

# Logistik med MR-skanning før trombolysebehandling

V/Reservelæge Christine Sølling  
Neurologisk Afdeling, Århus Sygehus  
Professor Leif Østergaard  
Center for Funktionelt Integreret Neurovidenskab  
(CFIN), Århus Sygehus  
Overlæge Grethe Andersen  
Neurologisk Afdeling, Århus Sygehus

## Time is Brain

"Time is brain" er et slogan med stor gennemslagskraft inden for trombolysebehandling af apopleksipatienter. Behandlingen skal gives så hurtigt som muligt, for så længe der er iskæmi, dør neuroner hvert minut. Indtil videre må behandlingen kun gives indtil tre timer efter symptomdebut. Aktuelt er det imidlertid kun omkring én ud af tre apopleksipatienter, der ankommer til hospitalet tidsnok til at komme i betragtning til behandlingen. Hvis tidsvinduet bliver udvidet i fremtiden, vil det dog fortsat være vigtigt at undgå forsinkelser i behandlingen.

## Præhospital forsinkelse

Et tidsvindue på tre timer stiller store krav til organisationen af den præhospitale indsats og til logistikken omkring diagnostik og behandling på hospitalerne. De afgørende faktorer for at mindske den præhospitale forsinkelse er:

- At befolkningen kender symptomerne på apopleksi, og ved, at der skal reageres hurtigt
- Apopleksiens sværhedsgrad. De sværeste tilfælde kommer ofte tidligst
- At der rekvireres ambulance med det samme frem for kontakt til praktiserende læge
- Afstanden til det behandelende hospital og kørsel direkte til behandelende hospital og ikke via det lokale sygehus. Eventuelt brug af helikoptertransport
- Oplysningskampagner har i udlandet vist effekt på den præhospitale forsinkelse, men effekten svinder efter nogen tid, og kampagnerne bør derfor gentages

## Forsinkelse i sygehus-regi

Når patienterne ankommer til sygehuset opereres med et mål kaldet Dør-til-Nål-Tiden (DNT), som angiver den tid, der går fra patientens ankomst til hospitalet, til behandlingen er givet. Internationalt er der sat et mål for DNT på maksimalt 60 minutter. Dette mål har vist sig at være svært at leve op til i mange behandelende centre både i Danmark og internationalt.

Ved modtagelsen skal der optages en omhyggelig anamnese, hvor eventuelle kontraindikationer afdækkes. Der skal laves en kort neurologisk skoring, tages

blodprøver og EKG, samt en hurtig somatisk evaluering. Modtagelsen tager typisk mellem 15 og 25 minutter afhængigt af lægens erfaring, patientens tilstand og evne til at kooperere.

Herefter køres til skanning, hvor der i tilfælde af MR-skanning skal afklares eventuelle kontraindikationer (pacemaker, metalsplinter, svær overvægt, fare for aspiration m.v.). Skanningstiden afhænger af, om der anvendes MR-skanning eller CT-skanning. En MR-skanning tager cirka 25 minutter, hvorimod CT-skanning kan udføres på under 10 minutter. Efter skanning skal det endeligt besluttes, om patienten skal behandles med trombolyse, og der skal også medregnes tid til at informere patient og pårørende om diagnose, behandling og risici ved behandlingen. Da patienterne registreres i et internationalt register, SITS-ISTR (tidligere SITS-MOST), skal der opnås skriftligt samtykke til denne registrering.

Der kan gøres meget for at optimere den interne logistik og arbejdsgangen mellem de forskellige opgaver. Faktorer, der har betydning for DNT:

- Præhospital forsinkelse: Jo senere i 3-timers tidsvinduet patienten ankommer, jo hurtigere foretages modtagelse og behandling typisk. Omvendt skynder man sig ubevidst mindre, hvis patienten ankommer tidligt
- Erfaring: Mange centre har oplevet, at DNT efter en initial forbedring igen begynder at blive længere. Dette bør modvirkes ved kontinuerlig monitoring
- Afstande: Mellem skanner og modtagelse og afdeling
- Sværhedsgrad: Jo flere symptomer, jo hurtigere behandling

