

# Dansk Apopleksi Register

## Dokumentalistrapport

Indikatorer, standarder og prognostiske faktorer

© RKKP 2021

Udarbejdet af:

Ph.d. studerende læge Sine Mette Buus og  
Styregruppen for Dansk Apopleksiregister

Udgiver:

Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram

Olof Palmes Allé 15

8200 Aarhus N

[www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk)

Version 1.0

Versionsdato: 01.02.2021

Indholdet kan frit citeres med tydelig kildeangivelse

# Indhold

Forord .....	4
Styregruppen for Dansk Apopleksiregister .....	5
Indikatorer og standarder for Dansk Apopleksiregister .....	6
Evidens for indikatorer, standarder og prognostiske faktorer .....	10
Evidens for de enkelte indikatorer .....	11
Revaskularisering (trombolyse og/eller trombektomi) .....	11
Trombolyse .....	12
Trombektomi .....	14
Organisering af behandling og rehabilitering i en apopleksienhed .....	17
Sekundær medicinsk profylakse .....	20
Medicinsk behandling forud for operation .....	27
Diagnosticering ved CT/MR scanning .....	29
Vurdering ved fysioterapeut .....	31
Vurdering ved ergoterapeut .....	33
Genoptræning .....	34
Tidlig mobilisering .....	36
Vurdering af ernæringsrisiko .....	37
Dysfagiscreening .....	39
Ultralyd/CT-/MR-angiografi af halskar .....	40
Ventetid til operation af symptomgivende karotisstenose .....	42
Tid til aneurismet er forsørget .....	43
Aflukning af aneurismet .....	44
Komplikationer til behandlingen af SAH .....	46
Komplikationer til SAH .....	49
Mortalitet .....	50
SAH og opfølgning .....	53
Udviklingsområder .....	54
Vurdering af funktionsniveau 3 mdr. efter indlæggelse med apopleksi .....	54
Selvvurderet trivsel .....	55
Prognostiske faktorer .....	56
Referencer .....	59
Bilag 1 - Scandinavian Stroke Scale .....	70

## Forord

I denne rapport, revideret i februar 2021, beskrives evidensgrundlaget og valget af indikatorer, standarder og prognostiske faktorer for akut opstået apopleksi (hjerneblødning eller hjerneblodprop), transitorisk anfald af cerebral iskæmi (TIA) og aneurismal subarachnoidal blødning (SAH) i Dansk Apopleksiregister.

I forbindelse med den planlagte nationale audit, vil styregruppen løbende revurdere de enkelte indikatorer samt vurdere evt. nye relevante indikatorer og standarder.

I forbindelse med den seneste audit (foråret 2020), er det besluttet at tilføje indikatorer omhandlende genoptræning (indikator 13 og 14) og ekskludere indikatorerne om hurtig indlæggelse grundet stabil målopfyldelse gennem flere år. Derudover fastholdes de oprindelige indikatorer og standarder indtil videre.

### Begrundelse for valg af indikatorer og fokusområder

Indikatorområderne omfatter især behandlingen og plejen i den akutte fase af apopleksi. Fokuseringen på den akutte pleje og behandling er begrundet med stærk evidens for at god kvalitet af den akutte behandling og pleje hindrer eller reducerer graden af handicap for patienter med apopleksi og TIA. Et optimalt rehabiliteringsforløb er endvidere afhængigt af en hurtig og korrekt tværfaglig indsats i starten af patientforløbet.

Indikatorerne måler, om kvaliteten af den ydede tværfaglige indsats inden for særlige områder lever op til de fastsatte standarder. Procesindikatorerne indikerer desuden om anbefalingerne, som de er angivet i "Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi og TCI" og i den "Neurologiske Nationale Behandlingsvejledning" er fulgt.

Udvælgelsen af standarderne, indikatorerne og de prognostiske faktorer er foretaget af styregruppen for Dansk Apopleksiregister, som er en tværfaglig sammensat gruppe med faglig ekspertise inden for behandling og pleje af patienter med apopleksi. Gruppens sammensætning kan ses på side 4. Styregruppen påbegyndte arbejdet i efteråret 2000, og den landsdækkende registrering til det Nationale Indikator Projekt (senere Dansk Apopleksiregister) startede i januar 2003.

Det samlede indikatorskema med standarder og indikatorer er anført på side 5-8. De enkelte indikatorer er først og fremmest valgt under hensyntagen til faglig evidens. For de områder, hvor der ikke er videnskabelig evidens er standarder og indikatorer fastlagt på basis af konsensus i styregruppen.

På formandsskabets vegne

Peter Vögele  
Udviklingsergoterapeut

Dorte Damgaard  
Overlæge, ph.d.

# Styregruppen for Dansk Apopleksiregister

## Formandskab

- Peter Vögele, Udviklingsergoterapeut Rigshospitalet, Glostrup
- Dorte Damgaard, overlæge, ph.d., Aarhus Universitetshospital

## Øvrige styregruppemedlemmer

- Tine Steenholt Rasmussen, afdelingsledende sygeplejerske, Aalborg Universitetshospital
- Lene Koldborg, afdelingssygeplejerske, Rigshospitalet
- Charlotte Milholdt Madsen, afdelingslæge, Odense Universitetshospital
- Axel Brandes, overlæge, ph.d. Odense Universitetshospital
- Peter Krogh Brynningsen, overlæge, ph.d., dr.med. Aarhus Universitetshospital
- Ronni Mikkelsen, læge, Aarhus Universitetshospital
- Maria Jeppesen, specialeansvarlig fysioterapeut, Næstved Sygehus
- Birgitte Hede Ebbesen, udviklingsansvarlig fysioterapeut, Aalborg Universitetshospital
- Hanne Christensen, overlæge, professor, dr. med., Bispebjerg Hospital
- Troels Wienecke, specialeansvarlig overlæge ph.d., Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Boris Modrau, overlæge, Aalborg Universitetshospital
- Trine Stavngaard, overlæge, ph.d., Rigshospitalet
- John Hauerberg, overlæge, Rigshospitalet
- Sune Munthe, afdelingslæge, Odense Universitetshospital
- Søren Paaske Johnsen, professor, overlæge, ph.d., Dansk Center for Klinisk Sundhedstjenesteforskning, Aalborg Universitetshospital og Aalborg Universitet

## Dataansvarlige myndighed – Region Midtjylland

- Annette Ingeman, kvalitetskonsulent, ph.d. RKKP's Videncenter

## Dokumentalist

- Sine Mette Øgendahl Buus, læge, ph.d. studerende, Aarhus Universitetshospital

## Klinisk epidemiolog

- Inge Øster, cand.scient.san., RKKP's videnscenter

## Datamanagere

- Heidi Holmager Hundborg, biostatistiker, ph.d., RKKP's videnscenter
- Miriam Grijota Chousa, biostatistiker, RKKP's videnscenter

## Indikatorer og standarder for Dansk Apopleksiregister

Indikatorområde		Indikator	Type	Standard
Revaskularisering (trombolyse og/eller trombektomi)	1	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi der modtager revaskulariserende behandling.	Proces	Mindst 25%
Trombolyse	2	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi, som bliver behandlet med trombolyse, hvor behandlingen er påbegyndt inden for 45 minutter efter ankomst til trombolyseenhed.	Proces	Mindst 85%
Trombektomi	3	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi som får foretaget lyskepunktur, hvor behandlingen er påbegyndt højst 3 timer efter ankomst på første sygehus.	Proces	Mindst 90%
	4	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi som behandles med EVT og, som ved afslutning af behandlingen opnår mTICI reperfusionsgrad $\geq 2B$ .	Proces	Mindst 70%
	5	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi, som behandles med EVT og som 3 mdr. efter indgreb har opnået en mRS-score på $< 3$ .	Resultat	Mindst 30%
Organisering af behandling og rehabilitering i en apopleksienhed	6a	Andel af patienter med akut apopleksi, der bliver indlagt i en apopleksienhed senest 24 timer efter indlæggelse.	Proces	Mindst 90%
	6b	Andel af patienter med SAH, der bliver indlagt i en neurokirurgisk apopleksienhed senest 24 timer efter indlæggelse.	Proces	Mindst 85%
Sekundær medicinsk profylakse	7a	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi uden atrieflimren, der sættes i trombocythæmmende behandling senest 4 timer efter gennemført CT/MR scanning.	Proces	Mindst 95%
	7b	Andel af patienter med TIA uden atrieflimren, der sættes i trombocythæmmende behandling senest 4 timer efter gennemført CT/MR scanning.	Proces	Mindst 95%
	8a	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren, der sættes i antikoagulansbehandling senest 14 dage efter indlæggelsen.	Proces	Mindst 95%

	8b	Andel af patienter med TIA og atrieflimren, der sættes i antikoagulansbehandling senest 14 dage efter første kontakt til sekundær sektor.	Proces	Mindst 95%
	8c	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren, som registreres med årsager til fravalg af antikoagulansbehandling.	Resultat	Højst 15%
	8d	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi, der screenes for atrieflimren i forbindelse med den akutte indlæggelse og senest inden for 4 uger efter indlæggelsen.	Proces	Ikke fastsat
	8e	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren, med indikation for antikoagulationsbehandling, der modtager behandling (ud af den population hvor det er indiceret) efter 1 år.	Proces	Mindst 95%
	8f	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren, med indikation for antikoagulationsbehandling, der modtager behandling (ud af den population hvor det er indiceret) efter 2 år.	Proces	Mindst 95%
Medicinsk behandling forud for operation	9a	Andel af patienter med SAH, der startes i behandling med Tranexamsyre senest 2 timer efter diagnosen er verificeret med skanning (CT eller MR).	Proces	Mindst 95%
	9b	Andel af patienter med SAH, der opstarter i Nimotop behandling indenfor 24 timer efter indlæggelse.	Proces	Mindst 90%
Diagnosticering ved CT/MR scanning	10a	Andelen af patienter med akut apopleksi, der får udført CT/MR scanning senest 6 timer efter indlæggelsestidspunkt.	Proces	Mindst 90%
	10b	Andelen af patienter med TIA, der får udført CT/MR scanning senest 6 timer efter første kontakt til sekundær sektor.	Proces	Mindst 90%
Vurdering ved fysioterapeut	11a	Andel af patienter med akut apopleksi, der vurderes af fysioterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering samt tidspunkt for opstart af fysioterapi senest 48 timer efter indlæggelse.	Proces	Mindst 90%
	11b	Andel af patienter med SAH, der vurderes af fysioterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering inden udskrivelse.	Proces	Mindst 95%

Vurdering ved ergoterapeut	12a	Andel af patienter med akut apopleksi, der vurderes af ergoterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering samt tidspunkt for opstart af ergoterapi senest 48 timer efter indlæggelse.	Proces	Mindst 90%
	12b	Andel af patienter med SAH, der vurderes af ergoterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering inden udskrivelse.	Proces	Mindst 95%
Genoptræning	13	Andelen af patienter med akut apopleksi, der inden udskrivelsen får udarbejdet en genoptræningsplan	Proces	Ikke fastsat
	14a	Andelen af patienter med akut apopleksi, der er påbegyndt genoptræning inden for 3. dag efter første vurdering af ved fysioterapeut	Proces	Ikke fastsat
	14b	Andelen af patienter med akut apopleksi, der er påbegyndt genoptræning inden for 3. dag efter første vurdering af ved ergoterapeut	Proces	Ikke fastsat
Tidlig mobilisering	15	Andel af patienter med akut apopleksi, der mobiliseres inden for 24 timer efter indlæggelse.	Proces	Mindst 90%
Vurdering af ernæringsrisiko	16	Andel af patienter med akut apopleksi, der får vurderet ernæringsrisiko senest 48 timer efter indlæggelse.	Proces	Mindst 90%
Dysfagiscreening	17a	Andel af patienter med akut apopleksi, der vurderes med indirekte synketest (vågenhed, evne til at hoste og synke) inden indtagelse af oral føde eller væske senest 4 timer efter indlæggelse.	Proces	Mindst 85%
	17b	Andel af patienter med akut apopleksi, der vurderes med direkte synketest (vandtest med og uden fortykkelsesmiddel samt fast føde) senest 4 timer efter indlæggelse.	Proces	Mindst 85%
Ultralyd/CT-/MR-angiografi af halskar	18a	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi, der får foretaget ultralyd/CT- /MR-angiografi af halskar senest 4. indlæggelsesdag.	Proces	Mindst 90%
	18b	Andel af patienter med TIA, der får foretaget ultralyd/CT-/MR-angiografi af halskar senest 4. dag efter første kontakt til sekundær sektor.	Proces	Mindst 90%
Ventetid til operation af symptomgivende karotisstenose	19a	Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi, som får gennemført karotisendarterektomi, hvor tiden fra indlæggelse til operation er højst 14 dage.	Proces	Mindst 90%



	19b	Andel af patienter med TIA, som får gennemført karotisendarterektomi, hvor tiden fra første kontakt til sekundærsektor til operation er højst 14 dage.	Proces	Mindst 90%
Tid til aneurismet er forsørget	20	Andel af patienter med SAH, hvor der findes indikation for behandling, som får forsørget aneurismet med kirurgisk/endovaskulær behandling indenfor 48 timer efter ankomst til neurokirurgisk afd.	Proces	Mindst 90%
Aflukning af aneurismet	21a	Andel af patienter med SAH som bliver behandlet endovaskulært, der har en komplet aflukning af aneurismet.	Resultat	Mindst 70%
	21b	Andel af patienter med SAH som bliver kirurgisk behandlet, der ikke har noget rest aneurisme.	Resultat	Mindst 80%
Komplikationer til behandlingen af SAH	22a	Andel af patienter med SAH behandlet endovaskulært, som har en komplikation til behandlingen.	Resultat	Højst 10%
	22b	Andel af patienter med SAH behandlet kirurgisk, som har en komplikation til behandlingen.	Resultat	Højst 10%
	22c	Andel af patienter med SAH som får ventrikulit efter behandling med liquordrænage.	Resultat	Højst 10%
Komplikationer til SAH	23a	Andel af patienter med SAH som re-bløder før aneurismet er forsørget.	Resultat	Højst 10%
	23b	Andel af patienter med SAH som pådrager sig infarkter under den primære indlæggelse.	Resultat	Højst 30%
Mortalitet	24	Andel af patienter med akut apopleksi, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med apopleksi.	Resultat	Højst 15%
	25	Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) apopleksi, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med apopleksi.	Resultat	Højst 12%
	26	Andel af patienter med akut hæmorrhagisk apopleksi, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med apopleksi.	Resultat	Højst 35%
	27	Andel af patienter med SAH, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med SAH.	Resultat	Højst 40%
SAH - opfølgning	28a	Andel af patienter med SAH som har behov for genbehandling af aneurismet ved 9/12 mdr.'s kontrol.	Resultat	Højst 10%
	28b	Andel af patienter med SAH som inden 9/12 mdr.'s kontrol har re-blødt fra aneurismet, efter at det er forsørget.	Resultat	Højst 5%

# Evidens for indikatorer, standarder og prognostiske faktorer

## Baggrund

Evidensgrundlaget for de udvalgte indikatorer vedrørende apopleksi i Dansk Apopleksiregister er primært tilvejebragt ved systematiske søgninger i internationale databaser, herunder Cochrane Library, MEDLINE og CINAHL. Endvidere er der indhentet information fra lærebøger, rapporter og andre ikke indekserede kilder. Abstracts fra nyligt afholdte relevante kongresser er blevet gennemgået for data, som endnu ikke er publiceret i artikelformat, ligesom styregruppens medlemmer i visse tilfælde har kunnet supplere med endnu ikke tilgængeligt materiale.

Den indsamlede litteratur er herefter blevet kritisk gennemgået med hensyn til metodologiske styrker og svagheder samt klassificeret jvf. nedenstående system, som den skotske SIGN-institution (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) benytter, systemet er velkendt, ikke kun fra SIGN, men også fra Eccles M., et al.<sup>1</sup>:

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse		
Systematisk oversigt	Ia	A
Randomiseret kontrolleret studie	Ib	A
Kontrolleret ikke- randomiseret studie	IIa	B
Kohorteundersøgelse	IIb	B
Diagnostisk test (Direkte diagnostisk test)	IIb	B
Case-control undersøgelse	III	C
Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode)	III	C
Beslutningsanalyse	III	C
Deskriptiv undersøgelse	III	C
Mindre serier	IV	D
Oversigtsartikel	IV	D
Ekspertvurdering	IV	D
Ledende artikel	IV	D

Gennemgangen af evidensgrundlaget for de enkelte indikatorer er fokuseret på de studier/kilder, som har den største metodologiske styrke inden for det pågældende område, og skal ikke ses som et forsøg på en komplet litteraturoversigt.

## Evidens for de enkelte indikatorer

### Revaskularisering (trombolyse og/eller trombektomi)

#### 1: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi der modtager revaskulariserende behandling.

Revaskulariserende behandling (trombolyse eller trombektomi) har afgørende betydning for prognosen efter iskæmisk apopleksi. Evidensgrundlaget er solidt og baserer sig på flere store randomiserede forsøg.

Et Cochrane review fra 2014 sammenfatter resultaterne fra 27 randomiserede studier (10.187 patienter), der undersøger effekten af trombolyse. Dårligt outcome defineret som modified Rankin Scale (mRS) 2-6 efter endt follow up (1, 3 eller 6 mdr. efter iskæmisk apopleksi) blev betragtet som det primære endepunkt. Trombolysede patienter havde en markant lavere risiko for dårligt outcome, odds ratio (OR) 0,76 (95% CI 0,70-0,84), og endnu lavere ved behandling inden for 3 timer efter symptomdebut: 0,66 (95 % CI 0,56-0,79) (evidensstyrke A (Ia)). Risiko for død var dog højere blandt trombolysede patienter. Tidlig død (inden for 7-10 dage) indtraf blandt 11,5% af trombolysede patienter imod 7,4% blandt kontrollerne, OR 1,69 (95% CI 1,44-1,98). Den øgede mortalitet var primært forårsaget af øget forekomst af intrakraniell blødning blandt trombolysede patienter. Forskellen i mortalitet var reduceret både absolut og relativt efter endt follow up, men forblev statistisk signifikant: 19,4% blandt trombolysede patienter imod 18,0 % blandt kontrollerne, OR 1,18 (95% CI 1,06-1,30).<sup>2</sup>

Effekten af trombektomi er undersøgt i flere randomiserede studier. En metaanalyse fra 2016, sammenfatter data fra de 5 trombektomi studier, som omfattes af HERMES kollaborationen (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke trials: MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME og EXTEND IA) med i alt 1287 patienter. Uafhængighed i dagligdagen (mRS 0-2) blev opnået blandt 46,0% af de patienter, der modtog trombektomi, men kun for 26,5% i kontrolgruppen, OR 2,72 (95% CI 1,99-3,71). En shift-analyse udgjorde det primære endepunkt for metaanalysen, common OR (cOR) blev estimeret til 2,49 (95% CI 1,76-3,53), dvs. odds for bedring med minimum 1 point på mRS skalaen i interventionsgruppen (trombektomi) var 2,49 gange højere end i kontrolgruppen. I absolutte tal kan dette omskrives til et number needed to treat (NNT) på 2,6, svarende til at blot 2,6 patienter skal modtage trombektomi for sikre én patient reduceret handicap svarende til mindst 1 point på mRS skalaen (evidensstyrke A (Ia)). Der fandtes hverken øget mortalitet efter 3 mdr. eller øget forekomst af blødningskomplikationer blandt trombektomerede patienter.<sup>3</sup>

I 2019 modtog 24% af patienterne med iskæmisk apopleksi revaskulariserende behandling i Danmark. Dette tal er steget støt de seneste år (22% i 2018, 18% i 2017 og 17% i 2016), og

ligger i international sammenhæng på et højt niveau.<sup>4,5</sup> Antallet af patienter, der kan tilbydes revaskulariserende behandling er betinget af en række forhold, herunder at specifikke tidsgrænser kan overholdes (omtales yderligere under indikator 2 og 3). Det må således antages, at der er en vis øvre grænse for hvor mange patienter, der ideelt set vil kunne modtage revaskulariserende behandling.

**Patienter med iskæmisk apopleksi, der opfylder kriterierne for trombolyse og/eller trombektomi, bør modtage disse behandlinger med henblik på at øge chancen for højt funktionsniveau efterfølgende (evidensstyrke A (Ia)).**

**Standarden sættes til mindst 25%.**

## Trombolyse

**2: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi, som bliver behandlet med trombolyse, hvor behandlingen er påbegyndt inden for 45 minutter efter ankomst til trombolyseseenhed.**

Tidsforbruget fra symptomdebut til behandling kan groft opdeles i to faser: En præhospital fase (fra symptomdebut til indlæggelse) og in-hospital fase (fra indlæggelse til behandling), som også kaldes "door to needle time" eller DTN tid. Selvom fokus for denne indikator ligger på DTN tiden, baserer evidensen sig på studier, der undersøger den samlede forsinkelse fra symptomdebut til behandling.

Tiden fra symptomdebut til behandling med trombolyse er afgørende for prognosen, og der er solid evidens for, at effekten af trombolyse reduceres jo længere forsinkelse der er fra symptomdebut til behandling. Endvidere er netop overskridelse af tidsvinduet for trombolyse ofte årsag til fravalg af behandlingen.<sup>6-8</sup>

Forsinkelse til behandling med trombolyse (alteplase) er undersøgt i en metaanalyse, der sammenfatter data fra 6 randomiserede kontrollerede studier (2775 patienter). Det vises, at odds for godt outcome (defineret som minimal eller ingen deficit 3 måneder efter apopleksi) falder i takt med forsinkelsen: Justeret odds ratio (OR) (95% CI): 2,8 (1,8-4,5) ved behandling indenfor 90 min, 1,6 (1,1-2,2) ved behandling indenfor 91-180 min, og 1,4 (1,1-1,9) ved behandling indenfor 181-270 min. Samme tendens fremgår af de ujusterede analyser (evidensstyrke A (Ia)).<sup>9</sup> Det kan således konkluderes, at trombolysbehandlingen er kritisk tidsafhængig, og den præhospital forsinkelse såvel som DTN tiden bør derfor være så kort som muligt (evidensstyrke A (Ia)).<sup>9</sup>

Flere forskellige tiltag har været associeret med reduceret DTN tid. Et stort amerikansk tværnsnittsstudie fra 2017, der omfattede 888 hospitaler og 16.901 patientforløb, viste, at 16

forskellige tiltag var statistisk signifikant associeret med reduceret DTN tid, og at en kombination af alle disse tiltag ville kunne reducere DTN tiden med i alt 20 minutter. De mest betydningsfulde tiltag inkluderede hurtig præhospital triagering og information til modtagende hospital før ankomst, forskel i DTN tid pr. 20% hyppigere brug af tiltaget (95% CI): -2,5 min (-3,9;-1,2), initiering af trombolysen på scanningsstedet: -3,4 min (-4,1;-2,7), CT/MR scanner fysisk til stede på afdelingen: -2,1 min (-4,0;0,3), samt tilstedeværelse af protokol for blanding af alteplase før tid: -2,6 min (-4,7;-0,6).<sup>10</sup>

I et mindre australsk studie fra 2012 var implementeringen af en særlig protokol både klinisk og statistisk signifikant associeret med kortere DTN tid: 56 min vs. 102 min året forud for protokol implementeringen.<sup>11</sup> Protokollen indebar bl.a. uddannelse af det præhospitale personale, brug af validerede screeningsværktøjer samt information til modtagende hospital før ankomst.

