VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Trombolyse ved iskæmisk apopleksi

Overlæge Boris Modrau, overlæge Karsten Vestergaard, overlæge Helle K. Iversen, overlæge Anne-Mette F. Homburg, professor Gudrun Boysen & overlæge Grethe Andersen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Neurologisk Afdeling

Trombolysebehandling blev godkendt i Europa i 2002 og er den eneste kendte effektive medicinske behandling ved akut iskæmisk apopleksi. Spontan trombolyse af en intraarterial cerebral trombe forekommer hos op til 50% af patienterne, men rekanalisationen kommer hyppigt for sent. Manglende rekanalisering medfører cerebral iskæmi med neuronal skade inden for få minutter centralt i blodforsyningsområdet. I en omkringliggende zone er perfusionen kritisk nedsat – den iskæmiske penumbra – og området er potentielt truet af vævsdød inden for de næste minutter og timer. Hurtig igangsat behandling øger chancen for at minimere infarktstørrelsen og dermed hindre eller mindske det resulterende handikap.

Virkningsmekanisme

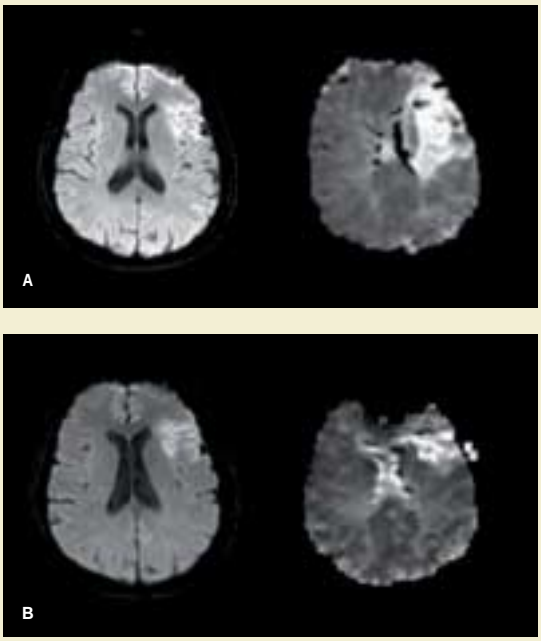
Den rekanaliserende effekt opnås ved fibrinolyse. Fibrinolytika katalyserer plasminogens omsætning til plasmin, der enzymatisk nedbryder det fibrin, som danner den faste struktur i tromben. Kraftig plasminogenaktivering medfører yderligere nedbrydning af flere andre koagulationsfaktorer, hvilket efterfølgende fører til nedsat koagulation og trombocytaggregation. I øjeblikket anvendes rekombinant human vævsplasminogen aktivator (rt-PA), 0,9 mg pr. kg kropsvægt som infusion over en time, efter at der er givet 10% som bolus. Den fibrinolytiske effekt indsætter inden for få minutter, og plasmahalveringstiden er kun ca. 5 minutter. Den maksimale effekt af fibrinolysen ophører ca. en halv time efter behandlingsstop. Nysyntese af fibrinogen tager op til 24-36 timer, så først herefter er koagulationsprocessen normaliseret igen. Der foreligger ikke evidensbaserede data om, hvornår antikoagulation eller trombocythæmmende behandling efter trombolyse må påbegyndes, men der er konsensus om at begynde antitrombotisk behandling efter 24 timer.

Indikation

De primære visitationskriterier for at modtage apopleksipatienter til vurdering med henblik på trombolysebehandling er simple. Der skal være tegn på akut apopleksi inden for tre timer, hemiparese, ansigtsskævhed og tale- eller synsforstyrrelser. Behandlingen er registreret til patienter på 18-80 år, og patienten skal være tidligere selvhjulpen. Er starttidspunktet usikkert, f.eks. hvis patienten vågner op med symptomer, må starten dateres tilbage til tidspunktet, hvor patienten sidst var set rask. Behandlingen forudsætter, at man ved computertomografi (CT) eller magnetisk resonans (MR)-skanning har udelukket intrakranial hæmoragi. I de tilgrundliggende randomiserede kliniske undersøgelser blev der brugt CT ved inklusion. MR-skanning giver mulighed for at vurdere, om der er væv i randzonen (den iskæmiske penumbra), som kan reddes (**Figur 1**). Ifald vævet allerede er dødt, kan behandlingen ikke gavne, og man kan så afstå og derved undgå at påføre patienten en blødningsrisiko. Især hos patienter med udtalte neurologiske udfald eller med symptomer i remission giver MR-undersøgelsen vigtige yderligere oplysninger.

