

Dansk Stroke Register

Evidensrapport

Indikatorer, standarder og prognostiske
faktorer

© RKKP 2023

Udarbejdet af:
Ph.d. studerende læge Sine Mette Buus og
Styregruppen for Dansk Stroke Register (DanStroke)
Udgiver:
Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
Hedeager 3
8200 Aarhus N

www.rkkp.dk

Version 1.0
Versionsdato: 15.12.2023
Indholdet kan frit citeres med tydelig kildeangivelse

Indhold

Forord.....	8
Styregruppen for Dansk Stroke Register.....	9
Indikatorer og standarder for Dansk Stroke Register	11
Evidens for indikatorer, standarder og prognostiske faktorer	16
Kapitel 1 Stroke unit care	18
1: Andel af patienter med akut stroke, der bliver indlagt i en stroke enhed senest 24 timer efter indlæggelse.....	19
2: Andel af patienter med akut stroke, der får udført CT/MR scanning senest 6 timer efter indlæggelsestidspunkt.	21
3: Andel af patienter med akut stroke, der vurderes med indirekte synketest senest 6 timer efter indlæggelse eller afslutning på EVT procedure.....	23
4: Andel af patienter med akut stroke, der vurderes med direkte synketest senest 6 timer efter indlæggelse eller afslutning på EVT procedure.....	23
5: Andel af patienter med akut stroke, der mobiliseres inden for 24 timer efter indlæggelse.	25
6: Andel af patienter med akut stroke, 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.	27
7: Andel af patienter med akut stroke, 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.	29
Kapitel 2 Neurorehabilitering.....	31
8: Andel af patienter med akut stroke, der er påbegyndt fysioterapeutisk genoptræning inden for 3. dag efter første vurdering ved fysioterapeut.....	32
9: Andel af patienter med akut stroke, der er påbegyndt ergoterapeutisk genoptræning inden for 3. dag efter første vurdering ved ergoterapeut.....	32
10: Andel af patienter med akut stroke, der senest dagen efter udskrivelsen får udarbejdet en genoptræningsplan.	33
Kapitel 3 Opfølgning.....	35
11: Andel af patienter med akut stroke, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med stroke.	36
12: Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med stroke.	37

13: Andel af patienter med intracerebral hæmorrhagi (ICH), der d�r inden for 30 dage efter indlæggelse med stroke.	38
14: Andel af patienter med akut isk�emisk (+ uspecifik) stroke, som 3 måneder efter indlæggelsen har opnået en mRS-score på 0-2.	39
15: Andel af patienter med akut intracerebral hæmorrhagi, som 3 måneder efter indlæggelsen har opnået en mRS-score på 0-2.	39
Kapitel 4 Akut behandling – isk�emisk stroke	41
16: Andel af patienter med akut isk�emisk stroke, der modtager revaskulariserende behandling.	42
17: Andel af patienter med akut isk�emisk stroke, som bliver behandlet med trombolyse, hvor behandlingen er påbegyndt inden for 45 minutter efter ankomst til trombolysgivende enhed.	44
18: Andel af patienter med akut isk�emisk stroke, som f�r foretaget lyskepunktur, hvor behandlingen er påbegyndt højst 3 timer efter ankomst på første sygehus.	46
19: Andel af patienter med akut isk�emisk stroke som behandles med EVT, og som ved afslutning af behandlingen opnår mTICI reperfusionsgrad $\geq 2B$	48
20: Andel af patienter med akut isk�emisk stroke, som behandles med EVT og som 3 måneder efter indgreb har opnået en mRS-score på 0-2.	49
Kapitel 5 Sekundær forebyggelse – Isk�emisk stroke.....	50
21: Andel af patienter med akut isk�emisk (+ uspecifik) stroke uden atrieflimren, der sættes i trombocyt-hæmmende behandling senest 4 timer efter gennemført CT/MR scanning.	51
22: Andel af patienter med akut isk�emisk (+ uspecifik) stroke og atrieflimren, der sættes i antikoagulationsbehandling senest 14 dage efter indlæggelsen.....	53
23: Andel af patienter med akut isk�emisk (+ uspecifik) stroke og atrieflimren, som registreres med fravalg af antikoagulationsbehandling.	55
24: Andel af patienter med akut isk�emisk (+ uspecifik) stroke over 50 år og uden kendt atrieflimren, der screenes for atrieflimren senest 4 uger efter indlæggelsen...	56
25: Andel af patienter med akut isk�emisk (+ uspecifik) stroke og atrieflimren, med indikation for antikoagulationsbehandling, der modtager behandling (ud af den population hvor det er indiceret) efter 1 år.	59
26: Andel af patienter med akut isk�emisk (+ uspecifik) stroke og atrieflimren, med indikation for antikoagulationsbehandling, der modtager behandling (ud af den population hvor det er indiceret) efter 2 år.	59
27: Andel af patienter med akut isk�emisk (+ uspecifik) stroke, der får foretaget ultralyd/CT-/MR-angiografi af halskar senest 4. indlæggelsesdag.	60

28: Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke, som får foretaget karotisendarterektomi, hvor tiden fra indlæggelse til operation er højst 14 dage.	62
Kapitel 6 Transitorisk iskæmisk apopleksi (TIA)	64
Kapitel 6.1 Stroke unit	65
29: Andelen af patienter med TIA, der får udført CT/MR scanning senest 6 timer efter første kontakt til sekundær sektor.	65
Kapitel 6.2 Sekundær forebyggelse	66
30: Andel af patienter med TIA uden atrieflimren, der sættes i trombocythæmmende behandling senest 4 timer efter gennemført CT/MR scanning.....	66
31: Andel af patienter med TIA og atrieflimren, der sættes i antikoagulansbehandling senest 14 dage efter første kontakt til sekundær sektor.	67
32: Andel af patienter med TIA over 50 år og uden kendt atrieflimren, der screenes for atrieflimren senest 4 uger efter indlæggelsen.....	68
33: Andel af patienter med TIA, der får foretaget ultralyd/CT-/MR-angiografi af halskar senest 4. dag efter første kontakt til sekundær sektor.....	69
34: Andel af patienter med TIA, som får foretaget karotisendarterektomi, hvor tiden fra første kontakt til sekundær sektor til operation er højst 14 dage.....	70
Kapitel 7 Aneurysmal subarachnoidal hæmorrhagi (SAH).....	71
Kapitel 7.1 Neurokirurgisk afdeling	72
35: Andel af patienter med aneurysmal SAH, der bliver indlagt på en neurokirurgisk afdeling senest 24 timer efter indlæggelse.	72
Kapitel 7.2 Rehabilitering	75
36: Andel af patienter med aneurysmal SAH, der vurderes af fysioterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering inden udskrivelse.	75
37: Andel af patienter med aneurysmal SAH, der vurderes af ergoterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering inden udskrivelse.	75
Kapitel 7.3 Behandling af komplikationer	77
38: Andel af patienter med aneurysmal SAH, hvor der findes indikation for behandling, som får forsørget aneurismet med kirurgisk/endovaskulær behandling inden for 48 timer efter ankomst til neurokirurgisk afd.....	77
39: Andel af patienter med aneurysmal SAH behandlet endovaskulært, som har en komplikation til behandlingen.	79
40: Andel af patienter med aneurysmal SAH behandlet kirurgisk, som har en komplikation til behandlingen.	80

41: Andel af patienter med aneurysmal SAH som får ventrikulit efter behandling med liquordrænage.	81
42: Andel af patienter med aneurysmal SAH, som re-bløder før aneurismet er forsørget.	83
Kapitel 7.4 Opfølgning	84
43: Andel af patienter med aneurysmal SAH, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med SAH.	84
44: Andel af patienter med aneurysmal SAH, som 3 måneder efter indlæggelsen har opnået mRS-score på 0-2.....	85
45: Andel af patienter med aneurysmal SAH behandlet endovaskulært, som har behov for genbehandling af aneurismet ved 9/12 måneders kontrol.	86
46: Andel af patienter med aneurysmal SAH, som efter forsørgelsen har re-blødt fra aneurismet inden 9/12 måneder efter udskrivelsen.....	86
Udviklingsområder.....	88
Selvvurderet trivsel.....	88
Andelen af patienter med akut stroke, der har opnået en score på <50 i selvvurderet trivsel målt ved WHO-5 trivselsindeks 3 mdr. efter indlæggelse	88
Prognostiske faktorer.....	89
Alder.....	89
Køn	89
Omfang af stroke	89
Tidligere stroke	90
Hypertension.....	90
Diabetes mellitus	90
Atrieflimren.....	90
Tidligere akut myokardieinfarkt	90
Claudicatio intermittens	91
Alkoholforbrug.....	91
Rygning.....	91
Civilstand.....	91
Referencer.....	92
Bilag 1 - Scandinavian Stroke Scale.....	103

Forord

I denne rapport, revideret i december 2023, beskrives evidensgrundlaget og valget af indikatorer, standarder og prognostiske faktorer for akut opstået apopleksi (hjerneblødning eller hjerneblodprop), transitorisk anfald af cerebral iskæmi (TIA) og aneurysmal 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.

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 Stroke Register, som er en tværfaglig sammensat gruppe med faglig ekspertise inden for behandling og pleje af patienter med apopleksi. Gruppens sammensætning kan ses på side 9. Styregruppen påbegyndte arbejdet i efteråret 2000, og den landsdækkende registrering til det Nationale Indikator Projekt (senere Dansk Apopleksiregister og herefter Dansk Stroke Register) startede i januar 2003.

Det samlede indikatorskema med standarder og indikatorer er anført på side 11-15. 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 Stroke Register

Formandskab

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

Øvrige styregruppemedlemmer

- Tine Steenholt Rasmussen, afdsnitsledende 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

Patientrepræsentanter

- Eva Buus

Ledelsesrepræsentant

- Morten Ziebell, lægefaglig direktør

Dataansvarlige myndighed – Region Midtjylland

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

Evidensspecialist

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

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 Stroke Register

Kapitler		Indikator	Type	Standard	Evidensstyrke
1. Stroke unit care					
	1	Andel af patienter med akut stroke, der bliver indlagt i en stroke enhed senest 24 timer efter indlæggelse.	Proces	Mindst 90%	A (Ia)
	2	Andel af patienter med akut stroke, der får udført CT/MR scanning senest 6 timer efter indlæggelsestidspunkt.	Proces	Mindst 90%	C (III)
	3	Andel af patienter med akut stroke, der vurderes med indirekte synketest senest 6 timer efter indlæggelse eller afslutning på EVT procedure.	Proces	Mindst 85%	B (IIb)
	4	Andel af patienter med akut stroke, der vurderes med direkte synketest senest 6 timer efter indlæggelse eller afslutning på EVT procedure.	Proces	Mindst 65%	B (IIb)
	5	Andel af patienter med akut stroke, der mobiliseres inden for 24 timer efter indlæggelse.	Proces	Mindst 80%	B (IIb)
	6	Andel af patienter med akut stroke, 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 80%	B (IIb)
	7	Andel af patienter med akut stroke, 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 80%	B (IIb)
2. Neurorehabilitering					
	8	Andel af patienter med akut stroke, der er påbegyndt fysioterapeutisk genoptræning inden for 3. dag efter første vurdering ved fysioterapeut.	Proces	Ikke fastsat	A (Ia)

	9	Andel af patienter med akut stroke, der er påbegyndt ergoterapeutisk genoptræning inden for 3. dag efter første vurdering ved ergoterapeut.	Proces	Ikke fastsat	A (Ia)
	10	Andel af patienter med akut stroke, der senest dagen efter udskrivelsen får udarbejdet en genoptræningsplan.	Proces	Ikke fastsat	D (IV)
3. Opfølgning					
	11	Andel af patienter med akut stroke, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med stroke.	Resultat	Højst 15%	Ikke relevant
	12	Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med stroke.	Resultat	Højst 12%	Ikke relevant
	13	Andel af patienter med akut hæmorrhagisk stroke (ICH), der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med stroke.	Resultat	Højst 35%	Ikke relevant
	14	Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke, som 3 måneder efter indlæggelsen har opnået en mRS-score på 0-2	Resultat	Ikke fastsat	Ikke relevant
	15	Andel af patienter med akut intracerebral hæmorrhagi, som 3 måneder efter indlæggelsen har opnået en mRS- score på 0-2.	Resultat	Ikke fastsat	Ikke relevant
4. Akut behandling – iskæmisk stroke					
	16	Andel af patienter med akut iskæmisk stroke, der modtager revaskulariserende behandling.	Proces	Mindst 25%	A (Ia)
	17	Andel af patienter med akut iskæmisk stroke, som bliver behandlet med trombolyse, hvor behandlingen er påbegyndt inden for 45 minutter efter ankomst til trombolyssegivende enhed.	Proces	Mindst 85%	A (Ia)
	18	Andel af patienter med akut iskæmisk stroke, som får fortaget lyskepunktur, hvor behandlingen er påbegyndt højst 3 timer efter ankomst på første sygehus.	Proces	Mindst 90%	A (Ia)

	19	Andel af patienter med akut iskæmisk stroke der behandles med EVT, og som ved afslutning af behandlingen opnår mTICI reperfusionsgrad $\geq 2B$.	Resultat	Mindst 80%	A (Ia)
	20	Andel af patienter med akut iskæmisk stroke der behandles med EVT og som 3 måneder efter indgreb har opnået en mRS-score på 0-2.	Resultat	Mindst 40%	Ikke relevant
5. Sekundær forebyggelse – iskæmisk stroke					
	21	Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke uden atrieflimren, der sættes i trombocythæmmende behandling senest 4 timer efter gennemført CT/MR scanning.	Proces	Mindst 95%	A (Ia)
	22	Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke og atrieflimren, der sættes i antikoagulationsbehandling senest 14 dage efter indlæggelsen.	Proces	Mindst 95%	A (Ia)
	23	Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke og atrieflimren, som registreres med fravalg af antikoagulationsbehandling.	Resultat	Mindst 15%	Ikke relevant
	24	Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke over 50 år og uden kendt atrieflimren, der screenes for atrieflimren senest 4 uger efter indlæggelsen.	Proces	Mindst 75%	A (Ia)
	25	Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke og atrieflimren, med indikation for antikoagulationsbehandling, der modtager behandling (ud af den population hvor det er indiceret) efter 1 år.	Proces	Mindst 95%	A (Ia)
	26	Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke og atrieflimren, med indikation for antikoagulationsbehandling, der modtager behandling (ud af den population hvor det er indiceret) efter 2 år.	Proces	Mindst 95%	A (Ia)
	27	Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke, der får foretaget ultralyd/CT-/MR-angiografi af halskar senest 4. indlæggelsesdag.	Proces	Mindst 90%	B (IIb)
	28	Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke, som får foretaget karotisendarterektomi, hvor tiden fra indlæggelse til operation er højst 14 dage.	Proces	Mindst 90%	A (Ia)