I de nyeste guidelines fra American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA) anbefales det, at et mål for DTN tiden fastsættes, samt at denne ikke overskrider 60 minutter for mere end halvdelen af patienterne med iskæmisk apopleksi.<sup>12</sup> En sikker behandling med trombolyse forudsætter et forudgående diagnostisk arbejde, hvilket uundgåeligt medfører et vist tidsforbrug efter ankomst til hospitalet. Hos enkelte patienter kan symptombilledet imidlertid være mere uklart, og det kan være fagligt velbegrunderet med en længere DTN tid for at sikre endelig diagnostisk afklaring forud for behandlingen.

I Danmark er DTN tiden kort, således opnåede vi i 2019 en imponerende national median DTN tid på 28 min<sup>13</sup>, men det er styregruppens vurdering, at vi på baggrund af den solide evidens for en tidskritisk effekt af trombolysen fortsat skal prioritere kortest mulig DTN tid, uanset om der er indikatoropfyldelse eller ej. Det frygtes, at nogle instanser kan se indikatoropfyldelse som udtryk for, at yderligere reduktion af DTN tiden er unødvendig, hvilket på enkelte afdelinger kan have resulteret i bl.a. unødvendigt lang transporttid til scanneren. Af ovennævnte årsager, samt på grund af indikatoropfyldelse på de fleste afdelinger gennem en længere periode<sup>4</sup>, er tidsgrænsen reduceret fra 1 time til 45 minutter fra og med 2021.

**Der er høj grad af evidens for, at effekten af trombolyse på opnået funktionsniveau aftager med forsinkelsen fra symptomdebut til behandling. Tidsforbruget fra indlæggelse på et specialiseret apopleksiafsnit til behandlingsstart bør derfor være så kort som muligt (og ikke overskride 45 minutter) (evidensstyrke A (Ia)).**

**Standarden sættes til mindst 85%.**

## Trombektomi

### **3: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi som får fortaget lyskepunktur, hvor behandlingen er påbegyndt højst 3 timer efter ankomst på første sygehus.**

Tiden fra symptomdebut til lyskepunktur (påbegyndelse af trombektomi) er afgørende for prognosen, og det er særdeles veldokumenteret, at effekten af trombektomi reduceres jo længere forsinkelse der er fra symptomdebut til behandling.

Effekten af trombektomi er undersøgt i en metaanalyse fra 2016, som sammenfatter data fra de 5 randomiserede studier i HERMES kollaborationen (se indikator 1). Længere forsinkelse fra symptomdebut til lyskepunktur var associeret med dårligere outcome: OR for mRS 0-2 (95% CI): 2,83 (2,07-3,86) ved behandling inden for 3 timer, 2,32 (1,56-3,44) ved behandling inden for 3-6 timer, 2,03 (1,03-3,99) ved behandling inden for 6-8 timer. Der kunne dokumenteres statistisk signifikant højere sandsynlighed for godt outcome ved trombektomi op til 7 timer og 18 minutter efter symptomdebut (evidensstyrke A (Ia)).<sup>14</sup>

Den tidskritiske effekt af trombektomi nødvendiggør opmærksomhed på alle potentielt forsinkende led i kæden fra symptomdebut til behandling. Herunder anbefales i de amerikanske guidelines, at såfremt trombektomi overvejes hos trombolyserede patienter, bør man ikke afvente et klinisk respons på trombolysen før initiering af trombektomi, på trods af at ingen studier direkte har adresseret dette spørgsmål.<sup>12</sup>

Vigtigheden af kort forsinkelse fra indlæggelse til lyskepunktur kan illustreres vha. de studier, der undersøger "mothership" vs. "drip-and-ship" modellerne: Ved "mothership" modellen indlægges patienter med formodet storkarsokklusion direkte på et sygehus, der udfører trombektomi på trods af eventuel forbi passering af apopleksiafsnit med mulighed for trombolysebehandling. Ved "drip and ship" modellen indlægges disse patienter på nærmeste apopleksiafsnit til trombolysebehandling, og overflyttes efterfølgende til et sygehus, der udfører trombektomi. En metaanalyse fra 2020 sammenfatter 18 studier (7017 patienter), der sammenligner disse to modeller, og det konkluderes, at patienter i "mothership" gruppen oftere opnåede uafhængighed efter 3 mdr. (mrs 0-2), ujusteret odds ratio (OR): 1,34 (95% CI 1,16-1,55).<sup>15</sup> Resultaterne skal fortolkes med forsigtighed, idet størstedelen af studierne var observationelle (n=17), og det konkluderes også at der er behov for flere randomiserede studier før den optimale model kan fastlægges. Et stort randomiseret studie (RACECAT) med 1.401 patienter er netop afsluttet og et neutralt resultat (OR=1.0) blev præsenteret ved European Stroke Organization/World Stroke Organization konferencen i november 2020 (publikation afventes).<sup>16,17</sup> Endvidere afventes resultaterne fra et igangværende randomiseret studie i Danmark (TRIAGE).<sup>18</sup> Der er således ingen tvivl om, at forsinkelsen fra indlæggelse til lyskepunktur er afgørende for prognosen blandt patienter med

storkarsokklusion, om end det fortsat er uklart om gevinsten ved kortere forsinkelse til trombektomi kan opveje ulemperne ved længere forsinkelse til trombolyse.

Tidsforbruget fra indlæggelse til lyskepunktur afspejler en række processer af både diagnostisk og logistisk karakter, bl.a. identifikation af sygdommen, indlæggelse, scanning, evt. behandling med trombolyse og transport til et sygehus, der udfører trombektomi (i Danmark gælder dette Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital eller Aalborg Universitetshospital).<sup>19</sup> Et vist tidsforbrug fra indlæggelse til lyskepunktur er således både nødvendigt og uundgåeligt, og dette afspejles også i tidsgrænsen, der af styregruppen er fastsat til maksimalt 3 timer.

Gennem de seneste år er brugen af trombektomi i Danmark steget markant. I 2019 modtog således 6,9% af patienterne med iskæmisk apopleksi behandlingen, svarende til en relativ stigning på 19% forhold til 2018, og 58% i forhold til 2017.<sup>19</sup> Den øgede behandlingsfrekvens skyldes formentlig flere forhold, herunder udvidelse af behandlingsvinduet for udvalgte patienter (6-24 timer) efter publicering af resultaterne fra to randomiserede forsøg (DAWN og DEFUSE) ultimo 2018.<sup>20,21</sup> Den positive stigning i antallet af behandlinger kombineret med et længere behandlingsvindue kan dog have negative konsekvenser på tidsforbruget fra indlæggelse til lyskepunktur for den enkelte patient, idet kapaciteten på de behandlende afdelinger potentielt kan udfordres.<sup>4</sup> Overordnet set bør dette dog ikke påvirke tidsforbruget efter indlæggelse for flertallet af patienterne.

**Der er høj grad af evidens for, at effekten af trombektomi på opnået funktionsniveau efter iskæmisk apopleksi aftager med forsinkelsen fra symptomdebut til behandling (evidensstyrke A (Ia)). Tidsforbruget fra indlæggelse til lyskepunktur bør derfor være så kort som muligt (og ikke overskride 3 timer).**

**Standarden sættes til mindst 90%.**

#### **4: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi som behandles med EVT og, som ved afslutning af behandlingen opnår mTICI reperforationsgrad $\geq 2B$ .**

Graden af reperforation som opnås ved EVT (endovaskulær terapi) kan vurderes vha. TICI skalaen (thrombolysis in cerebral infarction). Denne blev opdateret i 2013 til mTICI skalaen (modified treatment in cerebral infarction), der aktuelt benyttes af de indberettende afdelinger.<sup>22,23</sup> mTICI skalaen omfatter graderne 0, 1, 2a, 2b, (2c) og 3, hvor de højeste værdier afspejler den største grad af reperforation.

Tærsklen for hvornår man betegner en rekanalisering som vellykket, baserer sig på graden af reperforation. I et retrospektivt studie fra 2013 med 308 patienter blev mTICI  $\geq 2b$  estimeret til at være den bedste tærskel til at prædikere et højt funktionsniveau (90 dages mRS 0-2) med en sensitivitet på 78% og en specificitet på 66%.<sup>24</sup> Et mindre prospektivt studie med 100 patienter har efterfølgende bekræftet denne tærskelværdi som den mest optimale, samt vist

at skalaen er overlegen i forhold til TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) og AOL (arterial occlusive lesion) skalaerne (evidensstyrke B (Iib)).<sup>25</sup> For at opnå mTICI  $\geq 2b$  kræves det, at der opnås vævsreperfusion i mere end halvdelen af det okkluderede kars forsyningsområde.

Der er stærk evidens for, at rekanalisering generelt er associeret med bedre funktionsniveau. I en metaanalyse fra 2007 med 33 studier og 998 patienter, beregnes OR for godt outcome (mRS 0-2) 3 mdr. efter apopleksi til 4,43 (95% CI 3,32-5,91) blandt rekanaliserede vs ikke-rekanaliserede patienter (evidensstyrke A (Ia)).<sup>26</sup>

Nogle af de tidligste trombektomi studier fra 2013 (IMS3<sup>27</sup> OG MR RESCUE<sup>28</sup>) kunne ikke påvise en positiv effekt af trombektomi, og det har været hypotetiseret, at en af årsagerne netop kunne være for få patienter med høj grad af reperfusion (mTICI  $\geq 2b$ ) i disse studier: IMS III 41%, MR RESCUE 25%<sup>12</sup>, hvorimod mTICI  $\geq 2b$  blev opnået for 71% af patienterne i HERMES studierne.<sup>3</sup>

**Det tilstræbes at opnå høj grad af reperfusion ved EVT (mTICI  $\geq 2b$ ), idet dette øger chancen for selvhjulpethed (evidensstyrke A generelt for indikatoren, evidensstyrke B for tærsklen mTICI  $\geq 2b$ ).**

**Standarden sættes til mindst 70%.**

## **5: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi, som behandles med EVT og som 3 mdr. efter indgreb har opnået en mRS-score på < 3.**

Risikoen for neurologiske mén er høj efter apopleksi, og det er en af de hyppigste årsager til erhvervet handicap blandt voksne.<sup>29</sup> Funktionsniveauet måles traditionelt på modified Rankin Skalaen (mRS), der rangerer fra 0-6, hvor en score <3 indikerer selvhjulpethed, hvilket betragtes som et af de vigtigste effektmål inden for apopleksi.

Der foreligger ikke aktuelt internationale anbefalinger eller standarder for funktionsniveauet efter EVT. Resultaterne fra HERMES studierne viser, at 46% af patienter i interventionsgruppen (trombektomi) opnåede selvhjulpethed (mRS 0-2) mod 26,5% i kontrolgruppen (standard behandling).<sup>3</sup> Det skal nævnes, at kun patienter med anteriore okklusioner (arteria carotis interna (ICA) og arteria cerebri media segment 1 og 2 (M1 og M2)) indgik i studierne, så resultaterne kan ikke direkte overføres på den danske kohorte, der også omfatter de posteriore infarkter (basilaris, vertebralis og cerebri posterior okklusioner). Evidensen bag EVT behandling for posteriore okklusioner er sparsom, og denne anbefaling, som både forekommer i de danske og de amerikanske guidelines, skal ses i lyset af en i øvrigt dårlig prognose ved fravær af behandling.<sup>12,30-32</sup>

Samme effekt af EVT behandling kunne demonstreres i et observationelt dansk studie på patienter behandlet med EVT i Danmark. Selvhjulpethed (mRS <3) efter 3 måneder blev vurderet blandt patienter behandlet mellem 2011-2016 (n=1,311), og opnået for 46% af



patienterne (n=596) (evidensstyrke C (III)). Ved posteriore okklusioner (basilaris eller vertebralis) var hyppigheden af selvhjulpethed kun let nedsat (42%). Høj grad af reperfusion (mTICI  $\geq$ 2b) blev opnået blandt 76% af patienterne.<sup>33</sup>

Selvhjulpethed efter 3 måneder er uden tvivl et af de mest patientcentrale mål inden for apopleksi, og det er derfor afgørende med kvalitetssikring på dette område. Imidlertid vil der nok være en tendens til udbredning af behandlingen også til patienter, som før deres apopleksi ikke var fuldt selvhjulpethed og derfor heller ikke efter deres apopleksi vil være det, men hvor trombektomi f.eks. kan medvirke til bevarelse af gangfunktion. Styregruppen vurderer, at det er realistisk at mindst 30% opnår selvhjulpethed efter EVT både som landsgennemsnit samt for de enkelte afdelinger.

**Selvhjulpethed bør opnås for mindst 30% af patienter behandlet med EVT (evidensstyrke C (III)).**

**Standarden sættes til mindst 30%.**

## **Organisering af behandling og rehabilitering i en apopleksienhed**

**6a: Andel af patienter med akut apopleksi, der bliver indlagt i en apopleksienhed senest 24 timer efter indlæggelse.**

Et apopleksiafsnit er en afdeling eller en del af en afdeling, hvor man udelukkende eller næsten udelukkende behandler apopleksipatienter.

Personalet på et apopleksiafsnit omfatter læger, sygeplejersker, sygehjælpere/social- og sundhedsassistenter, fysio- og ergoterapeuter, og i varierende grad også socialrådgivere, talepædagoger og neuropsykologer. Karakteristisk for disse afsnit er et koordineret tværfagligt samarbejde med team-dannelse omkring hver patient, særlig interesse og viden hos personalet for apopleksi og rehabilitering samt undervisning af personalet vedrørende apopleksi.

Effekten af at organisere apopleksibehandlingen på apopleksiafsnit er undersøgt i en række randomiserede kontrollerede forsøg. Resultaterne fra disse studier er sammenfattet i et nyligt opdateret Cochrane review med metaanalyse omfattende 29 studier (5902 patienter), hvor man sammenlignede behandling af patienter i apopleksiafsnit kontra alternative behandlingsenheder (almenmedicinske afdelinger i størstedelen af studierne (20 studier, 4127 patienter)).<sup>34</sup>

Behandling i et apopleksiafsnit var generelt associeret med bedre outcome efter endt follow up (median follow up tid 1 år):

- Odds for dårligt outcome (mRS 3-6 eller udskrivelse til plejehjem) var reduceret med 23%, OR 0.77 (95% CI 0,69-0,87)
- Odds for død var reduceret med 24%, OR 0,76 (95% CI 0,66-0,88)
- Odds for død eller udskrivelse til plejehjem var reduceret med 24%, OR 0.76 (95% CI 0,67-0,85)
- Odds for død eller afhængighed (mRS score 3-6) var reduceret med 25%, OR 0.75 (95% CI 0.66-0,85).

Der var ingen evidens for længere varighed af indlæggelserne på et apopleksiafsnit vs. alternative behandlingsenheder. Resultaterne var uafhængige af alder, køn, stroke sværhedsgrad, stroke type og længden af follow-up (evidensstyrke A (Ia)).

Effekten af behandling på apopleksiafsnit kan også illustreres med absolutte tal: For hver 100 patienter, der behandles på et apopleksiafsnit frem for en alternativ behandlingsenhed, vil der efter 1 år være 2 personer mere i live, 6 personer mere i eget hjem og 6 personer mere, som vil være uafhængige i daglige aktiviteter.<sup>34</sup>

Hos en beskedent andel af patienterne (formentlig højst 10 %) vil indlæggelse på apopleksiafsnit ikke være relevant f.eks. pga. død umiddelbart efter ankomst til sygehus, indlæggelse på intensivafdeling etc. Standarden for det altovervejende flertal af apopleksipatienter bør dog være indlæggelse på apopleksiafsnit hurtigst muligt efter symptomdebut.

Tidsrammen for opfyldelsen af standarden sættes til senest 1 døgn efter ankomst til sygehus.

**Patienter med akut apopleksi eller mistanke herom bør hurtigst muligt, og senest 24 timer efter indlæggelse, indlægges på et apopleksiafsnit med henblik på diagnostisk udredning, behandling og initial rehabilitering (evidensstyrke A (Ia)).**

**Standarden sættes til mindst 90%.**

## **6b: Andel af patienter med SAH, der bliver indlagt i en neurokirurgisk apopleksienhed senest 24 timer efter indlæggelse.**

Alle neurokirurgiske afdelinger i Danmark (Aalborg, Aarhus, Odense og København) betegnes neurokirurgiske apopleksienheder, hvilket ikke må forveksles med betegnelsen apopleksienheder, der udelukkende omfatter neurologiske afdelinger. De neurokirurgiske apopleksienheder er alle beliggende på et universitetshospital, og har ekspertisen til at forsørge aneurismet endovaskulært eller kirurgisk.

Flere studier har undersøgt effekten af patientvolumen på mortaliteten efter SAH (subarachnoidal hæmorrhagi). Et systematisk review med metaanalyse fra 2014 sammenfatter resultaterne fra 4 observationelle studier (36.600 patienter), heraf tre amerikanske og ét japansk studie. Højt patientvolumen var associeret med lavere mortalitet, OR 0,77 (95% CI 0,60-0,97) (evidensstyrke A (Ia)). Ved eksklusion af det japanske studie, som

blev vurderet til at have betydelige metodologiske svagheder, var effekten endnu mere udtalt: OR 0,68 (95% CI 0,56-0,84). Definitionen af højt og lavt patientvolumen varierede dog markant mellem studierne, således kunne lavt patientvolumen være op til <30 patienter årligt, hvorimod højt patientvolumen kunne omfatte ned til >20 patienter årligt.<sup>35</sup> Et nyere observationelt studie fra 2017 undersøgte ligeledes effekten af patientvolumen på mortalitet. I alt 11.607 aneurisme behandlede SAH patienter blev inkluderet. Højt patientvolumen ( $\geq 20$  patienter pr år) var associeret med øget sandsynlighed for aneurisme kontrol (58,5% vs 51,2%,  $p=0,04$ ), længere indlæggelsestid (median indlæggelsestid 14,9 dage vs. 13,9 dage) samt nedsat mortalitet (11,0% vs 14,2%,  $p<0,01$ ). Efter justering for bl.a. sværhedsgrad af SAH var højt patientvolumen fortsat associeret med lavere mortalitet, justeret OR 0,82 (95% CI 0,72-0,95).<sup>36</sup> Disse resultater bekræfter fundene fra et tidligere stort amerikansk observationelt studie fra 2008 med 506.040 SAH patienter, hvor indlæggelse på et stort universitetshospital var associeret med både lavere mortalitet og hyppigere udskrivelse til eget hjem, især blandt clips behandlede patienter.<sup>37</sup>

Ud over patientvolumen spiller ekspertisen på hospitalet formentlig også en afgørende rolle. Universitetshospitalstatus i sig selv synes at øge sandsynligheden for aneurisme behandling. Resultaterne fra et amerikansk studie fra 2007 med 31.476 patienter viser, at odds for coil- eller clipsbehandling justeret for bl.a. hospitalets sengekapacitet, var højere på urbane universitetshospitaler vs. urbane ikke-universitetshospitaler, OR 1,62 (95% CI 1,00-2,62) og forskellen var endnu mere udtalt ved sammenligning med hospitaler fra udkantsområde (rural hospitals), OR 3,08 (95% CI 1,93-4,91) (evidensstyrke B (IIb)).<sup>38</sup> Et andet studie undersøgte effekten af introduktion af et neurokritisk behandlingsteam, hvilket reducerede 1 års mortaliteten med 30%, OR 0,7 (95% CI 0,5-1,0).<sup>39</sup> Et tredje studie fandt, at ansættelse af neurointensiv læge ikke ændrede mortaliteten, men øgede sandsynligheden for udskrivelse til eget hjem (54% vs. 75% hhv. før og efter ansættelsen).<sup>40</sup>

Sammenfattende kan det siges, at der er god evidens for, at højt patientvolumen er associeret med lavere mortalitet efter SAH. Ekspertise relaterede karakteristika såsom universitetshospitalstatus og særlige specialiserede faggrupper er mere sparsomt undersøgt, men ser ud til at have en positiv effekt på bl.a. behandling, mortalitet og udskrivelse til eget hjem. Studiernes overførbare til en dansk population kan dog betvivles, da størstedelen af litteraturen udgår fra USA.

**Patienter med SAH bør hurtigst muligt (senest 24 timer efter indlæggelse) indlægges på en neurokirurgisk apopleksienhed (evidensstyrke B (IIb)).**

**Standarden sættes til mindst 85%.**

## Sekundær medicinsk profylakse

### **7a: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi uden atrieflimren, der sættes i trombocythæmmende behandling senest 4 timer efter gennemført CT/MR scanning.**

Behandling med trombocythæmmende midler til patienter med akut iskæmisk apopleksi, er undersøgt i 8 randomiserede kontrollerede studier (41.483 patienter), som er sammenfattet i et opdateret systematisk review fra 2014 (evidensstyrke A (Ia)).<sup>41</sup> Der er ikke publiceret nye randomiserede undersøgelser siden 2003, der kunne inkluderes i reviewet. Brug af trombocythæmmende midler hurtigst muligt og senest 14 dage efter symptomdebut blev undersøgt. Forskellige former for trombocythæmmende behandling blev anvendt i studierne: acetylsalicylsyre alene, acetylsalicylsyre kombineret med heparin eller dipyridamol eller ticlopidin alene (ADP receptor inhibitor). Trombocythæmmende behandling var associeret med en lavere forekomst af død eller afhængighed af hjælp efter maksimalt 6 måneders follow-up, OR 0,95 (95% CI 0,89-1,00).

Ud af de 8 studier bidrog to af studierne med 98 % af patienterne. Disse to studier, Chinese Acute Stroke Trial (CAST)<sup>42</sup> og International Stroke Trial (IST)<sup>43</sup>, undersøgte effekten af henholdsvis 160 mg og 300 mg acetylsalicylsyre givet inden for 48 timer efter symptomdebut. I en særskilt metaanalyse af disse to store studier fandtes en nedsat forekomst af død eller nye apopleksitilfælde hos patienter behandlet med acetylsalicylsyre.<sup>44</sup> Således vil 9 færre patienter dø eller blive ramt af nye apopleksitilfælde under indlæggelse, hvis 1000 patienter blev behandlet ( $p=0,001$ ).

Behandlingen er forbundet med en risiko for intrakranielle blødninger, ca. 2 ekstra symptomatiske blødninger per 1000 behandlede patienter, men modsvares altså af en større reduktion i risikoen for iskæmisk apopleksi eller død. Behandlingens effekt synes ikke at være associeret med alder, køn, bevidsthedsniveau, tilstedeværelse af atrieflimren, blodtryk, fund ved CT scanning, subtype af iskæmisk apopleksi eller ledsagende heparin-behandling. Selv blandt 800 patienter med intracerebral hæmorrhagi (ICH), som ved en fejl blev inkluderet i CAST og IST, blev der ikke fundet nogen øget risiko for død eller nye apopleksitilfælde under indlæggelse (16% i acetylsalicylsyre gruppen vs. 18% i kontrol gruppen).

