, kan vi ikke trekke noen konklusjon. Når hyppigheten av mobilisering er over dobbelt så ofte (6,5 sammenlignet med 3 ganger pr dag), og varigheten er tre ganger så lang, (31 minutter sammenlignet med 10 minutter pr dag), så kan hver av disse faktorene være minst like viktige for resultatet som tidspunktet pasientene ble mobilisert.

På bakgrunn av vår svært lave tillit til effektestimater for spørsmålet om forskjell mellom tidlig og veldig tidlig mobilisering for den norske studien, kan vi ikke konkludere med om de effektestimater som er publisert ikke vil påvirkes av senere forskning.

Vi er usikre på effekten av svært tidlig mobilisering (før 24 timer) sammenlignet med tidlig mobilisering (24-48 timer) påvirker forekomst av død og andel pasienter avhengig av andre i hverdagen målt ved mRS 3-5.

Effekt av sammensatt tiltak, veldig tidlig mobilisering samtidig med hyppigere og lengre varighet av mobilisering

AVERT-studien har gjennomført en evaluering av et tiltak sammensatt av tre ulike elementer som alle kan påvirke effekten av mobilisering. Vi har derfor vurdert vår tillit til resultatene fra denne studien med et utgangspunkt at det er det sammensatte tiltaket vi skulle vurdere effekten av.

Tabell 6. Effekt av en intervensjon som omfatter mobilisering innen 24 timer, samtidig med hyppigere og lengre varighet av mobiliseringen sammenlignet med mobilisering innen 24 timer og sjeldnere og kortere varighet av mobiliseringen etter hjerneslag

Pasientpopulasjon: Pasienter over 18 år med hjerneslag

Studiene var utført i: Norge, Australia, New Zealand, Storbritannia, Malaysia og Singapore

Intervensjon: Mobilisering innen 24 timer etter symptomdebut/innleggelse, 6,5 ganger mobilisering pr dag for 31 minutter

Sammenligning: Mobilisering innen 24 timer etter symptomdebut/innleggelse, 3 ganger mobilisering pr dag for 10 minutter

Utfall	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI (konfidensintervall))		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko			
	Tidlig, mindre hyppig og langvarig	Veldig tidlig, hyppig og mer langvarig			
Antall personer som har dødd de første tre månedene	69 pr 1000	90 pr 1000 (64 til 124)	OR 1,34 (0,93 til 1,93)	2104 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Middels ¹
Personer med mRS 3-6 etter tre måneder	289 pr 1000	309 pr 1000 (270 til 349)	OR 1,10 (0,91 til 1,32)	2104 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Middels ¹

Ingen ikke-dødelige alvorlige bivirkninger etter tre måneder	810 pr 1000	803 pr 1000 (778 til 842)	RR 1,01 (0,97 til 1,05)	2104 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Middels ²
Ingen alvorlig immobilitets uønsket hendelse etter tre måneder	950 pr 1000	950 pr 1000 (931 til 978)	RR 1,00 (0,98 til 1,03)	2104 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Middels ²
Ingen neurologisk alvorlig uønsket hendelse etter tre måneder	700 pr 1000	921 pr 1000 (516 til 949)	RR 0,76 (0,56 til 1,03)	2104 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Middels ²

¹ Få hendelser, bredt konfidensintervall
² Bredt konfidensintervall

Trolig vil en sammensatt intervensjon hvor hjerneslagpasienter blir mobilisert etter 18,5 timer i gjennomsnitt 6,5 gang pr dag i 31 minutter sammenlignet med at pasientene ble mobilisert etter 22,4 timer i gjennomsnitt 3 ganger pr dag i gjennomsnitt 10 minutter gi en noe høyere forekomst av død og antall personer som fikk behov for assistanse til daglige oppgaver.

Diskusjon

Hovedfunn

Basert på de tre inkluderte studiene har vi ikke nok dokumentasjon til å trekke noen klar konklusjon om effekten av at pasienter med hjerneslag mobiliseres innen 24 timer, sammenlignet med mellom 24 - 48 timer, etter symptomdebut.

