

Apopleksiforskningsprojekter

‘Apopleksi rammer en ud af seks personer i løbet af deres liv og medfører for mange ramte et helt nyt og langt mere bergænset liv. Der er derfor behov for mere viden og flere behandlingsmuligheder med dokumenteret effekt. Apopleksiforskningen i Neurologisk afdeling er meget patient-nær og mange projekter stiler direkte mod at besvare spørgsmål, der umiddelbart vil kunne forbedre patientbehandlingen. Andre af afdelingens projekter har til formål at bibringe ny viden om sygdommen med henblik på udvikling af nye undersøgelser og behandlingsmetoder. Det er vigtigt for os også at gennemføre uafhængige medicinske forsøg med fokus på at få besvaret de spørgsmål, vi som klinikere stiller os selv i hverdagen.’

Nedenfor kan du læse om nogle af de projekter, der aktuelt gennemføres i afdelingen såvel som nogle nye resultater.

Atrieflimmer ved apopleksi: resume af læge Louisa Christensen Ph.d.-afhandling (2014).

Atrieflimmer og apopleksi er hyppige tilstande. Én ud af seks personer vil få en apopleksi i løbet af deres liv, og 25 % af personer over 40 år vil udvikle atrieflimmer i løbet af deres liv. Risikoen for begge dele øges med alderen og derudover deler atrieflimmer og apopleksi mange af de samme risikofaktorer som f.eks. hypertension og hjertesvigt. Har man atrieflimmer øges risikoen for apopleksi 4-5 gange.

Vi undersøgte forekomsten af atrieflimmer med forskellige studier, for at undersøge forekomsten af atrieflimmer i en apopleksikohorte bestående af patienter med iskæmisk apopleksi eller TCI (n=1178) sammenlignet med en kohorte uden apopleksi fra baggrundsbefolkningen. Derudover undersøgte vi forekomst og risikofaktorer ved hjælp af data fra Det Nationale Apopleksi register (n=55551), samt forekomsten af paroxystisk atrieflimmer i en subgruppe apopleksi, hvor mekanismen for deres apopleksi var ukendt (kryptogen apopleksi). Sidstnævnte projekt testede også langtidsmonitorering af hjertet som metode til at detektere atrieflimmer.

Resultaterne viste, at atrieflimmer er hyppig blandt patienter med tidligere apopleksi. Apopleksi og atrieflimmer medfører en høj dødelighed sammenlignet med apopleksi uden atrieflimmer eller baggrundsbefolkningen på trods af udredning og forebyggende tiltag efter apopleksi.

I undergruppen kryptogen apopleksi fandt vi ligeledes en høj frekvens, vel at mærke asymptomatisk, og forekommende måneder efter apopleksien.

Stigende alder var en dominerende predikterende faktor for atrieflimmer i alle studierne. I de større registerbaserede studier var også hypertension, hjertesvigt og diabetes predikterende.

Blandt de kryptogene apopleksier undersøgte vi resultaterne af Ekko undersøgelserne fra apopleksi udredningen, og fandt at en nedsat uddrivelses fraktion (ejection fraction) fra atrierne var en signifikant prediktor for atrieflimmer i undergruppen, et resultat man bør undersøge i større skala.

Langtidsmonitorering af hjertet er formentlig en brugbar metode til at detektere atrieflimmer generelt og som del af udredning efter apopleksi. Flere og større studier bør undersøge metoden sammenlignet med andre detektionsmetoder. Studier med langtidsmonitorering indenfor apopleksi patienterne bør kunne undersøge atrieflimmerbyrdens betydning for apopleksi, og måske forskelle

på, hvilken gavn gruppen har af forebyggende behandlinger.

CT eller MR ved akut apopleksi?

Dette projekt varetages af læge og Ph.d.-studerende Christine Krarup Hansen. Formålet med projektet er, at afklare hvilken skanningsmetode (CT eller MR), der i praksis medfører, sikrest og mest skånsom undersøgelse af patienter med akut blodprop i hjernen før blodpropopløsende behandling. Effekten af behandlingen afhænger af tid til behandling, og udelukkelse af patienter med risiko for hjerneblødning. Ca. 1500 – 2000 danskere modtager hvert år denne behandling. Slagtilfælde er den hyppigste årsag til handicap i voksenalderen, og det overordnede formål er at reducere følger ved bedre anvendelse af eksisterende teknologi.