6. Transitorisk iskæmisk apopleksi (TIA)					
6.1 Stroke unit	29	Andelen af patienter med TIA, der får udført CT/MR scanning senest 6 timer efter første kontakt til sekundær sektor.	Proces	Mindst 90%	C (III)
6.2 Sekundær forebyggelse	30	Andel af patienter med TIA uden atrieflimren, der sættes i trombocythæmmende behandling senest 4 timer efter gennemført CT/MR scanning.	Proces	Mindst 95%	A (Ia)
	31	Andel af patienter med TIA og atrieflimren, der sættes i antikoagulansbehandling senest 14 dage efter første kontakt til sekundær sektor.	Proces	Mindst 95%	A (Ia)
	32	Andel af patienter med TIA over 50 år og uden kendt atrieflimren, der screenes for atrieflimren senest 4 uger efter indlæggelsen.	Proces	Ikke fastsat	A (Ia)
	33	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%	C (III)
	34	Andel af patienter med TIA, som får foretaget karotisendarterektomi, hvor tiden fra første kontakt til sekundær sektor til operation er højst 14 dage.	Proces	Mindst 90%	A (Ia)
7. Aneurysmal subarachnoidal hæmorrhagi (SAH)					
7.1 Neurokirurgisk afdeling	35	Andel af patienter med aneurysmal SAH, der bliver indlagt på en neurokirurgisk afdeling senest 24 timer efter indlæggelse.	Proces	Mindst 90%	A (Ia)
7.2 Rehabilitering	36	Andel af patienter med aneurysmal SAH, der vurderes af fysioterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering inden udskrivelse.	Proces	Mindst 95%	D (IV)
	37	Andel af patienter med aneurysmal SAH, der vurderes af ergoterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering inden udskrivelse.	Proces	Mindst 95%	D (IV)
7.3 Behandling af komplikationer	38	Andel af patienter med aneurysmal SAH, hvor der findes indikation for behandling, som får forsørget aneurismet med kirurgisk eller endovaskulær behandling inden for 48 timer efter ankomst til neurokirurgisk afdeling.	Proces	Mindst 90%	A (Ia)

	39	Andel af patienter med aneurysmal SAH behandlet endovaskulært, som har en komplikation til behandlingen.	Resultat	Højst 10%	C (III)
	40	Andel af patienter med aneurysmal SAH behandlet kirurgisk, som har en komplikation til behandlingen.	Resultat	Højst 10%	C (III)
	41	Andel af patienter med aneurysmal SAH, som får ventrikulit efter behandling med liquordrænage.	Resultat	Højst 10%	C (III)
	42	Andel af patienter med aneurysmal SAH, som re-bløder før aneurismet er forsørget.	Resultat	Højst 10%	B (IIb)
7.4 Opfølgning	43	Andel af patienter med aneurysmal SAH, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med SAH.	Resultat	Højst 40%	Ikke relevant
	44	Andel af patienter med aneurysmal SAH, som 3 måneder efter indlæggelsen har opnået en mRS-score på 0-2.	Resultat	Ikke fastsat	Ikke relevant
	45	Andel af patienter med aneurysmal SAH behandlet endovaskulært, som har behov for genbehandling af aneurismet ved 9/12 måneders kontrol.	Resultat	Højst 10%	B (IIb)
	46	Andel af patienter med aneurysmal SAH, som efter forsørgelsen har re-blødt fra aneurismet inden 9/12 måneder efter udskrivelsen.	Resultat	Højst 5%	B (IIb)

Evidens for indikatorer, standarder og prognostiske faktorer

Evidensgrundlaget for de udvalgte indikatorer vedrørende stroke i Dansk Stroke Register 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.¹:

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.

Nogle resultatindikatorer er ikke umiddelbart egnede til evidensgradering, da resultatet i sig selv kan være ønskværdigt (f.eks. højt funktionsniveau) eller ikke ønskværdigt (f.eks. dødelighed), i disse tilfælde vil der ikke blive foretaget en evidensgradering af resultatindikatoren. Ikke desto mindre kan det være relevant at vurdere rimeligheden af de fastsatte standarder for disse indikatorer. Derfor vil den gennemgåede litteratur præsentere data, som afspejler hvor hyppigt disse resultater opnås internationalt, samt resultater fra tidligere år i Danmark.

Det bør endvidere understreges, at lav grad af evidens ikke nødvendigvis er ensbetydende med, at anbefalingen er svag. Nogle kliniske spørgsmål lader sig ikke undersøge med randomiserede studier, men der kan alligevel herske stærk klinisk konsensus om at pågældende test, behandling eller opfølgning er effektiv.

Kapitel 1

Stroke unit care

1: Andel af patienter med akut stroke, der bliver indlagt i en stroke enhed senest 24 timer efter indlæggelse.

En stroke enhed er en afdeling eller en del af en afdeling, hvor man udelukkende eller næsten udelukkende behandler stroke patienter.

Personalet i stroke enheder omfatter læger, sygeplejersker, sygehjælper/social- og sundhedsassistenter, fysio- og ergoterapeuter, og i varierende grad også socialrådgivere, talepædagoger og neuropsykologer. Karakteristisk for stroke enheder er et koordineret tværfagligt samarbejde med teamdannelse omkring hver patient, særlig interesse og viden hos personalet for stroke og rehabilitering samt undervisning af personalet vedrørende stroke.

Effekten af at organisere stroke behandlingen i stroke enheder 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 stroke enheder kontra andre behandlingsenheder (almenmedicinske afdelinger i størstedelen af studierne (20 studier, 4127 patienter)).²

Behandling i stroke enheder 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 i stroke enheder vs. andre behandlingsenheder. Resultaterne var uafhængige af alder, køn, stroke sværhedsgrad, stroke type og længden af follow-up (evidensstyrke A (Ia)).

Effekten af behandling i stroke enheder kan også illustreres med absolutte tal: For hver 100 patienter, der behandles i en stroke enhed frem for en anden 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.²

Hos en beskedent andel af patienterne (formentlig højst 10 %) vil indlæggelse i en stroke enhed ikke være relevant f.eks. pga. død umiddelbart efter ankomst til sygehus, indlæggelse på intensivafdeling etc. Standarden for langt størstedelen af stroke patienter bør dog være indlæggelse i en stroke enhed hurtigst muligt efter symptomdebut.

Tidsrammen for opfyldelsen af standarden sættes til senest 24 timer efter ankomst til sygehus.

Patienter med akut stroke eller mistanke herom bør hurtigst muligt, og senest 24 timer efter indlæggelse, indlægges i en stroke enhed med henblik på diagnostisk udredning, behandling og initial rehabilitering (evidensstyrke A (Ia)).

Standarden sættes til mindst 90%

2: Andel af patienter med akut stroke, der får udført CT/MR scanning senest 6 timer efter indlæggelsestidspunkt.

Udredningen af patienter med formodet stroke 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 stroke, men også i forhold til diagnostisk afklaring ved fravær af stroke.

Hos en betydelig del af de patienter, som indlægges under diagnosen stroke, afkræftes diagnosen sidenhen. I en amerikansk population af 411 patienter med indlæggelsesdiagnosen akut stroke havde 78 (19 %) en anden tilstand.³ Differentialdiagnoserne omfatter 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 alvorlige tilstande, hvor konsekvenserne kan minimeres ved rettidig diagnostik.

Blandt de patienter, som vitterligt har et stroke, vil der typisk være ca. 10 % med intracerebral hæmorrhagi (ICH) og ca. 5 % med subarachnoidal hæmorrhagi (SAH). Det er velkendt, at det ikke er muligt at skelne disse tilstande fra iskæmisk stroke ud fra kliniske symptomer og anamnese alene.⁴⁻⁷ Da behandlingen og prognosen er forskellig for henholdsvis ICH, SAH og iskæmisk stroke, er tidlig diagnosticering vigtig. Både CT og MR scanning kan med høj sikkerhed udelukke intrakranielle blødninger.⁸⁻¹¹

Den stærkt tidsafhængige effekt af revaskulariserende behandling (trombolyse og trombektomi) ved iskæmisk stroke er yderst velunderbygget og baserer sig på højeste grad af evidens (beskrevet i indikator 16-20 (kapitel 4)), men også hæmorrhagisk stroke 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. En række nationale og internationale arbejdsgrupper anbefaler derfor, at patienter med mistanke om stroke rutinemæssigt tilbydes undersøgelse med CT og/eller MR scanning straks efter ankomst til sygehus.¹²⁻¹⁵

Der foreligger altså samstemmende international konsensus om at anbefale hurtig billeddiagnostisk udredning med CT eller MR scanning til patienter med formodet stroke (herunder TIA – indikator 29), baseret på indirekte evidens med baggrund i de tidskritiske behandlingsmuligheder.

Det har dog ikke været muligt at identificere randomiserede studier, som kan påvise en direkte klinisk effekt af tidlig billeddiagnostisk undersøgelse versus sen eller ingen. Et observationelt studie fra Skotland af ældre dato sammenlignede forskellige scanningsstrategier, og fandt at strategien scanning af alle stroke patienter hurtigst muligt var overlegen både hvad angår økonomiske omkostninger og kvalitetsjusterede leveår

(QALY) sammenlignet med hurtig scanning af en selekteret gruppe stroke patienter og/eller senere scanning (evidensstyrke C (III)). Studiet er fra 2004 og indeholder derfor væsentlige begrænsninger sammenlignet med nutidens forhold, hvor trombolyse og trombektomi spiller en helt anderledes central rolle i behandlingen af iskæmisk stroke. Det må derfor formodes, at gevinsten ved hurtig scanning er endnu større i dag.¹⁶

Patienter med symptomer på stroke bør hurtigst muligt (og senest indenfor 6 timer efter indlæggelsestidspunktet eller første kontakt til sekundær sektor) udredes med CT eller MR-scanning (Evidensstyrke C (III)).

Standarden sættes til mindst 90%

3: Andel af patienter med akut stroke, der vurderes med indirekte synketest senest 6 timer efter indlæggelse eller afslutning på EVT procedure.

4: Andel af patienter med akut stroke, der vurderes med direkte synketest senest 6 timer efter indlæggelse eller afslutning på EVT procedure.

Dysfagi er en hyppig komplikation til stroke og prævalensen er estimeret til 37-78% i den akutte fase afhængigt af målemetode.¹⁷ Prognosen er oftest god, og synkefunktionen normaliseres således hos størstedelen af patienterne i løbet af de første uger.¹⁸ Dysfagi er dog associeret med øget risiko for en række tilstødende komplikationer, herunder pneumoni og underernæring¹⁹, samt øget risiko for institutionsanbringelse og død. I en metaanalyse af 7 observationelle studier med i alt 891 stroke patienter 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).¹⁷ 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).²⁰

Der er således ingen tvivl om, at dysfagi er en hyppig og alvorlig komplikation efter stroke, 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 i flere observationelle studier:

Et stort registerbaseret canadisk studie fra 2017 inkluderede 7,171 patienter, og fandt at manglende dysfagiscreening var associeret med en række dårlige outcomes, herunder pneumoni (justeret OR 4,71 (95% CI 3,43-6,47)), svært handicap (modified Rankin Scale (mRS) score 4-5, justeret OR 5,19 (95% CI 4,48-6,02)), udskrivelse til plejehjem (justeret OR 2,79 (95% CI 2,11-3,79)), og øget 1-års mortalitet (hazard ratio (HR): 2,42 (95% CI 2,09-2,80)) (evidensstyrke B (IIb)). Især patienter med milde strokes var i risiko for ikke at blive screenet (23% vs. 9%) på trods af, at ca. en tredjedel af de screenede patienter med milde strokes faktisk ikke bestod testen.²¹

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)).²² 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, stroke sværhedsgrad og komorbiditet var forskellen reduceret, men fortsat klinisk og statistisk signifikant: 0,78 (95% CI 0,69-0,87) (evidensstyrke B (IIb)).²³

Evidensen bag effekten af hurtig vs. sen dysfagiscreening er undersøgt i et stort observationelt britisk studie fra 2016 af 63.650 patienter. Her fandt man en 36% øget risiko

for stroke associeret pneumoni blandt patienter med størst vs. mindst forsinkelse fra indlæggelse til dysfagiscreening (justeret OR 1,36 (95% CI 1,20-1,53)) efter justering for bl.a. alder, køn, stroke sværhedsgrad og comorbiditet. Forsinkelse fra indlæggelse til dysfagiscreening var inddelt i kvartiler, og udgjorde i absolutte tal ≥ 345 minutter vs. 0-79 minutter for den mest vs. mindst forsinkede gruppe (evidensstyrke B (IIb)).²⁴

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 fra Dansk Selskab for Apopleksi.¹³

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.^{25,26}

Den direkte synketest er kun fagligt relevant for de patienter, der består den indirekte synketest, hvorfor standarden sættes noget lavere for indikator 4. I den kliniske praksis er det vigtigt at have for øje, at den indirekte synketest også er udført, hvis det observeres at patienten er ude af stand til at holde sig vågen i 15 sammenhængende minutter eller synke sit eget mundvand. De dårligste patienter vil således hurtigt kunne vurderes, og det vil i disse tilfælde ikke være indiceret at foretage den direkte synketest.

Dysfagi screening ses som et aspekt i patientsikkerheden, og principielt bør alle stroke patienter screenes så tidligt som muligt, og inden patienten tilbydes kost eller væske per os. Dog vil en vis andel af patienterne initialt indlægges på anden afdeling, oftest pga. ikke erkendt stroke, og for denne patientgruppe kan det være vanskeligt at udføre screeningen inden for den fastsatte tidsramme. Da det ikke er muligt at screene EVT (endovaskulær terapi) patienter forud for proceduren, sættes tidsgrænsen for denne patientgruppe til senest 6 timer efter EVT proceduren.

Indirekte og direkte dysfagiscreening bør foretages blandt alle patienter med stroke hurtigst muligt og senest 6 timer efter indlæggelse eller afslutning af EVT procedure (evidensstyrke B (IIb)).

Standarden sættes til mindst 85% for indirekte synketest (indikator 3)

Standarden sættes til mindst 65% for direkte synketest (indikator 4)

5: Andel af patienter med akut stroke, der mobiliseres inden for 24 timer efter indlæggelse.

Evidensgrundlaget for denne indikator skal ses i forlængelse af indikator 6: Der foreligger god evidens for, at tidlig kontra sen fysisk rehabilitering er favorabel, men meget tidlig højdosis mobilisering må dog betragtes som kontraindiceret efter publikation af resultaterne fra AVERT studiet.²⁷⁻²⁹ 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)).²⁷ 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.²⁷ En efterfølgende dosis-respons analyse af data fra AVERT studiet fandt en beskyttende effekt af den høje frekvens, men 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.³⁰

I Dansk Stroke Register 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.³¹

Et nyt systematisk review, som inkluderede 2630 patienter fra 6 studier, konkluderede at mobilisering først bør initieres tidligst 24 timer efter stroke, men ved nærmere gennemgang af de inkluderede studier, vurderes det, at disse resultater ikke direkte kan overføres til danske forhold:³²

- AVERT studiet bidrog dog med hele 83% af patienterne, hvilket som nævnt ovenfor begrænser sammenligningsgrundlaget i en dansk sammenhæng, hvor den tidlige træning er langt mindre intensiv.
- Derudover inkluderede reviewet også et kinesisk studie med 248 patienter, men den tidlige mobilisering (>24 timer efter stroke) var ligesom i AVERT studiet meget intensiv, og omfattede træning >3 timer dagligt, hvorfor resultaterne igen er svære at overføre til en dansk sammenhæng.³³
- Et lille fransk studie med 167 patienter indgik også i reviewet, og her var træningen mere sammenlignelig med danske forhold, idet studiet undersøgte mobilisering til siddende stilling inden for 24 timer vs. efter 3 dage efter stroke. Studiet var neutralt,

formentligt pga. den lille størrelse, og mRS 0-2 efter 3 mdr. blev opnået for 76,2% blandt tidligt mobiliserede vs. 77,3% blandt sent mobiliserede.³⁴

To observationelle danske studier har derimod fundet en gavnlig effekt af tidlig mobilisering;

Det ene studie inkluderede 2.636 patienter fra Aarhus kommune, og viste at tidlig mobilisering (senest 2. indlæggelsesdag) var associeret med kortere indlæggelsestid, ratio mellem indlæggelsestid blandt tidligt vs. sent mobiliserede patienter: 0,42 (95% CI 0,38-0,47). Denne forskel var fortsat både klinisk og statistisk signifikant efter justering for bl.a. alder, køn, mRS før stroke og stroke sværhedsgrad, ratio: 0,67 (95% CI 0,61-0,73) (evidensstyrke B (IIb)).²³

Det andet studie inkluderede 11.757 patienter fra både Aarhus og Københavns kommune, og påviste at tidlig mobilisering (senest på indlæggelsesdagen) 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. I justeringen indgik bl.a. alder, køn, komorbiditet og stroke sværhedsgrad. Sammenlignet med en række andre interventioner (bl.a. indlæggelse på stroke enhed, antikoagulansbehandling og CT/MR scanning), var tidlig mobilisering dén enkeltstående parameter, der var associeret med lavest risiko for medicinske komplikationer.³⁵

På baggrund af den ovennævnte internationale og danske litteratur er det styregruppens vurdering, at de fleste patienter vil have gavn af mobilisering allerede på indlæggelsesdagen med det forbehold, at meget intensiv tidlig træning frarådes.