Det kan således konkluderes, at der foreligger solid videnskabelig evidens for, at trombocythæmmende behandling i form af acetylsalicylsyre bør opstartes så snart diagnosen er stillet ved CT eller MR scanning. Såfremt patienten udviser acetylsalicylsyreintolerans, kan det overvejes at anvende anden trombocythæmmende behandling om end dette kun er undersøgt på et mindre antal patienter.

**Patienter med akut iskæmisk apopleksi og uden atrieflimren bør hurtigst muligt (og senest 4 timer efter gennemført scanning) sættes i trombocythæmmende behandling (evidensstyrke A (Ia)). Standarden sættes til mindst 95%.**

## **7b: Andel af patienter med TIA uden atrieflimren, der sættes i trombocythæmmende behandling senest 4 timer efter gennemført CT/MR scanning.**

Risikoen for et nyt vaskulært event er høj blandt patienter med TIA. Et studie fra 2016 på 4.789 patienter fra 21 forskellige europæiske, asiatiske og sydamerikanske lande estimerer, at der efter TIA eller mindre spopleksi er en risiko for et nyt kardiovaskulært event på 6,2% efter 1 år, samt en risiko for ny apopleksi på 5,1% efter 90 dage.<sup>45</sup> Disse patienter repræsenterer således en vigtig målgruppe for forebyggelse af nye vaskulære events.

Effekten af trombocythæmmende behandling er undersøgt i adskillige studier, men ikke på TIA patienter som en isoleret gruppe. I de store randomiserede studier er behandlingen undersøgt på patienter med iskæmisk apopleksi (IST<sup>43</sup> og CAST<sup>42</sup>), og mindre apopleksi og TIA patienter har bevidst været ekskluderet fra disse studier. Andre studier har undersøgt effekten blandt TIA patienter, men sammen med patienter med mindre apopleksi eller tidligere apopleksi, og kun blandt høj-risiko TIA patienter (høj ABCD<sub>2</sub> score).

Formålet med den trombocythæmmende behandling er, at reducere risikoen for et nyt vaskulært event uden at øge risikoen for blødning væsentligt. I en stor metaanalyse fra 2002 af 21 randomiserede forsøg (18.720 patienter) finder man, at patienter med tidligere stroke eller TIA har lavere risiko for nyt vaskulært event, død eller nyt stroke ved behandling med trombocythæmmende midler: Vaskulære events i kontrolgruppen 21,4% mod 17,8% i gruppen af behandlede. Det svarer til 36 færre vaskulære events pr 1000 behandlede patienter, hvilket opvejer den mindre stigning i risikoen for større ekstrakranielle blødninger på 1-2 per 1000 behandlede patienter (evidensstyrke A (Ia)). Den trombocythæmmende behandling blev gennemsnitligt givet i 3 måneder.<sup>46</sup>

Generelt er forskellige præparater i forskellige doser undersøgt, både som mono- eller kombinationsterapi. En udførlig gennemgang af evidensen bag fordele og ulemper ved de enkelte præparater er uden for denne rapports afgrænsning, og i øvrigt udemærket beskrevet i de amerikanske guidelines fra 2014.<sup>47</sup> Det kan dog tilføjes, at et stort randomiseret studie (POINT) med 4.881 patienter publiceret i 2018 sammenlignede acetylsalicylsyre alene (50-325 mg/dag) eller i kombination med clopidogrel (75mg/dag) blandt patienter med TIA eller mindre apopleksi. Kombinationsbehandlingen reducerede risikoen for et stort iskæmisk event (iskæmisk apopleksi, myokardieinfarkt eller iskæmisk vaskulær død) efter 90 dage: 5% ved kombinationsbehandling vs. 6,5% ved monoterapi, hazard ratio (HR) 0,75 (95% CI 0,59-0,95)). Kombinationsbehandling øgede derimod risikoen for større blødning, fra 0,4% ved monoterapi til 0,9% ved kombinationsbehandling, HR 2,32 (95% CI 1,10-4,87), hvorfor forsøget blev stoppet før tid.<sup>48</sup>

**Patienter med TIA og uden atrieflimren bør hurtigst muligt (senest 4 timer efter gennemført scanning) sættes i trombocythæmmende behandling (evidensstyrke A (Ia)).**

**Standarden sættes til mindst 95%.**

**8a: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren, der sættes i antikoagulansbehandling senest 14 dage efter indlæggelsen.**

**8b: Andel af patienter med TIA og atrieflimren, der sættes i antikoagulansbehandling senest 14 dage efter indlæggelsen.**

Patienter med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren har en betydelig risiko for nye apopleksitilfælde. Risikoen er således i de første år mellem 2-15 % og herefter ca. 5 % p.a..<sup>49,50</sup>

To randomiserede studier, European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)<sup>51</sup> og Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study (VA-SPINAF)<sup>52</sup> har undersøgt effekten af antikoagulansbehandling (AK-behandling) vs. placebo blandt patienter med tidligere stroke eller TIA. Resultaterne er sammenfattet i et Cochrane review fra 2004.<sup>50</sup> Tilsammen inkluderede de 2 studier 1.053 patienter, hvoraf 568 patienter fra EAFT studiet blev ekskluderet fra metaanalysen idet de ikke indgik i populationen til sammenligning af AK-behandling vs. placebo. EAFT studiet bidrog dog fortsat med langt størstedelen af patienterne (439 af 485 patienter). Gennemsnitlig follow-up tid var hhv. 2,3 år (EAFT) og 1,7 år (VA-SPINAF). Behandlingen var associeret med en betragtelig reduktion i forekomsten af nye apopleksitilfælde, OR 0,36 (95% CI 0,22-0,58). Der var også en betydelig reduktion i antallet af nye vaskulære events generelt ved AK-behandling (vaskulær død (inkl. fatale blødninger), ny apopleksi (iskæmisk og hæmorrhagisk), myokardieinfarkt og systemisk embolisme): 8% mod 17% i placebo gruppen (EAFT studiet), samlet OR for de to studier: 0,55 (95% CI 0,37-0,82). I absolutte tal kunne 90 nye vaskulære events (primært apopleksi) undgås pr 1000 patienter behandlet i 1 år (EAFT studiet). Risikoen for større ekstrakranielle blødninger var øget blandt patienter der modtog AK-behandling, OR 4,32 (95% CI 1,55-12,10), men i absolutte tal var risikoen for ekstrakranielle blødninger lav (2,8% vs 0,7% i EAFT studiet) og af mindre betydning sammenlignet med den markante gevinst på øvrige endepunkter. Der var ingen tilfælde af intrakranielle blødninger blandt de AK-behandlede patienter i de to studier (evidensstyrke A (Ia)).<sup>50</sup>

Det kan således konkluderes, at der foreligger stærk evidens for AK-behandling hos patienter med apopleksi eller TIA og non-reumatisk atrieflimren. Den relative behandlingsgevinst kan sidestilles med den gevinst, der ses hos patienter med non-reumatisk atrieflimren, men uden tidligere apopleksi.<sup>53,54</sup> Den absolutte behandlingsgevinst var dog betydeligt større blandt patienter med tidligere apopleksi eller TIA, svarende til, at 90 tilfælde af vaskulære events (hovedsageligt nye apopleksitilfælde) kunne undgås, hvis 1000 patienter behandles i 1 år med AK-behandling.

Bortset fra trombocythæmmende behandling foreligger der ikke aktuelt evidens for rutinemæssig anvendelse af antitrombotisk behandling (inkl. AK-behandling, ufraktioneret heparin, lav-molekylært heparin, heparinoider og trombin-inhibitorer) i den akutte fase af iskæmisk apopleksi, hvor risikoen for intrakranielle blødninger er betydelig.<sup>55</sup> EAFT og VA-SPINAF angiver ikke klart, hvornår AK-behandlingen skal indledes hos patienter med apopleksi

og atrieflimren, idet mere end 50 % af patienterne blev inkluderet i studierne mere end 14 dage efter deres apopleksi. Et prospektivt observationelt studie fra 2015 med 1.029 patienter har påvist, at påbegyndelse af AK-behandling mellem 4-14 dage efter stroke eller TIA medfører signifikant lavere risiko for vaskulære events efter 90 dage sammenlignet med påbegyndelse før eller efter dette tidsinterval. De vaskulære events omfatter apopleksi (iskæmisk og hæmorrhagisk), TIA, systemisk embolisme, symptomatiske intracerebrale blødninger og store ekstrakranielle blødninger. Det mest optimale tidspunkt for påbegyndelse af AK-behandling blev estimeret til mellem 12 og 14 dage efter stroke eller TIA i forhold til risikoen for nyt vaskulært event (evidensstyrke B (IIb)).<sup>56</sup> Ingen randomiserede forsøg har dog kunnet besvare hvornår AK-behandlingen optimalt bør påbegyndes.<sup>57</sup>

**Patienter med akut iskæmisk apopleksi/TIA og atrieflimren, der ikke har kontraindikationer mod antikoagulansbehandling, bør tilbydes behandling. Standard for god klinisk kvalitet er vurderet til at være opfyldt, når mindst 95% af patienterne uden kontraindikationer påbegynder behandlingen inden for 14 dage efter indlæggelse (evidensstyrke A (Ia)).**

**Standarden sættes til mindst 95%.**

### **8c: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren, som registreres med årsager til fravalg af antikoagulansbehandling.**

Siden seneste opdatering af dokumentalistrapporten er nye præparater (ud over vitamin K antagonist (VKA)) godkendt til forebyggelse af apopleksi hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren. Alle de nye præparater hører til gruppen af non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK), og omfatter Pradaxa (Dabigatran, godkendt 2011), Xarelto (Rivaroxaban, godkendt 2012), Eliquis (Apixaban, godkendt 2012) samt det nyeste præparat, Lixiana (Edoxaban, godkendt 2016).<sup>58-60</sup>

De to typer antikoagulantia (NOAK og VKA) adskiller sig fra hinanden på flere punkter, især angående pris, håndtering og bivirkningsprofil. Her skal bl.a. nævnes, at effekten af VKA er stærkt afhængigt af tid i terapeutisk interval (TTI), og der kræves således forholdsvis høj compliance for at opnå god effekt, hvorimod administrationen af NOAK er noget simplere. Elimination af VKA foregår hepatisk, hvorimod NOAK i varierende grad udskilles renalt, hvorfor der er krav til en vis nyrefunktion ved behandling med NOAK.<sup>61</sup>

I et nyt systematisk review med metaanalyse sammenfattes resultaterne fra 4 randomiserede forsøg og 10 observationelle studier hos patienter med tidligere apopleksi og/eller TIA, hvor effekten og sikkerheden ved brug af NOAK vs. VKA sammenlignes. I metaanalysen af de 4 randomiserede forsøg (19,652 patienter) var NOAK associeret med en klinisk og statistisk signifikant reduceret risiko for intracerebral blødning, OR 0,46 (95% CI 0,31-0,68), mod en lille øget risiko for gastrointestinal blødning (ikke signifikant), OR 1,16 (95% CI 0,76-1,77), samt en let reduceret risiko for nyt iskæmisk stroke (ikke signifikant), OR 0,94 (95% CI 0,82-1,07).<sup>62</sup>

Før indførelsen af NOAK var antikoagulansbehandling estimeret til at være kontraindiceret blandt ca. 35-40 % af patienterne med apopleksi forårsaget af atrieflimren.<sup>63,64</sup> Med indførelsen af NOAK vil en langt større andel være uden kontraindikationer, hvilket også belyses i et observationelt tysk studie af Gronemann et al., som finder at antikoagulansbehandling anbefales hyppigere patienter med apopleksi forårsaget af atrieflimren i 2018 (95,8%) i forhold til 2009 (66,7%) (evidensstyrke C (III)), i den mellemliggende periode var NOAK blevet godkendt til brug ved atrieflimren og der var udkommet en opdatering af retningslinjerne for antikoagulansbehandling til forebyggelse af apopleksi.<sup>65</sup>

**Kontraindikationer mod antikoagulansbehandling efter apopleksi forårsaget af atrieflimren er sjældne efter godkendelsen af NOAK præparaterne som alternativ til VKA behandling. Det er styregruppens vurdering, at andelen af patienter registreret med årsager til fravalg af opstart af antikoagulansbehandling inden for 14 dage ikke bør overstige 15% (evidensstyrke C (III)).**

**Standarden sættes til højst 15%.**

#### **8d: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi, der screenes for atrieflimren i forbindelse med den akutte indlæggelse og senest inden for 4 uger efter indlæggelsen.**

Atrieflimren er en stærk risikofaktor for iskæmisk apopleksi (se indikator 8a+8b), og prævalensen af atrieflimren blandt patienter med iskæmisk apopleksi er høj. Dette er vist i et dansk studie med 55.551 patienter med iskæmisk apopleksi mellem 2003 og 2011, hvor 17,1% af patienterne havde atrieflimren.<sup>66</sup> Dette er i tråd med resultaterne fra et stort systematisk review, hvor frekvensen af alle kardioemboliske apopleksier efter TOAST kriterierne (Trial of ORG 10172 in Acute Ischemic Stroke Treatment<sup>67</sup>) estimeres til 22% (95% CI 20%-23%). I analysen indgik 65 studier fra 29 forskellige lande med i alt 128.172 iskæmiske apopleksier.<sup>68</sup>

Atrieflimren kan i nogle tilfælde detekteres på et almindeligt EKG (elektrokardiogram), men sensitiviteten er lav, idet undersøgelsen repræsenterer et øjebliksbillede og paroxystisk atrieflimren (PAF) vil ofte ikke kunne detekteres. Monitorering af hjerterytmen kan således være indiceret, og det anbefales derfor i den neurologiske nationale behandlingsvejledning, at hjerterytmen monitoreres i minimum 72 timer.<sup>69</sup> Dette er i fuld overensstemmelse med guidelines fra European Society of Cardiology, hvor monitorering af hjerterytmen anbefales i mindst 24 timer i det akutte forløb blandt patienter med iskæmisk apopleksi eller TIA. Det anbefales endvidere, at patienterne følges op med langtidsmonitorering af en varighed på mindst 72 timer, samt at overveje yderligere monitorering med invasive eller non-invasive devices til udvalgte patienter (herunder patienter med kryptogen apopleksi eller formodet kardiell embolikilde) (evidensstyrke D (IV)).<sup>70</sup>



Flere studier har undersøgt gevinsten af lang vs. kort monitorering af hjerterytmen:

Et tysk studie af Rizos et al. fra 2012 inkluderede 496 patienter prospektivt med iskæmisk stroke eller TIA. Patienter med kendt atrieflimren eller atrieflimren detekteret på EKG ved indlæggelse blev ekskluderede. Holter monitorering i 24 timer blev sammenlignet med langtidsmonitorering med kontinuert EKG (median monitorering i 64 timer, IQR 43,0-89,8). I alt 41 af 496 patienter (8,3%) endte med PAF diagnosen, og af disse var kun 34% detekteret ved 24-timers Holter monitorering (evidensstyrke B (IIa)).<sup>71</sup>

Lignende resultater er fundet i et amerikansk studie af Flint et al. fra samme år, her fik 239 patienter med ukendt årsag til iskæmisk apopleksi (kryptogen apopleksi) foretaget monitorering af hjerterytmen i 30 dage, og der kunne findes nye tilfælde af PAF blandt 26 af patienterne (11%, 95% CI 7,6%-15,7%), hvoraf hele 24% blev detekteret de sidste 10 dage af monitoreringsperioden.<sup>72</sup>

I et fransk studie af Gaillard et al. fra 2010 blev effekten af monitorering i op til 4 måneder med daglige 32 sekunders EKG optagelser undersøgt. Lignende detektionsrater af PAF blev fundet: I alt 9 af 98 patienter (9,2%) endte med en ny PAF diagnose, og dette medførte i alle tilfælde opstart af behandling med antikoagulantia. I studiet indgik patienter med nyt iskæmisk apopleksi eller TIA og negativ 24 timers Holter monitorering. Størstedelen havde kryptogene apopleksier (82%). Median tid fra apopleksi til PAF diagnosen var 27 dage.<sup>73</sup>

Både studierne af Rizos og Flint indgik i en metaanalyse fra 2015 med i alt 50 studier og 11.658 patienter med iskæmisk apopleksi eller TIA. I metaanalysen blev detektionsraten af atrieflimren opgjort på forskellige faser i forløbet. I alt blev 23,7% (95% CI 17,2-31,0) diagnosticeret med atrieflimren, hvoraf 7,7% blev diagnosticeret ved EKG i skadestuen, 4,2% under indlæggelsen og henholdsvis 7,5% og 4,3% i 1. og 2. ambulante periode (karakteriseret ved holtermonitorering i 1. periode og mere sofistikerede metoder til langtidsmonitorering af hjerterytmen i 2. periode) (evidensstyrke B (Ib)).<sup>74</sup>

Der er således solid evidens for høje detektionsrater ved screening for atrieflimren, hvoraf en vis andel kun detekteres ved langtidsmonitorering. Langtidsmonitorering er dog også forbundet med en vis risiko for overdiagnosticering, hvilket fremgår af resultaterne fra et nyere dansk studie. Her fandt man en høj andel falsk positive ved ekstern loop recording (ELR) i 48 timer, hvor diagnosen kun kunne bekræftes blandt 32 af 219 patienter med positiv ELR.<sup>75</sup>

Det er styregruppens vurdering, at screening for atrieflimren af patienter med iskæmisk stroke er yderst fornuftig på baggrund af både høj prævalens af sygdommen og gode behandlingsmuligheder til forebyggelse af ny apopleksi. Denne screening er således i tråd med Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger til screeningsprogrammer.<sup>76</sup>

**Patienter med iskæmisk apopleksi eller TIA bør få foretaget kontinuerlig monitorering af hjerterytmen i mindst 72 timer senest 4 uger efter indlæggelsen (evidensstyrke B (Ia)).**

**Indikatoren indgår som en pilot, og andelen er derfor endnu ikke fastsat.**

**8e: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren, med indikation for antikoagulationsbehandling, der modtager behandling (ud af den population hvor det er indiceret) efter 1 år.**

**8f: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren, med indikation for antikoagulationsbehandling, der modtager behandling (ud af den population hvor det er indiceret) efter 2 år.**

Afbrydelse af antikoagulationsbehandling efter akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren efterlader patienterne ubeskyttede mod en ny kardioembolisk apopleksi. Evidensgrundlaget for disse indikatorer er principielt identisk med indikator 8a, hvor resultaterne fra en metaanalyse af to studier (EAFT<sup>51</sup> og VA-SPINAF<sup>52</sup>) er beskrevet i detaljer. Kort fortalt havde studierne en gennemsnitlig follow up tid på hhv. 2,3 og 1,7 år, og der blev fundet en imponerende 2/3 reduktion i nye apopleksitilfælde ved AK-behandling vs. placebo, OR 0,35 (95% CI 0,22-0,58) (evidensstyrke A (Ia)).<sup>50</sup>

Risikoen for ophør af antikoagulationsbehandling blandt patienter med atrieflimren har desværre vist sig at være betydelig. Et observationelt dansk registerstudie af patienter med atrieflimren opstartet i NOAK behandling i perioden 2011-2016 (50,632 patienter) fandt en frekvens af behandlingsophør på 14,4% efter 1 år, 21,3% efter 2 år og 25,7% efter 3 år. Dog var risikoen for behandlingsophør lavere blandt de 15,6% af patienterne, der havde tidligere iskæmisk apopleksi eller TIA, justeret OR 0,68 (95% CI 0,62-0,74).<sup>77</sup>

Et andet observationelt dansk studie fra 2011-2015 inkluderede ligeledes patienter med atrieflimren i antikoagulationsbehandling, men foruden NOAK var også VKA behandlede patienter inkluderet. Der fandtes en kumulativ risiko for non-persistens på 27,2% (14,800 af 54,321 patienter). Non-persistens var defineret som fravær af behandling i minimum 30 dage igennem follow up perioden. Risikoen for non-persistens var generelt højest for VKA (60% efter 3 års follow up), og lavest for NOAK (dabigatran 30%, apixaban og rivaroxaban 15% efter 3 års follow up).<sup>78</sup>

Den høje frekvens af behandlingsophør er vigtig at adressere, da dette kan forårsage mange nye iskæmiske apopleksier, som kunne være undgået. Det er styregruppens vurdering, at der er brug for særlig opmærksomhed på dette punkt, således at antikoagulationsbehandlingen fastholdes også på lang sigt, og det vurderes både realistisk og nødvendigt at sigte efter behandlingspersistens for minimum 95% af patienterne efter både 1 og 2 år.

**Patienter med iskæmisk apopleksi og atrieflimren bør modtage antikoagulationsbehandling så længe denne er indiceret. Behandlingspersistensen efter hhv. 1 og 2 år bør være mindst 95% (evidensstyrke A (Ia)).**

**Standarden sættes til mindst 95% for begge indikatorer.**

## Medicinsk behandling forud for operation

### 9a: Andel af patienter med SAH, der startes i behandling med Tranexamsyre senest 2 timer efter diagnosen er verificeret med skanning (CT eller MR).

