

Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk
Selskab for Apopleksi

9. december 2009

Medlemmer af arbejdsgruppen

Klinikchef, dr.med. Palle Petersen, Rigshospitalet (formand)

Overlæge, dr.med. Grethe Andersen, Århus Sygehus

Professor, overlæge, dr.med. Gudrun Boysen, Bispebjerg Hospital

Forskningssygeplejerske Doris Christensen, Århus Sygehus

Direktør, cand.jur. Lise Beha Erichsen, HjerneSagen (patientrepræsentant)

Overlæge Vagn Eskesen, Rigshospitalet

Ledende neuropsykolog Hysse Forchhammer, Glostrup Hospital

Overlæge Anne-Mette Homburg, Odense Universitetshospital

Overlæge, dr.med. Steen E. Husted, Århus Sygehus

Proceskonsulent, Cand. scient. san., fysioterapeut Annette Ingeman, Århus

Overlæge, dr.med. Helle Iversen, Glostrup Hospital

Lektor, ph.d. Lise Randrup Jensen, Københavns Universitet

Forskningsleder, overlæge, PhD Søren Paaske Johnsen, Århus Universitet

Overlæge Bo Traberg Kristensen, Aalborg Sygehus

Overlæge, dr.med. Tom Skyhøj Olsen, Hvidovre Hospital

Neuropsykolog, dr.med. Palle Møller Pedersen, Hillerød

Klinikchef, dr.med. Henrik Sillesen, Rigshospitalet

Udviklingsergoterapeut Peter Vögele, Glostrup Hospital

Klinisk oversygeplejerske Susanne Zielke, Bispebjerg Hospital

Sekretariat

Sekretær Anne Mette Østergaard, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet

Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Apopleksi

Udgiver: Dansk Selskab for Apopleksi
Ansvarlig Institution: Dansk Selskab for Apopleksi
København 2009

Emneord: referenceprogram; apopleksi

Sprog: dansk

URL: <http://www.dsfa.dk>
Version: 3.0
Versionsdato: 09.12.2009

Format: pdf
Udgivet af: Dansk Selskab for Apopleksi, 9. december 2009

Design: Opsætning:
Denne publikation citeres således:
Dansk Selskab for Apopleksi, Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi, København: 2009

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Dansk Selskab for Apopleksi
c/o Faglig sekretær, klinisk oversygeplejerske Susanne Zielke
Neurologisk Afdeling N, Bispebjerg Hospital
Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV
Tlf. 35 31 35 31
E-mail
Hjemmeside: www.dsfa.dk/referenceprogram

Forord 6	
Indroduktion	7
Resumé af anbefalinger (2009)	9
1 Indledning	13
1.1 Baggrund	13
1.2 Afgrænsning	14
1.3 Målgruppe	14
1.4 December 2009. Anden opdatering	15
2 Præhospital behandling	16
2.1 Ilterapi	16
2.2 Antitrombotisk behandling	16
2.3 Neuroprotektiv behandling	17
3 Akut medicinsk og kirurgisk behandling	18
3.1 Trombolysebehandling	18
3.1.1 Diagnostik	18
3.1.2 Intravenøs vævsplasminogen aktivator	18
3.1.3 Intraarteriel intervention ved akut apopleksi	20
3.2 Trombocythæmmende behandling ved akut iskæmisk apopleksi	20
3.2.1 Akutbehandling efter transitorisk cerebral iskæmi	21
3.2.2 Anden antitrombotisk behandling	21
3.3 Progredierende apopleksi/malignt mediainfarkt/cerebralt ødem	22
3.4 Cerebellart infarkt	23
3.5 Cerebral venetrombose	23
3.6 Behandling af dissektion af cervikale cerebrale arterier	24
3.7 Intracerebral hæmoragi	24
4 Apopleksiafsnit	26
5 Udredning og behandling	27
5.1 Klinisk vurdering	27
5.2 Diagnostik	28
5.3 Cirkulationsforstyrrelser	29
5.3.1 Blodtryksmåling	29
5.3.2 Ekg/ekg-monitorering	29
5.3.3 Henviisning til kardiologisk udredning	30
5.3.4 Forebyggelse af dyb venetrombose	30
5.4 Forebyggelse af lungekomplikationer	31
5.5 Metaboliske forstyrrelser	32
5.6 Temperaturforhøjelse	33
5.7 Ernæringsproblemer	33
5.7.1 Dysfagi	33
5.7.2 Underernæring	35
5.7.3 Vurdering af ernæringsrisiko	35
5.7.4 Behandling af insufficient ernæring	35
5.7.5 Ernæring og apopleksi	36