Svakheter knyttet til tidspunkt for mobilisering i studiene

I den norske studien (11), med 56 pasienter, varierte det gjennomsnittlige tidspunktet for mobilisering fra 13 timer i intervensjonsgruppen til 33 timer i kontrollgruppen.

I AVERT-studien ble pasienter med hjerneslag som skulle mobiliseres innen 24 timer etter hjerneslag, mobilisert etter i gjennomsnitt 18,5 timer, mens pasienter som skulle mobiliseres i perioden 24-48 timer ble mobilisert etter i gjennomsnitt 22,4 timer (10). Forskjellen i gjennomsnittlig tid til mobilisering er også langt mindre enn i den norske studien.

I studien fra Australia (12) med 71 pasienter var gjennomsnittlig tidspunkt for veldig tidlig mobilisering 18 timer, og for tidlig mobilisering 31 timer.

Forskjellene i gjennomsnittlig tid mellom studiene er betydelig, og kan være av betydning for resultatene.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Vår oppgave var i utgangspunktet å besvare om studiene vi har identifisert kan besvare om det er en forskjell i effekten av å mobilisere pasienter med hjerneslag innen 24 timer sammenlignet med mellom 24 - 48 timer etter symptomdebut.

AVERT-studien (10) var ikke gjennomført slik den var planlagt med hensyn til tidspunkt for mobilisering, og ga dermed ikke svar på hva å mobilisere før 24 timer etter symptomdebut faktisk innebar sammenlignet med å mobilisere etter 24-48 timer etter symptomdebut. Både AVERT-studien (10) og studien fra Australia (12) hadde tre ulike intervensjoner som løp parallelt. De to andre i tillegg til tidspunkt for mobilisering, var at pasienter som mobiliseres svært tidlig også mobiliseres hyppigere og med over

lengre tid. I AVERT-studien (10) var hyppigheten over dobbelt så ofte (6,5 sammenlignet med 3 ganger pr dag), og varigheten var tre ganger så lang, (31 minutter sammenlignet med 10 minutter pr dag), hver av disse faktorene kan være minst like viktige for resultatet som tidspunktet pasientene ble mobilisert.

Den norske studien (11) hadde ikke spesifisert faktorene i selve mobiliseringen, som hyppighet, omfang og innhold. AVERT-studien viste en stor samvariasjon mellom tidlig mobilisering og andre faktorer (10). Når også en norsk studie viste at det var betydelig variasjon mellom slagenheter i forhold til omfang av mobilisering viser det at en nøyaktig beskrivelse av hva som inngår i mobilisering og hvordan den er planlagt gjennomført er nødvendig i nye studier for å sikre likhet mellom gruppene.

Styrker og svakheter

Vi har gjennomført systematiske litteratursøk i tre databaser, MEDLINE, Embase og CENTRAL. Det er mulig at andre databaser inneholder flere relevante studier.

Vi kan heller ikke utelukke at vi har gått glipp av studier i databasene vi søkte i, for eksempel fordi begrepsbruken knyttet til intervensjonen kan variere en del.

Styrken er en systematisk tilnærming og redusert risiko for feil når to personer som jobber uavhengig av hverandre i vurdering av titler, sammendrag og artiklene i fulltekst.

Med den korte fristen vi har hatt på dette prosjektet gjentok vi søket fra den systematiske oversikten fra 2009 for kun tre av databasene. De fokuserte på randomiserte kontrollerte studier, som er det studiedesign som gir høyest tillit til publiserte effektestimater, når studiene er gjennomført på metodologisk gode måter. Muligens ville studier med andre kontrollerte design også kunne belyst problemstillingen.

Hvor generaliserbare er resultatene?