For en mindre andel af patienterne vil tidlig mobilisering dog være kontraindiceret under hensyntagen til de vitale parametre. Ligeledes vil mobilisering ikke være fagligt relevant for moribunde patienter, hvorfor dødsfald inden 2. indlæggelsesdag ikke indgår i beregningen af indikatoren.

Størstedelen af patienter med akut stroke bør mobiliseres tidligt i forløbet, idet tidlig mobilisering er associeret med kortere indlæggelsestid og godt outcome (mRS 0-2) efter 3 måneder i en dansk sammenhæng (evidensstyrke B (IIb)).

Standarden sættes til mindst 80%

6: Andel af patienter med akut stroke, 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.

Den veldokumenterede effekt ved behandling af stroke patienter på specialiserede stroke afsnit omfatter, som omtalt under indikator 1, et koordineret tværfagligt samarbejde med team dannelse omkring hver patient, særlig interesse hos personalet for stroke og rehabilitering samt undervisning af personalet vedrørende stroke. Som vigtige deltagere i dette arbejde indgår fysioterapeuter og ergoterapeuter. I studier vedrørende effekten af specialiserede stroke afsnit er indsatsen på sådanne afsnit endvidere karakteriseret ved en tidlig terapeutisk vurdering og start på målrettet træning sammenlignet med konventionelle afdelinger.³⁶⁻³⁸

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 stroke patienter. I alt 96 studier og 10.401 patienter med både hæmorrhagisk og iskæmisk stroke indgik i analyserne. 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 over halvdelen af studierne blev udført i Kina, og at der var en høj grad af heterogeneitet ($I^2 =$ hhv. 85% og 83%) mellem studierne, samt at studierne generelt var af lav eller uklar kvalitet.²⁸ 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.³⁹ To af

disse er samlet i en metaanalyse (103 patienter),²⁹ hvor der fandtes 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 stroke og stroke sværhedsgrad (NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale) og funktionsniveau før stroke). 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)).²⁹ Et stort studie fra 2015 (AVERT studiet) har dog påvist, at højdosis meget tidlig mobilisering af alle patienter er kontraindiceret (omtales særskilt under indikator 5).²⁷

Det kan konkluderes ud fra ovennævnte litteratur, at der er solid evidens for, at stroke patienter 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 stroke) ikke kan anbefales (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 stroke patienter 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 stroke sværhedsgrad). De fleste patienter i studiet (>95%) modtog faktisk fysioterapeutisk vurdering før udskrivelse, og resultaterne afspejler således tidlig vs. sen vurdering (evidensstyrke B (IIb)).⁴⁰ Tidlig fysioterapeutisk vurdering var i et andet dansk studie også associeret med kortere indlæggelsestid - 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, stroke sværhedsgrad og funktionsniveau før stroke (evidensstyrke B (IIb)).²³

Det er styregruppens vurdering, at fysioterapeutisk vurdering bør kunne udføres inden for tidsrammen for størstedelen af patienterne. For moribunde patienter vil en fysioterapeutisk vurdering ikke være fagligt relevant, hvorfor patienter som dør inden for 3. dag efter den akutte indlæggelse udgår fra beregningen af indikatorerne.

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

Standarden sættes til mindst 80%

7: Andel af patienter med akut stroke, 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.

Fysisk rehabilitering kan både omfatte fysioterapi og ergoterapi, og indikator 7 er for så vidt identisk med indikator 6 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.^{41,42} 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.²⁸ Evidensgrundlaget for selve den ergoterapeutiske behandling er derfor behandlet under indikator 6, hvorfor der henvises hertil.

Dog skal det særsomt 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 uundgåelige problemer med blinding af patient og behandler grundet naturen af interventionen.⁴³

Den direkte effekt af tidlig frem for sen 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 stroke sværhedsgrad). Mere end 95% af patienterne modtog ergoterapeutisk vurdering inden udskrivelse, og resultaterne afspejler således tidlig vs. sen vurdering (evidensstyrke B (IIb)).⁴⁰ 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, stroke sværhedsgrad og funktionsniveau før stroke (evidensstyrke B (IIb)).²³

Ligesom for den fysioterapeutiske vurdering, er det styregruppens opfattelse at ergoterapeutisk vurdering bør kunne foretages for langt størstedelen af patienterne inden for en tidsramme på 48 timer efter indlæggelse. Den ergoterapeutiske vurdering er ligeledes ikke fagligt relevant for moribunde patienter, og patienter som dør inden for 3. dag efter den akutte indlæggelse udgår derfor fra beregningen af indikatorerne.

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

Standarden sættes til mindst 80%

Kapitel 2

Neurorehabilitering

8: Andel af patienter med akut stroke, der er påbegyndt fysioterapeutisk genoptræning inden for 3. dag efter første vurdering ved fysioterapeut.

9: Andel af patienter med akut stroke, der er påbegyndt ergoterapeutisk genoptræning inden for 3. dag efter første vurdering ved ergoterapeut.

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 6 og 7, og litteraturen vil ikke blive gentaget i sin helhed her. Endvidere er evidensen bag tidlig mobilisering gennemgået under indikator 5.

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 (evidensstyrke A (Ia)):²⁸

- 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)

Flere studier har også undersøgt effekten af endnu tidligere opstart af rehabiliteringen, og det kan konkluderes, at der er solid evidens for, at stroke patienter bør påbegynde fysisk rehabilitering, herunder mobilisering, allerede inden for de første dage efter symptomdebut (evidensstyrke A (Ia))^{29,39}, selvom meget tidlig højdosis mobilisering, som benyttet i AVERT studiet, ikke kan anbefales (evidensstyrke A (Ib)) (se indikator 5).^{27,32}

Ligesom for den fysio- og ergoterapeutiske vurdering (indikator 6 og 7), vil det ikke være fagligt relevant at påbegynde genoptræning for moribunde patienter, og patienter, som dør før 3. dag efter første vurdering af ved ergoterapeut/fysioterapeut udgår derfor fra beregningen af indikatorerne.

Patienter med et lægefagligt begrundet behov for genoptræning bør påbegynde den fysio- og ergoterapeutiske genoptræning senest 3. dag efter første vurdering ved terapeut (evidensstyrke A (Ia)).

Der er endnu ikke fastsat standarder for indikatorerne

10: Andel af patienter med akut stroke, der senest dagen efter udskrivelsen får udarbejdet en genoptræningsplan.

Udarbejdning af en genoptræningsplan forud for udskrivelsen er en forudsætning for tidlig opstart af struktureret fysio- og ergoterapeutisk genoptræning, men det er ikke lykkedes at identificere studier der direkte undersøger effekten af tidlig udarbejdelse af en genoptræningsplan i sig selv. Denne indikator baseres derfor på indirekte evidens fra litteraturen omhandlende den veldokumenterede gavnlige effekt af tidlig opstart af rehabilitering, som gennemgået under indikator 6 og 7 (tidlig vurdering ved terapeut) samt 8 og 9 (tidlig opstart af rehabilitering), hvorfor der henvises hertil.

Den gavnlige effekt af tidlig påbegyndelse af rehabilitering har 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 stroke patienter for 2030, herunder at mindst 90% af patienterne skal have adgang til tidlig rehabilitering på stroke enheden 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 stroke.⁴⁴

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."*⁴⁵

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.⁴⁶

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, og kvalitetssikring på dette område er således særdeles vigtigt.

Populationen af stroke patienter har ændret sig over tid, og mange bliver efterhånden udskrevet ganske hurtigt efter indlæggelse, både grundet færre sequelae efter stroke, men også grundet etablering af bedre opfølgning i hjemmet efter udskrivelse (early supported discharge).⁴⁷ I nogle tilfælde kan der derfor være bedre mulighed for at lave en kvalificeret genoptræningsplan efter udskrivelsen, hvorfor tidsgrænsen for denne indikator sættes til dagen efter udskrivelse.

Ligesom for vurderingen ved terapeuter og opstart af rehabilitering (indikator 6-9), er det ikke fagligt relevant at udarbejde en genoptræningsplan for moribunde patienter, hvilket der tages hensyn til ved eksklusion af patienter, der dør inden udskrivelse.

Patienter med et lægefagligt begrundet behov for genoptræning, bør få udarbejdet en genoptræningsplan senest dagen efter udskrivelse (evidensstyrke D (IV)).

Der er endnu ikke fastsat en standard for indikatoren

Kapitel 3

Opfølgning

11: Andel af patienter med akut stroke, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med stroke.

Stroke er ledsaget af en betydelig risiko for død. Opgørelser over den sygdomsspecifikke mortalitet en måned efter stroke er offentliggjort både på globalt plan fra World Stroke Organization (WSO) og på europæisk plan fra Stroke Alliance for Europe (SAFE).⁴⁷⁻⁴⁹ Der hersker en betydelig variation i den sygdomsspecifikke mortalitet både globalt og blandt de europæiske lande. Mortaliteten inden for den første måned efter stroke varierede 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 2022 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.^{47 48}

Den betydelige variation i den sygdomsspecifikke mortalitet hos patienter med stroke 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 forskelle i landenes demografiske karakteristika. I hvilket omfang forskelle i behandlingskvalitet bidrager til national og international variation af den sygdomsspecifikke mortalitet for patienter med stroke er endnu ikke afklaret.

Mortaliteten inden for 30 dage blandt patienter med stroke (iskæmisk og uspecifik stroke samt intracerebral hæmorrhagi) har ligget stabilt på 8-9% i Danmark i 2019, 2020 og 2021.⁵⁰ Registreringen i et stroke register 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 Dansk Stroke Register fandtes en høj sensitivitet (>90%) på data fra 2010, men ved denne undersøgelse blev mortaliteten ikke sammenholdt mellem registrerede vs. ikke-registrerede patienter.⁵¹ Dette er for nyligt undersøgt for det svenske stroke register Riksstroke for årene 2015-2016.⁵² Riksstroke er på flere punkter sammenlignelig med Dansk Stroke Register, idet begge registre har indsamlet data gennem flere år (Riksstroke siden 1994, Dansk Stroke Register siden 2003), og begge registre udemærker sig ved høj datakomplethed (ca. 90%).⁵³ I undersøgelsen fandtes en lavere 28-dages mortalitet blandt stroke patienter, der blev registreret i Riksstroke (11% vs 15%), men dette var ikke statistisk signifikant ($p=0,306$).⁵²

I den fælleseuropæiske konsensuserklæring vedrørende stroke behandling (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 stroke i 2030.¹⁴

Mortaliteten i de første 30 dage efter indlæggelse med stroke (iskæmisk og uspecifik stroke samt intracerebral hæmorrhagi samlet) bør være under 15 %

Standarden sættes til højst 15%

12: Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med stroke.

Det er velkendt, at den sygdomsspecifikke mortalitet er markant lavere for iskæmisk end for hæmorrhagisk stroke, og 30-dages mortaliteten har i Danmark ligget stabilt lavt på 6% fra 2019 til 2021 for iskæmisk og uspecifik stroke samlet.⁵⁰ 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.⁴⁷ Som beskrevet under indikator 11 kan den store variation både skyldes forskelle i kvaliteten af behandlingen, manglende justering for demografiske karakteristika 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 stroke samlet.⁵⁴ 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 stroke gennem årene 1995-2010 er opgjort til 10% på tværs af alle aldersgrupper.^{55,56}

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

Mortaliteten i de første 30 dage efter indlæggelse med akut iskæmisk eller uspecifik stroke bør være under 12%.

Standarden sættes til højst 12%

13: Andel af patienter med intracerebral hæmorrhagi (ICH), der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med stroke.

Den sygdomsspecifikke dødelighed er betydeligt højere for ICH end for iskæmisk stroke. I Danmark har dødeligheden inden for den første måned efter ICH svinget mellem 24-28% gennem årene 2019-2021.⁵⁰ Tilstanden er sjældnere end iskæmisk stroke, og i 2021 udgjorde ICH således 8% (n=1.401) af i alt 16.889 patientforløb med stroke og transitorisk iskæmisk apopleksi (TIA) i Dansk Stroke Register.⁵⁰

Blandt de europæiske lande er der rapporteret om en alders- og kønsjusteret sygdomsspecifik mortalitet for hæmorrhagisk stroke (ICH og SAH samlet) mellem 13% og 41%, lavest i Østrig og de skandinaviske lande og højest i Belgien, Storbritannien og de østeuropæiske lande.⁴⁷ I rapporten fra WSO er den sygdomsspecifikke mortalitet for hæmorrhagisk stroke kun opgjort for ganske få lande, herunder Ghana, Mozambique og Estland hvor der var en særdeles høj dødelighed på 40-70%.^{49,57} 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 befolkningens demografi og forskelligartet datagrundlag mm.

I den fælleseuropæiske handlingsplan fra 2018 er der fastsat et mål om, at dødeligheden inden for første måned efter ICH og SAH skal være reduceret til under 25% i 2030.⁴⁴

Mortaliteten i de første 30 dage efter indlæggelse med ICH bør være under 35%.

Standarden sættes til højst 35%

14: Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke, som 3 måneder efter indlæggelsen har opnået en mRS-score på 0-2.

15: Andel af patienter med akut intracerebral hæmorrhagi, som 3 måneder efter indlæggelsen har opnået en mRS-score på 0-2.

Det overordnede formål med kvalitetssikring inden for stroke, er at sikre det bedste mulige udfald for patienterne. Tidligere blev kun 30-dages mortaliteten monitoreret (indikator 11-13), men dette afspejlede ikke i tilstrækkeligt omfang konsekvenserne af stroke, som netop er kendetegnet ved høj risiko for efterfølgende fysiske og psykiske mén.⁵⁸ Berettigelsen af en resultatindikator med funktionsniveau som effektmål, er således indlysende.