### Diagnostik

Selvom behandlingen skal iværksættes hurtigst muligt, må det ikke ske på bekostning af en sikker og effektiv billeddiagnostik. Der er en kendt risiko for symptomatisk intrakraniell blødning under og efter trombolyse på omkring 2-8%, afhængigt af definitionen (1,2). Asymptomatisk blødning forekommer yderst hyppigt, nemlig hos cirka 30%, men menes ikke at have betydning for prognosen. Det er vigtigt at sikre, at patienten ikke allerede har intrakraniell blødning inden trombolyse-behandlingen, og det vurderes, om der er tegn

på meget store vævsskader, hvor risikoen for blødning forventes at være forøget.

Til den akutte billeddiagnostik bliver der traditionelt anvendt CT-skanning. CT-skanning er hurtig og billig, kan udføres på de fleste afdelinger og foretages på alle tider af døgnet. De studier, der har vist effekten af trombolyse, har alle været CT-baserede. CT er den mest anvendte metode og cirka 90% af alle trombolyserede patienter i Europa er CT-skannet inden behandlingen.

### MR versus CT

MR-skanning er en mere kompliceret metode, som kræver flere personaleressourcer og den er betydeligt mere tidskrævende end CT. Som tidligere nævnt varer en MR-skanning cirka 25 minutter versus 5-10 minutter for CT. MR-skanning har fordele frem for konventionel CT, idet der kan identificeres iskæmisk vævsskade efter blot få minutter (3), infarktstørrelsen er lettere at vurdere, og der kan ved såkaldt perfusions-skanning laves et estimat af risikoen for yderligere infarktvækst. Med MR-skanning er det lettere at skelne mellem cerebral iskæmi og tilstande, der ligner, men hvor der ikke vil være gavn af trombolysebehandling. (Eksempelvis ved pareser efter epilepsianfald, migræne med aura og funktionelle tilstande). På grund af tidspresset er der en kendt risiko for at komme til at behandle disse tilstande med trombolyse, og det estimeres, at cirka 10% af de trombolysede ikke har infarkter (4). Undersøgelser med sammenligning af CT og MR har vist lige god evne til at identificere akutte blødninger, hvorimod MR er bedre til at identificere ældre blødninger.

Udvælgelse af patienter til behandling med trombolyse med MR-skanning har i visse opgørelser vist sig at give færre blødningskomplikationer (5) og mindst lige så god behandlingseffekt (6), selv med et udvidet tidsvindue på seks timer (7).

### Århus-modellen

Da trombolysebehandling blev introduceret i Århus valgte man at anvende MR-skanning i en forsøgsordning, som varede i to år fra 1. april 2004 til 31. marts 2006. Formålet med projektet var blandt andet at vurdere MR-baseret skanning som diagnostik inden trombolyse, og MR-monitorering af infarktudvikling og eventuelle blødningskomplikationer. Logistikken ved

modtagelse og skanning blev optimeret inden projektet ved hjælp af en "øve-patient" og videoovervågning, hvorefter arbejdsgangene blev diskuteret og forbedret. I forbindelse med projektet var der uhindret adgang til en avanceret 3T MR-skanner, og der blev indrettet modtagelse i et rum ved siden af skanneren.

### Visitation

Praktiserende læger, FALCK og andre modtageafdelinger blev informeret om, at patienterne kunne henvises til projektet via telefonvisitation. Patienterne behøvede altså ikke først at være set af deres praktiserende læge eller i skadestuen. Der var naturligvis en vis bekymring for om denne meget åbne visitation ville give mange henvendelser med andet end cerebrovaskulære diagnoser. Det viste sig dog, at der kun var få patienter med helt oplagt fejlvisiterede diagnoser som for eksempel skulderluxation og AMI. Disse patienter blev hurtigt viderevisiteret til anden diagnostik og behandling på relevant afdeling.