Generaliserbarheten av resultatene kan være vanskelig av flere forhold. En av dem er allerede påpekt, at forskjellene mellom flere elementer som inngikk i mobiliseringen samvarierte med valget av et svært tidlig eller et mindre tidlig tidspunkt for mobilisering. I tillegg er beskrivelsene av hva som faktisk inngikk i mobiliseringen mangelfulle. Dermed kan det være variasjoner i hva som inngikk i mobilisering og dette kan være medvirkende faktorer til ulike resultater.

Forfatterne av AVERT-studien (10) gjør rede for utvelgelsesprosessen i studien. De påpeker her at det kan ha vært ulike faktorer som påvirket utvelgelsesprosessen, bl.a. tid fra symptomdebut til innleggelse.

Den minste undersøkelsen var gjennomført ved et stort norsk sykehus og hadde muligens lyktes i å studere betydningen av tidspunkt for begynnelsen av mobiliseringen, men kan ha generaliseringsutfordringer da mange av de potensielle pasientene for

denne studien ankom sykehus etter mer enn 24 timer (11) Resultatene fra denne studien bidrar til et bilde av at hovedinntrykket fra den sammensatte intervensjonen i AVERT-studien bekreftes, og at det er viktig å se videre på betydningen av tidspunktet for tidlig mobilisering av slagpasienter.

Resultatenes betydning for praksis

Tidlig mobilisering er viktig, men dessverre kan man per i dag ikke trekke en konklusjon om hva som er det optimale tidspunkt å starte mobiliseringen.

Det at resultatene fra de inkluderte studiene gikk i retning av dårligere prognose for pasientene som fikk veldig tidlig mobilisering. Svært tidlig mobilisering kan være til gagn for pasientene da disse oppnår gode behandlingsresultater, men kan også påføre mer skade enn tidlig mobilisering. Videre forskning er påkrevet for å kunne si noe sikrere om dette.

For å kunne svare på spørsmålene om optimalt tidspunkt og betydningen av hver enkelt element i mobiliseringen, så er det nødvendig å studere én faktor av gangen: tidspunkt, mengde, intensitet hver for seg.

Konklusjon

Vi er usikre på om tidspunktet for mobilisering av pasienter med hjerneslag som eneste intervensjon bør være innen 24 timer eller mellom 24 og 48 timer etter symptomdebut. Resultatene viser at det ikke kan tas for gitt at mobilisering før 24 timer er til det beste for pasienten da andre elementer av mobilisering kan også påvirke utfallene.

Referanser

1. Bernhardt J, Thuy MN, Collier JM, Legg LA. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD006187.
2. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten,; 2013. (Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 32 reviderte utg).
3. Graff-Iversen S, Selmer R, Tverdal A, Hånes H. Hjerte- og karsykdommer - faktaark med helsestatistikk. Folkehelsinstituttet. [Oppdatert 4.11.2015; Lest 31.1.2017]. Tilgjengelig fra.
4. Norsk hjerneslagregister. Årsrapport 2014. Nasjonalt sekretariat for Norsk hjerneslagsregister.; 2015.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. NICE. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg68>.
6. Pasientsikkerhetsprogrammet. I trygge hender.[Lest 2.8.2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.pasientsikkerhetsprogrammet.no/>
7. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. In: Helsedirektoratet, editor. 04/2010. Oslo: Helsedirektoratet; 2010.
8. Hokstad A, Indredavik B, Bernhardt J, Ihle-Hansen H, Salvesen O, Seljeseth YM, et al. Hospital differences in motor activity early after stroke: a comparison of 11 Norwegian stroke units. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24(6):1333-1340.
9. GRADE working group. GRADE.[Lest 16.9.2014]. Tilgjengelig fra: www.gradeworkinggroup.org.
10. The 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.
11. Sundseth A, Thommessen B, Ronning OM. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 2012;43(9):2389-2394.
12. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke* 2008;39(2):390-396.