Funktionsniveauet måles traditionelt på modified Rankin Skalaen, der rangerer fra 0-6. En score på 0-2 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 stroke. 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, hvorfor ændringer til skalaen frarådes.⁵⁹

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.⁶⁰ Netop brugen af strukturerede interviews til mRS vurderingen har vist sig at være gavnlig. 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.^{61,62}

Internationale opgørelser af hvor mange patienter der opnår mRS 0-2 tre måneder efter stroke er yderst sparsomme, og fastsættelse af en den rigtige standard for indikatoren kan være svær før der er indsamlet tilstrækkelige data fra Dansk Stroke Register.

Dog er der publiceret data fra et nyere svensk studie, som formentligt kan vejlede styregruppen i fastsættelsen af indikatorens standard. I studiet blev effekten af early supported discharge undersøgt. Uafhængighed i daglige aktiviteter efter 3 måneder blev opnået for 78,8% i kontrolgruppen og 80% i interventionsgruppen. Studiet var baseret på et stort patientmateriale (N=30,232) fra det svenske stroke register Riksstroke, der, som tidligere nævnt (under indikator 11), er sammenligneligt med Dansk Stroke Register. I studiet

indgik både patienter med iskæmisk og hæmorrhagisk stroke, men patienter med bevidstløshed ved indlæggelse blev ekskluderede (defineret som bevidsthedsniveau >3 på Reaction Level Scalaen, RLS85).

Andelen af patienter der opnår selvhjulpenhed 3 måneder efter stroke svarende til en mRS score på 0-2 bør være højst muligt.

Standarden for disse indikator er endnu ikke fastsat

Kapitel 4

Akut behandling – iskæmisk
stroke

16: Andel af patienter med akut iskæmisk stroke, der modtager revaskulariserende behandling.

Revaskulariserende behandling (trombolyse eller trombektomi) har afgørende betydning for prognosen efter iskæmisk stroke. 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 stroke) 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).⁶³

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 1.287 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 et bedre outcome 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.⁶⁴

I 2021 modtog 23% af patienterne med iskæmisk stroke revaskulariserende behandling i Danmark. Dette tal har ligget stabilt de seneste år (24% i 2020 og 2019), og ligger i international sammenhæng på et højt niveau.⁵⁰ Antallet af patienter, der kan tilbydes revaskulariserende behandling er betinget af en række forhold, herunder at specifikke tidsgrænser kan overholdes (omtales yderligere under indikator 17 og 18). Det må således antages, at der er en vis øvre grænse for hvor mange patienter, der ideelt set vil kunne modtage revaskulariserende behandling.

Et nyere observationelt studie fra Aarhus Universitetshospital har undersøgt årsager til fravalg af trombolyse blandt patienter, der indlægges som trombolyse kandidater. Studiet inkluderede 529 patienter, hvoraf 37,4% (n=198) endte med ikke at modtage behandlingen. Baggrunden for fravalg af trombolyse viste sig i størstedelen af tilfældene at skyldes overskridelse af tidsgrænsen (42%), men også absolutte kontraindikationer (24%), for mildt stroke (14%) eller for stort stroke (8%) var blandt årsager til fravalg af behandlingen. Studiet viste også, at selv patienter med milde strokes (NIHSS 0-5) generelt havde højere odds for godt outcome, hvis de havde modtaget behandlingen, justeret OR 1,93 (95% CI 1,15-3,23), justeret for bl.a. alder, køn og præ-stroke comorbiditet. Studiet indikerer altså, at flere patienter med milde symptomer kunne have fordel af trombolysebehandling.⁶⁵

Patienter med iskæmisk stroke, 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%.

17: Andel af patienter med akut iskæmisk stroke, som bliver behandlet med trombolyse, hvor behandlingen er påbegyndt inden for 45 minutter efter ankomst til trombolyssegivende enhed.

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). Tidsforbruget fra indlæggelse på en trombolyssegivende enhed til behandling med trombolyse kaldes også "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. Det bør endvidere nævnes, at DTN tiden ikke afspejler tidsforbruget fra ankomst på første hospital, medmindre dette er en trombolyssegivende enhed.

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.⁶⁵⁻⁶⁸

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 stroke) 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)).⁶⁹ 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)).⁶⁹

Flere forskellige tiltag har været associeret med reduceret DTN tid. Et stort amerikansk tværsnitstudie 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).⁷⁰

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.⁷¹ Protokollen indebar bl.a. uddannelse af det præhospital 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 stroke.¹² 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 velbegrunder med en længere DTN tid for at sikre endelig diagnostisk afklaring forud for behandlingen.

I Danmark er DTN tiden kort, således opnåede vi i 2021 en imponerende national median DTN tid på 29 min⁷², men det er styregruppens vurdering, at vi på baggrund af den solide evidens for en tidskritisk effekt af revaskulariserende behandling 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 periode⁵⁰, blev 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 stroke afsnit til behandlingsstart bør derfor være så kort som muligt (og ikke overskride 45 minutter) (evidensstyrke A (Ia)).

Standarden sættes til mindst 85%.

18: Andel af patienter med akut iskæmisk stroke, 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 efter iskæmisk stroke, 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 16). 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)).⁷³

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 trombolysede 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.¹²

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 en stroke enhed med mulighed for trombolysebehandling. Ved "drip and ship" modellen indlægges disse patienter på nærmeste stroke enhed til trombolysebehandling, og overflyttes efterfølgende til et sygehus, der udfører trombektomi, hvis dette er indiceret. 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).⁷⁴ 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. Imidlertid blev et nyt stort randomiseret studie (RACECAT) med 1.401 patienter blev stoppet før tid grundet nyttesløs videre inklusion: En shift analyse af 90 dages mRS scoren udgjorde det primære endepunkt, common OR (95% CI) 1,03 (0,82-1,29) for direkte transport til trombektomi enhed vs. initial indlæggelse på lokal trombolyssegivende enhed.⁷⁵ Endvidere afventes resultaterne fra et igangværende randomiseret studie i Danmark (TRIAGE).⁷⁶ Der er dog 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). 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.

Brugen af trombektomi steg markant fra 4,1% i 2017⁷⁷ til 6,9% i 2019⁷⁸, og herefter har der været stabile til let faldende trombektomi rater, med en behandlingsfrekvens på 6,3% i 2021.⁷⁸ Stigningen i behandlingsfrekvensen mellem 2017 og 2019 kan skyldes flere forhold, herunder publicering af to studier der viste effekt af behandling af særligt udvalgte patienter i det udvidede behandlingsvindue (>6 timer efter symptomdebut).^{79,80} Stigningen i antallet af behandlinger kombineret med et længere behandlingsvindue kan dog have negative konsekvenser på tidsforbruget fra indlæggelse til lyskepunktur. Dette skyldes dels, at flere patienter vil modtage behandling i det sene vindue, men også fordi identifikation af egnede patienter til behandling i det sene vindue kan kræve et mere omfattende diagnostisk arbejde. Endvidere kan kapaciteten potentielt blive udfordret, da ekspertisen til at udføre proceduren er begrænset til ganske få personer på de enkelte afdelinger. Overordnet set bør dette dog ikke påvirke tidsforbruget efter indlæggelse for flertallet af patienterne.

Effekten af trombektomi på opnået funktionsniveau efter iskæmisk stroke aftager med forsinkelsen fra symptomdebut til behandling, og tidsforbruget fra indlæggelse på første sygehus til lyskepunktur bør derfor være så kort som muligt (og ikke overskride 3 timer) (evidensstyrke A (Ia)).

Standarden sættes til mindst 90%.

19: Andel af patienter med akut iskæmisk stroke som behandles med EVT, og som ved afslutning af behandlingen opnår mTICI reperfusionsgrad $\geq 2B$.

Graden af reperfusion 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.^{81,82} mTICI skalaen omfatter graderne 0, 1, 2a, 2b, (2c) og 3, hvor de højeste værdier afspejler den største grad af reperfusion.

Tærsklen for hvornår man betegner en rekanalisering som vellykket, baserer sig på graden af reperfusion. 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%.⁸³ 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)).⁸⁴ 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 stroke til 4,43 (95% CI 3,32-5,91) blandt rekanaliserede vs ikke-rekanaliserede patienter (evidensstyrke A (Ia)).⁸⁵

Nogle af de tidligste trombektomi studier fra 2013 (IMS3⁸⁶ OG MR RESCUE⁸⁷) 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 (mT ICI $\geq 2b$) i disse studier: IMS III 41%, MR RESCUE 25%¹², hvorimod mTICI $\geq 2b$ blev opnået for 71% af patienterne i HERMES studierne.⁶⁴

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

Standarden sættes til mindst 80%.

20: Andel af patienter med akut iskæmisk stroke, som behandles med EVT og som 3 måneder efter indgreb har opnået en mRS-score på 0-2.

Risikoen for neurologiske mén er høj efter stroke, og det er en af de hyppigste årsager til erhvervet handicap blandt voksne.⁵⁸ Funktionsniveauet måles traditionelt på modified Rankin Skalaen (mRS), der rangerer fra 0-6, hvor en score ≤ 2 indikerer selvhjulpethed, hvilket betragtes som et af de vigtigste effektmål inden for stroke.

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).⁶⁴ 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, men kan ifølge både danske og de amerikanske guidelines tilbydes efter konkret vurdering, hvilket skal ses i lyset af en i øvrigt dårlig prognose ved fravær af behandling.^{12,88-90}

Samme effekt af EVT behandling kunne demonstreres i et observationelt studie på patienter behandlet med EVT i Danmark. Selvhjulpethed (mRS 0-2) 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.⁹¹

Selvhjulpethed efter 3 måneder er uden tvivl et af de mest patientcentrale mål inden for stroke, og det er derfor afgørende med kvalitetssikring på dette område. Imidlertid vil der nok være en tendens til at udbrede behandlingen til patienter, som før deres stroke ikke var fuldt selvhjulpne, og som derfor heller ikke vil være det efterfølgende, men hvor trombektomi f.eks. kan medvirke til bevarelse af gangfunktion. Styregruppen vurderer, at det er realistisk at mindst 40% opnår selvhjulpethed efter EVT både som landsgennemsnit samt for de enkelte afdelinger.

Selvhjulpethed bør opnås for mindst 40% af patienter behandlet med EVT.

Standarden sættes til mindst 40%.

Kapitel 5

Sekundær forebyggelse –
Iskæmisk stroke

21: Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke uden atrieflimren, der sættes i trombocythæmmende behandling senest 4 timer efter gennemført CT/MR scanning.

Behandling med trombocythæmmende midler til patienter med akut iskæmisk stroke, er undersøgt i 11 randomiserede kontrollerede studier (42.226 patienter), som er sammenfattet i et nyligt opdateret systematisk review.⁹² To studier, Chinese Acute Stroke Trial (CAST)⁹³ og International Stroke Trial (IST)⁹⁴, bidrog med størstedelen af patienterne (96%). I disse studier modtog patienterne 160-300 mg acetylsalicylsyre én gang dagligt inden for 48 timer efter symptomdebut. 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 0,91-0,99), sv.t. at død eller afhængighed i daglige aktiviteter kunne undgås for 13 patienter hver gang 1000 patienter modtog behandlingen, svarende til et number needed to treat (NNT) på 79 (evidensstyrke A (Ia)).

Behandlingen er forbundet med en risiko for intrakranielle blødninger, ca. 2 yderligere symptomatiske blødninger per 1000 behandlede patienter, men modsvares altså af en større reduktion i risikoen for iskæmisk stroke eller død. Behandlingens effekt syntes ikke at være associeret med alder, køn, bevidsthedsniveau, tilstedeværelse af atrieflimren, blodtryk, fund ved CT scanning, subtype af iskæmisk stroke 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 stroke tilfælde under indlæggelse (16% i acetylsalicylsyre gruppen vs. 18% i kontrol gruppen).⁹⁵

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, omend dette kun er undersøgt på et mindre antal patienter.

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 2021.⁹⁶ 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 (75 mg/dag) blandt patienter med TIA eller mindre stroke. Kombinationsbehandlingen reducerede risikoen for et stort iskæmisk event (iskæmisk stroke, myokardieinfarkt eller iskæmisk vaskulær død) efter 90 dage: 5% ved kombinationsbehandling vs. 6,5% ved monoterapi, 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.⁹⁷ En samlet analyse hvor data fra et andet randomiseret studie af dobbeltpladehæmmere (CHANCE) også indgik, kunne vise en gavnlig effekt af

dobbeltpladehæmmerbehandling i de første 3 uger efter milde strokes eller højrisiko TIA (ABCD2 score ≥ 4) uden at det medførte væsentligt øget risiko for større blødningskomplikationer. Andelen af større blødninger i gruppen der modtog dobbeltpladehæmmer behandling vs. monoterapi: N=30 (0,6%) vs. N=18 (0,4%).⁹⁸ Valget mellem monoterapi og dobbeltpladehæmmer behandling er dog en klinisk beslutning og indikatoropfyldelse kan således opnås i begge tilfælde.

Patienter med akut iskæmisk stroke 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%.

22: Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke og atrieflimren, der sættes i antikoagulansbehandling senest 14 dage efter indlæggelsen.

Patienter med akut iskæmisk stroke og atrieflimren har en betydelig risiko for nye stroke tilfælde. Risikoen er således i de første år mellem 2-15 % og herefter ca. 5 % per år.^{99,100} Evidensgrundlaget for denne indikator er sammenfaldende med evidensgrundlaget for opstart af antikoagulansbehandling (AK-behandling) blandt patienter med transitorisk iskæmisk apopleksi (TIA, indikator 31) og vil derfor blive gennemgået samlet.

Effekten af AK-behandling vs. placebo blandt patienter med tidligere stroke eller TIA er undersøgt i to randomiserede studier, European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)¹⁰¹ og Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study (VA-SPINAF)¹⁰². Resultaterne er sammenfattet i et Cochrane review fra 2004.¹⁰⁰ 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 (VF-SPINAF). Behandlingen var associeret med en betragtelig reduktion i forekomsten af nye stroke tilfælde, 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), nyt stroke (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). 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)).¹⁰⁰

Behandlingsgevinsten er i øvrigt markant større for patienter med atrieflimren, hvis de tidligere har haft et stroke eller TIA. Hvis 1.000 patienter *uden* tidligere stroke eller TIA modtog AK-behandling i 1 år, kunne 25 nye strokes undgås.¹⁰³ Til sammenligning kunne 90 nye vaskulære events (primært strokes) undgås hvis 1.000 patienter *med* tidligere TIA eller stroke modtog AK-behandling gennem 1 år.¹⁰⁰

Det kan således konkluderes, at der foreligger stærk evidens for at AK-behandling har en gavnlig effekt hos patienter med stroke eller TIA og non-reumatisk atrieflimren. Imidlertid er det stadig uklart, hvornår det er bedst at starte behandlingen, da der endnu ikke foreligger randomiserede forsøg som har kunnet besvare dette spørgsmål.¹⁰⁴ I de randomiserede studier EAFT og VA-SPINAF blev mere end halvdelen af patienterne inkluderet senere end 14 dage efter deres stroke, og en anbefaling kan således ikke baseres på disse data. 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 omfattede stroke (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)).¹⁰⁵ Modsat viste et andet observationelt studie, at patienter, der blev opstartet i antikoagulansbehandling 2-3 dage efter stroke havde færre tilfælde af nye strokes sammenlignet med patienter der startede antikoagulansbehandling senere end 3 dage efter stroke, uden at dette medførte en øget risiko for intracerebrale blødninger (evidensstyrke B (IIb)).¹⁰⁶ Sammenfattende må det siges, at en individuel vurdering af det mest optimale tidspunkt for opstart af antikoagulansbehandling er at foretrække, under hensyntagen til den enkelte patients risiko for hæmorrhagisk transformation i det akutte forløb sammenholdt med risikoen for et nyt stroke.⁹⁶

Baseret på klinisk erfaring og den gennemgåede litteratur er det styregruppens vurdering, at gevinsterne ved opstart af antikoagulansbehandling overstiger risiciene for langt de fleste patienter uden kontraindikationer for behandlingen ved opstart inden for 14 dage efter stroke, hvorfor det er besluttet at anvende denne tidsgrænse.