Vi planlægger således at afklare, om valg af primær billediagnostisk metode (CT vs. MR) påvirker effekt og sikkerhed ved akut apopleksi vurdering i et åbent quasi-randomiseret design (MR og CT-dage). Der sammenlignes hvad angår:

- 1) Sikkerhed: 1A Udelukkelse af anden årsag end akut cerebral iskæmi; 1B kontraindikationer til undersøgelsen (kontraindikationer kontrast (iod, gadolinium), magnetisme;
- 2) Effekt: 2A tid til behandling; 2B opnåelse af billeder i diagnostisk kvalitet; 2C identifikation af apopleksi mekanisme
- 3) Anvendelighed: 3A patientoplevelse; 3B oplevelse af beslutningsstøtte for den behandlende læge og 3C ressourceforbrug

Projektet er finansieret af TRYG-fonden og forventes afsluttet i 2016.

Kognition og funktionel MR ved akut apopleksi

Dette projekt varetages af læge og Ph.d.-studerende Lasse Willer.

Apopleksi medfører ofte både lammelser og såkaldt skjulte handicaps, for eksempel talebesvær eller ændret opførsel. Det sidste angives ofte af ramte og pårørende som vanskeligst.

Vi ønsker ved hjælp af dette studie dels at beskrive hvad der sker i hjernen, når patienter efter apopleksi kommer sig af talebesvær og lignende skjulte handicaps. Denne nye viden vil kunne forbedre fremtidig patientbehandling både akut behandling og rehabiliteringen og dermed mindske følgerne efter apopleksi.

Blodprop i hjernen kan aktuelt behandles akut med opløsning/fjernelse af blodproppen, herudover er genoptræning og pleje på apopleksiafsnit det eneste evidensbaserede behandlingstilbud.

Helt konkret vil vi beskrive helingen i hjernens netværkssystemer dokumenteret ved gentagne resting state funktionel MRI-skanninger (en ny metode, der dokumentere hvilke centre der 'taler sammen' i hjernen) og strukturerede bedømmelser af den neurologiske funktion, herunder de højere funktioner (tale, planlægning, opfattelse af rum etc.) udført ved en nyudviklet iPad app som fokuserer på apopleksipatienter og nemt kan udføres i en

hospitalsseng. Der inkluderes op til 100 patienter med akut apopleksi samt 15 raske aldersmatchede forsøgspersoner til reference. Der udføres (på samme dag) skanning og test af højere funktioner 3 dage, 3 uger og 3 måneder efter blodprop; dog kun en dag for raske forsøgspersoner. Projektet forventes gennemført i 2016.

Projektet gennemføres på baggrund af et stipendium fra Københavns Universitet.

Avanceret MR-skanning ved TCI

Dette projekt varetages af overlæge Hanne Christensen, Ph.d., dr.med. i samarbejde med overlæge Anders Christensen, Ph.d., Røntgenafdelingen.

TCI er forbigående symptomer på en blodprop i hjernen, der ofte kan afspejle en høj risiko for fremtidig og måske mere alvorlig blodprop i hjernen. Diagnosen er ofte svær at stille med sikkerhed, hvorfor bedre metoder er ønsket. Vi ønsker at undersøge om avanceret MR-teknik (hjerneskaningsteknik) kan bidrage til en mere præcis og sikker diagnose i forbindelse med forbigående blodpropssymptomer fra hjernen. Dette vil muliggøre en bedre behandling af denne patientgruppe på baggrund af mere præcise oplysninger, der vil overflødig gøre medicinsk forbyggende behandling hos nogle patienter og bekræfte behovet hos andre.

Der undersøges to ting: 1) om man med tidlig MR med moderne teknik kan påvise tilstedeværelse af lokaliseret iltmangel-tilstand i hjernen – som man ved kan være forvarsel for blodprop i hjernen - i flere tilfælde end man kan på nuværende med den nu anvendte teknik. 2) om moderne MR kan give yderligere oplysninger om de processer der sker i området med iltmangel med henblik på bedre at kunne forudse forløbet og eventuelt udvikle behandling.

Vi planlægger at inkludere 250 personer med forbigående symptomer på blodprop i hjernen med henblik på skanning indenfor 72 timer. Patienter kontaktes på sengeafsnittet, hvor samtykke indhentes efter mundtlig og skriftlig information.