13. Cickusic A, Sinanovic O, Zonic-Imamovic M, Kapidzic-Durakovic S. Functional Recovery of Patients After Stroke. *Acta Medica Saliniana* 2011;40(2):58-62.
14. Diserens K, Moreira T, Hirt L, Faouzi M, Grujic J, Bieler G, et al. Early mobilization out of bed after ischaemic stroke reduces severe complications but not cerebral blood flow: a randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil* 2012;26(5):451-459.
15. Herisson F, Godard S, Volteau C, Le Blanc E, Guillon B, Gaudron M, et al. Early Sitting in Ischemic Stroke Patients (SEVEL): A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2016;11(3):e0149466.
16. Langhorne P, Stott D, Knight A, Bernhardt J, Barer D, Watkins C. Very early rehabilitation or intensive telemetry after stroke: a pilot randomised trial. *Cerebrovasc Dis* 2010;29(4):352-360.

Vedlegg 1. Søkestrategi

Søkestrategi

Database: Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Dato for søk: 7.10.16

- 1 early ambulation/ (2426)
- 2 Physical Therapy Modalities.mp. or "Physical Therapy (Specialty)"/ [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier] (34307)
- 3 rehabilitation/ or "activities of daily living"/ or recovery of function/ (110151)
- 4 movement/ or locomotion/ or walking/ or motor activity/ (194256)
- 5 exercise movement techniques/ or exercise/ or exercise therapy/ (110106)
- 6 or/2-5 (419648)
- 7 time factors/ or time/ (1097932)
- 8 6 and 7 (38677)
- 9 ((early or earlie\$ or accelerat\$ or immediate or fast-track or timing or rapid) adj10 (mobil\$ or ambulat\$ or rehab\$ or physiotherapy or physical therapy or physical activity or movement or sitting or standing or walking or semi-recumb\$ or out of bed)).tw. (39845)
- 10 (stroke unit\$ or mobility protocol).tw. (2391)
- 11 1 or 8 or 9 or 10 (80387)
- 12 cerebrovascular disorders/ or exp basal ganglia cerebrovascular disease/ or exp brain ischemia/ or exp carotid artery diseases/ or cerebrovascular accident/ or exp brain infarction/ or exp hypoxia-ischemia, brain/ or exp intracranial arterial diseases/ or exp "intracranial embolism and thrombosis"/ or exp intracranial hemorrhages/ or exp vasospasm, intracranial/ or exp vertebral artery dissection/ (303109)
- 13 (stroke or poststroke or post-stroke or cva or cerebral vascular or cerebrovascular).tw. (221968)
- 14 ((cerebral or cerebellar or brainstem or vertebrobasilar) adj5 (infarct\$ or ischaemi\$ or ischemi\$ or thrombo\$ or emboli\$ or apoplexy)).tw. (58421)
- 15 ((cerebral or brain or subarachnoid) adj5 (haemorrhage or hemorrhage or haematoma or hematoma or bleed\$)).tw. (31783)
- 16 hemiplegia/ or exp paresis/ (17869)
- 17 (hemipleg\$ or hemipar\$ or paresis or paretic).tw. (30517)

18 or/12-17 (449325)
19 11 and 18 (6480)
20 limit 19 to human (5384)
21 randomized controlled trial.pt. (432907)
22 randomized controlled trials/ (110823)
23 controlled clinical trial.pt. (91818)
24 controlled clinical trials/ (0)
25 random allocation/ (89242)
26 double-blind method/ (139756)
27 single-blind method/ (22917)
28 clinical trial.pt. (506402)
29 ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).tw. (150789)
30 clinical trials/ (0)
31 (clin\$ adj5 trial\$).tw. (302799)
32 (random\$ or quasi-random\$ or quasi random\$).tw. (890914)
33 research design/ (91816)
34 meta analysis.pt. (74283)
35 meta-analysis/ (74283)
36 control groups/ (1610)
37 ((control or intervention) adj5 group\$).tw. (435616)
38 (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis or systematic review).tw.
(143518)
39 program evaluation/ (52793)
40 or/21-39 (2053434)
41 20 and 40 (1532)
42 (2007* or 2008* or 2009* or 201*).dp,ed,yr. (10416610)
43 41 and 42 (932)