### Resultater

174 patienter blev vurderet og heraf blev de 141 akut MR-skannet. Af alle patienter med mistænkt cerebrovaskulær sygdom og behov for akut skanning kunne knap 90% skannes, hvilket stemmer meget godt overens med udenlandske undersøgelser af MR (8). Halvdelen af de MR-skannede patienter havde iskæmiske læsioner, og halvdelen af disse patienter blev trombolyseret. Kontraindikationer mod trombolyse var overskridelse af tidsgrænsen, meget stort infarkt eller svær kronisk sygdom. Intern tidsforsinkelse var ikke i noget tilfælde årsag til fravalg af behandling! I to tilfælde blev der behandlet, til trods for at patienten havde haft kramper, hvilket er en relativ kontraindikation i mange centre. Ni patienter med milde symptomer (NIHSS<5) blev også behandlet støttet af fund af infarkt og risiko for udvikling af infarkt.

### Tider

Patienterne kom i gennemsnit ind på hospitalet 80 minutter efter symptomdebut. Der blev brugt cirka 25 minutter på MR-skanning, og DNT var på 70 minutter. Til sammenligning havde patienter, der i samme periode blev trombolyseret på vores afdeling, men uden for MR-projektet, en DNT på 66 minutter, hvoraf kun 10 minutter blev brugt til skanning. I de øvrige centre i

SITS-MOST-registeret var DNT 65 minutter og kun fem minutter blev angivet til skanning. Blandt andre publicerede data kan kun få centre rapportere DNT på 60 minutter eller mindre (9).

### Effekt af behandling

Såvel effekt af behandlingen som komplikationsraten blandt de MR-skannede patienter fra projektet ser ud til at være mindst lige så favorabel som i de øvrige centre i SITS-MOST og i publicerede randomiserede studier. Vores erfaring med MR er, at den mere detaljerede patofysiologiske information kan spille en rolle for hvilke patienter, der ender med at få behandlingen. Det er muligt, at MR forhindrer trombolysebehandling af de største infarkter, og dermed muligvis også de patienter, der har størst blødningsrisiko. I tilfælde med milde symptomer er det med MR lettere at skelne mellem iskæmisk infarkt og apopleksilignende tilstande, der ikke har gavn af behandling.

### Diskussion

Selvom vi altså ikke helt opfyldte målet på 60 minutter, så er tiderne for den MR-baserede logistik dog sammenlignelig med de tider, der opnås med CT-baseret diagnostik. Ved sammenligning af tiderne kunne det set ud til, at der efter MR-skanning bruges mindre tid til den endelige beslutning for eller imod behandling. Det er vores erfaring, at MR-billederne er lette at fortolke, og at en stor del af beslutningsprocessen foregår, mens patienten skannes. Allerede få minutter inde i skanningssekvenserne viser det sig, om der er tale om et infarkt, og der er mulighed for at indhente manglende oplysninger fra pårørende eller praktiserende læge/journal, mens patienten færdigskannes. Den lange skanningstid ved MR er altså ikke spildtid, den kan anvendes konstruktivt. De supplerende oplysninger, der fremkommer ved perfusions-skanning giver yderligere information, som supporterer beslutningen for eller imod behandling.

### Konklusioner og perspektiver

Efter to år med MR-projektet var erfaringerne med diagnostik og behandling så gode, at det blev besluttet at anvende MR som førstevalgs skanningsmetode til alle trombolyse-kandidater på alle tider af døgnet. Aktuelt bliver omkring 70% af patienterne MR skannet inden trombolyse. CT vælges til de cirka 10%, der

ikke kan MR-skannes på grund af metal eller klinisk tilstand, og i tilfælde med kort resttid i tretimers vinduet. Det vurderes, at en potentiel forsinkelse i DNT i størrelsesordenen få minutter er acceptabel i forhold til de diagnostiske fordele. Aktuelt (2007) er den samlede DNT for Århus reduceret til 60 minutter for både MR og CT, sammenlignet med 65 minutter for de øvrige centre (90% CT). Patienterne ankommer dog stadig omkring 20 minutter senere i Århus sammenlignet med de øvrige centre, og der synes at være et stort potentiale i reduktion af denne forsinkelse med hensyn til hurtigere behandling.