MR-skanning udføres på røntgenafdelingen, Bispebjerg Hospital indenfor 72 timer efter symptomdebut samt efter 8 uger og skanningen varer ca. 30 minutter og sker under relevant observation af patienten. Det er ingen kendt skadevirkning ved MR-skanning under forudsætning af at patienten ikke har nogen kontraindikationer mod MR.

Det er rutine at udføre MR-skanning ved forbigående blodpropssymptomer fra hjerne på BBH; i forbindelse med projektet forlænges skanningstiden med 10 minutter og skanningen gentages efter 8 uger. Der anvendes ikke kontrast og kun patienter der efter almindelige kliniske retningslinjer kan MR-skannes kan inkluderes. Projektet forventes afsluttet ved udgangen af 2014

Avanceret MR-skanning ved akut hjerneblødning

Dette projekt varetages af overlæge Hanne Christensen, Ph.d., dr.med. i samarbejde med overlæge Anders Christensen, Ph.d., Røntgenafdelingen.

Vi ønsker at anvende moderne MR-teknik (hjerneskaningsteknik) til at undersøge to spørgsmål i forbindelse med akut hjerneblødning: 1) er det muligt allerede i den akutte fase at påvise underliggende årsag (fx kar-misdannelse) i stedet for at vente nogle uger som nu; 2) kan MR

skanning af kemiske processer i randzonen af blødningen påvise en sammenhæng til det kliniske forløb og prognose.

Vi planlægger at inkludere 40 personer med akut hjerneblødning med henblik på skanning indenfor 48 timer. Patienter og deres pårørende kontaktes på sengeafsnittet, hvor samtykke indhentes efter mundtlig og skriftlig information.

MR-skanning udføres på røntgenafdelingen, Bispebjerg Hospital indenfor 48 timer efter symptomdebut og igen efter 4 uger, som kontrol. Skanningen varer ca. 30 minutter og sker under relevant observation af patienten, hvilket vil sige svarende til klinisk standart for patientsikkerhed. Der planlægges opfølgning ambulant eller pr. telefon efter 3 måneder. Det er ingen kendt skadevirkning ved MR-skanning under forudsætning af at patienten ikke har nogen kontraindikationer mod MR, hvilket er et eksklusionskriterium. Projektet forventes afsluttet ved udgangen af 2014.

EuroHYP-1: European Multicenter, Randomized, Fase III Clinical Trial of Therapeutical Hypothermia plus Best Medical Treatment versus Best Medical Treatment alone for Acute Ischaemic Stroke.

Overlæge Hanne Christensen, Ph.d., dr.med. er forsøgsansvarlig i Danmark.

Det er sandsynligt at nedkøling kan redde hjerneceller ved akut apopleksi. Forsøgets primære formål er, at undersøge om systemisk køling til en kropstemperatur mellem 34 og 35 °C påbegyndt indenfor 6 timer inden for symptomdebut og opretholdt i 24 timer forbedrer funktionsniveau efter 3 måneder hos patienter med akut iskæmisk apopleksi (blodprop i hjernen).

Sekundært formål er at undersøge om denne behandling har effekt på

- Mortalitet indenfor 3 måneder
- Neurologisk status efter 3 måneder
- Livskvalitet efter 3 måneder
- Størrelse af det ramte område i hjernen efter 24 timer +/- 24 timer
- Sikkerhed ved systemisk køling hos patienter med akut iskæmisk apopleksi.

Forsøgsdesign

Multicenter åben randomiseret parallelgruppe undersøgelse med blindet endepunkt opgørelse. Patienter med akut blodprop i hjernen inkluderes efter informeret samtykke. Der trækkes lod om standardbehandling + kølebehandling eller standardbehandling alene. Lodtrækningsration er 1:1. Hvis patienterne udtrækkes til køleterapi, vil denne blive indledt hurtigst muligt. Kølebehandlingen foregår på vågne patienter, og efter samme principper og med samme metoder, som der anvendes f.eks. efter hjertestop. Kølingen indledes med, at der løber iskoldt saltvand ind i en åre, mens der påsættes kølepuder på kroppens overflade. Kølepuderne sluttet til en kølemaskine, der nedkøler kroppen i forhold til kontinuerlige målinger af kropstemperaturen gennem et urinkateter, der ligger i patientens blære. Patienten forbliver kølet i 24 timer og temperaturen får herefter lov til at stige langsomt og kontrolleret til normal kropstemperatur over 12 timer. Behandlingen tager således i alt 36 timer.

Klinisk opfølgning efter forsøgsbehandling.