Database: Embase <1974 to 2016 October 18>

Dato for søk: 20.10.16

1 Physical Therapy Modalities.mp. (489)
2 physiotherapy/ (75789)
3 rehabilitation/ (118547)
4 daily life activity/ (71392)
5 convalescence/ (40897)
6 "movement (physiology)"/ (31519)
7 locomotion/ (63153)
8 walking/ (61888)
9 motor activity/ (45086)
10 kinesiotherapy/ (27695)
11 exercise/ (268904)
12 or/1-11 (705706)
13 time factor/ (3694)
14 time/ (389304)
15 13 or 14 (392731)
16 12 and 15 (16038)

17 ((early or earlie\$ or accelerat\$ or immediate or fast-track or timing or rapid) adj10 (mobil\$ or ambulat\$ or rehab\$ or physiotherapy or physical therapy or physical activity or movement or sitting or standing or walking or semi-recumb\$ or out of bed)).tw. (51694)

18 (stroke unit\$ or mobility protocol).tw. (5066)

19 16 or 17 or 18 (71911)

20 cerebrovascular disease/ (57363)

21 exp basal ganglion hemorrhage/ (576)

22 exp brain ischemia/ (144233)

23 carotid artery disease/ (10877)

24 cerebrovascular accident/ (157242)

25 exp brain infarction/ (63207)

26 hypoxic ischemic encephalopathy/ (4685)

27 exp cerebral artery disease/ (3978)

28 exp thromboembolism/ (423566)

29 exp brain hemorrhage/ (111124)

30 exp brain vasospasm/ (6873)

31 exp artery dissection/ (8099)

32 (stroke or poststroke or post-stroke or cva or cerebral vascular or cerebrovascular).tw. (325744)

33 ((cerebral or cerebellar or brainstem or vertebrobasilar) adj5 (infarct\$ or ischaemi\$ or ischemi\$ or thrombo\$ or emboli\$ or apoplexy)).tw. (78314)

34 ((cerebral or brain or subarachnoid) adj5 (haemorrhage or hemorrhage or haematoma or hematoma or bleed\$)).tw. (41835)

35 hemiplegia/ (16695)

36 exp paresis/ (9009)

37 (hemipleg\$ or hemipar\$ or paresis or paretic).tw. (40785)

38 or/20-37 (959973)

39 19 and 38 (9687)

40 limit 19 to human (55121)

41 controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (615303)

42 randomization/ (82940)

43 double blind procedure/ (136836)

44 single blind procedure/ (26320)

45 clinical trial/ (982097)

46 ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).tw. (197660)

47 (clin\$ adj5 trial\$).tw. (400661)

48 (random\$ or quasi-random\$ or quasi random\$).tw. (1141098)

49 meta analysis/ (149884)

50 control group/ (257596)

51 ((control or intervention) adj5 group\$).tw. (596112)

52 (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis or systematic review).tw. (177521)

53 or/41-52 (2584795)

54 40 and 53 (11188)

55 (2007* or 2008* or 2009* or 201*).dp,ed,yr. (11931597)

56 54 and 55 (7094)

57 limit 56 to exclude medline journals (614)