5.8	Vandladningsproblemer	36
5.8.1	Urinretention	36
5.8.2	Urinvejsinfektion	36
5.8.3	Overaktiv blære med eller uden inkontinens	36
5.8.4	Undersøgelse med blærescanning	37
5.8.5	Behandling af vandladningssymptomer	37
5.9	Afføringsproblemer	38
5.9.1	Obstipation og fækal inkontinens	38
5.10	Undersøgelser og særlig udredning på speciel indikation	38
5.11	Tidlig vurdering, mobilisering, og start på genoptræning	39
5.11.1	Tidlig vurdering og mobilisering	39
5.11.2	Undersøgelse og vurdering ved fysio - og ergoterapeut	39
5.11.3	Tidlig iværksat genoptræning og mobilisering	40
5.12	Sproglige, kognitive og personlighedsmæssige forstyrrelser	42
5.13	Depression og patologisk gråd	44
5.13.1	Depression	45
5.13.2	Patologisk gråd	46
5.13.3	Effekt af antidepressiv behandling på rehabilitering	46
5.13.4	Alternative behandlingsstrategier mod depression	47
5.14	Behandling med hypnotika og neuroleptika	47
6	Sekundær forebyggelse	49
6.1	Antitrombotisk behandling	49
6.1.1	Trombocythæmmende behandling	49
6.1.2	Antikoagulansbehandling	52
6.2	Antihypertensiv behandling	55
6.3	Kolesterolsænkende behandling	58
6.4	Hyperglykæmi	59
6.5	Forebyggelse af apopleksi ved carotisstenose	59
6.5.1	Symptomatiske stenoser	60
6.5.2	Asymptomatiske stenoser	61
6.5.3	Perkutan transluminal angioplastik (PTA)	62
6.5.4	Udvælgelse og udredning af patienter	63
6.6	Sekundær profylakse – livsstilsfaktorer	64
6.6.1	P-piller	64
6.6.2	Postmenopausal hormonbehandling og apopleksirisiko	65
6.6.3	Rygeophør	66
6.6.4	Fysisk aktivitet	67
6.6.5	Nedsættelse af alkoholindtag	67
6.6.6	Kostomlægning	68
	Bilag 1: Litteratursøgning – søgningskriterier	69
	Bilag 2: Standarder, indikatorer og prognostiske faktorer for apopleksi i Det Nationale Indikatorprojekt	70
	Bilag 3: Screening for dysfagi	71
	Bilag 4: Flowchart over screening, vurderinger og handlinger i forbindelse med udskillelse af fæces	73
	Ord- og forkortelsesliste	74
	Litteraturliste	77

Forord

Dansk Selskab for Apopleksi (DSfA) udsender hermed en tredje opdateret version af referenceprogram for apopleksi. Sekretariatet for Referenceprogrammer blev oprettet i 2000 på opfordring fra Sundhedsstyrelsen med henblik på at støtte udarbejdelsen af evidensbaserede referenceprogrammer. Opgaven er nu overgået til de videnskabelige selskaber.

Apopleksi er en folkesygdom, som allerede i starten af 90'erne var emne for et referenceprogram. De seneste års meget hastige udvikling inden for undersøgelse og behandling af denne alvorlige lidelse har imidlertid gjort det påkrævet endnu en gang at opdatere den dokumenterede viden på disse områder.

Det aktuelle referenceprogram er initialt udarbejdet af en tværfaglig arbejdsgruppe under forsæde af klinikchef, dr.med. Palle Petersen. Første udgave af programmet udkom i bogform og elektronisk version i april 2003. Anden udgave udkom elektronisk i maj 2005. Arbejdsgruppen har ydet en meget stor arbejdsindsats med søgning, læsning og vurdering af litteratur inden for emnet apopleksi. Gruppen har især analyseret og drøftet den videnskabelige litteraturs evidens og relevans i en dansk sammenhæng.

Den aktuelle udgave er en opdatering udarbejdet af en redaktionsgruppe, som primært har bestået af et udvalg af medlemmerne fra den oprindelige arbejdsgruppe. Opdateringen er foretaget på baggrund af litteratursøgninger medio 2008 og primo 2009, og redaktionsgruppen afholdt sit afsluttende møde i foråret 2009. Redaktionsgruppen takkes for dens indsats med at opdatere referenceprogrammet på baggrund af den nyeste litteratur.

Dansk Selskab for Apopleksi

9. december 2009

Introduktion

Metode

Referenceprogrammer er en særlig form for klinisk retningslinje og indeholder overordnede anbefalinger for organisation og behandlingsforløb for en given patientgruppe. Referenceprogrammer sammenfatter og omsætter videnskabelige forskningsresultater til systematiske anbefalinger.