Efter SAH er der stor risiko for reblødning (estimeret til 7-22%<sup>79-82</sup>). Reblødning er associeret med særdeles høj mortalitet og morbiditet. I et amerikansk studie med 574 SAH patienter oplevede 40 af disse reblødning, hvoraf 59% døde og 35% var afhængige af hjælp til dagligdags aktiviteter efter 3 måneder (mRS 3-5).<sup>80</sup>

Størstedelen af reblødninger opstår tidligt i forløbet efter SAH. I et kinesisk studie af 326 SAH patienter oplevede 70 patienter reblødninger, 63% af disse opstod inden for 6 timer efter SAH, og 83% inden for det første døgn,<sup>81</sup> hvilket er i tråd med resultaterne fra andet studie, hvor 26 af 27 (96%) reblødninger fandt sted inden for de første 24 timer efter SAH.<sup>83</sup>

Reblødning formodes at være forårsaget af fibrinolytisk aktivitet omkring koaglet ved aneurismet. Behandling med antifibrinolytika (såsom tranexamsyre) kan formentlig modvirke dette, og effekten af denne behandling er undersøgt i adskillige studier, som er sammenfattet i et Cochrane review fra 2013. I reviewet indgik 10 randomiserede studier med i alt 1.904 patienter. Tranexamsyre blev brugt som antifibrinolytikum i alle studier fraset ét, der brugte aminokaprønsyre, som har samme virkemåde (hæmning af plasmin dannelsen). Antifibrinolytika reducerede risikoen for reblødning væsentligt, RR 0,65 (95% CI 0,44-0,97), men på trods af dette var der ingen gevinst på hverken mortaliteten, RR 1,00 (95% CI 0,85-1,18) eller funktionsniveau, RR for dårligt funktionsniveau: 1,02 (95% CI 0,91-1,15). Dårligt funktionsniveau var defineret som død, vegetativ tilstand eller svært handicap efter endt follow-up og mindst 3 måneder efter SAH. Der fandtes en øget forekomst af cerebral iskæmi blandt de behandlede patienter, RR 1,41 (95% CI 1,04-1,91), og dette formodes at være årsagen til den manglende effekt på endepunkterne død og funktionsniveau på trods af en væsentlig reduktion i risikoen for reblødning.<sup>84</sup>

Blandt 9 af de studier, der indgik i reviewet, blev den antifibrinolytiske behandling administreret gennem en længere periode på op til 1-6 uger. I et enkelt studie af Hillman et al. fra 2002 med 505 patienter blev et kortere behandlingsregime gennemført på maksimalt 72 timer efter SAH (eller indtil operation). I dette studie fandtes en betragtelig reduktion i risikoen for reblødning fra 10,8% til 2,4%, og selvhjulpenhed blev opnået blandt flere patienter i interventionsgruppen (Glasgow outcome scale 4 eller 5): 74,8% vs. 70,5%, RR for dårligt outcome: 0,85 (95% CI 0,64-1,14)).<sup>83,84</sup> Dette har medført, at man i de amerikanske guidelines anbefaler tranexamsyre til patienter med SAH i ventetiden til operation (<72 timer), såfremt der er stor risiko for reblødning og ingen medicinske kontraindikationer.<sup>85</sup>

Resultaterne fra et helt nyt randomiseret studie (ULTRA) med 955 patienter er netop blevet publiceret. Interventionen omfattede behandling med tranexamsyre straks efter diagnosticering og maksimalt i 24 timer eller indtil aneurismebehandling med henblik på at

reducere risikoen for cerebral iskæmi. Godt outcome (mRS 0-3) blev opnået for 60% i interventionsgruppen og 64% i kontrolgruppen, sv.t. OR 0,86 (95% CI 0,66-1,12). Antallet af reblødninger var forholdsvis højt i begge grupper, men dog lavest i interventionsgruppen: 10% vs. 14%, sv.t. OR 0,71 (95% CI 0,48-1,04), dette på trods af kun 3 timers median forsinkelse fra symptomdebut til opstart af behandling med tranexamsyre. Aneurismebehandling blev i øvrigt udført særdeles hurtigt med en median forsinkelse fra diagnose til behandling på 14 timer. Det konkluderes at den tidlige aneurismebehandling formentligt har opvejet de potentielt gavnlige effekter af tranexamsyrebehandlingen.<sup>86</sup>

Sammenfattende kan det siges, at selvom der er evidens for reduceret risiko for reblødning ved behandling med tranexamsyre, er der kun ingen eller svag evidens for, at dette har en positiv effekt på det samlede opnåede funktionsniveau og mortaliteten, formentlig på baggrund af en øget risiko for cerebral iskæmi. Et enkelt studie antyder, at tidlig behandling i en kort periode (<72 timer) kan have en beskyttende effekt mod reblødning samtidigt med en positiv effekt på funktionsniveauet, som dog ikke var statistisk signifikant.<sup>83</sup> Evidensgrundlaget er således sparsomt, og måske fraværende i de tilfælde, hvor tidlig endovaskulær eller kirurgisk aneurismebehandling er en mulighed.

**Patienter med SAH bør modtage behandling med tranexamsyre senest 2 timer efter diagnosen er verificeret med CT eller MR scanning for at reducere risikoen for reblødning. Kortvarig og hurtig behandling er formentlig afgørende med henblik på at forhindre de tidligste reblødninger samt at reducere risikoen for cerebral iskæmi (evidensstyrke D (IV)).**

**Standarden sættes til mindst 95%.**

### **9b: Andel af patienter med SAH, der opstarter i Nimotop behandling indenfor 24 timer efter indlæggelse.**

Patienter, der initialt overlever en SAH, har efterfølgende høj risiko for en række komplikationer. Disse omfatter bl.a. reblødning (beskrevet under indikator 9a), sekundær iskæmi og en række andre tilstande. Sekundær iskæmi opstår hos næsten en tredjedel af patienterne, og resulterer i dårligt funktionsniveau hos knapt halvdelen af disse.<sup>79,82</sup> Forekomsten af sekundær iskæmi ser ud til at toppe efter 4 dage, og aftage igen ca. 10 dage efter SAH.<sup>82</sup> Patogenesen er endnu ikke fuldt afklaret, men formentlig er en øget koncentration af frit calcium i de glatte muskelceller skyld i karspasmer, som forårsager forsnævring af de intrakranielle arterier med cerebral iskæmi til følge.<sup>87</sup> Nimodipin er en calcium antagonist, som hæmmer influks af calcium i det glatte muskelceller, og som derved tænkes at modvirke karspasmen.

Effekten af calciumantagonister er undersøgt i adskillige randomiserede studier, som er sammenfattet i et Cochrane review af 16 randomiserede studier med i alt 3.361 SAH patienter.<sup>88</sup>

Effekten af calciumantagonist vs. placebo blev undersøgt i 13 af studierne, heraf blev nimodipin anvendt som calciumantagonist i de fleste (9 af 13 studier). RR for dårligt outcome (død eller afhængighed) var 0,81 (95% CI 0,72-0,92). I absolutte tal svarer dette til en risiko reduktion på 5,3%, og et NNT på 19 (95% CI 1-51) for at undgå dårligt outcome for én patient. Risiko ratio for død efter endt follow up var 0,87 (95% CI 0,73-1,02) (evidensstyrke A (Ia)). Længden af follow up varierede markant mellem studierne, og lå således mellem 3 uger<sup>89</sup> i det korteste studie og op til 3 år<sup>90</sup> i det længste.

I de 3 nyeste studier i reviewet blev effekten af magnesiumsulfat som tillæg til nimodipin behandlingen undersøgt.<sup>88</sup> Magnesiumsulfat har ligesom nimodipin en calciumantagonistisk effekt. Siden sidste opdatering af reviewet i 2007 er der publiceret flere nye randomiserede studier, herunder to store studier, som ikke har kunnet påvise en effekt af magnesiumsulfat som tillægsbehandling.<sup>91,92</sup> I en metaanalyse fra 2012 af i alt 7 randomiserede studier (2.047 patienter) fandtes ligeledes ingen effekt: Samlet RR for dårligt outcome på 0,96 (95% CI 0,84-1,10) for nimodipin med vs. uden magnesiumsulfat.<sup>91</sup>

**Patienter med SAH bør modtage behandling med nimodipin inden for det første døgn efter indlæggelse med henblik på at undgå sekundær cerebral iskæmi (evidensstyrke A (Ia)).**

**Standarden sættes til mindst 90%.**

## **Diagnosticering ved CT/MR scanning**

**10a: Andelen af patienter med akut apopleksi, der får udført CT/MR scanning senest 6 timer efter indlæggelsestidspunkt.**

**10a: Andelen af patienter med TIA, der får udført CT/MR scanning senest 6 timer efter første kontakt til sekundær sektor.**

Udredningen af patienter med formodet apopleksi bør foregå hurtigt, og anvendelse af billeddiagnostik, herunder CT eller MR scanning, er central i den akutte situation, primært med henblik på at skelne mellem hæmorrhagisk og iskæmisk apopleksi, men også i forhold til diagnostisk afklaring ved fravær af apopleksi. En række nationale og internationale arbejdsgrupper anbefaler derfor, at patienter med mistanke om apopleksi rutinemæssigt tilbydes undersøgelse med CT og/eller MR scanning straks efter ankomst til sygehus.<sup>12,93-95</sup>

Det har ikke været muligt at identificere randomiserede studier, som kan påvise en klinisk effekt af tidlig billeddiagnostisk undersøgelse versus sen eller ingen. Der findes to observationelle danske studier med umiddelbart indbyrdes modsatrettede fund. I det første studie var dødeligheden højere blandt patienter, der blev scannet senest på indlæggelsesdagen: 14,6% vs. 7,5% efter 1 måned, justeret mortalitetsrate ratio (MRR): 1,52

(95% CI 1,37-1,67).<sup>96</sup> I det andet studie var tidlig scanning (senest på 2. indlæggelsesdag) associeret med kortere indlæggelsestid, justeret ratio mellem indlæggelsestid for tidligt scannede vs. ikke tidligt scannede: 0,82 (95% CI 0,74-0,91).<sup>97</sup> Begge studier baserer sig på patienter fra 2003-2005, og i begge studier blev de fleste patienter (>95%) scannet inden udskrivelse, så resultaterne afspejler således tidlig vs. sen scanning. Årsagen til den højere dødelighed blandt tidligt scannede patienter i det første studie skyldes formentlig residual confounding på baggrund af tidligere scanning af de klinisk dårligste patienter, en confounding, der ikke kunne udlignes ved justering for bl.a. køn, alder, apopleksiens sværhedsgrad og en række kardiovaskulære risikofaktorer.<sup>96</sup>

De eksisterende anbefalinger vedrørende brug af billeddiagnostiske metoder tidligt i sygdomsforløbet er således baseret på indirekte evidens med baggrund i de tidskritiske behandlingsmuligheder, der eksisterer, for de tilstande, som hyppigst diagnosticeres ved scanningen.

Hos en betydelig del af de patienter, som indlægges under diagnosen apopleksi, afkræftes diagnosen siden hen. I en amerikansk population af 411 patienter med indlæggelsesdiagnosen akut apopleksi havde 78 (19 %) således en anden tilstand.<sup>98</sup> Differentialdiagnoserne er f.eks. strukturelle intrakranielle læsioner (subduralt hæmatom, tumor eller arteriovenøs malformation), metaboliske forstyrrelser (hyponatriæmi, hypokalkæmi, hepatisk encephalopati, Wernicke-Korsakoff syndrom, hypoglykæmi, non-ketotisk hyperglykæmi eller alkohol- og medicinforgiftning) og hovedtraumer. Der er således tale om tilstande, som kan have alvorlige konsekvenser, medmindre de diagnosticeres rettidigt.

Blandt de patienter, som vitterligt har en apopleksi, vil der typisk være ca. 10 % med ICH og ca. 5 % med SAH. Det er velkendt, at det ikke er muligt at skelne disse tilstande fra iskæmisk apopleksi med tilstrækkelig akkuratess alene ud fra kliniske symptomer og anamnese.<sup>99-102</sup> Da behandlingen og prognosen er forskellig for henholdsvis ICH, SAH og iskæmisk apopleksi, er tidlig diagnosticering vigtig. Både CT og MR scanning kan med høj sikkerhed udelukke intrakranielle blødninger.<sup>103-106</sup>

De tidskritiske behandlingsmuligheder for iskæmisk apopleksi er beskrevet i indikator 1-5, men også hæmorrhagisk apopleksi afkræver hurtigt respons, bl.a. med henblik på sænkning af blodtryk og reversering af eventuel antikoagulerende behandling. De differentialdiagnostiske tilstande kan ligeledes have et mere eller mindre akut behandlingsbehov.

Det kan konkluderes, at der foreligger samstemmende international konsensus om at anbefale hurtig billeddiagnostisk udredning med CT eller MR scanning til patienter med formodet apopleksi (herunder TIA).

**Patienter med symptomer på apopleksi bør hurtigst muligt (og senest indenfor 6 timer efter indlæggelsestidspunktet eller første kontakt til sekundærsektor) udredes med CT eller MR-scanning (Evidensstyrke D (IV)).**

**Standarden sættes til mindst 90% for begge indikatorer.**

## **Vurdering ved fysioterapeut**

**11a: Andel af patienter med akut apopleksi, der vurderes af fysioterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering samt tidspunkt for opstart af fysioterapi senest 48 timer efter indlæggelse.**

**11b: Andel af patienter med SAH, der vurderes af fysioterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering inden udskrivelse.**

Den veldokumenterede effekt ved behandling af apopleksipatienter på specialiserede apopleksiafsnit omfatter, som omtalt under indikator 6, et koordineret tværfagligt samarbejde med team-dannelse omkring hver patient, særlig interesse hos personalet for apopleksi og rehabilitering samt undervisning af personalet vedrørende apopleksi. Som vigtige deltagere i dette arbejde indgår fysioterapeuter og ergoterapeuter. I studier vedrørende effekten af specialiserede apopleksiafsnit er indsatsen på sådanne afsnit endvidere karakteriseret ved en tidlig terapeutisk vurdering og start på målrettet træning sammenlignet med konventionelle afdelinger.<sup>107-109</sup>

Evidensen bag denne indikator baserer sig på litteratur med forskellige fokuspunkter; først gennemgås evidensgrundlaget bag effekten af den tidlige fysioterapeutiske behandling, dernæst gennemgås det direkte evidensgrundlag bag indikatoren – altså effekten af den tidlige fysioterapeutiske vurdering i sig selv.

Den fysioterapeutiske behandling er undersøgt i flere randomiserede studier gennem de seneste årtier. Disse studier er sammenfattet i et omfattende Cochrane review omhandlende fysisk rehabilitering af apopleksipatienter. I alt 96 studier og 10.401 patienter med både hæmorrhagisk og iskæmisk apopleksi indgik i analyserne. Det skal nævnes at over halvdelen af studierne blev udført i Kina.<sup>110</sup> I 27 af studierne blev effekten af fysisk rehabilitering på ADL funktioner (almindelig daglig livsførelse) undersøgt, og der fandtes en positiv effekt på ADL-scoren, SMD (standardized mean difference): 0,78 (95% CI 0,58-0,97) i interventionens favør efter første follow-up besøg (immediate outcome). Effekten var mindre ved sidste follow up besøg (persistent outcome), men dog fortsat statistisk signifikant, SMD 0,58 (95% CI 0,11-1,04) (9 studier). Det skal nævnes at der var en høj grad af heterogeneitet ( $I^2$ = hhv. 85% og 83%) mellem studierne, og at disse generelt var af lav eller uklar kvalitet.<sup>110</sup> I en

subgruppeanalyse blev effekten af tidspunktet for påbegyndelse af rehabilitering evalueret. En samlet SMD for studierne stratificeret på hvornår rehabiliteringen påbegyndes er som følger:

- Rehabilitering <30 dage efter stroke (n=13 studier), SMD 0,86 (95% CI 0,61;1,11)
- Rehabilitering mellem 1-3 mdr (n=1 studie), SMD 0,27 (95% CI -0,2;0,74)
- Rehabilitering påbegyndt >1 år efter stroke (n=3 studier), SMD 0,12 (95% CI -0,29;0,53)

Det konkluderes, at rehabilitering påbegyndt tidligt efter symptomdebut (her defineret som <30 dage) medfører et højere funktionsniveau for patienterne sammenlignet med sent indsættende rehabilitering, samt at effekten af rehabilitering ikke er statistisk signifikant ved påbegyndelse efter 30 dage (evidensstyrke A (Ia)). Samme forbehold som ovenfor skitseret gør sig gældende for denne subgruppeanalyse.

Meget tidlig rehabilitering (<24 timer efter symptomdebut) vs. standard behandling er ligeledes undersøgt. Først skal resultaterne fra 4 mindre randomiserede studier nævnes, som udgår fra europæiske og australske forskningsgrupper og omfatter i alt 201 patienter.<sup>111</sup> To af disse er samlet i en metaanalyse (103 patienter),<sup>112</sup> hvor der findes en højere grad af uafhængighed efter 3 mdr (mRS 0-2) blandt de tidligt mobiliserede patienter, justeret OR 3,11 (95% CI 1,03-9,33) (justeret for alder, køn, funktionsniveau før apopleksi og apopleksiens sværhedsgrad (NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale) og funktionsniveau før apopleksi). Median tid fra symptomdebut til mobilisering var kort i begge grupper, interventionsgruppen: 21 timer (IQR 15,8-27,8 timer), kontrolgruppen: 31 timer (IQR 23,0-41,2 timer) (evidensstyrke A (Ia)).<sup>112</sup> Et nyere stort studie fra 2015 (AVERT studiet) har dog påvist, at højdosis meget tidlig mobilisering af alle patienter er kontraindiceret (omtales særskilt under indikator 15).

Det kan konkluderes ud fra ovennævnte litteratur, at der er solid evidens for, at apopleksipatienter bør påbegynde fysisk rehabilitering, herunder mobilisering, inden for de første dage efter symptomdebut (evidensstyrke A (Ia)), selvom en meget tidlig højdosis mobilisering (<24 timer efter apopleksi) ikke kan anbefales til alle patienter (evidensstyrke A (Ib)).

Tidlig fysioterapeutisk vurdering er naturligvis en forudsætning for hurtig påbegyndelse af den fysiske rehabilitering. Dette er undersøgt i et observationelt dansk studie på en national kohorte af 29,573 apopleksipatienter fra perioden 2003-2005. I dette studie fandtes lavere dødelighed blandt patienter, der modtog tidlig fysioterapeutisk vurdering: 6,4% vs. 8,5% efter 1 måned, justeret mortalitetsrate ratio (MRR): 0,87 (95% CI 0,77-0,97) (justeret for bl.a. køn, alder og apopleksiens sværhedsgrad). De fleste patienter i studiet (>95%) modtog faktisk fysioterapeutisk vurdering før udskrivelse, og resultaterne afspejler således tidlig vs. sen vurdering (evidensstyrke B (Ib)).<sup>96</sup> Tidlig fysioterapeutisk vurdering er i et andet studie også vist at være associeret med kortere indlæggelsestid, dette studie baserer sig ligeledes på en dansk kohorte fra samme periode, dog begrænset til Aarhus kommune (2,636 patienter) - her var den justerede ratio mellem indlæggelsestid blandt tidligt vurderede vs. ikke tidligt



vurderede patienter 0,87 (95% CI 0,81-0,93), justeret for bl.a. alder, køn, apopleksiens sværhedsgrad og funktionsniveau før apopleksien (evidensstyrke B (IIb)).<sup>97</sup>

Det er styregruppens vurdering, at fysioterapeutisk vurdering bør kunne udføres inden for tidsrammen for størstedelen af patienterne.

**Patienter med akut apopleksi og SAH bør vurderes af fysioterapeut hurtigst muligt med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering, idet dette er en forudsætning for tidlig påbegyndelse af rehabilitering (evidensstyrke B (IIb)).**

**Standarden sættes til mindst 90% for indikator 11a.**

**Standarden sættes til mindst 95% for indikator 11b.**

## Vurdering ved ergoterapeut

**12a: Andel af patienter med akut apopleksi, der vurderes af ergoterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering samt tidspunkt for opstart af ergoterapi senest 48 timer efter indlæggelse.**

**12b: Andel af patienter med SAH, der vurderes af ergoterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering inden udskrivelse.**

Fysisk rehabilitering kan både omfatte fysioterapi og ergoterapi, og indikator 12 er for så vidt identisk med indikator 11 fraset selve terapiformen. Forskellen mellem fysio- og ergoterapi kan groft sagt karakteriseres ved, at der i ergoterapien er fokus på forbedring af patientens ADL funktioner, hvorimod fokus i fysioterapien primært er rettet mod de fysiske bevægelser i sig selv.<sup>113,114</sup> I de randomiserede studier er der ikke en skarp skelnen mellem disse terapiformer, og oftest er interventionen beskrevet som en fysisk rehabilitering frem for en ergo- eller fysioterapeutisk rehabilitering. Behandlerens profession har varieret i studierne, men både fysioterapeuter og ergoterapeuter har været involveret.<sup>110</sup> Evidensgrundlaget for selve den ergoterapeutiske behandling er derfor behandlet under indikator 11, hvorfor der henvises hertil.

Dog skal det særskilt nævnes her, at der er publiceret et Cochrane review, som udelukkende omhandler den ergoterapeutiske intervention. Reviewet sammenfatter resultaterne fra 9 randomiserede studier (994 patienter), og det konkluderes, at ergoterapi forbedrede patienternes ADL-funktioner efter endt follow-up (1-12 måneder), SMD af performance scoren: 0,17 (95% CI 0,03-0,31). Ergoterapien var også associeret med reduceret risiko for dårligt outcome (død, forværring eller afhængighed af hjælp i hverdagen), OR 0,71 (95% CI 0,52-0,96). Der var ingen effekt på mortaliteten, OR 1,02 (95% CI 0,65-1,61). Generelt var

studierne af lav kvalitet, primært pga. utilstrækkelige informationer omkring randomiseringen (selektionsbias) samt naturligtvis problemer med blinding af patient og behandler grundet naturen af interventionen.<sup>115</sup>

Den direkte effekt af selve den tidlige ergoterapeutiske vurdering (senest inden for 48 timer) er undersøgt i to observationelle danske studier. I det første studie fandtes lavere dødelighed blandt patienter der modtog tidlig ergoterapeutisk vurdering: 6% vs. 8% efter 1 måned, justeret mortalitetsrate ratio (MRR): 0,84 (95% CI 0,74-0,94) (justeret for bl.a. køn, alder og apopleksiens sværhedsgrad). Mere end 95% af patienterne modtog ergoterapeutisk vurdering inden udskrivelse, og resultaterne afspejler således tidlig vs. sen vurdering (evidensstyrke B (IIb)).<sup>96</sup> Tidlig ergoterapeutisk vurdering er i et andet studie også vist at være associeret med kortere indlæggelsestid, dette studie baserer sig ligeledes på mindre dansk kohorte fra samme periode, justeret ratio mellem indlæggelsestid blandt tidligt vurderede vs. ikke tidligt vurderede patienter: 0,85 (95% CI 0,80-0,91), justeret for bl.a. alder, køn, apopleksiens sværhedsgrad og funktionsniveau før apopleksien (evidensstyrke B (IIb)).<sup>97</sup>

**Patienter med akut apopleksi og SAH bør vurderes af en ergoterapeut hurtigst muligt med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering, idet dette er en forudsætning for tidlig påbegyndelse af rehabilitering (evidensstyrke B (IIb)).**

**Standarden sættes til mindst 90% for indikator 12a.**

**Standarden sættes til mindst 95% for indikator 12b.**

## **Genoptræning**

**13: Andelen af patienter med akut apopleksi, der inden udskrivelsen får udarbejdet en genoptræningsplan**

**14a: Andelen af patienter med akut apopleksi, der er påbegyndt genoptræning inden for 3. dag efter første vurdering ved fysioterapeut.**

**14b: Andelen af patienter med akut apopleksi, der er påbegyndt genoptræning inden for 3. dag efter første vurdering ved ergoterapeut.**

Rehabilitering er af WHO defineret som metoder til at hjælpe individer, der har eller sandsynligvis vil få et handicap, til at opnå og vedligeholde et optimalt funktionsniveau i forhold til interaktionen med omverdenen.<sup>116</sup> Ifølge Sundhedsstyrelsen bør genoptræningsplanen omfatte blandt andet beskrivelse af behov, potentiale og mål for genoptræningen samt angivelse af tidsfrist for opstart.<sup>117</sup> Udarbejdning af en genoptræningsplan forud for udskrivelsen er således en forudsætning for tidlig opstart af

struktureret genoptræning, herunder både fysio- og ergoterapi. Evidensgrundlaget for indikator 13 og 14 er derfor stort set sammenfaldende, og vil blive gennemgået samlet.

Tidlig genoptræning af både fysio- og ergoterapeutisk karakter er associeret med et højere funktionsniveau efterfølgende. Dette er veldokumenteret i en række randomiserede studier som beskrevet under indikator 11 og 12, og evidensgrundlaget vil derfor ikke blive gentaget i sin helhed her. Endvidere vil evidensen bag tidlig mobilisering blive gennemgået under indikator 15.