Efter de første 36 timers behandling (køling + vanlig behandling eller vanlig behandling alene) vil patienterne blive fulgt op ved udskrivelsen samt efter 3 måneder, og uønskede hændelser registreres kontinuerligt. Patientens neurologiske status vurderes ved afslutningen af nedkøling før genopvarmningen samt efter 48 timer, efter 8 dage og efter 3 måneder.

Patienten får udleveret en patientdagbog, som indsamles efter 3 måneder og spørges herefter efter køleperioden til patientoplevelsen. Projektet er finansieret af en bevilling fra EU under FP7 programmet.

TARDIS Triple antiplatelet for reducing dependency after ischaemic stroke (3 dobbelt pladehæmmere behandling mhp. bedre funktion efter blodprop i hjernen)

Overlæge Hanne Christensen, dr.med. er forsøgsansvarlig i Danmark.

Formålet med dette forsøg er, at undersøge om samtidig behandling med 2 blodproppforebyggende midler (Clopidogrel eller Magnyl + Dipyridamol) mindsker risikoen for nye blodpropper i hjernen indenfor den første måned efter blodprop i hjernen.

Patienter kan inkluderes, hvis de har haft blodprop i hjernen eller forbigående symptomer efter informeret samtykke senest 48 timer efter symptomdebut. Patienterne vil herefter få trukket lod, om de skal have både Clopidogrel og Magnyl og Dipyridamol eller kun clopidogrel i den første måned. sådan indenfor 48 timer med mindre

Der planlægges i alt at indgå 4100 personer i Europa, heraf 250 i Danmark. Forsøget er åbent, således at både patient og behandler ved hvilken medicin patienten får, men efter 90 dages behandlingstid, gennemføres en telefonisk afsluttende kontrol med en person, som ikke ved hvilken behandling patienten har fået. Patienten vil selv skulle betale for clopidogrel (som han/hun under alle omstændigheder skulle have), men vil få udleveret medicin gratis, såfremt lodtrækning viser, at der skal lægges endnu et præparat oveni. Patienten har studie-relaterede besøg i forbindelse med inklusion, dag 7 og dag 35. Ved inklusion registreres oplysninger om patientens hidtidige helbred, forbrug af medicin samt aktuelle sygdom. Efter 7 og 35 dage registreres bivirkninger og nye tilfælde af blodpropsygdom. Efter 90 dage udføres et telefoninterview med henblik på bivirkninger, ny blodpropsygdom og funktionsniveau. Denne interviewer er blindet for patientens studiemedicin.

I forbindelse med forsøget tages 3 blodprøver, i alt ca. 10 ml blod, blodprøvetagning kan medføre lokale smerter og ubehag, men ikke varige mén.

Bivirkninger, risici og ulemper.

Den væsentligste mulige bivirkning er, at kombinationsbehandling i princippet kan medføre større risiko for blødning end den normale behandling, men med den korte behandlingstid antager vi, at fordelene er større end de forventede bivirkninger. Forsøget forventes afsluttet i 2016. Forsøget udgår fra Universitetet i Nottingham, UK og er sponsoreret af det Engelske forskningsråd.

REDUCE

Overlæge Hanne Christensen, Ph.d., dr.med. er ansvarlig for projektet på neurologisk afdeling, som gennemføres i et samarbejde med kardiologisk afdeling på BBH og RH.

Patienter kan inkluderes, hvis de har haft blodprop i hjernen eller forbigående symptomer på en blodprop i hjernen og par en persisterende foramen ovale (PFO), dvs. en åbning mellem de to hjerteforkamre som ikke er lukket efter fødslen, hvilket ses hos op til 20 % af alle og måske kan være årsag til apopleksi, særligt hos yngre i øvrigt raske personer. Forsøget sammenligner lukning af PFO med en GORE® Septal Occluder sammen med blodpropforebyggende medicin med blodpropforebyggende medicin alene. Patienter kan indgå hvis de afgiver informeret samtykke og ikke efter grundig undersøgelse har anden sandsynlig årsag til apopleksi. Der trækkes lod om behandlingen, og patienten følges op med MR-skanning af hjertet og kliniske kontroller.

Patientinklusionen forventes afsluttet i starten af 2015, hvorefter patienterne følges op i op til 5 år. Studiet er sponsoreret af WL Gore & Associates, Inc.

CLOTBUST

Overlæge Sverre Rosenbaum, PhD er ansvarlig for dette forsøg i Danmark.