Dansk Selskab for Apopleksi har valgt at anvende den metode, som den skotske SIGN-institution, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, benytter(1). Metoden er beskrevet i detaljer på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: www.sst.dk/udgivelser (Bilag 1).

Arbejdsgrupperne er tværfagligt sammensat med repræsentanter for såvel relevante lægelige specialer som øvrigt sundhedspersonale og patienter. Der er strenge metodologiske krav til systematisk litteratursøgning, vurdering af litteraturens kvalitet, anførsel af evidensens styrke mv. Den anvendte litteratur vurderes således, at metaanalyser (fx Cochranes) eller andre systematiske oversigtsarbejder tillægges det højeste evidensniveau, Ia. Velgennemførte randomiserede studier har evidensniveau Ib etc., jf. nedenstående skematiske fremstilling. Systemet er velkendt, ikke kun fra SIGN, men også fra Eccles M et al(2).

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt Randomiseret, kontrolleret studie (RCT)	Ia Ib	A
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie Kohorteundersøgelse Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	IIa IIb	B
Casekontrolundersøgelse Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode) Beslutningsanalyse Deskriptiv undersøgelse	III	C
Mindre serier, oversigtsartikel Ekspertvurdering, ledende artikel	IV	D

I teksten vil arbejdsgruppernes anbefalinger vedrørende en behandling eller en diagnostisk metode være markeret med A, B, C eller D. Disse anbefalinger bygger på den samlede evidens vedrørende det enkelte emne og vil således ofte være baseret på flere artikler med forskelligt evidensniveau. Der er en eksplicit sammenhæng mellem den videnskabelige evidens og styrken af de anbefalinger, som gruppen fremsætter. I visse tilfælde kan arbejdsgrupperne dog nedgradere en anbefaling, såfremt der er metodologiske mangler i de

anvendte forskningsresultater (fx fra A til B, hvis der kun ligger et enkelt RCT til grund, og dette har en meget lille population e.l.). En sådan nedgradering vil være markeret med en *. Endelig kan arbejdsgrupperne – hvis de ønsker at understrege et godt klinisk tip, der er konsensus om, men som ikke er evidensbaseret – markere en anbefaling, som de opfatter som god klinisk praksis, i teksten markeret med et ✓. For fuldstændighedens skyld skal nævnes, at en arbejdsgruppe godt kan give høj evidens for negative fund. Det vil fx ses, hvis der er videnskabeligt belæg for at anbefale, at man **ikke** anvender et bestemt – ellers gængs anvendt – præparat. **Det skal understreges, at graderingen A, B, C og D ikke går på vigtigheden af en bestemt anbefaling, men alene på den tilgrundliggende evidens.**

Inden et referenceprogram kan publiceres, forelægges et udkast til diskussion ved en offentlig høring, og der foretages uafhængigt peer review.

Implementering af referenceprogrammer

Anbefalingerne i referenceprogrammet bør som anden evidensbaseret faglig viden indgå i beslutningsgrundlagene for patientbehandlingen. Det er i sidste instans altid den enkelte læges eller øvrige sundhedspersonales eget ansvar at skønne, hvad der er rigtigt at gøre i en bestemt klinisk situation, ud fra vedkommendes erfaring, viden, kliniske skøn etc. og patientens ønsker.

Implementeringen af referenceprogrammerne i sundhedsvæsenet vil ofte kræve en tilpasning af anbefalingerne til lokale forhold.

Udløbsdato m.v.

Dette referenceprogram er en opdatering af referenceprogrammet fra maj 2005. Næste opdatering er planlagt 2011, medmindre der på et tidligere tidspunkt fremkommer ny evidens, som nødvendiggør ændringer.

Ved implementering af referenceprogrammets anbefalinger bør man være opmærksom på de udmeldte indikatorer fra Det Nationale Indikatorprojekt (NIP), se bilag 2.

Resumé af anbefalinger (2009)