Infarktet må ikke involvere mere end en tredjedel af arteria cerebri medias forsyningsområde. Andre patologiske processer som f.eks. tumor eller absces skal være udelukket. Listen af eksklusionskriterier er lang og kræver en omhyggelig visitation. Endvidere skal der foretages en neurologisk undersøgelse og vurdering, idet en del andre tilstande såsom migræneaura, Todds parese, skleroseattak etc. kan ligne apopleksi.

Bevidstløse patienter er som regel ikke trombolysekandidater, da det må antages, at skaden hos dem er for omfattende. Patienter med apopleksi og samtidig akut myokardie-



Figur 1. A Før trombolysebehandling: Til venstre ses diffusions (DWI)-sekvensen med friskt infarkt i venstre mediagebet. Til højre ses perfusions (PWI)-sekvensen, som viser en langt større defekt og dermed stor *mismatch*. **B.** Efter trombolysebehandling: Til venstre ses DWI-sekvensen med infarkt i venstre mediagebet. Til højre ses PWI-sekvensen af samme størrelse. Der foreligger ikke længere *mismatch*, og det truede omliggende hjernevæv er reddet.

infarkt, atrioventrikulært blok III, svær hjerteinsufficiens med lungeødem og andre medicinske problemer med svært påvirket respiration eller cirkulation skal selvfølgelig primært behandles for disse.

Erfaring med trombolyse

De første erfaringer med trombolysebehandling hos danske patienter med iskæmisk apopleksi ligger tilbage til 1993 [1]. I et nordamerikansk studie fra 1995 (NINDS) påviste man, at trombolyse med rt-PA inden for de første tre timer medførte et signifikant bedre funktionsniveau [2]. I en Cochrane-analyse fra 2006 vurderer man effektiviteten af enhver form for trombolyse i 18 studier med i alt 5.272 patienter og 3-6 måneders opfølgning [3]. Analysen viser, at trombolyse inden for tre timer mindsker patientens risiko for at blive afhængig af hjælp fra andre eller for at dø, odds-ratio (OR): 0,66 (95% konfidensinterval (KI): 0,53-0,83), uden at dødeligheden stiger signifikant, OR: 1,13 (95% KI: 0,86-1,48). Trombolyse op til seks timer efter anfaldsstart er stadig effektiv, OR: 0,84 (95% KI: 0,75-0,95), men risikoen for død inden for de første ti dage stiger, OR: 1,81 (95% KI: 1,46-2,24), primært på grund af intracerebrale fatale blødninger, OR: 4,34 (95% KI: 3,14-5,99). Hos den enkelte patient kan effekten af trombolysebehandling variere fra ingen effekt til fuld remission. I metaanalysen fra de tre største studier med rt-Pa påvises det, at restitution med ingen eller minimale handikap ses hyppigere efter trombolyse (OR: 2,81 og 1,55 ved trombolyse henholdsvis inden for 90 minutter og 90-180 minutter) [4].

Godkendelsen af trombolysebehandling med rt-PA til iskæmisk apopleksi inden for tre timer efter symptomdebut blev betinget af: 1) at alle patienter skulle registreres i Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST)-databasen, og 2) at et nyt randomiseret, placebokontrolleret studie om rt-PA givet inden for tidsvinduet 3-4,5 timer, The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS III), blev initieret.

På Bispebjerg Hospital/Rigshospitalet har behandling med trombolyse efter en åben protokol inden for tre timer været tilbudt siden 2000 [5]. I april 2004 blev behandlingen implementeret på Århus Universitetshospital, og siden da på Aalborg Sygehus, Glostrup Hospital, Bispebjerg Hospital og Odense Universitetshospital. Siden november 2006 er Holstebro Sygehus telemedicinsk koblet til Århus Universitetshospital og Bornholms Centralsygehus koblet til Glostrup Hospital og Bispebjerg Hospital (**Tabel 1**).