Hvad diagnostikken angår, er det muligt at nyere CT-baserede teknikker med perfusionssekvenser vil kunne levere lignende diagnostiske informationer og dermed være et godt og muligvis hurtigere alternativ til MR.

## Referencer

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.
2. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A. Thrombolysis with Alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-282.
3. Hjort N, Christensen S, Solling C. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol*. 2005;58:462-465.
4. Scott PA, Silbergleit R. Misdiagnosis of stroke in tissue plasminogen activator-treated patients: characteristics and outcomes. *Ann Emerg Med*. 2003;42:611-618.
5. Kohrmann M, Juttler E, Fiebach JB. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2006;5:661-667.
6. Kang DW, Chalela JA, Dunn W. MRI screening before standard tissue plasminogen activator therapy is feasible and safe. *Stroke*. 2005;36:1939-1943.
7. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke*. 2006;37:852-858.
8. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369:293-298.
9. Grund M, Stenzel C, Schmullig S. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke*. 1998;29:1544-1549.

1. Yusuf S et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
2. Sabatine M et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.
3. Chen ZM et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin in 45,852 Patients With Acute Myocardial Infarction: Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.

**Produktinformation. De med \* markerede afsnit er omskrevet/ forkortet i forhold til det godkendte produkt-resumé. Det godkendte produktresumé kan vederlagsfrit rekvireres fra sanofi-aventis Danmark A/S eller Bristol-Myers Squibb.**