	Præhospitalet behandling	
D	Patienter, som mistænkes for akut apopleksi, bør straks indlægges (ambulance kørsel 1) på hospital med specialiseret apopleksiafsnit, der kan yde ultra-tidlig behandling.	IV
D	Ved akut apopleksi bør der nøje observeres og behandles med henblik på at sikre frie luftveje.	IV
D	Hvis der er risiko for hypoksi, eller hvis hypoksi ikke kan udelukkes, bør der gives ilttilskud via næsekateter under transport.	IV
D	Der er ingen evidens for effekt af ASA ved akut apopleksi i præhospitalsfasen.	IV
	Akut medicinsk og kirurgisk behandling	
A	Intravenøs trombolyse med rt PA anbefales til udvalgte patienter inden for 4½ timer efter debut af symptomer på akut iskæmisk apopleksi. Det anbefales, at behandlingen startes hurtigst muligt efter symptomdebut. Behandlingen bør registreres i SITS protokollen	Ia
A	ASA 150-300 mg efterfulgt af 75 mg daglig bør gives ved akut apopleksi med start af behandling inden for 24 timer efter symptomdebut.	Ia
D	Det anbefales, at der foretages CT/MR scanning, før behandling med ASA startes.	IV
B	Ved TCI anbefales start af behandling med ASA indenfor 24 timer, eventuelt suppleret med blodtryks- og statinbehandling.	Ila
D	Det anbefales, at der foretages CT/MR scanning, før behandling med ASA startes.	IV
A	Antikoagulerende behandling efter akut iskæmisk apopleksi eller TCI kan ikke anbefales anvendt som rutine.	Ia
A	Antikoagulerende behandling anbefales ikke rutinemæssigt inden for de første 48 timer efter akut iskæmisk apopleksi eller TCI og samtidig atrieflimren.	Ia
A	Der er evidens for, at hemikraniektomi ved malignt arteria cerebri media infarkt reducerer den akutte dødelighed	Ia
D	Ved neurologisk forværring eller ophobede TCI-tilfælde bør CT/MR gentages, og der undersøges for mulige årsager såsom kardial embolikilde, blodtryksfald, dehydrering, aspiration, feber og infektioner.	IV
B	Der er ingen evidens for, at heparinbehandling kan standse eller mindske følgerne af neurologisk forværring ved progredierende apopleksi eller ophobede TCI-tilfælde, hvorfor behandlingen ikke anbefales på denne indikation.	Ila
A	Der er ikke evidens for effekt af intravenøs indgift af mannitol eller glycerol til behandling af cerebralt ødem ved akut apopleksi.	Ia
D	Ved cerebellart infarkt kan dekomprimerende kirurgi og ventrikulostomi være indiceret.	IV
D	Ved cerebral venetrombose gives antikoagulationsbehandling med hepariner, og samtidig indledes behandling med oral antikoagulantia. Heparinbehandling ophører, når INR har været i terapeutisk niveau (2-3) i minimum to dage. Den orale antikoagulationsbehandling fortsætter 3-6 måneder eller længere, baseret på en individuel risikovurdering.	IV
D	Ved cerebral venetrombose med progredierende bevidsthedssvækkelse kan lokal trombolysbehandling have gavnlige effekt.	IV
D	Ved dissektion af arteria carotis eller vertebralis er der ikke fundet forskel på resultaterne af trombocytæmmende behandling og antikoagulationsbehandling.	IV
D	Kirurgisk fjernelse af intracerebrale hæmatomer kan overvejes ved større hæmatomer og anbefales, hvis de skønnes at være livstruende.	IV
D	Ved intracerebrale hæmatomer hos patienter i AK-behandling eller med forhøjet INR af anden årsag kan infusion af koagulationsfaktorkoncentrat forsøges eller friskfrosset plasma samt vitamin K intravenøst.	IV
D	Hæmatomer hos yngre eller med en speciel lokalisation indikerer en snarlig angiografi med henblik på en mulig vaskulær malformation.	IV
B	Blodtryks-sænkende behandling ved akut intracerebral blødning kan forsøges med start indenfor 6 timer efter debut mhp. at forebygge reblødning.	Ib
	Apopleksiafsnit	
A	Hospitaler, som skal behandle patienter med akut apopleksi, bør etablere specialiserede apopleksiafsnit.	Ia
A	Ved akut apopleksi bør der visiteres til specialiserede apopleksiafsnit, uanset alder og uanset apopleksiens sværhedsgrad.	Ia
√ D	Ved formodning om apopleksi anbefales hurtig ambulancetransport til nærmeste hospital med apopleksiafsnit.	IV
	Udredning og behandling	
√ D	Ved indlæggelsen bør apopleksiens sværhedsgrad bestemmes ved en standardiseret scoringsskala, fx Scandinavian Stroke Scale.	IV
B	Ved TCI eller akut apopleksi bør der foretages CT- eller MR-scanning med diffusionsvægtede billeder inden for det første døgn, helst straks ved indlæggelsen.	Iib