Resultaterne fra det omfattende Cochrane review er dog værd at nævne igen. Effekten af fysisk rehabilitering på ADL funktioner var stærkt afhængig af tidspunktet for påbegyndelse af genoptræningen, SMD 0,86 (95% CI 0,61;1,11) ved tidlig påbegyndelse af rehabilitering (<30 dage efter apopleksi), SMD 0,27 (95% CI -0,2;0,74) ved opstart inden for 1-3 måneder og SMD 0,12 (95% CI -0,29;0,53) ved opstart >1 år efter apopleksi (evidensstyrke A (Ia)).<sup>110</sup> Flere studier har også undersøgt effekten af endnu tidligere opstart af rehabiliteringen, og det kan konkluderes, at der er solid evidens for, at apopleksipatienter bør påbegynde fysisk rehabilitering, herunder mobilisering, allerede inden for de første dage efter symptomdebut (evidensstyrke A (Ia))<sup>111,112</sup>, selvom en meget tidlig højdosis mobilisering, som benyttet i AVERT studiet, ikke kan anbefales (evidensstyrke A (Ib)) (se indikator 15).<sup>118</sup>

Det er således veldokumenteret, at tidlig påbegyndelse af rehabilitering har stor betydning for det opnåede funktionsniveau, og området har da også haft særlig politisk bevågenhed både nationalt og internationalt:

I den fælleseuropæiske handleplan fra 2018 indgår genoptræningen som et særligt fokuspunkt, og der er fastsat en række ambitiøse mål for rehabiliteringen af apopleksipatienter for 2030, herunder at mindst 90% af patienterne skal have adgang til tidlig rehabilitering på apopleksienheden inden udskrivelse, at der skal foreligge en dokumenteret genoptræningsplan til alle patienter med handicap ved udskrivelse, samt at alle patienter får evalueret genoptræningen 3 til 6 måneder efter apopleksi (evidensstyrke D (IV)).<sup>119</sup> Endvidere har FN's deltagerlande i FN's Konvention om rettigheder for personer med handicap forpligtet sig på at "*arrangere, styrke og udbygge omfattende habiliterings- og rehabiliteringstilbud og -ordninger, i særdeleshed inden for sundhed, beskæftigelse uddannelse og det sociale område.*" (evidensstyrke D (IV)).<sup>120</sup> I Danmark er det tilmed lovbestemt, at patienter med lægefagligt begrundet behov efter udskrivelse fra sygehus skal tilbydes en individuel genoptræning, og at en genoptræningsplan med bl.a. beskrivelse af mål og tidsfrist for opstart skal udleveres til patienten senest på udskrivningstidspunktet.<sup>121</sup>

Tidlig udarbejdning af genoptræningsplaner og tidlig opstart af genoptræning er altså essentiel ikke blot af åbenlyse etiske årsager, men det står også højt på den politiske dagsorden nationalt og internationalt. Tidlig udarbejdning af en genoptræningsplan er tilmed et lovkrav i Danmark, og kvalitetssikring på dette område er således særdeles vigtigt.

Patienter med et lægefagligt begrundet behov for genoptræning, bør få udarbejdet en genoptræningsplan inden udskrivelse, og det bør sikres at den fysio- og ergoterapeutiske genoptræning er opstartet inden 3. dag efter første vurdering for størstedelen af patienterne.

Der er endnu ikke fastsat standarder for indikatorerne.

## Tidlig mobilisering

### 15: Andel af patienter med akut apopleksi, der mobiliseres inden for 24 timer efter indlæggelse.

Evidensgrundlaget for denne indikator skal ses i forlængelse af indikator 11: Der foreligger god evidens for, at tidlig kontra sen fysisk rehabilitering er favorabel (evidensstyrke A (Ia)), men meget tidlig højdosis mobilisering må dog betragtes som kontraindiceret efter publikation af resultaterne fra AVERT studiet.<sup>110,112,118</sup> I dette studie blev i alt 2,104 patienter randomiseret til enten tidlig højdosis mobilisering eller standard behandling. Patienterne i interventionsgruppen havde lavere sandsynlighed for godt outcome efter 3 mdr (mRS 0-2): 46% i interventionsgruppen vs. 50% i kontrolgruppen. Justeret OR 0,73 (95% CI 0,59-0,90) (evidensstyrke A (Ib)).<sup>118</sup> Det skal bemærkes, at de fleste patienter faktisk påbegyndte træningen inden for 24 timer i begge grupper, men andelen var langt højere i interventionsgruppen: 92% mod 59%. Mobiliseringerne ude af sengen var i øvrigt markant hyppigere (6,5 vs. 3,0 pr. dag) og mere intensive (median 31 vs. 10 minutter pr. dag) i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen.<sup>118</sup> En efterfølgende dosis-respons analyse af data fra AVERT studiet fandt en beskyttende effekt af den høje frekvens, men modsat en skadelig effekt af den høje intensitet: OR for godt outcome 1.13 (95% CI 1.09-1.18) pr. ekstra daglig mobilisering ude af sengen (justeret for alder, stroke sværhedsgrad, intensitet og tidspunkt for mobilisering), og OR for godt outcome 0.94 (95% CI 0.91-0.97) pr. 5 min ekstra mobiliseringstid (justeret for alder, stroke sværhedsgrad, frekvens og tidspunkt for mobilisering). Det kan således konkluderes, at tidlig mobilisering med hyppige og kortvarige sessioner bør tilstræbes.<sup>122</sup>

I Dansk Apopleksiregister (DAP) defineres tidlig mobilisering som selvstændig eller assisteret mobilisering af patienten ude af sengen til siddende stilling (stol), stående stilling eller gang afhængigt af patientens almene tilstand, og det kan derfor ikke sammenlignes med den intense træning, der blev benyttet i AVERT studiet.<sup>123</sup>

Et observationelt dansk studie på 2.636 patienter fra Aarhus kommune har vist, at tidlig mobilisering (senest 2. indlæggelsesdag) er associeret med kortere indlæggelsestid, ratio mellem indlæggelsestid blandt tidligt vs. sent mobiliserede patienter: 0,42 (95% CI 0,38-0,47),

og denne forskel var fortsat både klinisk og statistisk signifikant efter justering for bl.a. alder, køn, mRS før apopleksi og apopleksiens sværhedsgrad, ratio: 0,67 (95% CI 0,61-0,73) (evidensstyrke B (Iib)).<sup>97</sup>

Et større dansk studie med 11.757 patienter fra både Aarhus og Københavns kommune påviste, at tidlig mobilisering (inden for 24 timer) samlet set var associeret med en markant reduceret risiko for medicinske komplikationer, justeret OR 0,43 (95% CI 0,35-0,53). Den beskyttende effekt var mest udtalt for pneumoni, urinvejsinfektion, tryksår og forstoppelse. En række variabler indgik i justeringen herunder alder, køn, komorbiditet og stroke sværhedsgrad mm. Sammenlignet med en række andre interventioner (bl.a. indlæggelse på apopleksienhed, AK behandling og CT/MR scanning), var tidlig mobilisering dén enkeltstående parameter, der var associeret med lavest risiko for medicinske komplikationer.<sup>124</sup>

På baggrund af den ovennævnte litteratur er det styregruppens vurdering, at de fleste patienter vil have gavn af mobilisering allerede på indlæggelsesdagen, dog kan det for en mindre andel af patienterne være kontraindiceret under hensyntagen til de vitale parametre.

**Størstedelen af patienter med akut apopleksi (min 85%) bør mobiliseres tidligt i forløbet, idet tidlig rehabilitering er associeret med kortere indlæggelsestid, forbedring af ADL funktioner og højere grad af selvhjulpethed efter 3 måneder (evidensstyrke A (Ia)).**

**Standarden sættes til mindst 85%.**

## Vurdering af ernæringsrisiko

### **16: Andel af patienter med akut apopleksi, der får vurderet ernæringsrisiko senest 48 timer efter indlæggelse.**

Underernæring er et hyppigt forekommende fænomen blandt patienter, som indlægges med apopleksi. Prævalensen er mellem 8-34%, afhængig af målemetode og patientkarakteristika.<sup>125-128</sup> Under indlæggelse ses endvidere ofte en yderligere forværring i ernæringstilstanden<sup>126-129</sup>, hvilket er u hensigtsmæssigt, idet underernæring er associeret med øget dødelighed. Et studie har således konstateret en øget risiko for pneumoni, andre infektioner og gastrointestinal blødning under indlæggelsen, samt en øget dødelighed efter 6 måneder, justeret OR: 1,82 (95% CI 1,34-2,47).<sup>128</sup>

Som anden akut sygdom er apopleksi ledsaget af en negativ energibalance og et højere energibehov. Imidlertid medfører en række særlige forhold hos apopleksipatienter en ekstra risiko for underernæring hos denne patientgruppe, herunder nedsat eller ophævet synkefunktion, lammelse af ansigts- eller øvre ekstremitetsmuskulatur og depression. Det er

dokumenteret, at over halvdelen af de apopleksipatienter, som indlægges til rehabilitering har behov for hjælp i spisesituationen.<sup>130</sup>

Værdien af en vurdering af ernæringsrisiko i sig selv er til styregruppens bekendtskab ikke undersøgt i international sammenhæng, men et stort observationelt dansk studie af behandlingskvaliteten blandt apopleksi patienter fra 2003 til 2005 (29,573 patienter) har adresseret dette spørgsmål. Vurdering af ernæringstilstanden senest på 2. indlæggelsesdag var associeret med reduceret 30-dages mortalitet (5,2% vs. 9,4%), ujusteret mortalitetsrate ratio (MRR): 0,54 (95% CI 0,48-0,60). Efter justering for en række variabler, herunder alder, køn og sværhedsgraden af apopleksi var forskellen reduceret, omend fortsat betydelig: MRR 0,70 (95% CI 0,61-0,80) (evidensstyrke B (IIb)).<sup>96</sup>

Et andet studie fra samme periode kunne påvise, at vurdering af ernæringsrisiko endvidere var associeret med kortere indlæggelsestid. Studiet omfattede ligeledes en dansk kohorte, men var begrænset til Aarhus kommune (n=2,636). Screening for ernæringstilstand senest på 2. indlæggelsesdag var associeret med 27% kortere indlæggelsestid, ratio mellem indlæggelsestid blandt screenede vs. ikke screenede: 0,73 (95% CI 0,66-0,81), efter justering for bl.a. køn, alder, sværhedsgrad af apopleksi og komorbiditet var forskellen reduceret, men fortsat klinisk og statistisk signifikant: 0,83 (95% CI 0,77-0,90) (evidensstyrke B (IIb)).<sup>97</sup>

Det kan konkluderes, at der foreligger omfattende evidens fra observationelle studier for en hyppig forekomst af underernæring blandt patienter med apopleksi. Endvidere synes underernæring at være associeret med en dårligere prognose. Det anbefales, at patienter i risiko for underernæring identificeres ved vurdering af ernæringsrisiko, idet der foreligger evidens fra observationelle danske studier for, at dette forbedrer prognosen for patienter med apopleksi.

**Ernæringsrisikoen bør vurderes hurtigst muligt (senest 48 timer efter indlæggelse) (evidensstyrke B (IIb)).**

**Standarden sættes til mindst 90%.**

## Dysfagiscreening

**17a: Andel af patienter med akut apopleksi, der vurderes med indirekte synketest (vågenhed, evne til at hoste og synke) inden indtagelse af oral føde eller væske senest 4 timer efter indlæggelse.**

**17b: Andel af patienter med akut apopleksi, der vurderes med direkte synketest (vandtest med og uden fortykkelsesmiddel samt fast føde) senest 4 timer efter indlæggelse.**

Dysfagi er en hyppig komplikation til apopleksi og prævalensen er estimeret til 37-78% i den akutte fase afhængigt af målemetode.<sup>131</sup> Prognosen er oftest god, og synkefunktionen normaliseres således hos størstedelen af patienterne i løbet af de første uger.<sup>132</sup> Dysfagi er dog associeret med øget risiko for en række tilstødende komplikationer, herunder pneumoni og underernæring<sup>133</sup>, samt øget risiko for institutionsanbringelse og død. I en metaanalyse af 7 observationelle studier med i alt 891 apopleksipatienter var prævalensen af pneumoni hhv. 22% og 6% blandt patienter med og uden dysfagi, sv.t. RR 3,17 (95% CI 2,07-4,87). Risikoen for pneumoni var endnu højere blandt patienter med samtidig aspiration, RR 11,56 (95% CI 3,36-39,77).<sup>131</sup> Et efterfølgende større observationelt studie med 1.188 patienter påviste endvidere både øget dødelighed og institutionsanbringelse ved dysfagi efter 3 måneder, justeret RR hhv. 2,03 (95% CI 1,12-3,67) og 1,73 (95% CI 1,02-2,95).<sup>134</sup> Disse resultater er bekræftet i et nyere studie fra Canada med 7,171 patienter: Justeret OR for pneumoni: 4,71 (95% CI 3,43-6,47), justeret OR for udskrivelse til plejehjem: 2,79 (95% CI 2,11-3,79) og justeret HR for 1-års mortalitet: 2,42 (95% CI 2,09-2,80). Endvidere var der højere risiko for ikke at modtage dysfagi screening ved mild apopleksi (23% vs. 9%) på trods af, at ca. en tredjedel af de screenede patienter med mild apopleksi faktisk ikke bestod testen.<sup>135</sup>

Der er således ingen tvivl om, at dysfagi er en hyppig og alvorlig komplikation efter apopleksi, og hurtig diagnosticering er en forudsætning for, at der kan iværksættes særlige tiltag, som kan forhindre yderligere komplikationer. Effekten af screeningen i sig selv er belyst på forskellig vis i flere observationelle studier:

I et amerikansk studie med 2.532 patienter fandtes lavere risiko for pneumoni blandt patienter indlagt på hospitaler med formel vs. ingen formel dysfagiscreening: 2,4% vs. 5,4%, dette på trods af, at der ikke var forskel på median NIHSS blandt patienterne (5 vs. 4) (evidensstyrke B (IIb)).<sup>136</sup> I tråd med dette kunne et dansk studie af samme størrelse vise, at dysfagiscreening med vandtest senest 2. indlæggelsesdag var associeret med kortere indlæggelsestid, ratio mellem indlæggelsestid blandt screenede vs. ikke screenede: 0,65 (95% CI 0,56-0,76). Efter justering for bl.a. køn, alder, sværhedsgrad af apopleksi og komorbiditet var forskellen reduceret, men fortsat klinisk og statistisk signifikant: 0,78 (95% CI 0,69-0,87) (evidensstyrke B (IIb)).<sup>97</sup> Et større studie fra USA med 18,017 patienter påviste endvidere øget risiko for pneumoni blandt ikke-screenede patienter vs. screenede patienter: 4,2% vs. 3,9%

(ikke signifikant), dette på trods af, at de screenede patienter havde signifikant højere NIHSS score (evidensstyrke B (IIb)).<sup>137</sup>

Der er ikke international konsensus om den bedst egnede metode til dysfagi screening, men i Danmark betragtes the Gugging Swallowing Screen (GUSS) som den mest optimale metode, idet den inkorporerer en vurdering af både graden af dysfagi, risikoen for aspiration samt tager højde for sidstnævnte under screeningen. For yderligere uddybning af argumentationen bag denne anbefaling henvises til referenceprogrammet.<sup>93</sup>

Sammenfattende kan det siges, at der hersker international konsensus om, at dysfagi screening bør foretages på baggrund af samstemmende evidens fra flere observationelle studier, selvom der fortsat er manglende konsensus om den mest optimale metode.<sup>138,139</sup>

Principielt bør alle apopleksi patienter screenes med indirekte og direkte synketest hurtigst muligt, da det kan ses som et aspekt i patientsikkerheden. Dog vil en vis andel af patienterne initialt indlægges på anden afdeling, oftest pga. uerkendt apopleksi, og for denne patientgruppe kan det være vanskeligt at udføre screeningen inden for den fastsatte tidsramme.

**Dysfagiscreening bør foretages blandt alle patienter med apopleksi hurtigst muligt og senest 4 timer efter indlæggelse (evidensstyrke B (IIb)).**

**Standarden sættes til mindst 85% for begge indikatorer.**

## **Ultralyd/CT-/MR-angiografi af halskar**

**18a: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi, der får foretaget ultralyd/CT- /MR-angiografi af halskar senest 4. indlæggelsesdag**

**18b: Andel af patienter med TIA, der får foretaget ultralyd/CT-/MR-angiografi af halskar senest 4. dag efter første kontakt til sekundær sektor.**

Patienter med symptomgivende karotisstenose (stenose med ipsilateral TIA eller apopleksi) er i særlig høj risiko for at udvikle ny apopleksi. Den 5 års kumulerede risiko var således mellem 14% og 29% afhængigt af stenosegraden i kontrolgrupperne fra de randomiserede studier.<sup>140</sup> Mekanismen bag dette antages at være ruptur af det ustabile aterosklerotiske plaque med efterfølgende lokal trombosering eller embolisering til mere distale kargebeter.

Effekten af forebyggende operativ fjernelse af en karotisstenose (karotisendarterektomi) er undersøgt i 3 randomiserede studier fra 1990'erne (ESCT<sup>141</sup>, NASCET<sup>142</sup> og VACS<sup>143</sup>) med i alt 6.434 patienter, der er sammenfattet i et Cochrane review.<sup>140</sup> Den samlede analyse viste, at karotisendarterektomi vs. bedste medicinske behandling reducerede risikoen for ny apopleksi



og død inden for 30 dage efter operation: Ved stenoser mellem 50% og 69% var RR 0,77 (95% CI 0,63-0,94), og effekten var endnu mere udtalt ved stenoser mellem 70% og 99%, RR 0,53 (95% CI 0,42-0,67). I absolutte tal blev risikoen reduceret fra 30% til 15%, hvilket svarer til et NNT på 7 (evidensstyrke A (Ia)). Der var ingen gevinst ved operation af stenoser med nærokkusion, RR 0,95 (95% CI 0,59-1,53), og der var evidens for en skadelig effekt af operation på stenoser <30%, RR 1,25 (95% CI 0,99-1,56).<sup>140</sup> Generelt var studierne af høj kvalitet, og der var høj grad af konsensus omkring resultaterne.<sup>140</sup>

Ultralyd, CT- eller MR-angiografi af halskar har til formål at identificere patienter med relevante stenoser, som kunne have gavn af operativ behandling. Det har ikke været muligt at identificere studier, der direkte undersøger effekten af selve screeningen. Et dansk studie fra 2013 har dog undersøgt effekten af en række initiativer iværksat i 2007 med henblik på at reducere forsinkelsen fra apopleksi til karotisendarterektomi. Disse initiativer omfattede blandt andet fastsættelse af en tidsgrænse for ultralyd af halskar blandt relevante patienter, samt en tidsgrænse for forsinkelsen mellem henvisning til karkirurgisk afdeling og operationen. Andelen af relevante patienter, som modtog tidlig ultralyd af halskar steg markant gennem perioden fra 41% i 2008 til 72% i 2010. Ligeledes steg andelen af patienter, der fik foretaget karotisendarterektomi inden for tidsgrænsen på 14 dage betragteligt fra 13% i 2007 til 47% i 2010, sv.t. en justeret OR på 5,8 (95% CI 3,4-10,1) (evidensstyrke B (IIb)).<sup>144</sup>

Et nyere dansk deskriptivt studie fra 2018 har endvidere evalueret screeningsprogrammet med ultralyd af halskarrene i forhold til opfyldelse af tidskriterierne for hhv. screening og karotisoperation. I studiet indgik 1.390 patienter fra Rigshospitalet med isæmisk apopleksi eller TIA, som var henvist til ultralyd af halskar. Relevante stenoser (50-99%) blev fundet blandt 5,6% af de screenede patienter, hvoraf 21% endte med karotisoperation. I alt 93% af de inkluderede patienter blev scannet inden for 4 dage, og 71% allerede inden for 24 timer efter indlæggelse. Alle patienter, der endte med en karotisoperation, var opererede inden for de anbefalede 14 dage. (evidensstyrke C (III)).<sup>145</sup>

Baggrunden for, at screening for karotisstenose bør foretages hurtigt (og inden for 4 dage efter indlæggelse) er, at den gavnlige effekt af operationen er højst i det akutte forløb efter apopleksi, dette er nærmere uddybet nedenfor under indikator 19.

**Screening for karotisstenose bør foretages hurtigst muligt for patienter med iskæmisk apopleksi og TIA, og senest inden for 4 dage efter henholdsvis indlæggelse eller første kontakt til sekundær sektor. Dette er en forudsætning for at kunne minimere forsinkelse til karotisoperation blandt patienter med relevante stenoser (evidensstyrke B (IIb)).**

**Standarden sættes til mindst 90%.**

## Ventetid til operation af symptomgivende karotisstenose

**19a: Andel af patienter med akut iskæmisk apopleksi, som får gennemført karotisendarterektomi, hvor tiden fra indlæggelse til operation er højst 14 dage.**

**19b: Andel af patienter med TIA, som får gennemført karotisendarterektomi, hvor tiden fra første kontakt til sekundærsektor til operation er højst 14 dage.**

Evidensen bag effekten af karotisendarterektomi er gennemgået ovenfor under indikator 18. Her vil evidensen bag anbefalingen om behandling inden for 14 dage gennemgås.

Karotiskirurgi indebærer i sig selv en betydelig risiko for perioperativ apopleksi eller død, denne risiko er estimeret til 7,0% (95% CI 6,2-8,0), og det er derfor afgørende, at fordelene ved operationen opvejer denne risiko.<sup>140</sup> Anbefalingen om kort forsinkelse fra symptomdebut til karotiskirurgi er opstået på baggrund af resultaterne fra subgruppeanalyser af de store randomiserede studier (ESCT<sup>141</sup> og NASCET<sup>142</sup>), hvor det viser sig, at gevinsten ved karotisendarterektomi er markant højere, hvis denne udføres kort efter symptomdebut. Blandt patienter med relevante stenoser (>50%) var den absolutte risiko reduktion ved kirurgi vs. bedste medicinske behandling på de samlede endepunkter ny ipsilateral apopleksi inden for 5 år eller perioperativ apopleksi/død som følger; 17% point (95% CI 11-24% point) inden for 2 uger, 9% point (95% CI 2-15% point) mellem 2-4 uger, 5% point (95% CI 1-9% point) mellem 4 og 12 uger og 0% point (95% CI -6-6% point) mere end 12 uger efter sidste TIA/apopleksi (evidensstyrke A (Ia)).<sup>140</sup> Dette svarer til en markant forskel i antallet af patienter, der skal behandles for at redde én fra ipsilateral apopleksi eller perioperativ apopleksi/død: NNT=6 ved behandling inden for 2 uger mod NNT=20 ved behandling mellem 4 og 12 uger. Den tidsafhængige effekt af karotiskirurgi var ikke drevet af en højere risiko ved sen kirurgi, men derimod af en reduceret risiko i kontrolgruppen jo længere tid der var gået mellem det kvalificerende event og randomiseringen. Mekanismen bag denne tidsafhængige gevinst af operationen antages at være, at det ustabile aterosklerotiske plaque forårsager høj risiko for ny apopleksi i den første tid, hvilket reduceres når en vis heling af plaque'et efterhånden indtræder.<sup>146</sup>

Der er således solid evidens for, at karotiskirurgi bør gennemføres hurtigt for at opnå den største effekt. Studier viser at effekten af karotiskirurgi er størst ved operation inden for 2 uger efter det kvalificerende event, og helt fraværende ved operation efter 12 uger.