Database: CENTRAL

Dato for søk: 20.10.16

#1	MeSH descriptor: [Early Ambulation] this term only	335
#2	"physical therapy modalities"	3371
#3	MeSH descriptor: [Physical Therapy Specialty] this term only	124
#4	MeSH descriptor: [Rehabilitation] this term only	431
#5	MeSH descriptor: [Activities of Daily Living] this term only	4373
#6	MeSH descriptor: [Recovery of Function] this term only	4010
#7	MeSH descriptor: [Movement] this term only	2276
#8	MeSH descriptor: [Locomotion] this term only	321
#9	MeSH descriptor: [Walking] this term only	3277
#10	MeSH descriptor: [Motor Activity] this term only	3565
#11	MeSH descriptor: [Exercise Movement Techniques] this term only	161
#12	MeSH descriptor: [Exercise] this term only	11748
#13	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] this term only	7436
#14	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	33862
#15	MeSH descriptor: [Time Factors] this term only	57341
#16	MeSH descriptor: [Time] this term only	498
#17	#15 or #16	57800
#18	#14 and #17	4567
#19	((early or earlie* or accelerat* or immediate or fast-track or timing or rapid) near/10 (mobil* or ambulat* or rehab* or physiotherapy or "physical therapy" or "physical activity" or movement or sitting or standing or walking or semi-recumb* or "out of bed"))	5784
#20	((stroke next unit*) or (mobility next protocol))	1073
#21	#1 or #18 or #19 or #20	10988
#22	MeSH descriptor: [Cerebrovascular Disorders] this term only	1454
#23	MeSH descriptor: [Basal Ganglia Cerebrovascular Disease] explode all trees	26
#24	MeSH descriptor: [Brain Ischemia] explode all trees	2696
#25	MeSH descriptor: [Carotid Artery Diseases] explode all trees	1106
#26	MeSH descriptor: [Stroke] this term only	6107
#27	MeSH descriptor: [Brain Infarction] explode all trees	786
#28	MeSH descriptor: [Hypoxia-Ischemia, Brain] explode all trees	147
#29	MeSH descriptor: [Intracranial Arterial Diseases] explode all trees	1032
#30	MeSH descriptor: [Intracranial Embolism and Thrombosis] explode all trees	276
#31	MeSH descriptor: [Intracranial Hemorrhages] explode all trees	1553
#32	MeSH descriptor: [Vasospasm, Intracranial] explode all trees	134
#33	MeSH descriptor: [Vertebral Artery Dissection] explode all trees	8

#34	(stroke or poststroke or post-stroke or cva or "cerebral vascular" or cerebrovascular)	48869
#35	((cerebral or cerebellar or brainstem or vertebrobasilar) near/5 (infarct* or ischaemi* or ischemi* or thrombo* or emboli* or apoplexy))	4682
#36	((cerebral or brain or subarachnoid) near/5 (haemorrhage or hemorrhage or haematoma or hematoma or bleed*))	4694
#37	MeSH descriptor: [Hemiplegia] this term only	504
#38	MeSH descriptor: [Paresis] explode all trees	3436
#39	(hemipleg* or hemipar* or paresis or paretic)	3436
#40	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39	53558
#41	#21 and #40 Publication Year from 2007 to 2016, in Trials	1256

Vedlegg 2. Ekskluderte studier

Forfatter (år), land	
Cickusic med flere (2011) (13), Bosnia Herzegovina	<i>Eksklusjonsgrunn: Annen problemstilling, begge gruppene starter mobilisering etter våre tidsintervaller, de, ønsker å belyse betydning av tid for to ulike årsaker til hjerneslag</i>
Pasient (n)	Pasienter med ischemisk slag sammenlignet hemorragisk slag (50 pasienter i intervensjonsgruppen og 50 i kontrollgruppen)
Intervensjon	Ikke beskrevet
Tidspunkt for første mobilisering	Innen 72 timer
Mengde mobilisering	Ikke beskrevet
Hyppighet av mobilisering	Ikke beskrevet
Kontrolltiltak	Ikke beskrevet, muligens samme som i intervensjonsgruppen
Tidspunkt for første mobilisering	Innen 72 timer
Mengde mobilisering	Ikke beskrevet
Hyppighet av mobilisering	Ikke beskrevet
Utfallsmål	Modified Rankin Scale, Barthel index
Diserens med flere (2011) (14), Nederland	<i>Eksklusjonsgrunn: annen intervensjon, senere mobilisering i både intervensjon og kontrollgruppen</i>
Pasient (n)	Over 18 år, moderat til alvorlig slag (25 pasienter i intervensjonsgruppen og 17 i kontrollgruppen)
Intervensjon	Sengen i 0° i 24 timer, deretter hodeenden hevet til 45° i 24 timer, i tillegg til neurorehabiliteringsprogram som begynte hvilende i sengen med passiv og aktiv mobilisering i tråd med Bobat-tilnærming