B	Ved formodning om infratentoriel apopleksi er MR-scanning den foretrukne metode.	Iib
√ D	I den akutte fase måles blodtrykket jævnlige.	IV
B*	Effekten af blodtryksnænkende medicin i den akutte fase af apopleksi er uafklaret.	Ia
D	I tilfælde af hypertensiv encefalopati kan et højt blodtryksniveau – fx >220/120 – nedsættes forsigtigt med labetalol i.v. i refrakte doser eller med diuretika i.v.	IV
C	Ved apopleksi bør der ved indlæggelsen udføres en kardiologisk anamnese, hjertestetoskopi, ekg og eventuel ekg-monitorering gennem et døgn .	III
√ D	Risikoen for dyb venetrombose og dermed lungeemboli bør vurderes individuelt for alle apopleksipatienter.	IV
A	Ved høj risiko for dyb venetrombose, fx immobilisering, svær paresse, paralyse eller andre medicinske komplikationer, anbefales profylaktisk behandling med lavmolekylært heparin.	Ia
A	Brug af støttestrømper til forebyggelse af DVT kan ikke anbefales.	Ib
√ D	Immobiliserede patienter med øget risiko for lungekomplikationer bør tilbydes profylaktisk lungefysioterapi og et individuelt tilpasset lejringsregime.	IV
D	Blodsukker bør monitoreres i den akutte fase af apopleksi, og hyperglykæmi bør behandles.	IV
B	Temperaturen bør overvåges i den akutte fase af apopleksi, da temperaturforhøjelse kan forværre prognosen.	Iib
√ D	Årsagen til temperaturforhøjelse bør findes og behandles.	IV
C	Ved indlæggelsen, og inden oral føde- eller væskeindtagelse, screenes for dysfagi. Screeningen bør omfatte en standardiseret test af synkefunktionen.	III
B	Ved dysfagi må ernæring kun gives peroralt efter anvisning fra ergoterapeut eller ifølge GUSS. Der bør tilbydes et tidligt, intensivt behandlingsprogram omfattende vejledning, specifikke synketeknikker og øvelser inklusive tilpasning af kostens konsistens.	Ib
B	Ernæringsrisiko bør vurderes straks ved indlæggelsen med efterfølgende vægtkontrol.	Iib
A	Ved underernæring bør der tilbydes et ernæringstilskud, der kan forbedre protein- og energistatus.	Ib
B	Ved dysfagi bør ernæring tilføres via Naso-Gastrisk sonde.	Ib
√ D	Percutan Endoskopisk Gastrostomi (PEG) sonde bør alene anvendes til patienter, der ikke tolererer Naso-Gastrisk sonde.	IV
√ D	Alle bør tilbydes forebyggende vejledning i at spise frugt og grønt.	IV
A*	Patienter med blæreproblemer bør under indlæggelsen tilbydes en struktureret og systematisk vurdering med efterfølgende tilpasset behandling udført af personale med specialviden.	Ib
C*	Blærescanning med et tredimensionelt ultralydsapparat kan anvendes som metode til identificering af residualurin/urinretention.	III
√ D	Der bør anvendes steril intermitterende katerisation frem for permanent kateter ved urinretention/residualurin.	IV
A*	Patienter med afføringsproblemer eller med risiko herfor bør under indlæggelsen tilbydes en struktureret og systematisk vurdering med efterfølgende tilpasset behandling udført af personale med specialviden.	Ib
C	Hos yngre patienter, hvor årsagen til apopleksien er uafklaret, foretages transøsofageal ekkokardiografi, og der undersøges for hyperkoagulabel tilstand (trombofiliudredning) for bindevævslidelse ved mistanke om vasculitis, og der foretages evt. genetisk testning.	III
B*	Systematisk vurdering og udarbejdelse af tværfaglig plan for lejrning, mobilisering, spisevejledning og genoptræning bør foreligge hurtigst muligt efter indlæggelse.	Ib
B*	Alle patienter bør mobiliseres, så snart almentilstanden tillader det.	Ib
B*	Specifik fysioterapeutisk genoptræning opstartes hurtigst muligt efter indlæggelse som følge af den 1. vurdering.	Iib
B*	Specifik ergoterapeutisk genoptræning opstartes hurtigst muligt efter indlæggelse som følge af den 1. vurdering.	Iib
D	Ved sproglige og kognitive forstyrrelser bør der foretages logopædiske og neuropsykologiske undersøgelser med henblik på prognose og planlægning af rehabilitering.	IV
D	Ved afasi og dysartri kan inden for de første to uger overvejes at henvise patienten til taleundervisning og vejledning om kommunikation hos logopæd. Logopæden bør have mulighed for at tilbyde kommunikationshjælpemidler til patienten.	IV
D	Ved visuel neglect bør der tilbydes træning i kompensering, fx i form af scannestrategier til bedre afsøgning af synsfeltet.	IV
C	Træning, som ikke forudsætter sygdomsindsigt, fx visuel scannetræning med Fresnel-prismer, kan anbefales.	III
D	Ved manglende sygdomsindsigt bør der tilbydes behandling i forhold til dette, fx i form af gruppeforløb, som øger viden og bevidsthed om neglect.	IV
D	Reduceret hukommelse kan ikke genoptrænes, men afhjælpes med hjælpemidler og strategier, fx brug af kalendere og særlige hukommelsesbøger.	IV
D	Reduceret opmærksomhed og eksekutive dysfunktioner (vedrørende overordnet impuls- og handlekontrol) bør forsøges genoptrænet direkte.	IV
√ D	Patienter og pårørende i krise bør have mulighed for støttende samtaler med en person, som kender til såvel krisebehandling som til patientens symptomer og det forventede forløb.	IV
A	Antidepressiv behandling af deprimerede apopleksipatienter er effektiv.	Ib
D	SSRI-behandling anbefales som første valg.	IV