Antikoagulansbehandling er naturligvis kun fagligt relevant for patienter, der ikke har kontraindikationer mod behandlingen, og som har en vis forventet restlevetid, hvorfor patienter der dør inden for 14 dage efter den akutte indlæggelse ekskluderes fra analyserne.

Standard for god klinisk kvalitet er vurderet til at være opfyldt, når mindst 95% af patienterne opstarter behandlingen inden for 14 dage efter indlæggelse (evidensstyrke A (Ia)).

Standarden sættes til mindst 95%.

23: Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke og atrieflimren, som registreres med fravalg af antikoagulansbehandling.

Formålet med denne indikator er at sikre, at så mange patienter som muligt med indikation for antikoagulansbehandling rent faktisk modtager den. Denne indikator vil derfor ikke blive selvstændigt evidensgraderet, men skal betragtes som en forlængelse af indikator 22, der omhandler evidensen bag den gavnlige effekt af antikoagulansbehandling. I stedet gennemgås den litteratur, der har bidraget til fastsættelsen af standarden.

Fravalg af antikoagulansbehandling kan skyldes kontraindikationer for de præparater, der bruges til behandlingen. Før indførelsen af non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK), som omfatter Pradaxa (Dabigatran, godkendt 2011), Xarelto (Rivaroxaban, godkendt 2012), Eliquis (Apixaban, godkendt 2012) samt Lixiana (Edoxaban, godkendt 2016), var antikoagulansbehandlingen baseret på vitamin K antagonist (VKA).¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ VKA var estimeret til at være kontraindiceret blandt ca. 35-40 % af patienterne med stroke forårsaget af atrieflimren^{110,111}, men Indførelsen af NOAK har reduceret andelen af patienter med kontraindikationer markant. Dette belyses i et observationelt tysk studie af Gronemann et al, hvor antikoagulansbehandling blev anbefalet langt hyppigere blandt patienter med stroke forårsaget af atrieflimren i 2018 (95,8%) i forhold til 2009 (66,7%). 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 stroke.¹¹²

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.¹¹³

I et systematisk review med metaanalyse sammenfattes resultaterne fra 4 randomiserede forsøg og 10 observationelle studier hos patienter med tidligere stroke 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).¹¹⁴

Kontraindikationer mod antikoagulansbehandling efter stroke 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%.

Standarden sættes til højst 15%

24: Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke over 50 år og uden kendt atrieflimren, der screenes for atrieflimren senest 4 uger efter indlæggelsen.

Atrieflimren er en stærk risikofaktor for iskæmisk stroke (se indikator 22), og prævalensen af atrieflimren blandt patienter med iskæmisk stroke er høj. Dette er vist i et dansk studie med 55.551 patienter med iskæmisk stroke mellem 2003 og 2011, hvor 17,1% af patienterne havde atrieflimren.¹¹⁵ Studiet er i overensstemmelse med resultaterne fra et omfattende systematisk review, som inkluderede 65 studier fra 29 forskellige lande med i alt 128.172 stroke patienter, hvor frekvensen af kardioemboliske strokes blev estimeret til 22% (95% CI 20%-23%).¹¹⁶

Effekten af at screene for atrieflimren blandt både stroke og TIA patienter ligger i den fordelagtige virkning af at opstarte forebyggende behandling, hvormed risikoen for et nyt stroke reduceres (se indikator 22 og 31). Evidensgrundlaget for effekten af screening af stroke og TIA patienter (indikator 32) vil derfor blive gennemgået samlet. Det er ikke lykkedes at identificere studier, der direkte undersøger effekten af monitorering vs. ingen monitorering af hjerterytmen efter stroke, og evidensgrundlaget for denne indikator baseres derfor på studier, der har undersøgt effekten lang vs. kort tids monitorering.

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 derfor ofte ikke kunne detekteres.

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)).¹¹⁷

Lignende resultater er fundet i et amerikansk studie af Flint et al. fra samme år, her fik 239 patienter med ukendt årsag til iskæmisk stroke (kryptogent stroke) 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.¹¹⁸

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 stroke eller TIA og negativ 24 timers Holter monitorering. Størstedelen havde kryptogene strokes (82%). Median tid fra stroke til PAF diagnosen var 27 dage.¹¹⁹

Både studierne af Rizos og Flint indgik i en metaanalyse fra 2015 med i alt 50 studier og 11.658 patienter med iskæmisk stroke 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).¹²⁰

Der er således solid evidens for, at langtidsmonitorering medfører højere detektionsrater. Dog er det vigtigt at bemærke, at langtidsmonitorering også kan medføre 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.¹²¹

Den gavnlige effekt ved langtidsmonitorering vs. konventionel monitorering er undersøgt i en nyere metaanalyse, som kunne påvise signifikant lavere risiko for nyt stroke blandt de patienter, der modtog forlænget sammenlignet med konventionel monitorering, RR 0,45 (95% CI 0,21-0,97) (evidensstyrke A (Ia)).¹²² Analysen inkluderede i alt 1.102 patienter fra 2 randomiserede og 2 observationelle studier, og både patienter med TIA og stroke indgik i studiepopulationen. Langtidsmonitorering blev i 3 af 4 studier foretaget med implanterbare optagere, på nær ét studie, der benyttede 10 dages ambulant EKG monitorering ved baseline, 3 måneder og 6 måneder efter stroke.¹²²

Samlet kan det konkluderes, at der er høj grad af evidens for, at lang tids monitorering medfører højere detektionsrater, samt at dette også manifesteres klinisk i form af reduceret risiko for nyt stroke (evidensstyrke A (Ia)).

Nationale og internationale guidelines for monitorering af hjerterytmen hos patienter med iskæmisk stroke eller TIA er generelt overensstemmende, selvom der forekommer mindre variationer i den anbefalede monitoreringsperiode. Den nationale neurologiske behandlingsvejledning anbefaler monitorering i minimum 72 timer,¹²³ mens European Stroke Organization (ESO) anbefaler monitorering i mere end 48 timer blandt patienter over 55 år,¹²⁴ og European Society of Cardiology anbefaler monitorering i mindst 24 timer i det akutte forløb og at patienterne følges op med langtidsmonitorering af en varighed på mindst 72 timer, samt at yderligere monitorering med invasive eller non-invasive devices overvejes til udvalgte patienter (herunder patienter med kryptogent stroke eller formodet kardiell embolikilde).¹²⁵

Det er styregruppens vurdering, at screening for atrieflimren af patienter med iskæmisk stroke eller TIA er yderst fornuftig på baggrund af både høj prævalens af sygdommen og gode behandlingsmuligheder til forebyggelse af nyt stroke. Denne screening er således i tråd med Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger til screeningsprogrammer.¹²⁶

Screeningen er naturligvis kun relevant blandt patienter, der ikke i forvejen er kendt med AFLI, og for patienter der har en vis forventet restlevetid, hvorfor patienter med kendt AFLI og

moribunde patienter (defineret som død inden for 4 uger efter stroke) udelukkes fra analyserne. Standarden for indikatoren er sat til 75% for at tage højde for tilfælde, hvor screening ikke ville have nogen behandlingsmæssig konsekvens på grund af kort forventet restlevetid, såsom hos patienter med demens. Endvidere er indikatoren præciseret til kun at omfatte patienter over 50 år, da stroke eller TIA blandt yngre patienter ofte har andre årsager, hvilket gør det uhensigtsmæssigt at inkludere denne gruppe i en generel anbefaling om screening. Dette er i øvrigt i tråd med anbefalingen fra ESO.¹²⁴

Patienter med iskæmisk stroke over 50 år, der ikke i forvejen er kendt med atrieflimren, bør få foretaget kontinuerlig monitorering af hjerterytmen i mindst 72 timer senest 4 uger efter indlæggelsen (evidensstyrke A (Ia)).

Standarden sættes til 75%

25: Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke og atrieflimren, med indikation for antikoagulationsbehandling, der modtager behandling (ud af den population hvor det er indiceret) efter 1 år.

26: Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke 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 stroke og atrieflimren efterlader patienterne ubeskyttede mod et nyt kardioembolisk stroke. Evidensgrundlaget for disse indikatorer er principielt identisk med indikator 22, hvor resultaterne fra en metaanalyse af to studier (EAFT¹⁰¹ og VA-SPINAF¹⁰²) 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 stroke tilfælde ved antikoagulationsbehandling vs. placebo, OR 0,36 (95% CI 0,22-0,58) (evidensstyrke A (Ia)).¹⁰⁰

Risikoen for ophør af antikoagulationsbehandling blandt patienter med atrieflimren har desværre vist sig at være betydelig. Et 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 stroke eller TIA, justeret OR 0,68 (95% CI 0,62-0,74).¹²⁷

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).¹²⁸

Den høje frekvens af behandlingsophør er vigtig at adressere, da dette kan forårsage mange nye iskæmiske strokes, 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 stroke og atrieflimren bør modtage antikoagulationsbehandling så længe denne er indiceret. Behandlingspersistensen efter henholdsvis 1 og 2 år bør være mindst 95% (evidensstyrke A (Ia)).

Standarden sættes til mindst 95% for begge indikatorer.

27: Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke, der får foretaget ultralyd/CT-/MR-angiografi af halskar senest 4. indlæggelsesdag.

Patienter med symptomgivende karotisstenose (stenose med ipsilateral TIA eller stroke) er især særlig høj risiko for at udvikle et nyt stroke. Den 5 års kumulerede risiko var således mellem 14% og 29% afhængigt af stenosegraden i kontrolgrupperne fra de randomiserede studier.¹²⁹ Mekanismen bag dette antages at være ruptur af det ustabile aterosklerotiske plaque med efterfølgende lokal trombosering eller embolisering til mere distale kargebeter.

Da evidensen bag scanning af halskar bygger på samme litteratur for patienter med stroke såvel som TIA (indikator 33), vil disse indikatorer blive gennemgået samlet.

Det har ikke været muligt at identificere studier, der direkte undersøger effekten af tidlig scanning af halskar på risikoen for nyt stroke, og evidensen bag denne indikator baserer sig derfor på indirekte evidens, i form af nedenstående studier, der viser en reduceret risiko for stroke eller død efter karotisendarterektomi (evidensstyrke A) sammenholdt med studier, der antyder at tidlig scanning medfører flere karotisendarterektomier inden for tidsgrænsen (evidensstyrke B).

Effekten af forebyggende operativ fjernelse af en karotisstenose (karotisendarterektomi) er undersøgt i 3 randomiserede studier fra 1990'erne (ESCT¹³⁰, NASCET¹³¹ og VACS¹³²) med i alt 6.434 patienter, der er sammenfattet i et Cochrane review.¹²⁹ Den samlede analyse viste, at karotisendarterektomi vs. bedste medicinske behandling reducerede risikoen for nyt stroke eller død inden for 30 dage efter operation blandt patienter med stroke eller TIA:

- Ved stenoser mellem 50% og 69% var RR 0,77 (95% CI 0,63-0,94)
- Ved stenoser mellem 70% og 99% var 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 nærokklusion, 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).¹²⁹ Generelt var studierne af høj kvalitet, og der var høj grad af konsensus omkring resultaterne.¹²⁹

Ultralyd, CT- eller MR-angiografi af halskar har til formål at identificere patienter med relevante stenoser, som kunne have gavn af operativ behandling, og er således en forudsætning for karotisendarterektomi. Et dansk studie fra 2013 har undersøgt effekten af en række initiativer iværksat i 2007 med henblik på at reducere forsinkelsen fra stroke 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 (Ib)).¹³³ Selvom studiet ikke omfattede patienter med TIA,

vurderes det sandsynligt at denne patientgruppe ville have lignende effekt af fastsættelse af en tidsgrænse for scanning af halskar (evidensstyrke D (IV)).

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 iskæmisk stroke 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)).¹³⁴

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 stroke, dette er nærmere uddybet under indikator 28.

Screening for karotisstenose bør foretages hurtigst muligt for patienter med iskæmisk stroke og TIA, og senest inden for 4 dage efter 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%.

28: Andel af patienter med akut iskæmisk (+ uspecifik) stroke, som får foretaget karotisendarterektomi, hvor tiden fra indlæggelse til operation er højst 14 dage.

Evidensen bag effekten af karotisendarterektomi er gennemgået ovenfor under indikator 27. Her vil evidensen bag anbefalingen om behandling inden for 14 dage gennemgås. Nedenstående litteratur omfatter både stroke og TIA patienter, hvorfor dette også er en gennemgang af evidensen bag indikator 34 (karotisendarterektomi af TIA patienter).

Karotiskirurgi indebærer i sig selv en betydelig risiko for perioperativ stroke 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.¹²⁹ Anbefalingen om, at karotiskirurgi bør foretages kort efter det kvalificerende event (ipsilateral stroke/TIA/amaurosis fugax) er opstået på baggrund af resultaterne fra subgruppeanalyser af de store randomiserede studier (ESCT¹³⁰ og NASCET¹³¹), der viste at gevinsten ved karotisendarterektomi var markant højere, hvis denne blev udført kort efter symptomdebut. Blandt patienter med relevante stenoser (>50%) var timingen af operationen i forhold til det kvalificerende event afgørende for den absolutte risiko reduktion ved kirurgi vs. bedste medicinske behandling på de samlede endepunkter ny ipsilateral stroke inden for 5 år eller perioperativ stroke/død (evidensstyrke A (Ia)):¹²⁹

- Absolut risiko reduktion 17% point (95% CI 11-24% point) ved operation inden for 2 uger efter det kvalificerende event
- 9% point (95% CI 2-15% point) ved operation mellem 2-4 uger
- 5% point (95% CI 1-9% point) ved operation mellem 4 og 12 uger
- 0% point (95% CI -6-6% point) ved operation mere end 12 uger efter det kvalificerende event.

Dette svarer til en markant forskel i antallet af patienter, der skal behandles for at redde én fra ipsilateral stroke eller perioperativ stroke/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 nyt stroke i den første tid, hvilket reduceres, når en vis heling af plaque'et efterhånden indtræder.¹³⁵

Det bør nævnes, at selvom metaanalysen af de randomiserede studier (ESCT og NASCET) er ny (2020) gælder det samme ikke for studierne selv, der blev publiceret i hhv. 1998 og 1991.¹²⁹⁻¹³¹ Nutidens bedste medicinske behandling skønnes at reducere risikoen for nyt stroke i højere grad end tidligere tiders behandling, og derfor må risikoen for nyt stroke i ventetiden til operation i dag forventes at være mindre end angivet i metaanalysen.¹²⁹ Selvom der ikke foreligger nyere randomiserede studier på området, er der publiceret et dansk registerstudie i 2021 på 1.125 patienter, som viste at stort set alle patienterne var i relevant

medicinsk behandling i ventetiden til operation, samt at risikoen for et nyt event i ventetiden var lille, 3,6% (95% CI 2,5%-5%), med en median ventetid på 11 dage (IQR 8-16). På baggrund af dette konkluderes det, at karotisendarterektomi bør foretages hurtigt, men ikke nødvendigvis akut, efter det kvalificerende event.¹³⁶

Den mere detaljerede sammenhæng mellem risikoen for nyt ipsilateralt stroke i forhold til tiden siden det kvalificerende event og øvrige risikofaktorer såsom stenosegrad, alder og køn er uden for denne rapport's afgrænsning, og der henvises i stedet til Dansk Karkirurgisk Selskabs landsdækkende retningslinjer, hvor også individuelle hensyn nævnes, såsom ophobede TIA tilfælde og håndtering af patienter med svære sequelae.¹³⁷

Sammenfattende kan det konkluderes, at der er høj grad af evidens for, at risikoen for nyt ipsilateralt stroke er størst i den første tid efter det kvalificerende event, og operation bør som hovedregel foretages inden for 2 uger efter det kvalificerende event.