Det vides at ultralyd fremmet opløsning af hjerneblodpropper som får blodpropopløsende behandling. Dette forsøg undersøger om denne effekt kan opnås med en ultralydshjelm anvendt i den akutte fase. Patienter som op til de fik blodprop i hjernen har klaret sig selv, og som indlægges akut med tegn til større blodprop i hjernen kan deltage efter informeret samtykke.

Der trækkes lod om hjelmen giver aktiv eller ikke aktiv ultralyd – hverken patient eller læge ved det – og patienten har hjelmen på i de første to timer efter iværksættelse af blodpropopløsende behandling. Patienten følges op i den første uge og efter tre måneder.

Studiet er sponsoreret af NIH-NINDS (offentlige amerikanske forskningsmidler) og Cerevast Therapeutics, Inc

WAKE-UP

Overlæge Jacob Marstran er ansvarlig for dette forsøg på Bispebjerg Hospital.

Det er sandsynligt at MR-skanning kan bruges til at afgøre om personer der er vågnet med en blodprop i hjernen kan få gavn af blodpropopløsende behandling. I dette forsøg kan indgå personer som er vågnet med symptomer på en blodprop i hjernen og således normalt ikke ville kunne få behandling. Der udføres en speciel MR-skanning, hvorefter der – hvis skanningen tyder på at det er sikkert – trækkes lod om patienten får aktiv eller ikke aktiv blodpropopløsende behandling.

Patienterne følges op klinisk og med skanninger i de første 3 måneder. Forsøget er finansieret af en EU-bevilling under FP7 programmet.

APEX-PORTOLA

Betrixabam vs. Enoxaparin til forebyggelse af veneblodpropper i ben eller lunger – randomiseret kontrolleret studie.

Overlæge Hanne Christensen, Ph.d., dr.med. er ansvarlig for projektet på Bispebjerg Hospital.

Inklusionskriterier

- Indlagt med akut apopleksi < 3 døgn medførende hemiparese, hvor benet er ramt
- Patienter som forventes i 24 timer ikke at kunne mobiliseres ud over til stol/ som ikke kommer op i stol mere end 50 % af dagtiden – og som forventes at have ringere funktionsniveau efter udskrivelsen end før indlæggelsen

Og som lever op til mindst én af følgende:

- Mindst 75 år
- D-dimer forhøjet (uden kendt DVT)

Eller mindst to af øvrige risikofaktorer

- Tidligere VTE
- BMI >35
- Hormon behandling
- Tidligere cancer (undtaget non-melanom hud cancer)
- Hjertesvigt (NYHA III eller IV)
- Akut infektion (fx UVI med behov for antibiotika)
- Kendt trombofili

Patienter som er 40-59 år skal have enten tidligere cancer eller tidligere VTE

Patienter 59-75 år skal enten have forhøjet D-dimer, eller to af øvrige risikofaktorer

Patienter som er mindst 75 år kan inkluderes hvis der ikke er eksklusionskriterier

Behandling:

10 dage (6 – 14 dage): Patienten får tablet + injektion: patienten får enten enoxaparin eller Betrixaban, hverken personale eller patient kan vide hvilken behandling.

Dag 10 (6 – 14) – 30: Alle patienter fortsætter med at få en tablet dagligt; hvis de har været i enoxaparin-gruppen, er der tale om en kalkpille, hvis de har været i Betrixaban, fortsætter de med det.

Opfølgning:

Ca. dag 30: Kontrol hos projektlægen (ambulant, om nødvendigt ved hjemmebesøg)

Ca. dag 60: Kontrol hos projektlæge (ambulant, om nødvendigt ved hjemmebesøg)

RE_VERSE

Overlæge Hanne Christensen, Ph.d., dr.med. er ansvarlig for dette forsøg på Bispebjerg Hospital.

I dette forsøg undersøges effekten af et nyt antistof mod det blodfortyndende middel Pradaxa, som kan anvendes ved akut blødning eller behov for akut intervention. Patienter som er i behandling med Pradaxa og får en akut alvorlig blødning for eksempel i hjernen eller har brug for akutte indgreb der ikke kan lade sig gøre under behandling med Pradaxa, kan indgå efter informeret samtykke. Alle patienter behandles med aktivt stof, der tages en del blodprøver i den akutte fase med henblik på at dokumentere at Pradaxa er neutraliseret i blodet og patienterne følges op klinisk. Forsøget er sponsoreret af Boehringer- Ingelheim Inc.