A	Ved patologisk gråd efter apopleksi bør der tilbydes SSRI-behandling, som er effektiv selv i en beskedent dosis, inden for få dage.	Ib
B*	Der er ikke dokumentation for, at antidepressiv medicinsk behandling bedrer den neurologiske funktion.	Ib
C	Der er ikke studier, der kan dokumentere, at psykoterapi kan bruges i behandlingen af depression efter apopleksi, men studier fra andre patientgrupper viser en positiv virkning.	III
B	Lysterapi kan tillægges SSRI behandling med god virkning og er veltålt.	Ib
A	Diazepam kan anvendes som sedativum i den akutte fase uden skadelig virkning.	Ib
A	ASA-behandling med initial dosis på 150-300 mg dagligt efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 75 mg daglig er indiceret hos patienter med iskæmisk apopleksi og TCI.	Ia
A	ASA (50-75 mg daglig) i kombination med dipyridamol retard (200 mg x 2 daglig) anbefales ved iskæmisk apopleksi/TCI.	Ia
A	Clopidogrel 75 mg daglig forebygger vaskulære hændelser mere effektivt end ASA.	Ia
B	Clopidogrel 75 mg daglig giver færre blødningskomplikationer end Asasantin R.	Ib
B	Clopidogrel 75 mg daglig kan anbefales som førstevalg til patienter med atherotrombotisk TCI/apopleksi.	Ib
D	Clopidogrel 75 mg daglig kan anvendes ved ASA-intolerans og/eller allergi.	IV
D	Ved bivirkninger af ASA + DP retard og recidiverende apopleksi kan anbefales skift til clopidogrel.	IV
A	Antikoagulationsbehandling med vitamin K-antagonister indenfor 2 uger er indiceret ved TCI og iskæmisk apopleksi og atrieflimren, medmindre der foreligger kontraindikation.	Ia
A	Antikoagulationsbehandling er ikke indiceret til patienter med ikke-kardioembolisk apopleksi eller TCI.	Ia
B	Antikoagulationsbehandling med warfarin anbefales ved kardioembolisk apopleksi på baggrund af reumatisk hjerteklapsygdom eller reduceret venstre ventrikel-funktion (EF 30-40% eller lavere), fx efter AMI.	Ila
D	ASA er ikke indiceret til patienter med apopleksi og atrieflimren, medmindre der er kontraindikationer for antikoagulationsbehandling.	Ib
A	Kombinationsbehandling med vitamin K-antagonist og ASA hos patienter med apopleksi/TCI og atrieflimren anbefales til patienter med mekanisk hjerteklap.	IV
A	Kombinationsbehandling med vitamin K-antagonist og ASA hos patienter med apopleksi/TCI og atrieflimren er ikke indiceret hos patienter med stabil koronar sygdom uden tidligere stentning.	Ia
A	Ved hypertension efter iskæmisk eller hæmorrhagisk apopleksi eller TCI bør antihypertensiv behandling iværksættes når tilstanden er stabil, og ved alder under 75 år bør blodtryksnænkende behandling overvejes uanset blodtryksniveau.	Ib
A	Kombinationsbehandling med ACE-hæmmer + diuretikum er mere effektiv til forebyggelse af recidivapopleksi end monoterapi med ACE-hæmmer.	Ib
A	Angiotensin receptor blokkere er effektive mod recidivapopleksi og andre vaskulære hændelser blandt apopleksipatienter (Ib) og kan påbegyndes når tilstanden er stabil og hemodynamisk apopleksi er udelukket uanset blodtryksniveau.	Ib
D	Det vigtigste er at opnå god blodtryksskontrol som forebyggelse mod recidiv apopleksi og vaskulære hændelser. Der er ikke dokumentation for, at en gruppe af antihypertensiva er mere effektive end andre, men der kan være forskelle i bivirkninger hos den enkelte patient.	IV
B	Kraftig blodtryksnænkende behandling ved akut intracerebral blødning kan forsøges med start indenfor 6 timer efter debut mhp. at forebygge reblødning.	Ib
A	Ved dyslipidemi bør der instrueres i kolesterolsnænkende diæt og startes statinbehandling med behandlingsmål total S-kolesterol <4,5 mmol/l og LDL-kolesterol <2,5 mmol/l).	Ia
A	Selvom total S-kolesterol allerede er <4,5mmol/l og/eller LDL-kolesterol <2,5 mmol/l, kan kolesterolsnænkende behandling være indiceret, såfremt patienten har en høj risiko for nye iskæmiske tilfælde i hjernen eller i hjertet, og patienten har en atherotrombotisk apopleksi. Beslutningen må baseres på en individuel risikovurdering.	Ib
D	Der anbefales en stram blodsukkerkontrol ved diabetes og akut apopleksi.	IV
A	Operativ behandling af symptomatisk carotisstenose >70 % (NASCET) anbefales, medmindre patienten har svære sequelae efter tidligere apopleksi eller lider af intrakranel sygdom.	Ib
B*	Operativ behandling bør ske så hurtigt som muligt og helst indenfor få dage efter det primære event. Moderate stenoser kan eventuelt tilbydes operation, hvis det kan gennemføres hurtigt indenfor fornævnte tidsramme.	Ib
A	Operativ behandling af asymptomatisk carotisstenose er forbundet med en meget beskedent absolut risikoreduktion, som er helt afhængig af obstruktionsrisikoen. Ved optimal medicinsk behandling synes gevinsten således marginal.	Ib
B*	Perkutan transluminal angioplastik behandling kan ikke anbefales til patienter med carotisstenose, som ellers opfylder kriterierne for operativ behandling. Såfremt operation ikke er attraktiv, kan perkutan transluminal angioplastik eventuelt tilbydes.	Ib
B*	Udredning af patienter med TCI eller apopleksi, herunder ultralydundersøgelse af halskar, bør ske i løbet af få dage, helst indenfor 24 timer, således at eventuel operation kan gennemføres så hurtigt som muligt (indenfor få dage).	Ib
B	Brug af p-piller, herunder især p-piller med højt østrogenindhold, er forbundet med en øget risiko for primær apopleksi hos præmenopausale kvinder.	Ila
D	Brug af p-piller hos kvinder med tidligere apopleksi må frarådes.	IV