Patienter med akut iskæmisk stroke eller TIA, der får gennemført karotisendarterektomi bør som hovedregel få foretaget dette inden for 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.

Kapitel 6

Transitorisk iskæmisk
apopleksi (TIA)

Kapitel 6.1 Stroke unit

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

Evidensen bag denne indikator er identisk med indikator 2 (scanning af stroke patienter inden for 6 timer), hvorfor der henvises hertil.

Sammenfattende kan det siges at udredning af patienter med formodet iskæmisk eller hæmorrhagisk stroke bør foregå hurtigst muligt med anvendelse af billeddiagnostik med henblik på hurtig opstart af korrekt behandling, der kan være livsreddende for den ene stroke patient, men fatal for den anden. Både patienter med iskæmisk og hæmorrhagisk stroke har akutte behandlingsbehov, også blandt patienter med andre diagnoser kan have behov for hurtig behandling. En række nationale og internationale arbejdsgrupper anbefaler derfor, at patienter med mistanke om stroke rutinemæssigt tilbydes undersøgelse med CT og/eller MR scanning straks efter ankomst til sygehus (evidensstyrke D (IV)).¹²⁻¹⁵

Der foreligger altså samstemmende international konsensus om at anbefale hurtig billeddiagnostisk udredning med CT eller MR scanning til patienter med formodet stroke. Det har dog ikke været muligt at identificere randomiserede studier, som kan påvise en direkte klinisk effekt af tidlig billeddiagnostisk undersøgelse versus sen eller ingen. Et observationelt studie har dog vist at hurtig scanning af alle stroke patienter var både klinisk og økonomisk fordelagtig (evidensstyrke C (III)).¹⁶

Patienter med symptomer på stroke bør hurtigst muligt (og senest indenfor 6 timer efter indlæggelsestidspunktet eller første kontakt til sekundærsektor) udredes med CT eller MR-scanning (evidensstyrke C (III)).

Standarden sættes til mindst 90%.

Kapitel 6.2 Sekundær forebyggelse

30: 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 stroke er en risiko for et nyt kardiovaskulært event på 6,2% efter 1 år, samt en risiko for nyt stroke på 5,1% efter 90 dage.¹³⁸ 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 stroke (IST⁹⁴ og CAST⁹³), og mindre stroke og TIA patienter har bevidst været ekskluderede fra disse studier, disse studier er gennemgået under indikator 21. Andre studier har undersøgt effekten blandt TIA patienter, men sammen med patienter med mindre stroke eller tidligere stroke, og kun blandt høj-risiko TIA patienter (høj ABCD2 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) fandt man, at patienter med tidligere stroke eller TIA havde 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.¹³⁹

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

Standarden sættes til mindst 95%.

31: Andel af patienter med TIA og atrieflimren, der sættes i antikoagulationsbehandling senest 14 dage efter første kontakt til sekundær sektor.

Evidensgrundlaget er sammenfaldende med indikator 22 (opstart af antikoagulationsbehandling blandt stroke patienter med atrieflimren), hvorfor der henvises hertil. Sammenfattende kunne det konkluderes, at der var stærk evidens for at AK-behandling har en gavnlig effekt hos patienter med stroke eller TIA og non-reumatisk atrieflimren.

Det er styregruppens vurdering at såfremt der ikke er kontraindikationer for behandlingen, vil langt de fleste patienter med TIA og atrieflimren kunne opstartes i antikoagulationsbehandling umiddelbart (og senest inden for 14 dage) efter det vaskulære event.

Patienter med transitorisk iskæmisk apopleksi (TIA) og atrieflimren, der ikke har kontraindikationer mod antikoagulationsbehandling, 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%.

32: Andel af patienter med TIA over 50 år og uden kendt atrieflimren, der screenes for atrieflimren senest 4 uger efter indlæggelsen.

Evidensgrundlaget er sammenfaldende med indikator 24 (screening for atrieflimren blandt stroke patienter), hvorfor der henvises hertil.

Samlet kunne det konkluderes, at der er høj grad af evidens for, at lang tids monitorering medfører højere detektionsrater, samt at dette også manifesteres klinisk i form af reduceret risiko for nyt stroke, som blev påvist i en nyere metaanalyse af langtidsmonitorering vs. konventionel monitorering (evidensstyrke A (Ia)).¹²² Analysen inkluderede i alt 1.102 patienter fra 2 randomiserede og 2 observationelle studier, og både patienter med TIA og stroke indgik i studiepopulationen.

Det er styregruppens vurdering, at screening for atrieflimren af patienter med iskæmisk stroke eller TIA er yderst fornuftig på baggrund af både høj prævalens af sygdommen og gode behandlingsmuligheder til forebyggelse af nyt stroke. Denne screening er således i tråd med Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger til screeningsprogrammer.¹²⁶

Screeningen er naturligvis ikke relevant for patienter med kort forventet restlevetid, da fund af atrieflimren i disse tilfælde ikke vil have nogen behandlingsmæssig konsekvens. Endvidere er indikatoren præciseret til kun at omfatte patienter over 50 år, da stroke eller TIA blandt yngre patienter ofte har andre årsager, hvilket gør det uhensigtsmæssigt at inkludere denne gruppe i en generel anbefaling om screening. Dette er i øvrigt i tråd med anbefalingen fra ESO.¹²⁴

Patienter med TIA over 50 år, der ikke i forvejen er kendt med atrieflimren, bør få foretaget kontinuerlig monitorering af hjerterytmen i mindst 72 timer senest 4 uger efter indlæggelsen (evidensstyrke A (Ia)).

Standarden er endnu ikke fastsat

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

TIA og stroke patienter har gavn af tidlig scanning af halskar fordi det i begge tilfælde kan medføre rettidig karotisendarterektomi og deraf følgende reduceret risiko for nyt stroke. Evidensen bag denne indikator baseres derfor på samme litteratur som indikator 27 (scanning af halskar blandt stroke patienter), og vil ikke blive gentaget i sin helhed her.

Selvom der foreligger høj grad af evidens for den gavnlige effekt af karotisendarterektomi ved symptomgivende karotisstenose (evidensstyrke A (Ia), se indikator 27), er det ikke lykkedes at identificere randomiserede studier der direkte undersøger effekten af tidlig scanning i sig selv, og derfor baseres evidensgraderingen på danske studier, der har undersøgt effekten af screeningsprogrammet.

Det bør dog nævnes, at graden af evidens er vurderet lavere for patienter med TIA end for stroke patienter, da studiet som var baggrund for evidensgradering af indikator 27 netop ikke inkluderede TIA patienter.¹³³ Modsat indgik TIA patienter i det deskriptive studie fra 2018, der evaluerede screeningsprogrammet med ultralyd af halskar, og viste at alle patienter, der endte med en karotisoperation, var opererede inden for de anbefalede 14 dage (evidensstyrke C (III)).¹³⁴

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

Standarden sættes til mindst 90%.

34: Andel af patienter med TIA, som får foretaget karotisendarterektomi, hvor tiden fra første kontakt til sekundær sektor til operation er højst 14 dage.

Evidensen bag effekten af karotisendarterektomi er gennemgået under indikator 27. Evidensen bag anbefalingen om behandling inden for 14 dage for patienter med stroke og TIA er gennemgået samlet under indikator 28, hvorfor der henvises hertil.

Sammenfattende kan det siges, at der er 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 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 indikatoren

Kapitel 7

Aneurysmal subarachnoidal
hæmorrhagi (SAH)

Kapitel 7.1 Neurokirurgisk afdeling

35: Andel af patienter med aneurysmal SAH, der bliver indlagt på en neurokirurgisk afdeling senest 24 timer efter indlæggelse.

Patienter med aneurysmal subarachnoidal hæmorrhagi (SAH) bør altid indlægges på en neurokirurgisk afdeling, medmindre behandlingen er udsigtsløs. Der foreligger dog ikke studier, der direkte sammenligner effekten af indlæggelse på en neurokirurgisk afdeling vs. andre afdelinger eller ingen indlæggelse. Flere studier har imidlertid undersøgt effekten af patientvolumen og hospitalets ekspertise på forskellige kliniske outcomes efter SAH, disse studier ligger derfor til grund for evidensgraderingen af denne indikator. Alle neurokirurgiske afdelinger i Danmark (Aalborg, Aarhus, Odense og København) er beliggende på et universitetshospital, og har ekspertisen til at forsørge aneurismet endovaskulært eller kirurgisk.

Effekten af patientvolumen på mortaliteten efter SAH er undersøgt i 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 så få som 20 patienter årligt.¹⁴⁰

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 (≥ 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).¹⁴¹ 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.¹⁴²

Ud over patientvolumen spiller ekspertisen på hospitalet formentlig også en afgørende rolle. Universitetshospitalsstatus 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 udkantsområder (rural hospitals), OR 3,08 (95% CI 1,93-4,91) (evidensstyrke B (IIb)).¹⁴³ 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).¹⁴⁴ 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).¹⁴⁵

Sammenfattende kan det siges, at der er god evidens for, at højt patientvolumen er associeret med lavere mortalitet efter SAH (evidensstyrke A (Ia)). Ekspertise relaterede karakteristika såsom universitetshospitalsstatus 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 (evidensstyrke B (IIb)). Studiernes overførbare til en dansk population kan dog betvivles, da størstedelen af litteraturen udgår fra USA.

Indikatoren er i fuld overensstemmelse med de amerikanske guidelines på området, som anbefaler sygehuse med <10 aneurysmale SAH patienter årligt at overflytte patienterne til sygehuse med mindst 35 patienter årligt, hvor der også er erfarne cerebrovaskulære kirurger, endovaskulære specialister og mulighed for multidisciplinær neurointensiv behandling.¹⁴⁶

Baggrunden for tidsgrænsen for denne indikator beror sig på, at tidlig indlæggelse på neurokirurgisk afdeling er afgørende for at sikre det bedste kliniske outcome af flere forskellige årsager:

Det er velkendt, at tidlig forsørgning af aneurismet reducerer risikoen for reblødning efter SAH, en frygtet komplikation med høj mortalitet (se indikator 38). I et randomiseret studie fra 1989, var tidlig operation endvidere associeret med højere sandsynlighed for selvhjulpethed efter 3 måneder. Årsagerne til forværring af den kliniske tilstand i ventetiden til operation var især reblødning (3%, 9% og 11%) og karspasmer (1%, 6% og 21%) blandt henholdsvis tidligt, intermedært og sent opererede patienter (evidensstyrke A (Ib)).¹⁴⁷ Studiet er i øvrigt gennemgået mere detaljeret under indikator 38.

Tidlig indlæggelse på neurokirurgisk afdeling er også vigtig for at undgå sekundær hjerneskade som følge af bl.a. cerebrale vasospasmer og hjerneødem.¹⁴⁸ Dette underbygges af resultaterne fra et retrospektivt studie fra 2020, som sammenlignede patienter med tidligt vs. sen indlæggelse (>48 timer efter ictus) på neurokirurgisk afdeling. Selvom de sent indlagte patienter havde markant mildere neurologiske symptomer ved indlæggelse, havde de også en højere rate af cerebral infarcering på baggrund af vasospasmer, 41,8% vs. 27,8% $p=0,03$ blandt sent vs. tidligt indlagte. Denne forskel persisterede efter propensity score matching på bl.a. alder, køn og SAH sværhedsgrad; 41,5% vs. 22,6%, $p=0,04$ (evidensstyrke C (III)).¹⁴⁹

Det er styregruppens vurdering at langt de fleste patienter kan indlægges inden for 24 timer efter symptomdebut. Det bør dog nævnes at aneurysmale SAH patienter fra Grønland også behandles i Danmark (Rigshospitalet), og for disse patienter kan det af praktiske logistiske årsager være svært at opnå indlæggelse inden for 24 timer efter indlæggelse.

Patienter med SAH bør hurtigst muligt (senest 24 timer efter indlæggelse) indlægges på en neurokirurgisk afdeling (evidensstyrke A (Ia)).

Standarden sættes til mindst 90%.

Kapitel 7.2 Rehabilitering

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

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

Den gavnlige effekt af rehabilitering er velundersøgt for patienter med stroke (indikator 5-7), men i de fleste af studierne er patienter med subarachnoidal hæmorrhagi (SAH) ekskluderede. Selvom der er visse ligheder mellem andre former for stroke og aneurysmal SAH, gælder resultaterne fra disse studier ikke nødvendigvis for SAH patienter. Frygten for alvorlige komplikationer, såsom cerebral iskæmi, har generelt været en barriere for tidlig mobilisering af SAH patienter, og rehabilitering af patienter med SAH er heller ikke nævnt i hverken de europæiske eller amerikanske guidelines.^{146,150,151}

Tidlig fysio- og ergoterapeutisk vurdering er en forudsætning for tidlig opstart af rehabilitering, og da det ikke er lykkedes at identificere studier som direkte undersøger effekten af tidlig vurdering ved terapeut i sig selv, vil evidensgrundlaget for denne indikator baseres på studier, der har undersøgt effekten af tidlig rehabilitering blandt SAH patienter:

I et lille norsk observationelt studie fra 2015 med 37 patienter blev der ikke observeret alvorlige bivirkninger ved af rehabilitering allerede første dag efter forsørgning af aneurismet. Rehabiliteringen foregik efter en algoritme med tæt monitorering og løbende justering af træningsintensiteten under hensyntagen til patientens tilstand.¹⁵² Samme forskergruppe kunne bekræfte disse resultater i et større interventionsstudie med 171 patienter, som viste at tidlig rehabilitering medførte tidligere mobilitet ($p < 0,004$), men også lavere frekvens og sværhedsgrad af cerebrale vasospasmer (evidensstyrke B (IIa)).¹⁵¹ Tidlig rehabilitering omfattede i tillæg til vanlig behandling trinvis mobilisering startende dagen efter forsørgning af aneurismet. Patienterne blev nøje monitorerede, og mobiliseringen blev pauseret eller genstartet på letteste trin, hvis patienterne oplevede svære vasospasmer og/eller symptomer under mobiliseringen.¹⁵¹ Et nyere japansk studie på 111 patienter har ligeledes kunnet bekræfte disse fund, idet patienter der blev tilbudt tidlig rehabilitering (interventionsgruppen) hurtigere opnåede gangfunktion, og havde lavere mRS score efter 90 dage uden en signifikant øget forekomst af komplikationer.¹⁵³

Selvom rehabilitering af SAH patienter er langt mindre velundersøgt end for øvrige stroke patienter, er det formentligt mindst ligeså vigtigt. Dette fremgår af et studie baseret på 660 patienter fra Dansk Stroke Register.¹⁵⁴ Studiet viste, at selvom patienter med aneurysmal SAH generelt havde et lavere funktionsniveau både ved indlæggelse på og udskrivelse fra et neurorehabiliteringscenter, gjorde de betydeligt større fremskridt under rehabiliteringen

end patienter med akut iskæmisk stroke (AIS) eller intracerebral hæmorrhagi (ICH): Median ændring i total Functional Independence Measure (FIM) score 27 (IQR 4-60) vs. 17 (IQR 7-35) for SAH vs. AIS/ICH patienter, $p=0,0015$. Patienter med SAH opnåede ligeledes højere odds for uafhængighed i en række daglige aktiviteter sammenlignet med AIS/ICH patienter efter justering for bl.a. funktionsniveau ved indlæggelse, komorbiditet og varighed af den akutte hospitalsindlæggelse.¹⁵⁴

Selvom der foreligger et interventionsstudie, der har påvist en gavnlig effekt af tidlig mobilisering blandt SAH patienter, kan evidensgraden for disse indikatorer på nuværende tidspunkt ikke rangeres højere end sv.t. ekspertvurdering, da det har ikke været muligt at identificere studier, der har vist en gavnlig effekt af tidlig terapeut vurdering i sig selv, om end dette er en forudsætning for opstart af struktureret genoptræning.