**Patienter med akut iskæmisk apopleksi eller TIA, der får gennemført karotisendarterektomi bør få foretaget dette hurtigt og senest 14 dage efter det kvalificerende event med henblik på at opnå størst mulig effekt af operationen (evidensstyrke A (Ia)).**

**Standarden sættes til mindst 90% for begge indikatorer.**

## Tid til aneurismet er forsørget

### **20. Andel af patienter med SAH, hvor der findes indikation for behandling, som får forsørget aneurismet med kirurgisk/endovaskulær behandling indenfor 48 timer efter ankomst til neurokirurgisk afd.**

Det primære mål med at forsørge et rumperet aneurisme er at forebygge reblødning. Som beskrevet under indikator 9a er risikoen for reblødning efter SAH høj (estimeret til 7-22%<sup>79-82</sup>), og risikoen er højst tidligt i forløbet. I et retrospektivt kinesisk studie opstod således 63% af reblødningerne inden for 6 timer efter SAH, og 83% inden for det første døgn,<sup>81</sup> hvilket er i tråd med resultaterne fra et randomiseret svensk studie, hvor 96% af reblødningerne i kontrolgruppen fandt sted inden for det første døgn.<sup>83</sup> Reblødning er associeret med særdeles høj mortalitet og morbiditet, hvilket er uddybet yderligere under indikator 9a.

Der foreligger kun ét randomiseret studie fra 1989, som har undersøgt effekten af operationstidspunkt på outcome 3 mdr. efter SAH. I studiet indgik 211 patienter mellem 16 og 65 år med milde symptomer (Hunt og Hess grad I-III) og aneurisme lokalisation anteriort i Circulus Willisii. Patienterne blev randomiseret til operation tidligt (0-3 dage efter SAH), intermediært (4-7 dage efter SAH) eller sent (>7 dage efter SAH). Der blev fundet klinisk og statistisk signifikant lavere risiko for afhængighed af hjælp efter 3 mdr. blandt tidligt vs. intermediært opererede patienter: 3% vs. 16% ( $p=0,01$ ). Forskellen var ikke signifikant for tidligt vs. sent opererede patienter, formentlig grundet overdødelighed blandt de sent opererede (>7 dage efter SAH): 13% vs. 6%. Sammenfattende opnåede 92% af de tidligt opererede selvhjulpethed efter 3 mdr. mod 79% og 80% blandt hhv. intermediært og sent opererede patienter (ikke statistisk signifikant). Årsagerne til forværring af den kliniske tilstand i ventetiden til operation var især reblødning (3%, 9% og 11%) og karspasm (1%, 6% og 21%) blandt henholdsvis tidligt, intermediært og sent opererede patienter (evidensstyrke A (Ib)).<sup>147</sup> Siden publicering af ovennævnte studie er mange nye kirurgiske teknikker udviklet til behandling af SAH, hvorfor overførbareheden på nutidens patienter kan betvivles.<sup>148</sup>

I en metaanalyse er resultaterne fra det ovennævnte randomiserede studie sammenfattet med resultaterne fra 10 observationelle studier. I alt 2.025 patienter indgik i analyserne. Tidlig operation af aneurismet var associeret med lavere risiko for dårligt outcome (død eller afhængighed af hjælp) blandt patienter i god klinisk tilstand ved indlæggelsen (World Federation of Neurosurgical Societies grad 1-3), tidligt vs. sent opererede, RR 0,41 (95% CI 0,34-0,51), intermediært vs. sent opererede, RR 0,47 (95% CI 0,32-0,69) (evidensstyrke A (Ia)). Blandt patienter med dårligere klinisk tilstand ved indlæggelsen (WFNS grad 4-5) var trenden den samme, men ikke statistisk signifikant: Tidligt vs. sent opererede, RR 0,84 (95% CI 0,67-1,05), intermediært vs. sent opererede, RR 0,54 (95% CI 0,24-1,22). Justering for publikationsår, studiedesign og aneurisme lokalisation gav stort set de samme resultater, men det skal nævnes, at visse variabler ikke indgik i de justerede analyser pga. inkomplette data, herunder alder, køn, nimodipin, blødningens størrelse og bevidsthedsniveau ved

indlæggelsen. I øvrigt var der også en høj grad af inkonsistens mellem studierne omkring definitionen af tidsgrænserne for hhv. tidlig, intermediær og sen operation.<sup>149</sup>

Det er ikke lykkedes at identificere flere randomiserede studier eller nyere metaanalyser på dette område. Den seneste søgning til et Cochrane review om emnet blev foretaget i juli 2010, hvor der fortsat ikke kunne identificeres nye randomiserede studier. Cochrane databasen vurderede endvidere, at publikation af nye randomiserede studier på området var usandsynligt.<sup>148,150</sup>

Sammenfattende kan det siges, at litteraturen peger i retningen af at tidlig operation har en beskyttende effekt, især blandt patienter i god klinisk tilstand ved indlæggelse. Både de europæiske og amerikanske guidelines anbefaler da også operation tidligst muligt hos størstedelen af patienterne med henblik på at reducere risikoen for reblødning (evidensstyrke D (IV)).<sup>85,151</sup> I de europæiske guidelines er det yderligere uddybet, at dette bør ske inden for 72 timer efter symptomdebut.<sup>151</sup>

**Ved indikation for behandling af SAH på aneurismebasis, bør denne forsørges kirurgisk eller endovaskulært hurtigst muligt (og inden for 48 timer) med henblik på at reducere risikoen for reblødning. Evidensstyrke A (Ia) for patienter i god klinisk tilstand ved indlæggelsen, evidensstyrke D (IV) for patienter i dårlig klinisk tilstand ved indlæggelsen.**

**Standarden sættes til mindst 90%.**

## **Aflukning af aneurismet**

**21a: Andel af patienter med SAH som bliver behandlet endovaskulært, der har en komplet aflukning af aneurismet.**

**21b: Andel af patienter med SAH som bliver kirurgisk behandlet, der ikke har noget rest aneurisme.**

En høj grad af aneurisme aflukning ved endovaskulær eller kirurgisk behandling er afgørende for at minimere risikoen for reblødning. I et amerikansk kohortestudie (CARAT) med 1.001 patienter var risikoen for reruptur således stærkt associeret med graden af aflukning. I alt 19 tilfælde af reruptur blev observeret efter gennemsnitligt 4 års follow up tid. Blandt patienter med komplet aflukning fik 1,1% reruptur mod 2,9% ved 91-99% aflukning og 5,9% ved 70-90% aflukning ( $p < 0,0001$ ) (evidensstyrke B (IIb)).<sup>152</sup> Det er derfor styregruppens vurdering, at det er væsentligt at sikre en høj standard landsdækkende og på tværs af regionerne hvad angår andelen af patienter, der opnår komplet aflukning eller intet rest aneurisme efter endovaskulær eller kirurgisk aneurisme aflukning efter SAH.

En række forskelle gør sig gældende mellem kirurgisk og endovaskulær behandling af aneurismer, herunder sandsynligheden for at opnå komplet aflukning. I CARAT studiet opnåede 92% af clips behandlede mod kun 39% af coil behandlede patienter komplet aflukning på 100% ( $p < 0,0001$ ). Den overordnede risiko for reruptur var også større blandt coil vs. clips behandlede patienter (3,4% vs. 1,3%), men efter justering for bl.a. graden af aflukning, var risikoen for reruptur ikke længere signifikant forskellig mellem coil og clipsbehandlede patienter. Dette antyder, at den øgede risiko for reblødning blandt coil behandlede patienter kunne tilskrives insufficient aflukning, hvilket yderligere understreger vigtigheden af at opnå komplet aflukning.<sup>152</sup>

Hverken de amerikanske eller europæiske guidelines har fastsat standarder for hvor mange patienter, der bør opnå komplet aflukning af aneurismet ved henholdsvis endovaskulær og kirurgisk behandling, og derfor baserer fastsættelsen af standarden sig på data fra Dansk Apopleksiregisters (DAP) eget patientmateriale samt beskrivelser fra litteraturen i øvrigt.<sup>85,151</sup>

Komplet aflukning ved endovaskulær behandling med coil er i DAP defineret som Raymond-Roy klassifikation I "komplet aflukning" eller II "hals rest"<sup>153</sup>, hvilket tilnærmelsesvist svarer til 90-99% aflukning i CARAT studiet. Komplet aflukning ifølge definitionen i DAP blev således opnået blandt 82% af de coil behandlede patienter i CARAT studiet.<sup>152</sup> I et europæisk studie (ISAT) blev 1073 patienter randomiseret til coil behandling, heraf opnåede 66% komplet aflukning af aneurismet og 26% hals rest eller subtotal okklusion.<sup>154</sup> Det er styregruppens vurdering, at endovaskulær behandling af høj kvalitet bør resultere i minimum 70% med komplet aflukning sv.t. datadefinitionen (indikator 21a). I Danmark blev dette opnået blandt 95% af patienterne i 2019, 94% i 2018 og 86% i 2017, hvilket således ligger på et højt niveau i international sammenhæng.<sup>4</sup> Den umiddelbart lave standard skal ses i lyset af en bekymring for komplikationer associeret med for tæt pakning af aneurismet. I CARAT studiet var høj grad af aflukning blandt coil-behandlede patienter ikke associeret med en signifikant øget risiko for perforation ( $p=0,38$ ), om end der var en tendens til øget risiko for nyt handikap ( $p=0,07$ ).<sup>152</sup>

Ved kirurgisk aneurisme behandling blev komplet aflukning opnået blandt 92% af patienterne i det observationelle CARAT studie<sup>152</sup> og blandt 82% af patienterne randomiseret til clips behandling i ISAT studiet<sup>154</sup>, selvom sidstnævnte formentlig er et konservativt estimat, idet kun en mindre del af patienterne fik lavet opfølgende angiografi (450 af 1070), herunder især patienter med mistanke om insufficient aflukning. Det er styregruppens vurdering, at høj kvalitet af kirurgisk behandling bør resultere i mindst 80% uden rest aneurisme. Intet rest aneurisme blev opnået blandt 92% af patienterne behandlet kirurgisk i Danmark i 2019, blandt 96% i 2018 og blandt 93% i 2017.

**Høj grad af aneurisme aflukning er vigtig både ved endovaskulær og kirurgisk behandling af rumperede aneurismer for at minimere risikoen for reruptur (evidensstyrke B (IIb)).**

**Standarden sættes til mindst 70% for indikator 21a.**

**Standarden sættes til mindst 80% for indikator 21b.**

## Komplikationer til behandlingen af SAH

### **22a: Andel af patienter med SAH behandlet endovaskulært, som har en komplikation til behandlingen.**

De hyppigste komplikationer til endovaskulær behandling af rumperede aneurismer er perforation af arterievæggen og tromboemboli. Der er stor variation på de komplikationsrater, der rapporteres i litteraturen. I en metaanalyse fra 1999 og 4 nyere kohortestudier rapporteres samlede komplikationsrater ved coil behandling af rumperede aneurismer på 6-17%, hvoraf 5-13% skyldtes tromboemboliske eller iskæmiske komplikationer og 1-4% aneurisme perforation.<sup>155-159</sup>

I Danmark svingede den samlede komplikationsrate efter endovaskulær behandling mellem 12-14% i årene 2017-2019, heraf udgjorde aneurisme perforation 7% og tromboemboliske komplikationer 5% i 2019. Det skal nævnes at billedokumentationen ved den endovaskulære behandling er meget præcis, så selv små ændringer i karrene under proceduren, der ikke nødvendigvis manifesteres klinisk, kan blive registreret som komplikationer. Dette kan være en af forklaringerne på en forholdsvis høj komplikationsrate sammenlignet med raterne, der er beskrevet i litteraturen i øvrigt.<sup>4</sup> Denne problematik kan illustreres vha. resultaterne fra et observationelt studie fra 1997, hvor der var en høj komplikationsrate på 23% (17 af 75 patienter), men ved eksklusion af de asymptomatiske patienter faldt den samlede komplikationsrate til 12% (9 af 75 patienter).<sup>160</sup>

Generelt bør en lav forekomst af komplikationer tilstræbes, idet flere observationelle studier har vist at komplikationer til proceduren er associeret med høj morbiditet og mortalitet, selvom der er stor variation mellem studierne på dette punkt (evidensstyrke B (IIb)).<sup>155,156,160</sup> Et af studierne fra Holland registrerede 40 procedurereleterede komplikationer ud af 681 coil behandlinger, sv.t. en komplikationsrate på 5,9%. 18 af de 40 patienter døde og de resterende 22 patienter overlevede med mén, hvoraf 12 var afhængige af hjælp i dagligdagen.<sup>156</sup>

På baggrund af konsensus i styregruppen og tidligere studier er standarden fastsat til en andel på højst 10%.

**Andelen af patienter med SAH behandlet endovaskulært, der får komplikationer til behandlingen bør være så lav som muligt, og ikke overstige 10% (evidensstyrke B (IIb)).**

**Standarden sættes til højst 10%.**

## **22b: Andel af patienter med SAH behandlet kirurgisk, som har en komplikation til behandlingen.**

Komplikationer til den kirurgiske behandling af SAH kan bl.a. omfatte direkte skade på hjernevævet, hjernenerveskade og aflukning af kar. I et observationelt studie fra 2004 med 143 clips behandlede rumperede aneurismer rapporteres en samlet komplikationsrate på 20,3% (n=29). Komplikationerne omfattede især direkte skade på hjernevævet (n=9), restaneurisme (n=7) og hjernenerveskader (n=4).<sup>161</sup> Et andet retrospektivt studie fra England med 200 patienter rapporterer lignende komplikationsrate på 19% (n=37). I knapt halvdelen af tilfældene var der tale om vaskulær skade (n=17), hvilket ofte resulterede i lavt funktionsniveau (n=13 (GOS 1-3)). Øvrige komplikationer (n=20) omfattede bl.a. direkte skade på hjernevævet og hjernenerveskade, og medførte sjældent lavt funktionsniveau (n=2) (evidensstyrke B (IIb)).<sup>162</sup> I øvrigt er litteraturen på området sparsom, og komplikationer til den kirurgiske behandling er generelt mindre veldefinerede og mindre velundersøgte end komplikationer til den endovaskulære behandling. Det skal nævnes, at de procedurerelaterede komplikationer desværre ikke blev rapporteret ved publikationen af det store randomiserede studie, ISAT, hvor, hvor clip vs. coil behandling blev undersøgt.<sup>163</sup>

I Dansk Apopleksiregister registreres komplikationer til den kirurgiske behandling enten som "aflukning af kar medførende infarkt indenfor 24 timer", "sårintektion" eller "ingen komplikationer".<sup>153</sup> I Danmark har den samlede komplikationsrate efter kirurgi svinget mellem 8% og 15% gennem årene 2017-2019, og komplikationerne registreret i 2019 udgjorde i alle tilfælde aflukning af kar.<sup>4</sup>

Der er evidens for, at procedure relaterede komplikationer til den kirurgiske behandling af SAH på aneurisme basis er associeret med dårligere outcome for patienterne, og derfor bør lavest mulige komplikationsrater tilstræbes. Det er styregruppens vurdering, at en høj kvalitet af behandlingen bør resultere i en perioperativ komplikationsrisiko under 10%.

**Andelen af patienter med SAH behandlet kirurgisk, der får komplikationer til behandlingen bør være så lav som muligt, og ikke overstige 10% (evidensstyrke B (IIb)).**

**Standarden sættes til højst 10%.**

## **22c: Andel af patienter med SAH som får ventrikulit efter behandling med liquordrænage.**

Liquordrænage med midlertidigt dræn eller permanent shunt er associeret med en øget risiko for ventrikulit. Risikoen er vurderet i flere studier med meget varierende resultater, dels pga. en generel uenighed om definitionen af ventrikulit, men også på baggrund af forskellig risiko i forskellige patientpopulationer.<sup>164</sup>

I et review fra 2002 med 23 studier rapporteres om infektionsrater på 2-22% ved midlertidigt dræn (ekstern ventrikeldrænage), og ved en samlet analyse svarede dette til en infektionsrate på 8,8% (463 af 5.261 patienter). Den store variation mellem studierne skyldes primært

forskelle i definitionen af ventrikeldrænage-relateret infektion (VRI), der kunne basere sig på enten positiv dyrkning fra cerebrospinalvæsken (CSV) alene, eller dette kombineret med klinisk mistanke og/eller tegn på infektion i de øvrige CSV parametre (herunder pleocytose, lavt glukose og/eller højt protein indhold).<sup>165</sup> Patienter med SAH, intraventrikulær blødning eller vaskulær diagnose som grundmorbus var undersøgt særskilt i enkelte studier, og disse havde generelt en højere infektionsrate, mellem 10-29%.<sup>166-168</sup> Resultaterne fra et nyere belgisk studie med 638 patienter bekræfter disse fund. Her var den generelle risiko for VRI blandt patienter med eksternt ventrikeldræn 9% mod 12% blandt subgruppen af patienter med en primær SAH diagnose. VRI var endvidere associeret med længere indlæggelsestid, men ikke højere mortalitet (28% vs. 31%).<sup>169</sup>

Risikoen for infektion ved permanent dræn er opgjort til mellem 2-17%, og er således sammenlignelig med risikoen ved eksternt ventrikeldrænage. Årsagerne til den store variation i forekomsten skyldes ligeledes varierende definition af ventrikulit samt varierende grundmorbus i studiepopulationen.<sup>170</sup>

Der er ingen tvivl om, at ventrikulit er en potentielt livstruende tilstand, men det er ikke lykkedes at identificere studier, som opgør konsekvenserne af ventrikulit specifikt blandt SAH patienter behandlet med liquordrænage. Et amerikansk kohortestudie af 215 patienter med nosokomial meningitis eller ventrikulit har dog vist, at disse tilstande var associeret med dårligt outcome i 78% af tilfældene (herunder død, permanent vegetativ tilstand eller svært til moderat handicap) (evidensstyrke B (IIb)).

I Danmark fik 53% af patienterne med SAH i 2019 foretaget liquor drænage, hvoraf ca. 1/3 fik anlagt et permanent shunt. I DAP defineres ventrikulit som påvisning af bakterier med formodet patogen betydning i CSV fra patienter, der får foretaget liquordrænage.<sup>153</sup> Denne andel har svinget mellem 5% og 14% gennem årene 2017-2019.<sup>4</sup> En lav rate af infektioner i ventrikelsystemet bør tilstræbes og det er styregruppens vurdering på baggrund af litteraturen og data fra eget patientmateriale, at det er realistisk at sigte mod en infektionsrate under 10%.

**Andelen af patienter med SAH som får ventrikulit efter liquordrænage bør være så lav som muligt, og ikke overstige 10% (evidensstyrke B (IIb)).**

**Standarden sættes til højst 10%.**



## Komplikationer til SAH

### **23a: Andel af patienter med SAH som rebløder før aneurismet er forsørget.**

Som beskrevet under indikator 9a er reblødning associeret med høj mortalitet og morbiditet. Studier fra Sverige, Kina og USA rapporterer om en dødelighed på 45-59%, og afhængighed af hjælp i dagligdagen blandt 18-35% af patienter med reblødninger efter SAH (evidensstyrke B (IIb)).<sup>80,81,83</sup>

Både medicinsk behandling med tranexamsyre samt hurtig kirurgisk eller endovaskulær forsørgning af aneurismet reducerer risikoen for reblødning efter SAH (se indikator 9a og 20). Internationalt er der rapporteret om en noget varierende hyppighed på 7-22% i forskellige observationelle studier,<sup>79-82</sup> og i Danmark har andelen svinget mellem 10-13% fra 2017 til 2019, hvor det dog formodes at nogle patienter har været fejlregistreret, således at den sande andel formentlig ligger lavere.<sup>4</sup> Standarden fastsættes til højst 10% med reblødning efter SAH, da dette vurderes at afspejle en høj behandlingskvalitet.

**Andelen af patienter med SAH, som rebløder før aneurismet er forsørget bør være så lav som muligt, og ikke overstige 10% (evidensstyrke B (IIb)).**

**Standarden sættes til højst 10%.**

### **23b: Andel af patienter med SAH som pådrager sig infarkter under den primære indlæggelse.**

Cerebral iskæmi er en hyppig og frygtet komplikation til SAH som medfører dårligt funktionsniveau hos knapt halvdelen af de afficerede patienter (beskrevet under indikator 9b, evidensstyrke B (IIb)).<sup>79</sup> Iskæmien kan være reversibel, men kan også progrediere til cerebral infarcering.<sup>171</sup>

Cerebrale karspasmer er tæt associeret med udviklingen af cerebrale infarkter, selvom disse også kan udvikles ved fravær af radiologiske tegn på karforsnævring.<sup>171</sup> I et japansk studie fra 2016 med 579 SAH patienter var cerebrale karspasmer således stærkt associeret med udvikling af cerebrale infarkter, OR 125,5 (95% CI 43,7-360,5), og omvendt medførte endovaskulær behandling af karspasmerne en reduceret risiko for infarkt udvikling, OR 0,3 (95% CI 0,08-0,8).<sup>172</sup> Der er også solid evidens for, at medicinsk behandling med calcium antagonist nimodipin reducerer mortaliteten og morbiditeten blandt SAH patienter, og mekanismen bag dette antages netop at være en modvirkning af de cerebrale karspasmer, dette er yderligere uddybet under indikator 9b.

Internationalt er der rapporteret om cerebrale infarkter efter SAH blandt 28-46% af patienterne,<sup>79,83,172,173</sup> og i Danmark har prævalensen svinget mellem 21% og 24% i årene

2017-2019. På denne baggrund vurderes det realistisk at sigte mod en frekvens af cerebrale infarkter under 30% i Danmark.

**Andelen af patienter med SAH, som pådrager sig infarkter under den primære indlæggelse bør være så lav som muligt og ikke overstige 30% (evidensstyrke B (Iib)).**

**Standarden sættes til højst 30%.**

## Mortalitet

### **24: Andel af patienter med akut apopleksi, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med apopleksi.**

Apopleksi er ledsaget af en betydelig risiko for død. Opgørelser over den sygdomsspecifikke mortalitet efter 1 måned er offentliggjort både på globalt plan fra World Stroke Organization (WSO) og på europæisk plan fra Stroke Alliance for Europe (SAFE).<sup>174-176</sup> Der hersker en betydelig variation i den sygdomsspecifikke mortalitet både globalt og blandt de europæiske lande. Mortaliteten varierer således mellem 10% og 42% i rapporten fra WSO, og mellem 13% og 35% i rapporten fra SAFE. Selvom begge rapporter er relativt nye (fra henholdsvis 2019 og 2017), kan det samme ikke siges om datagrundlaget, der for mange landes vedkommende ligger ét eller flere årtier tilbage, hvilket kan bidrage til den høje mortalitet i flere lande.<sup>174-176</sup> Den betydelige variation i den sygdomsspecifikke mortalitet hos patienter med apopleksi kan også være forårsaget af forskelle i kvaliteten af den givne pleje og behandling. Der kan dog også i et vist omfang være tale om manglende justering for confoundere. I hvilket omfang forskelle i behandlingskvalitet bidrager til national og international variation af den sygdomsspecifikke mortalitet for patienter med apopleksi er endnu ikke afklaret.