A	Postmenopausal hormonbehandling er forbundet med en øget risiko for primær apopleksi og kardiovaskulær sygdom hos raske kvinder.	Ia
√ D	Klimakterielle bortfaldssymptomer bør således være den primære indikation for postmenopausal hormonbehandling, også hos patienter med tidligere apopleksi.	IV
√ B	Ved apopleksi anbefales rygeophør.	IIa
D	Der anbefales regelmæssig fysisk aktivitet efter apopleksi i det omfang, det er muligt.	IV
√ B	Ved apopleksi frarådes et højt alkoholindtag (>14/21 genstande pr. uge for henholdsvis kvinder og mænd).	IIa
D	Ved apopleksi bør der motiveres til en salt- og fedtfattig kost med et højt indhold af frugt, grøntsager, fuldkornsprodukter og fisk.	IV

1 Indledning

1.1 Baggrund

Apopleksi er et folkesundhedsproblem af væsentlig størrelse. Omkring 12.000 nye tilfælde af apopleksi forekommer hvert år i Danmark. 30.000-40.000 danskere lever med følger efter apopleksi, og dødeligheden er op til 15% alene den første måned. Sygdommen udgør den tredjehyppigste dødsårsag i den vestlige verden. Der er således tale om en hyppig tilstand med en betydelig dødelighed og hos de overlevende ofte med en betydelig invaliditet til følge.

Siden Sundhedsstyrelsens rapport om apopleksibehandling i Danmark fra 1994 udkom, er der sket en rivende udvikling. Der er foretaget store multicenterundersøgelser, og nye behandlingsformer både vedrørende den akutte apopleksi og den sekundære forebyggelse af ny apopleksi er blevet introduceret.

Den store informationsmængde, som disse undersøgelser har resulteret i, har affødt behov for en systematisk gennemgang af de eksisterende behandlings evidens, således at et ensartet behandlingsniveau for patienter med apopleksi kan fastsættes et behandlingsniveau, der bør kunne efterleves, uanset hvor i landet og på hvilken afdeling patienten bliver indlagt.