Det er styregruppens vurdering, at fysioterapeutisk og ergoterapeutisk vurdering bør foretages for langt størstedelen af patienter med SAH inden udskrivelse. Vurderingen er ikke fagligt relevant for moribunde patienter, og patienter der dør inden udskrivelse indgår derfor ikke i beregningen af indikatorerne.

Patienter med aneurysmal SAH bør vurderes af fysioterapeut eller ergoterapeut med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering inden udskrivelse, idet dette er en forudsætning for tidlig påbegyndelse af rehabilitering (evidensstyrke D (IV)).

Standarden sættes til mindst 95% for begge indikatorer

Kapitel 7.3 Behandling af komplikationer

38: Andel af patienter med aneurysmal SAH, hvor der findes indikation for behandling, som får forsørget aneurismet med kirurgisk/endovaskulær behandling inden for 48 timer efter ankomst til neurokirurgisk afd.

Det primære mål med at forsørge et rumperet aneurisme er at forebygge reblødning. Efter SAH er der stor risiko for reblødning (estimeret til 7-22%¹⁵⁵⁻¹⁵⁸). 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).¹⁵⁶

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,¹⁵⁷ 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.¹⁵⁹

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 karspasmer (1%, 6% og 21%) blandt henholdsvis tidligt, intermediært og sent opererede patienter (evidensstyrke A (Ib)).¹⁴⁷ Siden publicering af ovennævnte studie er mange nye kirurgiske teknikker udviklet til behandling af SAH, hvorfor overførbareheden på nutidens patienter kan betvivles.¹⁶⁰

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.¹⁶¹

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.^{160,162}

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)).^{146,150} I de europæiske guidelines er det yderligere uddybet, at dette bør ske inden for 72 timer efter symptomdebut.¹⁵⁰

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%.

39: Andel af patienter med aneurysmal SAH behandlet endovaskulært, som har en komplikation til behandlingen.

Generelt bør en lav forekomst af komplikationer til endovaskulær SAH behandling tilstræbes, idet flere deskriptive studier har vist at komplikationer til proceduren er associeret med høj morbiditet og mortalitet.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Studiet fra Holland var af observationel karakter, og her blev 40 procedurereleterede komplikationer registreret ud af 681 coil behandlinger, sv.t. en komplikationsrate på 5,9%. I alt 18 af de 40 patienter døde og de resterende 22 patienter overlevede med mén, hvoraf 12 var afhængige af hjælp i dagligdagen (evidensstyrke C (III)).¹⁶³

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.^{163,164,166-168}

I Danmark svingede har den samlede komplikationsrate ligget stabilt de sidste par år på 8-9% (2020-2021), hvoraf aneurisme perforation var den hyppigste komplikation (n=5 af 13) i 2021. Det skal nævnes at i modsætning til den kirurgiske behandling, er 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.⁵⁰ 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).¹⁶⁵

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 C (III)).

Standarden sættes til højst 10%.

40: Andel af patienter med aneurysmal 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 deskriptivt 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).¹⁶⁹ Et andet deskriptivt 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 C (III)).¹⁷⁰

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 procedure relaterede komplikationer desværre ikke blev rapporteret ved publikationen af det store randomiserede studie, ISAT, hvor, hvor clip vs. coil behandling blev undersøgt.¹⁷¹

I Danmark har den samlede komplikationsrate efter kirurgi ligget stabilt på 9-10% i 2020 og 2021, og komplikationerne registreret i 2021 (n=7) udgjorde i alle tilfælde aflukning af kar medførende infarkt inden for 24 timer.⁵⁰

Der er således 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 C (III)).

Standarden sættes til højst 10%.

41: Andel af patienter med aneurysmal 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.¹⁷²

Risikoen for ventrikulit generelt efter liquordrænage er undersøgt i et review fra 2002 med 23 studier. Her 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).¹⁷³ 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%.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶

Resultaterne fra et 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. Kliniske outcomes blandt patienter med VRI vs. ingen infektion var ikke opgjort på SAH patienter separat, men studiet viste at VRI patienter generelt havde længere indlæggelsestid (13 vs 8 dage, $p=0,02$), hvorimod der ikke fandtes højere mortalitet: 28% vs. 31% (VRI vs. ingen VRI) (evidensstyrke B (IIB)).¹⁷⁷ Den samlede evidensgradering for indikatoren kan dog ikke baseres på dette studie, da SAH patienter kun udgjorde 1/3 af patientpopulationen ($n=219$).

Et amerikansk deskriptivt studie af 215 patienter (heraf 61 med SAH) med nosokomial meningitis eller ventrikulit har ligeledes vist, at disse tilstande var associeret med dårligt outcome i 78% af tilfældene (herunder død, permanent vegetativ tilstand eller svært til moderat handicap) (evidensstyrke C (III)).¹⁷⁸

Der er således 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.

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.¹⁷⁹ Denne andel har svinget mellem 4% og 9% gennem årene 2019-2021.⁵⁰ 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 C (III)).

Standarden sættes til højst 10%.

42: Andel af patienter med aneurysmal SAH, som re-bløder før aneurismet er forsørget.

Som beskrevet under indikator 38 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 C (III)).^{156,157,159} Et af studierne viste endvidere markante forskelle i andelen af patienter med dårligt outcome (mRS 3-6) afhængigt af reblødning. Blandt patienter med reblødning oplevede 94% (n=32 af 34) dårligt outcome mod kun 36% (n=136 af 383) blandt patienter uden reblødning (evidensstyrke B (Ib)).¹⁵⁶

Hurtig kirurgisk eller endovaskulær forsørgning af aneurismet reducerer risikoen for reblødning efter SAH (se indikator 38). Internationalt er der rapporteret om en noget varierende hyppighed på 7-22% i forskellige observationelle studier,¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ og i Danmark har andelen svinget mellem 10-15% fra 2019 til 2021, omend disse tal skal tolkes med forsigtighed, da registreringspraksis først faldt på plads inde i 2021.⁵⁰ 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 (Ib)).

Standarden sættes til højst 10%.

Kapitel 7.4 Opfølgning

43: Andel af patienter med aneurysmal SAH, der dør inden for 30 dage efter indlæggelse med SAH.

Dødeligheden efter de hæmorrhagiske strokes er generelt betydeligt højere end efter iskæmisk stroke. I årene 2019-2021 har dødeligheden inden for første måned efter SAH således ligget mellem 23-26% og efter ICH 24-28%, mod kun 6% efter iskæmisk stroke i samme periode.⁵⁰ SAH er noget sjældnere end andre stroke typer, og i 2021 udgjorde SAH således 2% (n=295) af i alt 16.889 patientforløb med stroke og transitorisk iskæmisk attack (TIA) i Dansk Stroke Register.⁵⁰

Dødeligheden efter hæmorrhagisk stroke internationalt er gennemgået under indikator 13, hvorfor der henvises hertil.^{47,49} Kortfattet kan det nævnes at den samlede dødelighed varierede enormt mellem landene, og svingede mellem 13% og 41% i den europæiske rapport⁴⁷ (alders- og kønsjusterede tal), og mellem 40-70% i rapporten fra WSO.⁴⁹

Et nyere samlet analyse af populationsbaserede incidensstudier, primært studier under INSTRUCT kollaborationen (The International STroke oUtcomes Study), fandt en samlet mortalitet efter 30 dage på 33%. I analysen indgik i alt 11 studier og 657 patienter fra forskellige verdensdele, herunder Europa, Asien, Australien og Sydamerika.¹⁸⁰

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 2030.⁴⁴

Mortaliteten i de første 30 dage efter indlæggelse med SAH bør være under 40%.

Standarden sættes til højst 40%

44: Andel af patienter med aneurysmal SAH, som 3 måneder efter indlæggelsen har opnået mRS-score på 0-2.

Der henvises til indikator 14 og 15, hvor der argumenteres for, hvorfor det er nødvendigt med en resultatindikator der måler funktionsniveau efter stroke, samt hvorfor netop mRS skalaen er valgt til dette formål.

Kort kan det opsummeres, at indikatorsættet tidligere kun omfattede opfølgning på dødelighed, hvilket ikke afspejler de fulde konsekvenser af stroke, som netop er kendetegnet ved høj risiko for fysiske og psykiske mén. Modified Rankin Skalaen er valgt, da den er hyppigt anvendt inden for forskningen, hvilket giver et værdifuldt sammenligningsgrundlag. I øvrigt afspejler alle trin på skalaen en klinisk betydende forskel, og viser god association med livskvalitet og økonomiske mål.⁵⁹ Endvidere udemærker skalaen sig ved at vurderingen er nem og kan gennemføres både ved fysisk fremmøde og telefonisk interview.⁶⁰

Modified Rankin Skalaen spænder fra 0 til 6, hvor lavere scores angiver højere funktionsniveau. Tærskelværdien på <3 er valgt, da dette afspejler selvhjulpenhed.

Der er endnu ikke data fra eget patientmateriale for hvor ofte SAH patienter opnår selvhjulpenhed 3 måneder efter SAH.

Der foreligger dog internationale data fra en samlet analyse af 6 populationsbaserede incidens studier. Studiet viste, at blandt overlevende SAH patienter opnåede 27% (n=66 af 241) dårligt funktionsniveau (mRS 3-5) efter 1. måned.¹⁸⁰ Det må antages at de øvrige patienter opnåede mRS 0-2 (n=175), sv.t. 73% blandt overlevende SAH patienter efter 1. måned.

Skal man komme nærmere et estimat for hvor stor en andel af patienterne, der opnåede mRS 0-2 én måned efter SAH, kan man tage udgangspunkt i mortaliteten efter 1. måned på 33%, som er angivet i samme studie, om end der i denne beregning indgik flere studier (N=11).¹⁸⁰ Såfremt samme dødelighed kan overføres til de 6 studier, der indgik i analysen af funktionelt outcome efter 1. måned, ville det svare til, at 49% af hele populationen opnåede en mRS score på 0-2 1 måned efter SAH (73% blandt de 67% overlevende). Disse beregninger er naturligvis behæftet med stor usikkerhed.

Andelen af patienter der opnår selvhjulpenhed 3 måneder efter SAH svarende til en mRS score på 0-2 bør være højst muligt.

Standarden for indikatoren er endnu ikke fastsat

45: Andel af patienter med aneurysmal SAH behandlet endovaskulært, som har behov for genbehandling af aneurismet ved 9/12 måneders kontrol.

46: Andel af patienter med aneurysmal SAH, som efter forsørgelsen har re-blødt fra aneurismet inden 9/12 måneder efter udskrivelsen.

Ved insufficient aneurisme aflukning er der øget risiko for reblødning, hvorfor det i nogle tilfælde kan det være nødvendigt at genbehandle aneurismet. Evidensgrundlaget for disse to indikatorer er således overlappende og vil blive behandlet samlet.

En høj grad af aneurisme aflukning 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)).¹⁸¹

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.¹⁸¹

Som beskrevet under indikator 38 og 42 er reblødning associeret med høj mortalitet og morbiditet. Et studie viste endvidere at sandsynligheden for et dårligt outcome var markant højere blandt patienter med reblødning, hvor 94% opnåede mRS 3-6 mod kun 36% blandt patienter uden reblødning (evidensstyrke B (Iib)).¹⁵⁶

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)).

Hypigheden af aneurisme genåbning og genbehandling er 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.¹⁸²

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%.¹⁸³ 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%.¹⁸¹

I Danmark er tallene opgjort for patienter fra 2018, hvor 14% skulle genbehandles ved 9/12 måneders kontrollen og blot 1% af patienterne havde re-blødt fra aneurismet mellem aneurisme forsørgning og 9/12 måneders kontrollen. Disse tal skal dog tolkes med forsigtighed, da datakompletheden var lav med manglende registreringer for hele 45% af patienterne.¹⁸⁴

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

Standarden sættes til højst 10% for indikator 45

Standarden sættes til højst 5% for indikator 46

Udviklingsområder

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

De nuværende udviklingsområder omfatter implementering af et patientcentralt mål; selvvurderet trivsel, et patientcentralt mål, som sammen med mRS scoren blev fremhævet som et særlige værdifulde effektmål inden for stroke området i det tværregionale projekt "Værdibaseret Styring".¹⁸⁵ 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 stroke. 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 styregruppens vurdering at selvvurderet trivsel målt på WHO-5 skalaen 3 måneder efter stroke både er relevant for kvalitetssikringen og realistisk at implementere i indikatorsættet. Nedenfor vil evidensen bag indikatoren blive gennemgået.

Selvvurderet trivsel

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

Stroke 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.¹⁸⁶⁻¹⁹¹ Måling af selvvurderet trivsel er derfor vigtig for en fyldestgørende vurdering af udfaldet efter stroke.

WHO-5 trivselsindekset er et redskab til måling af selvvurderet trivsel, der hyppigt benyttes inden for forskningen både nationalt og internationalt. WHO-5 er enkel at anvende og 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.¹⁹²

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 stroke, 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 styregruppen 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 stroke men også med øget mortalitet¹⁹³⁻¹⁹⁵ og lavere funktionsniveau efter stroke (evidensstyrke B (Iib)).¹⁹⁵⁻¹⁹⁸

Køn

Mandligt køn er associeret med en >25 % øget risiko for primær stroke^{194,199}, men er også forbundet med en øget mortalitet og nye vaskulære tilfælde (sekundær stroke og akut myokardieinfarkt) samt lavere grad af uafhængighed efter stroke, selv efter at der er taget højde for andre prognostiske faktorer, som er associeret med mandligt køn (evidensstyrke B (Iib)).^{196,200}

Omfang af stroke

Omfanget af et stroke og dermed de neurologiske skader er ikke overraskende negativt associeret med prognosen hos patienter med stroke både med hensyn til mortalitet og funktionsniveau (evidensstyrke B (Iib)).^{196,201,202} En række kliniske symptomer, som helt eller delvist afspejler omfanget af stroke er således kendte prognostiske faktorer, herunder bevidsthedsniveau ved indlæggelse, orientering, sværhedsgrad af paralyse, hemineglekt, afasi og urininkontinens mv.^{195,197,202} Omfanget af stroke 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.²⁰³⁻²⁰⁵ Disse score systemer kan dels anvendes til monitorering i den akutte fase og dels til i et vist omfang at prædiktere prognosen (evidensstyrke B (Iib)).^{196,201,202} Scandinavian Stroke Scale er det mest udbredte score system i Danmark og anvendes i DanStroke (Bilag 1).