Mellem 2003 og 2006 er der registreret 6.483 patienter i SITS-MOST, heraf 103 fra Danmark. Databasen er siden da videreført under navnet Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR) med registrering af patienter fra i øjeblikket 28 lande fra hele verden. Der er registreret 12.531 patienter, heraf 286 fra Danmark (pr. 31. december 2006).

Tal fra Neurologisk Afdeling, Århus Sygehus, fra 2006 viser, at knap 10% af alle patienter med iskæmisk apopleksi nu får trombolyse. I USA når 3-8% at få trombolyse [6]. I Danmark tager det 70 minutter (median) at blive indlagt, fem minutter længere end mediantiden for resten af verden. Tilsvarende bliver trombolyse påbegyndt fem minutter senere, 150 minutter (median) efter symptomdebut.

Effekten af trombolyse vurderes via modified Rankin-skalaen (mRS) tre måneder efter apopleksien. I **Figur 2** sammenlignes de danske resultater med SITS-MOST-data og data fra seks tidligere randomiserede rt-PA-studier [4]. Forværring af symptomerne inden for de syv første døgn efter trombolyse fandtes for 12% af de danske patienter versus 11% i resten af verden. Frekvensen af symptomatiske blødninger var 2% ligesom i resten af verden. Danske patienter havde i gennemsnit mindre sværhedsgrad af neurologiske deficit ved behandlingsstart end patienterne fra resten af verden. Svarende hertil var dødeligheden inden for de første tre måneder mindre, 7% i Danmark versus 14% i resten af verden. Mindre bivirkninger som Quinckes ødem, hypotension og næseblødning er set i enkelte tilfælde, men de har været uden varige men for patienterne.

Erfaringen gennem de seneste to et halvt år har vist, at det også i Danmark er muligt at opbygge en velfungerende logistik med glimrende samarbejde mellem de præhospitale funktioner og de involverede neurologiske afdelinger. Patienter og pårørende har udtrykt stor tilfredshed med forløbene – hurtig diagnostisk afklaring og instituering af relevant behandling (Århus MTV [7]) – dette gælder også for patienter, der ikke var egnede til at modtage trombolysebehandlingen.

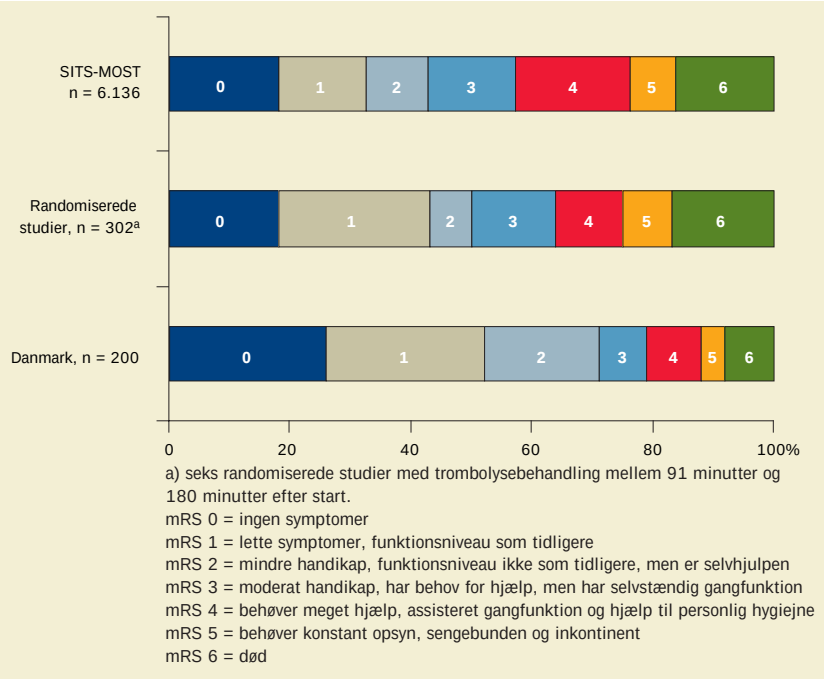
Tabel 1. Implementering af trombolysebehandling i Danmark.