Mortaliteten inden for 30 dage blandt patienter med apopleksi har ligget stabilt på 8-9% i Danmark gennem de seneste 6 år.<sup>4,177</sup> Registreringen i et apopleksiregister som DAP kan dog være forbundet med en vis selektionsbias, idet der er risiko for mangelfuld registrering af patienter med dårlig prognose, hvilket kan medføre en undervurdering af den sande mortalitet. Ved den seneste validering af DAP registret fandtes en høj sensitivitet (>90%) på data fra 2010, men ved denne undersøgelse blev mortaliteten ikke sammenholdt mellem registrerede vs. ikke-registrerede patienter.<sup>178</sup> Dette er for nyligt undersøgt for det svenske stroke register Riksstroke for årene 2015-2016.<sup>179</sup> Riksstroke er på flere punkter sammenlignelig med DAP, idet begge registre har indsamlet data gennem flere år (Riksstroke siden 1994, DAP siden 2003), og begge registre udemærker sig ved høj datakomplethed (ca. 90%).<sup>180</sup> I undersøgelsen fandtes en lavere 28-dages mortalitet blandt apopleksi patienter, der blev registreret i Riksstroke (11% vs 15%), men dette var ikke statistisk signifikant ( $p=0,306$ ).<sup>179</sup>

I den fælleseuropæiske konsensuserklæring vedrørende apopleksibehandling (Helsingborg deklARATIONEN) anbefales det, at alle medlemslande foretager monitorering af kvaliteten af den givne behandling, og der er fastsættes et mål om, at mere end 85% overlever den første måned efter apopleksi i 2030 (evidensstyrke D (IV)).<sup>94</sup>

**Mortaliteten i de første 30 dage efter indlæggelse med apopleksi bør være under 15 % (Evidensstyrke D (IV)).**

**Standarden sættes til højst 15%.**

## **25. Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) apopleksi, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med apopleksi.**

Det er velkendt, at den sygdomsspecifikke mortalitet er markant lavere for iskæmisk end for hæmorrhagisk apopleksi, og 30-dages mortaliteten har i Danmark ligget stabilt lavt på 6-7% gennem de seneste 6 år for iskæmisk og uspecifik apopleksi samlet.<sup>4,177</sup> Blandt de europæiske lande er der rapporteret om en alders- og kønsjusteret sygdomsspecifik mortalitet mellem 3% og 18%, lavest i Skandinavien og højest i Østeuropa.<sup>176</sup> Som beskrevet under indikator 24, kan den store variation både skyldes forskelle i kvaliteten af behandlingen, manglende justering for confoundere og varierende datagrundlag. I hvilket omfang forskelle i behandlingskvaliteten bidrager til denne variation, er endnu uklart.

Den sygdomsspecifikke 30-dages mortalitet i Danmark er opgjort til 7,6% i 2016 for iskæmisk og uspecifik apopleksi samlet.<sup>181</sup> Denne opgørelse er baseret på landsdækkende data fra landspatientregistret og dødsårsagsregistret, og er i øvrigt sammenlignelig med tal fra Norge, hvor den sygdomsspecifikke mortalitet for iskæmisk og uspecifik apopleksi gennem årene 1995-2010 er opgjort til 10% på tværs af alle aldersgrupper.<sup>182,183</sup>

Det har ikke været muligt at identificere nationale eller internationale guidelines, som fastsætter mål for den sygdomsspecifikke mortalitet for iskæmisk apopleksi særskilt, og standarden er fastsat på baggrund af litteraturen og konsensus i styregruppen (evidensstyrke D (IV)).

**Mortaliteten i de første 30 dage efter indlæggelse med akut iskæmisk eller uspecifik apopleksi bør være under 12% (evidensstyrke D (IV)).**

**Standarden sættes til højst 12%.**

**26. Andel af patienter med intracerebral hæmorrhagi (ICH), der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med apopleksi.**

**27. Andel af patienter med SAH, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med SAH.**

Den sygdomsspecifikke dødelighed er betydeligt højere for både ICH og SAH end for iskæmisk apopleksi. I Danmark har dødeligheden inden for den første måned svinget mellem 24-26% for ICH og 18-23% for SAH gennem de seneste 3 år.<sup>4</sup> Begge tilstande er sjældnere end iskæmisk apopleksi, og i 2019 udgjorde ICH således 11% (n=1.368) og SAH 2,4% (n=288) af i alt 12.027 patientforløb med apopleksi registreret i DAP.<sup>4</sup>

Blandt de europæiske lande er der rapporteret om en alders- og kønsjusteret sygdomsspecifik mortalitet for hæmorrhagisk apopleksi mellem 13% og 41%, lavest i Østrig og de skandinaviske lande og højest i Belgien, Storbritannien og de østeuropæiske lande.<sup>176</sup> I rapporten fra WSO er den sygdomsspecifikke mortalitet for hæmorrhagisk apopleksi kun opgjort for ganske få lande, herunder Ghana, Mozambique og Estland hvor der var en særdeles høj dødelighed på 40-70%.<sup>175</sup> Der er således også her en betydelig variation i den sygdomsspecifikke mortalitet på tværs af lande, hvilket igen kan skyldes både forskelle i pleje og behandling, manglende justering for confoundere og forskelligartet datagrundlag mm.

I den fælleseuropæiske handlingsplan fra 2018 er der fastsat et mål om, at dødeligheden inden for første måned efter SAH og ICH skal være reduceret til under 25% i 2030 (evidensstyrke D (IV)).<sup>119</sup>

**Mortaliteten i de første 30 dage efter indlæggelse med apopleksi bør være under 35% for patienter med ICH og under 40% for patienter med SAH (evidensstyrke D (IV)).**

**Standarden sættes til højst 35% for indikator 26.**

**Standarden sættes til højst 40% for indikator 27.**

## SAH og opfølgning

**28a: Andel af patienter med SAH som har behov for genbehandling af aneurismet ved 9/12 mdr.'s kontrol.**

**28b: Andel af patienter med SAH som inden 9/12 mdr.'s kontrol har re-blødt fra aneurismet, efter at det er forsørget.**

Ved insufficient aneurisme aflukning er der øget risiko for reblødning (se indikator 21), hvorfor det i nogle tilfælde kan det være nødvendigt at genbehandle aneurismet.

Det har ikke været muligt at identificere nationale eller internationale guidelines, som angiver målsætninger for andelen af genbehandlinger eller reblødninger efter den primære forsørgning af aneurismet, og fastsættelsen af standarden beror sig derfor på en samlet vurdering i styregruppen med udgangspunkt i data fra DAP og litteraturen i øvrigt (evidensstyrke D (IV)).

Incidensen af reruptur mellem behandling og 1 års follow up var i det randomiserede ISAT studie 2,6% (28 af 1073) efter endovaskulær behandling og 1,0% (11 af 1070) efter kirurgisk behandling, sv.t. en samlet reblødningsfrekvens på 1,8%.<sup>154</sup> I det observationelle CARAT studie blev patienterne fulgt gennemsnitligt i 4 år, og her forekom reruptur blandt 3,4% af endovaskulært behandlede og 1,3% af kirurgisk behandlede patienter, sv.t. til en samlet reruptur rate på 1,9%.<sup>152</sup> Hyppigheden af aneurisme genåbning og genbehandling er også undersøgt i et review fra 2009 med i alt 8.161 coil behandlede aneurismer. Genåbning omfattede aneurisme recidiv, ny fyldning i aneurisme lumen, rekanalisering og aneurisme vækst, og forekom i 20,8% (95% CI 19,8%-21,9%) af tilfældene. Genbehandling blev udført i 10,3% (95% CI 9,5%-11,0%) af tilfældene.<sup>184</sup>

I Danmark er tallene opgjort for patienter fra 2018, hvor blot 1% af patienterne havde re-blødt fra aneurismet mellem aneurisme forsørgning og 9/12 måneders kontrollen (indikator 28b), og 14% skulle genbehandles ved 9/12 måneders kontrollen (indikator 28a). Disse tal skal dog tolkes med forsigtighed, da datakompletheden var lav med manglende registreringer for hele 45% af patienterne.<sup>4</sup>

**Andelen af patienter med SAH, som har behov for genbehandling af aneurismet ved 9/12 måneders kontrollen, eller som har reblødt mellem aneurisme forsørgning og 9/12 måneders kontrollen bør være så lav som muligt og ikke overstige hhv. 10% og 5% (evidensstyrke D (IV)).**

**Standarden sættes til højst 10% for indikator 28a.**

**Standarden sættes til højst 5% for indikator 28b.**

## Udviklingsområder

Udviklingsområderne omfatter indikatorer, der ønskes implementeret i DAP, men som ikke er endeligt afklarede, eksempelvis grundet manglende tilladelse til indhentning af data, fastsættelse af beregningsregler mv.

De nuværende udviklingsområder omfatter implementering af to patientcentrale mål, funktionsniveau og trivsel. Dette er i tråd med det tværregionale projekt "Værdibaseret Styring", hvor disse to effektmål blev fremhævet som særligt værdifulde inden for apopleksiområdet.<sup>185</sup> Som et led i projektet gennemførte Hospitalsenhed Vest og Aarhus Universitetshospital et pilotprojekt i 2018. Alle patienter blev forsøgt kontaktet 3 mdr. efter indlæggelse med akut apopleksi. Blandt de overlevende patienter fra Aarhus lykkedes det at opnå data for mRS på 98% og for WHO-5 på 83% (ikke publiceret). Det er således styregruppens vurdering, at funktionsniveau målt på mRS skalaen og selvvurderet trivsel målt på WHO-5 skalaen 3 måneder efter apopleksi både er relevante for kvalitetssikringen og realistiske at implementere i indikatorsættet. Nedenfor vil evidensen bag de to indikatorer blive gennemgået separat.

## Vurdering af funktionsniveau 3 mdr. efter indlæggelse med apopleksi

### **Andel af patienter med akut apopleksi, som 3 mdr. efter indlæggelsen har opnået mRS-score på <3.**

Det overordnede formål med kvalitetssikring inden for apopleksi, er at sikre det bedst mulige udfald for patienterne. Aktuelt monitoreres 30-dages mortaliteten (indikator 24 til 27), men dette er et simpelt mål, der ikke i tilstrækkeligt omfang afspejler konsekvenserne af en sygdom, som netop er kendetegnet ved høj risiko for efterfølgende fysiske og psykiske mén.<sup>29</sup> Berettigelsen af et effektmål i indikatorsættet, som afspejler patienternes funktionsniveau efter apopleksi, er således indlysende.

Funktionsniveauet måles traditionelt på modified Rankin Skalaen, der rangerer fra 0-6. En score på <3 indikerer selvhjulpethed, hvilket er årsagen til, at denne tærskelværdi er valgt for indikatoren.

En arbejdsgruppe under European Stroke Organization (ESO) anbefaler modified Rankin Skalaen til vurdering af outcome 3 måneder eller senere efter apopleksi. Af fordele ved skalaen blev det bl.a. fremhævet, at den viser god association med livskvalitet og økonomiske

mål, samt at hver eneste kategori på skalaen er udtryk for en klinisk betydningsfuld ændring i helbredstilstanden. Derudover er mRS hyppigt anvendt inden for forskningen, og især 90 dages mRS har været benyttet som outcome i adskillige kliniske studier. Dette giver et særdeles værdifuldt sammenligningsgrundlag, og ændringer til skalaen frarådes derfor.<sup>186</sup>

Modified Rankin Skalaen udmærker sig endvidere ved, at vurderingen kan gennemføres både hurtigt og uden behov for fysisk fremmøde. I et studie fra 2011 blev mRS vurderinger gennemført ved hjælp af et spørgeskema, smRSq (simplified modified Rankin Scale questionnaire). Vurderingerne tog gennemsnitligt 1,29 minutter (range 0,50-2,25 minutter), og der var en høj grad af enighed på 82% mellem scores opnået ved fysisk fremmøde og telefonisk interview.<sup>187</sup> Netop brugen af strukturerede interviews til mRS vurderingen har vist sig at være gavnlige. Dette fremgår af to studier, hvor effekten af træning i brug af strukturerede interviews blev undersøgt. Enighed om scoren steg efter træning i begge studier fra hhv. 57% til 78% i det første studie, og fra 43% til 81% i det andet studie.<sup>188,189</sup>

Det skal nævnes, at der i nuværende indikatorsæt indgår en enkelt indikator med 3 mdr. mRS som mål (indikator 5), men dette omfatter udelukkende patienter behandlet med EVT, og er således ikke repræsentativt for hele populationen af apopleksipatienter.

## Selvurderet trivsel

### **Andelen af patienter med akut apopleksi, der har opnået en score på <50 i selvvurderet trivsel målt ved WHO-5 trivselsindeks 3 mdr. efter indlæggelse**

Apopleksi er associeret med høj risiko for en række følgesygdomme såsom depression, angst, PTSD, fatigue, søvnforstyrrelser mm., der alle kan have stor indflydelse på trivslen uanset det fysiske funktionsniveau.<sup>190-195</sup> Måling af selvvurderet trivsel er derfor vigtig for en fyldestgørende vurdering af udfaldet efter apopleksi.

WHO-5 trivselsindekset er et redskab til måling af selvvurderet trivsel, der hyppigt benyttes inden for forskningen både nationalt og internationalt. WHO-5 er enkelt at anvende og er ikke sygdomsspecifik, hvilket muliggør sammenligning med baggrundsbefolkningen og andre sygdomsgrupper. Indekset består af fem items, hvor den subjektive opfattelse af trivslen gennem de seneste 2 uger belyses. I besvarelsen angives hvor stor en del af tiden testpersonen vurderer udsagnet er opfyldt. De 5 items vedrører emner såsom humør, energiniveau, og følelsen af at være udhvilet og afslappet mm. Der opnås en score mellem 0 og 100, hvor en høj score indikerer høj trivsel, og scores under 50 kan ses som tegn på depression.<sup>196</sup>

## Prognostiske faktorer

For at sikre, at der kan foretages sammenligninger over tid og mellem forskellige afdelinger, er der identificeret en række centrale prognostiske faktorer hos patienter med apopleksi, som alle er associeret med nedsat overlevelse og/eller dårligt funktionsniveau. En række andre faktorer har formentlig også prognostisk betydning, men er foreløbigt ikke medtaget, idet indikatorgruppen har ønsket at gøre registreringsarbejdet så enkelt som muligt. De udvalgte prognostiske faktorer vil anvendes i analyserne vedr. sammenligninger af mortalitet over tid eller mellem forskellige afdelinger.

### Alder

Det er velkendt, at stigende alder ikke blot er associeret med risikoen for både iskæmisk og hæmorrhagisk apopleksi men også med øget mortalitet<sup>197-199</sup> og lavere funktionsniveau efter apopleksi<sup>199-202</sup> (evidensstyrke B (IIb)).

### Køn

Mandligt køn er associeret med en >25 % øget risiko for primær apopleksi<sup>198,203</sup>, men er også forbundet med en øget mortalitet og nye vaskulære tilfælde (sekundær apopleksi og akut myokardieinfarkt) samt lavere grad af uafhængighed efter apopleksi, selv efter at der er taget højde for andre prognostiske faktorer, som er associeret med mandligt køn (evidensstyrke B (IIb)).<sup>200,204</sup>

### Omfang af apopleksi

Omfanget af apopleksien og dermed den neurologiske skade er ikke overraskende negativt associeret med prognosen hos patienter med apopleksi både med hensyn til mortalitet og funktionsniveau.<sup>200,205,206</sup> En række kliniske symptomer, som helt eller delvist afspejler apopleksiens omfang er således kendte prognostiske faktorer, herunder bevidsthedsniveau ved indlæggelse, orientering, sværhedsgrad af paralyse, hemineglekt, afasi og urininkontinens mv.<sup>199,201,206</sup> Omfanget af apopleksien i den akutte fase beskrives ofte ved hjælp af forskellige score systemer, f.eks. Scandinavian Stroke Scale eller National Institutes of Health Stroke Scale, som indeholder oplysninger om ovennævnte kliniske fund.<sup>207-209</sup> Disse score systemer kan dels anvendes til monitorering i den akutte fase og dels til i et vist omfang at prædikere prognosen (evidensstyrke B (IIb))<sup>200,205,206</sup>. Scandinavian Stroke Scale er det mest udbredte score system i Danmark og anvendes i DAP (Bilag 1).



## Tidligere apopleksi

Patienter, som tidligere har haft en apopleksi, har både højere risiko for ny apopleksi, men også en dårligere prognose ved nye tilfælde af apopleksi. Både overlevelsen og funktionsniveauet er nedsat ved sekundær sammenlignet med primær apopleksi, hvor især kontralateral sekundær apopleksi ser ud til at have en negativ effekt på funktionsniveauet (evidensstyrke B (Iib)).<sup>47,199,200,204,210,211</sup>

## Hypertension

Vedvarende hypertension er ligeledes associeret med øget risiko for apopleksi,<sup>197,203</sup> samt nedsat overlevelse, funktionsniveau og øget risiko for ny apopleksi hos patienter med tidligere apopleksi (evidensstyrke B (Iib)).<sup>210</sup> Således er 5 mmHg stigning i diastolisk blodtryk eller 10 mmHg stigning i systolisk blodtryk associeret med en henholdsvis 34% og 28% øget risiko for sekundær apopleksi.<sup>212</sup>

## Diabetes mellitus

Patienter med diabetes har ikke blot en højere risiko for primær apopleksi sammenlignet med ikke-diabetikere, men også en dårligere prognose i form af øget mortalitet og langsommere restituering (evidensstyrke B (Iib)).<sup>200,203,204,213,214</sup> Selvom diabetes er associeret med en højere risiko for apopleksi generelt, er risikoen for ICH ikke øget.<sup>197,213</sup> De hidtil publicerede studier er næsten udelukkende baseret på patienter med type II diabetes.

## Atrieflimren

Apopleksi hos patienter med atrieflimren er associeret med en betydelig dårligere prognose sammenlignet med patienter i sinusrytme.<sup>199,211,215</sup> Således var atrieflimren associeret med øget mortalitet under indlæggelse, OR 1,7 (95% CI 1,2-2,5), længere indlæggelsestid (50 dage versus 40 dage,  $p < 0.001$ ) og færre udskrivelser til eget hjem, OR 0,60 (95% CI 0,44-0,85) i The Copenhagen Stroke Study (evidensstyrke B (Iib)).<sup>215</sup>

## Tidligere akut myokardieinfarkt

Tidligere myokardieinfarkt er en kendt risikofaktor for udvikling af apopleksi, risikoen er størst i det akutte forløb, men der er påvist øget risiko for iskæmisk apopleksi i op til 30 år efter myokardieinfarkt på en dansk kohorte.<sup>216</sup> Iskæmisk hjertesygdom er ikke blot hyppigere forekommende blandt patienter med apopleksi,<sup>203</sup> men også relateret til øget mortalitet efter apopleksi samt øget risiko for sekundær apopleksi (evidensstyrke B (Iib)).<sup>210,211</sup>

## **Claudicatio intermittens**

Claudicatio intermittens / perifer arteriel insufficiens hos patienter med TCI eller mindre apopleksi er associeret med en øget risiko for ny apopleksi, akut myokardieinfarkt eller vaskulær død, HR 2,0 (95% CI 1,5-2,8), samt for fatal eller ikke fatal apopleksi, HR 1,6 (95% CI 1,1-2,6), dette var fortsat statistisk signifikant efter justering for en række andre prognostiske faktorer (evidensstyrke B (IIb)).<sup>204</sup>

## **Alkoholforbrug**

Et stort alkoholforbrug er associeret med en øget mortalitet og øget risiko for sekundær apopleksi, når der sammenlignes med patienter, der har et lavt til moderat alkoholforbrug (evidensstyrke C (III)).<sup>217</sup> Lavt til moderat alkoholforbrug ser ikke ud til at øge risikoen for iskæmisk apopleksi, men højt alkoholforbrug er associeret med en betydeligt øget risiko for især hæmorrhagisk apopleksi (evidensstyrke B (IIb)).<sup>197,210,218,219</sup>

## **Rygning**

Rygning er i en lang række studier blevet associeret med en næsten fordoblet risiko for iskæmisk apopleksi og SAH, og i mindre grad også øget risiko for ICH.<sup>197,220</sup> Rygning er ligeledes i nogle, men langt fra alle studier blevet identificeret som en prognostisk faktor, som er associeret med øget dødelighed efter apopleksi, og omvendt er rygeophør efter apopleksi associeret med reduceret risiko for apopleksi, myokardieinfarkt eller død efter 5 års follow up, 15,7% vs. 22,6%, (evidensstyrke B (IIb)).<sup>203,221</sup>

## **Civilstand**

Endelig er det sociale netværk, herunder civilstand og husstandsforhold, omkring patienter med apopleksi en vigtig prognostisk faktor. I en dansk undersøgelse var det at have en samboende partner således klart associeret, med højt funktionsniveau hos patienter initialt indlagt med meget alvorlig apopleksi, OR 3,1 (95% CI 1,2-8,8) (67) (evidensstyrke B).<sup>222</sup>

## Referencer

1. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ* 1998;316:1232-5.
2. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD000213.
3. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet (London, England)* 2016;387:1723-31.
4. Dansk Apopleksiregister Årsrapport 2019: RKKP; 29. juni 2020.
5. Dansk Apopleksiregister Årsrapport 2018. 24. juni 2019.
6. Bouckaert M, Lemmens R, Thijs V. Reducing prehospital delay in acute stroke. *Nat Rev Neurol* 2009;5:477-83.
7. Kwan J, Hand P, Sandercock P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-21.
8. Pulvers JN, Watson JDG. If Time Is Brain Where Is the Improvement in Prehospital Time after Stroke? *Front Neurol* 2017;8:617.
9. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet (London, England)* 2004;363:768-74.
10. Xian Y, Xu H, Lytle B, et al. Use of Strategies to Improve Door-to-Needle Times With Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice: Findings from Target: Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10.
11. O'Brien W, Crimmins D, Donaldson W, et al. FASTER (Face, Arm, Speech, Time, Emergency Response): experience of Central Coast Stroke Services implementation of a pre-hospital notification system for expedient management of acute stroke. *J Clin Neurosci* 2012;19:241-5.
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e110.
13. Trombolyse 2019, Dansk Apopleksiregister, tillæg til årsrapport: RKKP; 29. juni 2020.
14. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *Jama* 2016;316:1279-88.
15. Romoli M, Paciaroni M, Tsigoulis G, Agostoni EC, Vidale S. Mothership versus Drip-and-Ship Model for Mechanical Thrombectomy in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis for Clinical and Radiological Outcomes. *J Stroke* 2020;22:317-23.
16. ESO-WSO Media Release Nr. 1. 2020. at [https://eso-wso-conference.org/wp-content/uploads/sites/42/2020/11/News-from-ESO-WSO-2020-Conference-PR1\\_Eng.pdf](https://eso-wso-conference.org/wp-content/uploads/sites/42/2020/11/News-from-ESO-WSO-2020-Conference-PR1_Eng.pdf).)
17. Abilleira S, Perez de la Ossa N, Jimenez X, et al. Transfer to the Local Stroke Center versus Direct Transfer to Endovascular Center of Acute Stroke Patients with Suspected Large Vessel Occlusion in the Catalan Territory (RACECAT): Study protocol of a cluster randomized within a cohort trial. *Int J Stroke* 2019;14:734-44.
18. Behrndtz A, Johnsen SP, Valentin JB, et al. TRIAGE-STROKE: Treatment strategy In Acute larGE vessel occlusion: Prioritize IV or endovascular treatment-A randomized trial. *Int J Stroke* 2020;15:103-8.
19. Endovaskulær Terapi 2019, Dansk Apopleksiregister, tillæg til årsrapport: RKKP; 29. juni 2020.
20. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England journal of medicine* 2018;378:11-21.
21. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *The New England journal of medicine* 2018;378:708-18.

22. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:e109-37.
23. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke* 2013;44:2650-63.
24. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, et al. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke* 2013;44:2509-12.
25. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, et al. Correlation of AOL recanalization, TIMI reperfusion and TICI reperfusion with infarct growth and clinical outcome. *J Neurointerv Surg* 2014;6:724-8.
26. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-73.
27. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *The New England journal of medicine* 2013;368:893-903.
28. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *The New England journal of medicine* 2013;368:914-23.
29. Collaborators GBDS. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:439-58.
30. Neurologisk National Behandlingsvejledning, iskæmisk apopleksi - akut udredning og behandling. (Accessed 10 August 2020, at <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/iskaemisk-apopleksi-akut-udredning-og-behandling/>.)
31. Sommer P, Posekany A, Serles W, et al. Is Functional Outcome Different in Posterior and Anterior Circulation Stroke? *Stroke* 2018;49:2728-32.
32. Sparaco M, Ciolli L, Zini A. Posterior circulation ischemic stroke-a review part II: imaging and acute treatment. *Neurol Sci* 2019;40:2007-15.
33. Truelsen T, Hansen K, Andersen G, et al. Acute endovascular reperfusion treatment in patients with ischaemic stroke and large-vessel occlusion (Denmark 2011-2017). *Eur J Neurol* 2019;26:1044-50.
34. Langhorne P, Ramachandra S, Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD000197.
35. Boogaarts HD, van Amerongen MJ, de Vries J, et al. Caseload as a factor for outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2014;120:605-11.
36. Rush B, Romano K, Ashkanani M, McDermid RC, Celi LA. Impact of hospital case-volume on subarachnoid hemorrhage outcomes: A nationwide analysis adjusting for hemorrhage severity. *J Crit Care* 2017;37:240-3.
37. Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg* 2008;108:1163-9.
38. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery* 2007;61:1131-7; discussion 7-8.
39. Suarez JI, Zaidat OO, Suri MF, et al. Length of stay and mortality in neurocritically ill patients: impact of a specialized neurocritical care team. *Crit Care Med* 2004;32:2311-7.
40. Varelas PN, Schultz L, Conti M, Spanaki M, Genarrelli T, Hacein-Bey L. The impact of a neuro-intensivist on patients with stroke admitted to a neurosciences intensive care unit. *Neurocrit Care* 2008;9:293-9.
41. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD000029.
42. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet (London, England)* 1997;349:1641-9.

43. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* (London, England) 1997;349:1569-81.
44. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240-9.
45. Amarenco P, Lavallee PC, Labreuche J, et al. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *The New England journal of medicine* 2016;374:1533-42.
46. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
47. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
48. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *The New England journal of medicine* 2018;379:215-25.
49. Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1986;43:71-84.
50. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000185.
51. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* (London, England) 1993;342:1255-62.
52. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *The New England journal of medicine* 1992;327:1406-12.
53. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
54. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001927.
55. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD000024.
56. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke* 2015;46:2175-82.
57. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* 2019;4:198-223.
58. Nyt om Pradaxa®(dabigatran etexilat) og Xarelto® (rivaroxaban). 17. jan 2013. (Accessed 20 August 2020, at [https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/soeg/~/\\_media/7AEFE599582A4F268E4F757B86D4799E.ashx](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/soeg/~/_media/7AEFE599582A4F268E4F757B86D4799E.ashx).)
59. Lægemedelstyrelsen. Medicintilskudsnævnets indstilling – Eliquis. 3. december 2012.
60. Lægemedelstyrelsen. Lixiana - afgørelse. 17. marts 2016.
61. Sundhedsstyrelsen. Udfordringer og muligheder ved AK-behandling ved atrieflimmer anno 2014. December 2014.

62. Liu X, Xu ZX, Yu P, Yuan P, Zhu WG. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Secondary Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients: An Updated Analysis by Adding Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020;34:569-78.
63. Albers GW, Bittar N, Young L, et al. Clinical characteristics and management of acute stroke in patients with atrial fibrillation admitted to US university hospitals. *Neurology* 1997;48:1598-604.
64. Craig J, MacWalter RS, Goudie BM. Which acute stroke patients with atrial fibrillation are prescribed warfarin therapy? Results from one-year's experience in Dundee. *Scott Med J* 2000;45:110-2.
65. Gronemann C, Hause S, Assmann A, et al. Modification of In-Hospital Recommendation and Prescription of Anticoagulants for Secondary Prevention of Stroke after Launch of Direct Oral Anticoagulants and Change of National Guidelines. *Cerebrovasc Dis* 2020:1-7.
66. Jespersen SF, Christensen LM, Christensen A, Christensen H. Increasing rate of atrial fibrillation from 2003 to 2011 in patients with ischaemic stroke: results from 55,551 patients in a nationwide registry. *Eur J Neurol* 2015;22:839-44.
67. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
68. Ornello R, Degan D, Tiseo C, et al. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2018;49:814-9.
69. Neurologisk National Behandlingsvejledning, iskæmisk apopleksi - om iskæmisk apopleksi. (Accessed 10 August 2020, at <https://neuro.dk/wordpress/nbv/om-iskaemisk-apopleksi/>.)
70. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020.
71. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012;43:2689-94.
72. Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. *Stroke* 2012;43:2788-90.
73. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology* 2010;74:1666-70.
74. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:377-87.
75. Sejr MH, May O, Damgaard D, Sandal BF, Nielsen JC. External continuous ECG versus loop recording for atrial fibrillation detection in patients who had a stroke. *Heart* 2019;105:848-54.
76. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer November 2014.
77. Hellfritsch M, Husted SE, Grove EL, et al. Treatment Changes among Users of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;120:187-94.
78. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
79. Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:337-41.

80. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2005;62:410-6.
81. Guo LM, Zhou HY, Xu JW, Wang Y, Qiu YM, Jiang JY. Risk factors related to aneurysmal rebleeding. *World Neurosurg* 2011;76:292-8; discussion 53-4.
82. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55:1656-60.
83. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 2002;97:771-8.
84. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD001245.
85. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:1711-37.
86. Post R, Germans MR, Tjerkstra MA, et al. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2021;397:112-8.
87. Ljunggren B, Brandt L, Saveland H, et al. Outcome in 60 consecutive patients treated with early aneurysm operation and intravenous nimodipine. *J Neurosurg* 1984;61:864-73.
88. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000277.
89. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al. Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *The New England journal of medicine* 1983;308:619-24.
90. Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Long-term effects of nimodipine on cerebral infarcts and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *J Neurosurg* 1991;74:8-13.
91. Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2012;380:44-9.
92. Wong GK, Poon WS, Chan MT, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke* 2010;41:921-6.
93. Apopleksi DSf. Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi og TCI2013 juni.
94. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-41.
95. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:E117-27.
96. Ingeman A, Pedersen L, Hundborg HH, et al. Quality of care and mortality among patients with stroke: a nationwide follow-up study. *Med Care* 2008;46:63-9.
97. Svendsen ML, Ehlers LH, Andersen G, Johnsen SP. Quality of care and length of hospital stay among patients with stroke. *Medical Care* 2009;47:575-82.
98. Libman RB, Wirkowski E, Alvir J, Rao TH. Conditions that mimic stroke in the emergency department. Implications for acute stroke trials. *Arch Neurol* 1995;52:1119-22.
99. Besson G, Robert C, Hommel M, Perret J. Is it clinically possible to distinguish nonhemorrhagic infarct from hemorrhagic stroke? *Stroke* 1995;26:1205-9.
100. Ojaghihaghi S, Vahdati SS, Mikaeilpour A, Ramouz A. Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *World J Emerg Med* 2017;8:34-8.



101. Allder SJ, Moody AR, Martel AL, et al. Limitations of clinical diagnosis in acute stroke. *Lancet* (London, England) 1999;354:1523.
102. Batjer HH. *Cerebrovascular disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
103. Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, et al. Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke. A report of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1997;28:1480-97.
104. Brazzelli M, Sandercock PA, Chappell FM, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007424.
105. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004;35:502-6.
106. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *Jama* 2004;292:1823-30.
107. Smith ME, Garraway WM, Smith DL, Akhtar AJ. Therapy impact on functional outcome in a controlled trial of stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1982;63:21-4.
108. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: which aspects are most important? *Stroke* 1999;30:917-23.
109. Bray BD, Ayis S, Campbell J, et al. Associations between the organisation of stroke services, process of care, and mortality in England: prospective cohort study. *Bmj* 2013;346:f2827.
110. Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD001920.
111. Bernhardt J, English C, Johnson L, Cumming TB. Early mobilization after stroke: early adoption but limited evidence. *Stroke* 2015;46:1141-6.
112. Craig LE, Bernhardt J, Langhorne P, Wu O. Early mobilization after stroke: an example of an individual patient data meta-analysis of a complex intervention. *Stroke* 2010;41:2632-6.
113. What is physiotherapy? Chartered Society of Physiotherapy. (Accessed 2 September 2020, at <https://www.csp.org.uk/careers-jobs/what-physiotherapy>.)
114. What is Occupational Therapy? Canadian Association of Occupational Therapists. (Accessed 2 September 2020, at <https://www.caot.ca/site/aboutot/whatisot?nav=sidebar>.)
115. Legg LA, Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Drummond A, Langhorne P. Occupational therapy for adults with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD003585.
116. World Health Organization. *World Report on Disability 2011*. Geneva. (Accessed 22 October 2020, at [https://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/report.pdf?ua=1](https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf?ua=1).)
117. Sundhedsstyrelsen. *Anbefalinger for tværsektorielle forløb for voksne med erhvervet hjerneskade - apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi (TCI) - traume, infektion, tumor, subarachnoidalblødning og encephalopati*.2020.
118. group ATC. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2015;386:46-55.
119. Norrving B, Barrick J, Davalos A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J* 2018;3:309-36.
120. United Nations Division for Social Policy and Development. *Convention on the Rights of Persons with Disabilities (UNCRPD)*. (Accessed 23 October 2020, at <https://www.un.org/disabilities/documents/convention/convoptprot-e.pdf>.)
121. Bekendtgørelse om genoptræningsplaner og om patienters valg af genoptræningstilbud efter udskrivning fra sygehus. Sundheds- og Ældreministeriet. BEK nr 918 af 22/06/2018.
122. Bernhardt J, Churilov L, Ellery F, et al. Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Neurology* 2016;86:2138-45.



123. Dansk Apopleksiregister - Datadefinitioner version 5.1: Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram; 2020 April.
124. Ingeman A, Andersen G, Hundborg HH, Svendsen ML, Johnsen SP. Processes of care and medical complications in patients with stroke. *Stroke* 2011;42:167-72.
125. Choi-Kwon S, Yang YH, Kim EK, Jeon MY, Kim JS. Nutritional status in acute stroke: undernutrition versus overnutrition in different stroke subtypes. *Acta Neurol Scand* 1998;98:187-92.
126. Davalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-32.
127. Unosson M, Ek AC, Bjurulf P, von Schenck H, Larsson J. Feeding dependence and nutritional status after acute stroke. *Stroke* 1994;25:366-71.
128. Collaboration FT. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-6.
129. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden CM. Influence of nutritional status on clinical outcome after acute stroke. *Am J Clin Nutr* 1998;68:275-81.
130. Westergren A, Karlsson S, Andersson P, Ohlsson O, Hallberg IR. Eating difficulties, need for assisted eating, nutritional status and pressure ulcers in patients admitted for stroke rehabilitation. *J Clin Nurs* 2001;10:257-69.
131. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-63.
132. Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:236-41.
133. Foley NC, Martin RE, Salter KL, Teasell RW. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke. *J Rehabil Med* 2009;41:707-13.
134. Smithard DG, Smeeton NC, Wolfe CD. Long-term outcome after stroke: does dysphagia matter? *Age Ageing* 2007;36:90-4.
135. Joundi RA, Martino R, Saposnik G, Giannakeas V, Fang J, Kapral MK. Predictors and Outcomes of Dysphagia Screening After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2017;48:900-6.
136. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, et al. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke* 2005;36:1972-6.
137. Lakshminarayan K, Tsai AW, Tong X, et al. Utility of dysphagia screening results in predicting poststroke pneumonia. *Stroke* 2010;41:2849-54.
138. Donovan NJ, Daniels SK, Edmiaston J, et al. Dysphagia screening: state of the art: invitational conference proceeding from the State-of-the-Art Nursing Symposium, International Stroke Conference 2012. *Stroke* 2013;44:e24-31.
139. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:e98-e169.
140. Rerkasem A, Orrapin S, Howard DP, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD001081.
141. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet (London, England)* 1998;351:1379-87.
142. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial C, Barnett HJM, Taylor DW, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *The New England journal of medicine* 1991;325:445-53.
143. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *Jama* 1991;266:3289-94.
144. Witt AH, Johnsen SP, Jensen LP, Hansen AK, Hundborg HH, Andersen G. Reducing delay of carotid endarterectomy in acute ischemic stroke patients: a nationwide initiative. *Stroke* 2013;44:686-90.

145. Kristensen T, Hovind P, Iversen HK, Andersen UB. Screening with doppler ultrasound for carotid artery stenosis in patients with stroke or transient ischaemic attack. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018;38:617-21.
146. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy Trialists C. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet (London, England)* 2004;363:915-24.
147. Ohman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 1989;70:55-60.
148. Whitfield PC, Kirkpatrick PJ. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:Cd001697.
149. de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, Algra A. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery* 2002;50:336-40; discussion 40-2.
150. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage - What's new. *Cochrane Databasen*. (Accessed 21. September 2020, at <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001697/information#whatsNew.>)
151. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:93-112.
152. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* 2008;39:120-5.
153. Datadefinitioner - Patienter med verificeret aneurysmal subarachnoidalblødning (SAH) version 2.1: RKKP; 2020.
154. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet (London, England)* 2005;366:809-17.
155. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F, Investigators C. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study). *Radiology* 2010;256:916-23.
156. van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN, Nijssen PC. Procedural complications of coiling of ruptured intracranial aneurysms: incidence and risk factors in a consecutive series of 681 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1498-501.
157. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999;30:470-6.
158. Brisman JL, Niimi Y, Song JK, Berenstein A. Aneurysmal rupture during coiling: low incidence and good outcomes at a single large volume center. *Neurosurgery* 2005;57:1103-9; discussion -9.
159. Nomura M, Mori K, Tamase A, et al. Thromboembolic complications during endovascular treatment of ruptured cerebral aneurysms. *Interv Neuroradiol* 2018;24:29-39.
160. Raymond J, Roy D. Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 1997;41:1235-45; discussion 45-6.
161. McLaughlin N, Bojanowski MW. Early surgery-related complications after aneurysm clip placement: an analysis of causes and patient outcomes. *J Neurosurg* 2004;101:600-6.
162. Bulters DO, Santarius T, Chia HL, et al. Causes of neurological deficits following clipping of 200 consecutive ruptured aneurysms in patients with good-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:295-303.
163. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet (London, England)* 2002;360:1267-74.

164. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, et al. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement : A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care* 2016;24:61-81.
165. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES, Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 2002;51:170-81; discussion 81-2.
166. Aucoin PJ, Kotilainen HR, Gantz NM, Davidson R, Kellogg P, Stone B. Intracranial pressure monitors. Epidemiologic study of risk factors and infections. *Am J Med* 1986;80:369-76.
167. Sundbarg G, Nordstrom CH, Soderstrom S. Complications due to prolonged ventricular fluid pressure recording. *Br J Neurosurg* 1988;2:485-95.
168. Holloway KL, Barnes T, Choi S, et al. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg* 1996;85:419-24.
169. Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent JL. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J Neurosurg* 2005;103:468-72.
170. Wells DL, Allen JM. Ventriculoperitoneal shunt infections in adult patients. *AACN Adv Crit Care* 2013;24:6-12; quiz 3-4.
171. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010;41:2391-5.
172. Kanamaru K, Suzuki H, Taki W. Cerebral Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2016;121:167-72.
173. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, et al. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004;35:1862-6.
174. Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, et al. Global Stroke Statistics 2019. *Int J Stroke* 2020;1747493020909545.
175. Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, et al. Global Stroke Statistics 2019. Online supplement. *Int J Stroke* 2020.
176. Stevens E. EE, Wang Y., McKevitt C. and Wolfe C. The Burden of Stroke in Europe. London: Stroke Alliance for Europe (SAFE) (accessed 19 October 2020).2017.
177. Dansk Apopleksiregister Årsrapport 2016.: RKKP; 9. maj 2017.
178. Wildenschild C, Mehnert F, Thomsen RW, et al. Registration of acute stroke: validity in the Danish Stroke Registry and the Danish National Registry of Patients. *Clin Epidemiol* 2014;6:27-36.
179. Aked J, Delavaran H, Norrving B, Lindgren A. Completeness of case ascertainment in Swedish hospital-based stroke registers. *Acta Neurol Scand* 2020;141:148-55.
180. Cadilhac DA, Kim J, Lannin NA, et al. National stroke registries for monitoring and improving the quality of hospital care: A systematic review. *Int J Stroke* 2016;11:28-40.
181. Yafasova A, Fosbol EL, Christiansen MN, et al. Time trends in incidence, comorbidity, and mortality of ischemic stroke in Denmark (1996-2016). *Neurology* 2020;95:e2343-e53.
182. Vangen-Lonne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Carlsson M, Mathiesen EB. Time trends in incidence and case fatality of ischemic stroke: the tromso study 1977-2010. *Stroke* 2015;46:1173-9.
183. Vangen-Lonne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Carlsson M, Mathiesen EB. Time trends in incidence and case fatality of ischemic stroke: the tromso study 1977-2010. Online supplement. *Stroke* 2015;46.
184. Ferns SP, Sprengers ME, van Rooij WJ, et al. Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke* 2009;40:e523-9.
185. Danske Regioner. Det Nationale Projekt om Værdibaseret Styling. (Accessed 9 February 2021, at <https://www.regioner.dk/sundhed/kvalitet-og-styring/tema-vaerdibaseret-sundhed/nationalt-projekt-om-vaerdibaseret-sundhed>.)
186. Lees KR, Bath PM, Schellinger PD, et al. Contemporary outcome measures in acute stroke research: choice of primary outcome measure. *Stroke* 2012;43:1163-70.

187. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, et al. Simplified modified rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke* 2011;42:2276-9.
188. Wilson JT, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. *Stroke* 2005;36:777-81.
189. Wilson JT, Hareendran A, Grant M, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke* 2002;33:2243-6.
190. White JH, Attia J, Sturm J, Carter G, Magin P. Predictors of depression and anxiety in community dwelling stroke survivors: a cohort study. *Disabil Rehabil* 2014;36:1975-82.
191. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Depression after stroke: results of the FINNSTROKE Study. *Stroke* 1998;29:368-72.
192. Edmondson D, Richardson S, Fausett JK, Falzon L, Howard VJ, Kronish IM. Prevalence of PTSD in Survivors of Stroke and Transient Ischemic Attack: A Meta-Analytic Review. *PLoS One* 2013;8:e66435.
193. Moran GM, Fletcher B, Feltham MG, Calvert M, Sackley C, Marshall T. Fatigue, psychological and cognitive impairment following transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review. *Eur J Neurol* 2014;21:1258-67.
194. Kim KT, Moon HJ, Yang JG, Sohn SI, Hong JH, Cho YW. The prevalence and clinical significance of sleep disorders in acute ischemic stroke patients-a questionnaire study. *Sleep Breath* 2017;21:759-65.
195. Iddagoda MT, Inderjeeth CA, Chan K, Raymond WD. Post-stroke sleep disturbances and rehabilitation outcomes: a prospective cohort study. *Intern Med J* 2020;50:208-13.
196. Topp CW, Ostergaard SD, Sondergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015;84:167-76.
197. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2060-5.
198. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996;27:373-80.
199. Henon H, Godefroy O, Leys D, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995;26:392-8.
200. Weimar C, Ziegler A, Konig IR, Diener HC. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol* 2002;249:888-95.
201. Kwakkel G, Wagenaar RC, Kollen BJ, Lankhorst GJ. Predicting disability in stroke--a critical review of the literature. *Age Ageing* 1996;25:479-89.
202. Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994;25:808-13.
203. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *Jama* 2014;312:259-68.
204. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or nondisabling stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke* 1993;24:527-31.
205. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:126-31.
206. Paolucci S, Antonucci G, Gialloreti LE, et al. Predicting stroke inpatient rehabilitation outcome: the prominent role of neuropsychological disorders. *Eur Neurol* 1996;36:385-90.
207. Stubbs PW, Mortensen J. Clinimetrics: The Scandinavian Stroke Scale. *J Physiother* 2020;66:132.
208. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke--background and study protocol. Scandinavian Stroke Study Group. *Stroke* 1985;16:885-90.

209. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.
210. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1997;48:891-5.
211. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998;50:208-16.
212. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 1996;313:147.
213. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994;25:1977-84.
214. Asplund K, Hagg E, Helmers C, Lithner F, Strand T, Wester PO. The natural history of stroke in diabetic patients. *Acta Med Scand* 1980;207:417-24.
215. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996;27:1765-9.
216. Sundboll J, Horvath-Puho E, Schmidt M, et al. Long-Term Risk of Stroke in Myocardial Infarction Survivors: Thirty-Year Population-Based Cohort Study. *Stroke* 2016;47:1727-33.
217. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44:626-34.
218. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, Markus HS. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016;14:178.
219. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, et al. Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-78.
220. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-84.
221. Epstein KA, Viscoli CM, Spence JD, et al. Smoking cessation and outcome after ischemic stroke or TIA. *Neurology* 2017;89:1723-9.
222. Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammergaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1999;30:2008-12.

## Bilag 1 - Scandinavian Stroke Scale

Teksten er vejledende, ved scoring anvendes officiel scoringsnøgle.

### Bevidsthed

6	Vågen, ved fuld bevidsthed
4	Somnolent
2	Reagerer på verbal opfordring
0	Dybt bevidstløs

### Øjenmotorik

4	Ingen blikparese
2	Blikparese til stede
0	Konjugeret blikdeviation

### Armløft

6	Løfter arm med normal kraft
5	Løfter arm med nedsat kraft
4	Løfter arm med fleksion af albuen
2	Bevæger arm, men ikke mod tyngden
0	Paralyse

### Hånd

6	Normal kraft
4	Nedsat kraft
2	Nogen bevægelse, kan ikke knytte hånden
0	Paralyse

### Ben

6	Løfter ben med normal kraft
5	Løfter strakt ben med nedsat kraft
4	Løfter ben med fleksion af knæet
2	Bevæger benet, men ikke mod tyngden
0	Paralyse

### Orientering (måned, hospital, fødselsdato)

6	Alle
4	2 ud af 3
2	1 ud af 3
0	0 ud af 3

### Tale

10	Ingen afasi
6	Begrænset ordforråd/usammenhængende tale
3	Mere end ja og nej, men korte sætninger
0	Højst ja og nej

### Facialis parese

2	Ingen eller tvivlsom
0	Til stede

### Gang

12	Går 5 m uden hjælpemidler
9	Går med hjælpemidler
6	Går med personstøtte
3	Går ikke, sidder uden støtte
0	Seng eller kørestolsbunden