**Plavix 75 mg filmovertrukne tabletter. Indikationer:** Clopidogrel er indiceret til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser hos: Patienter med myokardieinfarkt (fra få dage, men ikke over 35 dage), iskæmisk slagtilfælde (fra 7 dage, men ikke over 6 måneder) eller påviste perifere kredsløbsforstyrrelser, og hos patienter med akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker) i kombination med acetylsalicylsyre (ASA), samt hos patienter med akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet i kombination med ASA hos medicinsk behandlede patienter, egnede til trombolytisk behandling. **Dosering og indgivelsesmåde\*:** Voksne og ældre: Clopidogrel bør gives som en enkelt daglig dosis på 75 mg. Hos patienter med akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker) bør behandling indledes med en enkelt initial stabiliseringsdosis på 300 mg, herefter behandlingen består af 75 mg en gang daglig (sammen med ASA 75 mg - 325 mg/dag). Da større doser af ASA har været forbundet med en øget blødningsrisiko, anbefales det ikke at lade dosering af ASA overstige 100 mg. Aktuelt er den optimale varighed af behandlingen ikke endeligt fastslået. Kliniske forsøgsdata understøtter anvendelse i op til 12 måneder, og det største udbytte blev set efter 3 måneder. Hos patienter med akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet: behandling med clopidogrel bør bestå af en daglig dosering på 75 mg, indledt med en stabiliseringsdosis i kombination med ASA og med eller uden trombolytika. Patienter der er ældre end 75 år bør ikke indlede behandlingen med clopidogrel med en stabiliseringsdosis. Kombinationsterapi bør startes så tidligt som muligt efter symptomerne viser sig og fortsættes i mindst 4 uger. Fordelene ved kombinationsbehandlingen med clopidogrel og ASA udover 4 uger er ikke blevet undersøgt i denne sammensætning. Børn og unge: Sikkerhed og virkning hos personer under 18 år er endnu ikke fastlagt. **Kontraindikationer\*:** Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne, stærkt nedsat leverfunktion, aktiv patologisk blødning såsom peptisk ulcus eller intrakraniell blødning, amning. **Særlige advarsler\*:** På grund af risikoen for blødninger og hæmatologiske bivirkninger bør kontrol af blodstatus og/eller andre passende prøver straks overvejes, når der opstår kliniske symptomer der tyder på blødninger. Skal anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for blødninger samt til patienter, der samtidigt behandles med ASA, nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, heparin eller glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere. Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødninger. For patienter, der skal have foretaget elektiv kirurgi, og hvor en antitrombotisk effekt ikke er nødvendig, bør clopidogrel seponeres 7 dage før indgrebet. Clopidogrel øger kapillærblødningstiden og bør anvendes med forsigtighed hos patienter med øget blødningstendens. Patienter i behandling med clopidogrel bør informeres om, at det kan tage længere tid end normalt at standse blødninger, samt at de bør kontakte deres læge ved enhver usædvanlig blødning. Trombotisk trombotopenisk purpura er indberettet i meget sjældne tilfælde hos patienter i behandling med clopidogrel, men er en potentiel fatal tilstand, der kræver øjeblikkelig behandling omfattende plasmafærese. På grund af manglende data kan behandling ikke anbefales til akut iskæmisk slagtilfælde (inden for 7 dage). Skal anvendes med forsigtighed til patienter med nryesygdom samt patienter med moderat leversygdom, som kan have blødningstendens. **Interaktion\*:** Samtidig administration af clopidogrel og warfarin kan ikke anbefales. Clopidogrel skal anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for blødninger der samtidigt behandles med glykoprotein IIb/IIIa-hæmmere. Der er mulighed for en farmakodynamisk interaktion mellem clopidogrel og acetylsalicylsyre eller heparin, som kan medføre øget blødningsrisiko. Samtidig administration af NSAID og clopidogrel bør foregå med forsigtighed. **Graviditet og amning\*:** Clopidogrel bør ikke anvendes under graviditet. Det vides ikke, om clopidogrel udskilles i modermælk. **Trafikfarlighed\*:** Clopidogrel har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. **Bivirkninger\*:** *Kliniske forsøg:* Almindelige: blødninger, dyspepsi, abdominalsmerter og diarré; Usædvanlige: hovedpine, svimmelhed og paræstesier; kvalme, gastrit, flatulens, obstipation, opkastninger, ulceration i ventriklen og duodenum, forlænget kapillærblødningstid og fald i tromboticyttal, udslettet og pruritus, leukopeni, fald i neutrofile og eosinofili; Sjældne: vertigo, trombocytopeni; Meget sjældne: neutropeni, aplastisk anæmi. *Postmarketing erfaring:* Blødninger er den mest almindelige bivirkning efter markedsføring. Meget sjældne: trombotisk trombotopenisk purpura, alvorlig trombocytopeni, granulocytopeni, agranulocytose, anæmi og aplastisk anæmi/pancytopeni, anafylaktoide reaktioner, serumsygdom, konfusion, hallucinationer, smagsforstyrrelser, vaskulit, hypotension, bronkospasme, interstitiel pneumoni, kolit (inklusive ulcerøs kolit og lymfocytær kolit), pankreatit, stomatitis, hepatitis, akut leversvigt, Quinckes ødem, bulløs dermatit, erytematøst udslæt, urticaria, eksem og lichen planus, artralgi, artrit, myalgi, glomerulonefrit, feber, abnorme leverfunktionstest, forhøjet blodkreatinin. **Overdosering\*:** Overdosering efter clopidogrel administration kan føre til forlænget blødningstid og efterfølgende blødningskomplikationer. Ved behov for hurtig behandling af forlænget kapillærblødningstid kan en trombotocytinfusion muligvis modvirke effekten af clopidogrel. **Pakning og pris (AUP 26. februar 2007):** Plavix 28 stk. (Vnr.511832) kr. 546,35; Plavix 84 stk. (Vnr. 511865) kr. 1574,00. **Tilskud:** Individuelt tilskud: **Udlevering:** B. **Dansk repræsentant:** Bristol-Myers Squibb - Lyngby Hovedgade 98 - 2800 Lyngby - Tlf. 45 93 05 06 & sanofi-aventis Danmark A/S - Slotsmarken 13 - 2970 Hørsholm - Tlf. 45 16 70 00. **Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Sanofi Pharma Bristol-Myers-Squibb SNC, 174 Avenue de France - 75013 Paris, Frankrig.