Hospitaler	2003	2004	2005	2006	I alt
Aalborg (Nordjyllands Amt)			6	41	47
Bispebjerg (H:S)[a]	1	1	7	21	30
Bornholm				1	1
Glostrup (Københavns Amt)[b]				33	33
Holstebro (Ringkjøbing Amt)				4	4
Odense (Fyns Amt)				40	40
Århus (Århus Amt)		14	33	85	132
Danmark	1	15	46	225	287

a) fra 1. oktober 2006, lige datoer, Københavns Amt, H:S, Frederiksborg Amt og Bornholm.
b) fra 1. oktober 2006, ulige datoer, Københavns Amt, H:S, Frederiksborg Amt og Bornholm.

Fremtidsperspektiver

Siden godkendelsen af rt-PA i USA i 1996 har trombolysebehandling været givet efter den oprindelige NINDS-protokol på basis af CT af cerebrum og inden for de første tre timer efter start. Studiet tog ikke højde for typen af infarkt (storkars- eller småkarsinfarkt, emboli, dissektion m.m.), om der var karokklusion, og om der var risiko for, at infarktet ville tiltage i størrelse (iskæmisk penumbra). Protokollen er ikke revideret



Figur 2. Modificeret Rankin-skala (mRS) efter tre måneder: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST), randomiserede studier og data fra Danmark sammenlignes.

siden, men diagnostikken har udviklet sig markant i den sidste dekade. CT kan suppleres med perfusions- og angiosekvens og med ultralyd af de præ- og intracerebrale kar. Især MR-skanning med diffusions- (DWI), perfusions- (PWI) og angiosekvens giver yderligere oplysninger, som giver bedre selektion af patienterne til optimering af trombolyseeffekten og samtidig en mindskning af risikoen for bivirkninger. Adskillige ny trombolytiske præparater med formodet bedre risiko-effekt-profil afprøves for tiden. I fase II-studier med Desmoteplase er trombolyse op til ni timer efter symptomdebut [8, 9] med varierende succes blevet afprøvet hos selekterede patienter med påvist perfusion-diffusions-*mismatch*. Om tidsvinduet kan udvides, er endnu usikkert.

Transkranial ultralyd under trombolyse forbedrer muligvis den trombolytiske effekt [10] og kan dermed bidrage til hyppigere og hurtigere rekanalisation. Resultaterne af dyreksperimentelle studier tyder på, at visse neuroprotektiva i kombinationen med trombolyse muligvis kan forbedre risiko-effekt-profilen eller forlænge tidsvinduet til trombolysen [11]. Både interventionel intraarterial trombolyse og trombektomi er interessante behandlingsalternativer, men de er forbeholdt visse nødsituationer, da der stadig savnes overbevisende evidens. Stentbehandling af præ- og intracerebrale kar i den akutte fase er stadig eksperimentel behandling.

Korrespondance: *Boris Modrau,* Neurologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, DK-9000 Aalborg. E-mail: boris.modrau@rn.dk

Antaget: 6. august 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: *Niels Hjort, Christine Sølling* og *Mahmoud Ashkanian,* Neuroradiologisk Afdeling, Center of Functionally Integrative Neuroscience, Aarhus Universitet, takkes for tilladelsen at vise MR-undersøgelsen.

Litteratur

1. Overgaard K, Sperling B, Boysen G et al Thrombolytic therapy in acute ischaemic stroke. Stroke 1993;24:1439-46.
2. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-7.
3. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD000213. DOI: 10.1002/14651858.CD000213.
4. The Atlantis, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigation. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004;363:768-74.
5. Boysen G, Vorstrup S, Meden P et al. Trombolysebehandling af akut cerebralt infarct. Ugeskr Læger 2001;163:4741-4.
6. Reeves MJ, Arora S, Broderick JP et al. Paul Coverdell Prototype Registries Writing Group. Acute stroke care in the US: results from the 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. Stroke 2005;36:1232-40.
7. Bech M, Ehlers L, Andersen G et al. Medicinsk teknologivurdering af trombolysebehandling af apopleksipatienter MTV-enheden ved Århus Universitetshospital. Århus Amt, Afdeling for Folkesundhed, 2005.
8. Furlan AJ, Gregory DE, Albers W et al for the DEDAS Investigators Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. Stroke 2006;37;1227-31.
9. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y et al. for the DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Tschemic Stroke Trial (DIAS). A phase II MRI-based 9-hour window acute ischemic stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. Stroke 2005;36:66-73.
10. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2004;351:2170-8.
11. Fisher M, Davalos A, Rogalewski A et al. Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke. Stroke 2006;37:1129-36.