Tidspunkt for første mobilisering	52 timer
Mengde mobilisering	Neurorehabiliteringsprogram varte 30 minutter hver gang
Hyppighet av mobilisering	Neurorehabiliteringsprogram gjentatt to ganger pr dag
Kontrolltiltak	Sengen gradvis øket over seks dager, og ble så tatt ut av seng, i tillegg til neurorehabiliteringsprogram som begynte hvilende i sengen med passiv og aktiv mobilisering i tråd med Bobath-tilnærming
Tidspunkt for første mobilisering	7 dager
Mengde mobilisering	Neurorehabiliteringsprogram varte 30 minutter hver gang
Hyppighet av mobilisering	Neurorehabiliteringsprogram gjentatt to ganger pr dag
Utfallsmål	Dype venetromboser, pulmonal embolisme, lungebetennelse og akutt koronarsyndrom.
Herisson med flere (2016) (15), Frankrike	<i>Ekksklusjonsgrunn: det var ikke klar forskjell i tidspunkt for første mobilisering i intervensjons- og kontrollgruppe, hovedspørsmålet var om det å heve hodeenden i gradvis løpet av 24 eller 72 timer ga ulike resultater.</i>
Pasient (n)	Over 18 år med ischemisk slag diagnostisert av nevrologi og definert som plutselig start av vedvarende nevrologisk svikt uten tegn til blødning på CT eller MRI. (63 pasienter i intervensjonsgruppen og 75 i kontrollgruppen)
Intervensjon	Pasienten skulle sitte utenfor sengen, senest en kalenderdag etter symptomdebut
Tidspunkt for første mobilisering	Innen 36 timer, gjennomsnitt 25,9 timer
Mengde mobilisering	15- 60 min. Første sitting 56,6±41,7 min
Hyppighet av mobilisering	Ikke relevant
Kontrolltiltak	Pasienten skulle sitte utenfor sengen, senest tre kalenderdager etter symptomdebut. Samme dag, i seng, hodeenden heves til 30 °, første dag i seng 45 °, andre dag i seng 60 °, tredje dag sitte utenfor seng.
Tidspunkt for første mobilisering	Senest en kalenderdag etter symptomdebut. Gjennomsnitt ikke oppgitt
Mengde mobilisering	15- 60 min. Første sitting 83,7 ± 94,7 min

Hyppighet av mobilisering	Daglig
Utfallsmål	mRS
Langhorne med flere (2010) (16), Skottland	<i>Eksklusjonsgrunn: det var ikke klar forskjell i tidspunkt for intervensjons- og kontrollgruppene. Begge innen 24 timer</i>
Pasient (n)	Ischemisk eller hemorragisk slag (16 pasienter i intervensjonsgruppen og 16 i kontrollgruppen)
Intervensjon	Pasienten skulle sitte, stå eller gå
Tidspunkt for første mobilisering	Innen 24 timer etter symptomdebut, i gjennomsnitt 27,3 timer
Mengde mobilisering	Uklart hvor lang tid prosedyren tok hver gang i tillegg til vanlig mobilisering på 30-60 min pr dag
Hyppighet av mobilisering	4 ganger pr dag
Kontrolltiltak	Pasienten skulle sitte, stå og gå
Tidspunkt for første mobilisering	Innleggingsdag, i gjennomsnitt 32,0 timer
Mengde mobilisering	30-60 minutter pr dag
Hyppighet av mobilisering	Uklart, muligens én gang pr dag
Utfallsmål	Død, ufor dvs mRS 3-5, Barthel Index, komplikasjoner, bruk av helse-tjenester

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Oktober 2018

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no