Tidligere stroke

Patienter, som tidligere har haft et stroke, har både højere risiko for nyt stroke, men også en dårligere prognose ved nye tilfælde af stroke. Både overlevelsen og funktionsniveauet er nedsat ved sekundær sammenlignet med primær stroke, hvor især kontralateral sekundær stroke ser ud til at have en negativ effekt på funktionsniveauet (evidensstyrke B (IIb)).^{195,196,200,206-208}

Hypertension

Vedvarende hypertension er ligeledes associeret med øget risiko for stroke,^{193,199} samt nedsat overlevelse, funktionsniveau og øget risiko for nyt stroke hos patienter med tidligere stroke (evidensstyrke B (IIb)).²⁰⁷ 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 stroke.²⁰⁹

Diabetes mellitus

Patienter med diabetes har ikke blot en højere risiko for primær stroke sammenlignet med ikke-diabetikere, men også en dårligere prognose i form af øget mortalitet og langsommere restituering (evidensstyrke B (IIb)).^{196,199,200,210,211} Selvom diabetes er associeret med en højere risiko for stroke generelt, er risikoen for ICH ikke øget.^{193,210} De hidtil publicerede studier er næsten udelukkende baseret på patienter med type II diabetes.

Atrieflimren

Stroke hos patienter med atrieflimren er associeret med en betydelig dårligere prognose sammenlignet med patienter i sinusrytme.^{195,208,212} 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)).²¹²

Tidligere akut myokardieinfarkt

Tidligere myokardieinfarkt er en kendt risikofaktor for udvikling af stroke, risikoen er størst i det akutte forløb, men der er påvist øget risiko for iskæmisk stroke i op til 30 år efter myokardieinfarkt på en dansk kohorte.²¹³ Iskæmisk hjertesygdom er ikke blot hyppigere forekommende blandt patienter med stroke,¹⁹⁹ men også relateret til øget mortalitet efter stroke samt øget risiko for sekundær stroke (evidensstyrke B (IIb)).^{207,208}

Claudicatio intermittens

Claudicatio intermittens / perifer arteriel insufficiens hos patienter med TIA eller mindre stroke er associeret med en øget risiko for nyt stroke, akut myokardieinfarkt eller vaskulær død, HR 2,0 (95% CI 1,5-2,8), samt for fatal eller ikke fatal stroke, HR 1,6 (95% CI 1,1-2,6), dette var fortsat statistisk signifikant efter justering for en række andre prognostiske faktorer (evidensstyrke B (Ib)).²⁰⁰

Alkoholforbrug

Et stort alkoholforbrug er associeret med en øget mortalitet og øget risiko for sekundær stroke, når der sammenlignes med patienter, der har et lavt til moderat alkoholforbrug (evidensstyrke B (Ib)).²¹⁴ Lavt til moderat alkoholforbrug ser ikke ud til at øge risikoen for iskæmisk stroke, men højt alkoholforbrug er associeret med en betydeligt øget risiko for især hæmorrhagisk stroke (evidensstyrke B (Ib)).^{193,207,215,216}

Rygning

Rygning er i en lang række studier blevet associeret med en næsten fordoblet risiko for iskæmisk stroke og SAH, og i mindre grad også øget risiko for ICH.^{193,217} Rygning er ligeledes i nogle, men langt fra alle studier blevet identificeret som en prognostisk faktor, som er associeret med øget dødelighed efter stroke, og omvendt er rygeophør efter stroke associeret med reduceret risiko for stroke, myokardieinfarkt eller død efter 5 års follow up, 15,7% vs. 22,6%, (evidensstyrke B (Ib)).^{199,218}

Civilstand

Endelig er det sociale netværk, herunder civilstand og husstandsforhold, omkring patienter med stroke en vigtig prognostisk faktor. I en dansk undersøgelse var det at have en samboende partner således klart associeret, med højere funktionsniveau hos patienter initialt indlagt med meget alvorligt stroke, OR 3,1 (95% CI 1,2-8,8) (67) (evidensstyrke B (Ib)).²¹⁹

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. 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.
3. 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.
4. Besson G, Robert C, Hommel M, Perret J. Is it clinically possible to distinguish nonhemorrhagic infarct from hemorrhagic stroke? *Stroke* 1995;26:1205-9.
5. Ojaghihaghghi 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.
6. Allder SJ, Moody AR, Martel AL, et al. Limitations of clinical diagnosis in acute stroke. *Lancet (London, England)* 1999;354:1523.
7. Batjer HH. *Cerebrovascular disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *Jama* 2004;292:1823-30.
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. Apopleksi DSf. Referenceprogram for handling af patienter med apopleksi og TCI2013 juni.
14. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-41.
15. 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.
16. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004;35:2477-83.
17. 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.
18. Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:236-41.
19. 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.
20. Smithard DG, Smeeton NC, Wolfe CD. Long-term outcome after stroke: does dysphagia matter? *Age Ageing* 2007;36:90-4.

21. 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.
22. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, et al. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke* 2005;36:1972-6.
23. 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.
24. Bray BD, Smith CJ, Cloud GC, et al. The association between delays in screening for and assessing dysphagia after acute stroke, and the risk of stroke-associated pneumonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:25-30.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Bernhardt J, Churilov L, Ellery F, et al. Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Neurology* 2016;86:2138-45.
31. Dansk Apopleksiregister - Datadefinitioner version 5.1: Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram; 2020 April.
32. Rethnam V, Langhorne P, Churilov L, et al. Early mobilisation post-stroke: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Disabil Rehabil* 2022;44:1156-63.
33. Tong Y, Cheng Z, Rajah GB, et al. High Intensity Physical Rehabilitation Later Than 24 h Post Stroke Is Beneficial in Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial (RCT) Study in Mild to Moderate Ischemic Stroke. *Front Neurol* 2019;10:113.
34. Herisson F, Godard S, Volteau C, et al. Early Sitting in Ischemic Stroke Patients (SEVEL): A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2016;11:e0149466.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Bernhardt J, English C, Johnson L, Cumming TB. Early mobilization after stroke: early adoption but limited evidence. *Stroke* 2015;46:1141-6.
40. 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.
41. What is physiotherapy? Chartered Society of Physiotherapy. (Accessed 2 September 2020, at <https://www.csp.org.uk/careers-jobs/what-physiotherapy>.)
42. What is Occupational Therapy? Canadian Association of Occupational Therapists. (Accessed 2 September 2020, at <https://www.caot.ca/site/aboutot/whatisot?nav=sidebar>.)
43. 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.

44. Norrving B, Barrick J, Davalos A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J* 2018;3:309-36.
45. 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>.)
46. Bekendtgørelse om genoptræningsplaner og om patienters valg af genoptræningstilbud efter udskrivning fra sygehus. Sundheds- og Ældreministeriet. BEK nr 918 af 22/06/2018.
47. Stevens E. EE, Wang Y., McKeivitt C. and Wolfe C. The Burden of Stroke in Europe. London: Stroke Alliance for Europe (SAFE). Main Report. (accessed 29 March 2023).2017.
48. Thayabaranathan T, Kim J, Cadilhac DA, et al. Global stroke statistics 2022. *Int J Stroke* 2022;17:946-56.
49. Thayabaranathan T, Kim J, Cadilhac DA, et al. Global stroke statistics 2022. Online supplement. *Int J Stroke* 2022.
50. Dansk Apopleksiregister Årsrapport 2021: RKKP; 29. juni 2022.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, et al. Global Stroke Statistics 2019. Online supplement. *Int J Stroke* 2020.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD000213.
64. 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.
65. Behrntz AB, Damsbo AG, Blauenfeldt RA, Andersen G, Speiser LO, Simonsen CZ. Too risky, too large, too late, or too mild-Reasons for not treating ischemic stroke patients and the related outcomes. *Front Neurol* 2022;13:1098779.

66. Bouckaert M, Lemmens R, Thijs V. Reducing prehospital delay in acute stroke. *Nat Rev Neurol* 2009;5:477-83.
67. Kwan J, Hand P, Sandercock P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-21.
68. Pulvers JN, Watson JDG. If Time Is Brain Where Is the Improvement in Prehospital Time after Stroke? *Front Neurol* 2017;8:617.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Trombolyse 2021. Dansk Apopleksiregister. Tillæg til årsrapport: RKKP; 29. juni 2022 29. juni 2022.
73. 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.
74. Romoli M, Paciaroni M, Tsivgoulis 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.
75. Perez de la Ossa N, Abilleira S, Jovin TG, et al. Effect of Direct Transportation to Thrombectomy-Capable Center vs Local Stroke Center on Neurological Outcomes in Patients With Suspected Large-Vessel Occlusion Stroke in Nonurban Areas: The RACECAT Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022;327:1782-94.
76. 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.
77. Endovaskulær terapi 2017. Dansk Apopleksiregister, tillæg til årsrapport.: RKKP; 20. november 2018.
78. Endovaskulær terapi 2021. Dansk apopleksiregister, tillæg til årsrapport.: RKKP; 29. juni 2022.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-73.
86. 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.

87. 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.
88. 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/.](https://neuro.dk/wordpress/nnbv/iskaemisk-apopleksi-akut-udredning-og-behandling/))
89. Sommer P, Posekany A, Serles W, et al. Is Functional Outcome Different in Posterior and Anterior Circulation Stroke? *Stroke* 2018;49:2728-32.
90. Sparaco M, Ciolli L, Zini A. Posterior circulation ischemic stroke-a review part II: imaging and acute treatment. *Neurol Sci* 2019;40:2007-15.
91. 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.
92. Minhas JS, Chithiramohan T, Wang X, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1:CD000029.
93. 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.
94. 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.
95. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD000029.
96. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52:e364-e467.
97. 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.
98. Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurol* 2019.
99. Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1986;43:71-84.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.

105. 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.
106. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, et al. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol* 2015;22:1048-55.
107. Nyt om Pradaxa®(dabigatran etexilat) og Xarelto® (rivaroxaban). 17. jan 2013. (Accessed 20 August 2020, at <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/soeg/~media/7AEFE599582A4F268E4F757B86D4799E.ashx>.)
108. Lægemiddelstyrelsen. Medicintilskudsnetnets indstilling – Eliquis. 3. december 2012.
109. Lægemiddelstyrelsen. Lixiana - afgørelse. 17. marts 2016.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Sundhedsstyrelsen. Udfordringer og muligheder ved AK-behandling ved atrieflimmer anno 2014. December 2014.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Grory BM, et al. Prolonged Cardiac Rhythm Monitoring and Secondary Stroke Prevention in Patients With Cryptogenic Cerebral Ischemia. *Stroke* 2019;50:2175-80.
123. Neurologisk National Behandlingsvejledning, iskæmisk apopleksi - om iskæmisk apopleksi. (Accessed 10 August 2020, at <https://neuro.dk/wordpress/nbv/om-iskaemisk-apopleksi/>.)

124. Rubiera M, Aires A, Antonenko K, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke or transient ischaemic attack of undetermined origin. *Eur Stroke J* 2022;7:VI.
125. 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.
126. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer November 2014.
127. 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.
128. 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.
129. Rerkasem A, Orrapin S, Howard DP, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD001081.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Lawaetz M, Sandholt B, Eilersen EN, et al. Low Risk of Neurological Recurrence while Awaiting Carotid Endarterectomy: Results From a Danish Multicentre Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;62:160-6.
137. Lomholt M. BI, Cikotas A., Shahidi SH., Shilenok D., Lindholt J., Rathenborg L. . Landsdækkende retningslinjer for karkirurgisk behandling af patienter med carotisstenose: Dansk Karkirurgisk Selskab; December 2022.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.

142. Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg* 2008;108:1163-9.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. Ohman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 1989;70:55-60.
148. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001;124:249-78.
149. Goertz L, Pflaeging M, Hamisch C, et al. Delayed hospital admission of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, treatment strategies, and outcome. *J Neurosurg* 2020;134:1182-9.
150. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:93-112.
151. Karic T, Roe C, Nordenmark TH, Becker F, Sorteberg W, Sorteberg A. Effect of early mobilization and rehabilitation on complications in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2017;126:518-26.
152. Karic T, Sorteberg A, Haug Nordenmark T, Becker F, Roe C. Early rehabilitation in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Disabil Rehabil* 2015;37:1446-54.
153. Yokobatake K, Ohta T, Kitaoka H, et al. Safety of early rehabilitation in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A retrospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022;31:106751.
154. Stabel HH, Pedersen AR, Johnsen SP, Nielsen JF. Functional Independence: A Comparison of the Changes During Neurorehabilitation Between Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage and Patients With Intracerebral Hemorrhage or Acute Ischemic Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2017;98:759-65.
155. 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.
156. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2005;62:410-6.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. Whitfield PC, Kirkpatrick PJ. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:Cd001697.

161. 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.
162. 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.>)
163. 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.
164. 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.
165. Raymond J, Roy D. Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 1997;41:1235-45; discussion 45-6.
166. 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.
167. 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.
168. Nomura M, Mori K, Tamase A, et al. Thromboembolic complications during endovascular treatment of ruptured cerebral aneurysms. *Interv Neuroradiol* 2018;24:29-39.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. Sundbarg G, Nordstrom CH, Soderstrom S. Complications due to prolonged ventricular fluid pressure recording. *Br J Neurosurg* 1988;2:485-95.
176. 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.
177. 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.
178. Srihawan C, Castelblanco RL, Salazar L, et al. Clinical Characteristics and Predictors of Adverse Outcome in Adult and Pediatric Patients With Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw077.
179. Datadefinitioner - Patienter med verificeret aneurismal subarachnoidalblødning (SAH) version 2.1: RKKP; 2020.
180. Rehman S, Phan HT, Reeves MJ, et al. Case-Fatality and Functional Outcome after Subarachnoid Hemorrhage (SAH) in INternational STROKE oUtcomes sTudy (INSTRUCT). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022;31:106201.

181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. Dansk Apopleksiregister Årsrapport 2019: RKKP; 29. juni 2020.
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. 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.
187. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Depression after stroke: results of the FINNSTROKE Study. *Stroke* 1998;29:368-72.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. Henon H, Godefroy O, Leys D, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995;26:392-8.
196. Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener HC. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol* 2002;249:888-95.
197. Kwakkel G, Wagenaar RC, Kollen BJ, Lankhorst GJ. Predicting disability in stroke--a critical review of the literature. *Age Ageing* 1996;25:479-89.
198. Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994;25:808-13.
199. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *Jama* 2014;312:259-68.
200. 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.
201. 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.

202. 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.
203. Stubbs PW, Mortensen J. Clinimetrics: The Scandinavian Stroke Scale. *J Physiother* 2020;66:132.
204. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke--background and study protocol. Scandinavian Stroke Study Group. *Stroke* 1985;16:885-90.
205. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994;25:1977-84.
211. 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.
212. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996;27:1765-9.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, et al. Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-78.
217. 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.
218. Epstein KA, Viscoli CM, Spence JD, et al. Smoking cessation and outcome after ischemic stroke or TIA. *Neurology* 2017;89:1723-9.
219. 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