På baggrund af ovenstående nedsatte Sekretariatet for Referenceprogrammer i efteråret 2001 en arbejdsgruppe med det kommissorium bl.a. at give:

- En beskrivelse af den optimale håndtering i Danmark af patienter med apoplexia cerebri/transitorisk cerebral iskæmi (TCI) fra debut i primærsektoren med fokus på indlæggelsesprocedure til hospitalsfaciliteter, klinisk vurdering, udredning (neuroradiologisk) og akut behandling (AK-behandling, trombolyse m.m.).
- En redegørelse for sekundær profylakse med medicin, karkirurgi og livsstilsfaktorer.
- Udgivelsen af referenceprogrammer er aktuelt udlagt til de videnskabelige selskaber, og Dansk Selskab for Apopleksi har fundet det naturligt at varetage denne opgave.

Formålet med dette referenceprogram er via en systematisk gennemgang af litteraturen at fastslå evidensniveauet for de forskellige behandlings- og plejeformer i den akutte fase, og på dette grundlag fremlægge rekommandationer for behandling og pleje af patienter med akut apopleksi.

1.2 Afgrænsning

Apopleksi er defineret som pludseligt opståede fokalneurologiske symptomer af formodet vaskulær genese med en varighed på over 24 timer. TCI er pr. definition afgrænset til en symptomvarighed på under 24 timer. I dette referenceprogram er der i modsætning til tidligere mere fokus på TCI, men de forskellige anbefalinger om behandling og forebyggelse gælder for en stor dels vedkommende også patienter med TCI, medmindre andet er anført. American Stroke Association har anbefalet nye diagnostiske kriterier for TCI (TIA): ”TCI er en forbigående episode af neurologisk dysfunktion forårsaget af iskæmi i hjerne, rygmarv eller retina uden akut infarkt. Det anbefales, at patienter med TCI undersøges med MR DWI indenfor 24 timer”. Hvis der herved påvises infarkt, er diagnosen apopleksi og ikke TCI. Hvorvidt man i Europa vil ændre definitionen er endnu ikke klarlagt (3).

I kommissoriet har man valgt at fokusere på det iskæmiske cerebrovaskulære insult og intracerebral blødning. Referenceprogrammet omhandler således ikke subaraknoidalblødning og subduralt hæmatom, hvor den akutte behandling som oftest varetages af neurokirurgiske afdelinger.

Referenceprogrammet omfatter rekommandationer vedrørende den akutte behandling i forbindelse med hospitalsindlæggelse for patienter med apopleksi. Ved behandling forstås den samlede tværfaglige indsats i forbindelse med medicinsk behandling, pleje og start på genoptræning.

Den akutte fase er af varierende længde. Nogle patienter er færdigudredt og i stabil fremgang efter et døgn. Hos andre kan progression af symptomerne og komplikationer medføre, at den akutte (ikke stabile) fase kan være af ugers varighed.

Rekommandationer omkring behandling og pleje i den senere fase er **ikke** medtaget i dette referenceprogram, idet man med baggrund i kommissoriet har skønnet, at dette vil kræve et særskilt referenceprogram. Arbejdsgruppen anbefaler, at der tages initiativ til at udarbejde et referenceprogram for behandling og pleje af apopleksipatienter i den senere fase. Indtil der foreligger en dansk version af et sådant, henvises til SIGN (4).

1.3 Målgruppe

Målgruppen for referenceprogrammet er fagpersoner inden for den primære og sekundære sundhedssektor, der undersøger og behandler patienter med apopleksi, dvs. læger, plejepersonale, fysioterapeuter, ergoterapeuter, neuropsykologer, logopæder og andre personer ansat på apopleksiafsnit, såvel ved neurologiske som internmedicinske afdelinger.

Personer, der ikke er sundhedsfagligt uddannet, og som måtte have interesse i at læse programmet, henvises til ordlisten for forklaring af medicinske fagudtryk.

1.4 December 2009. Anden opdatering

Siden det første referenceprograms udgivelse for 6 år siden og det andet i 2005 er der sket væsentligt nyt inden for behandling af patienter med akut apopleksi, og referenceprogrammet er ændret svarende til de nye undersøgelsesresultater. Enkelte steder har nye undersøgelser medført ændringer i rekommandationerne, og andre steder er rekommandationerne fra sidste referenceprogram blevet styrket eller svækket. Det er fortsat planen, at referenceprogrammet opdateres jævnlige og igangsættes senest hvert 2. år. Arbejdsgruppen anbefaler fortsat, at der tages initiativ til udarbejdelse af et referenceprogram for behandling og pleje af apopleksipatienter i den senere fase, idet aktuelle referenceprogram fortsat koncentrerer sig om den akutte behandling.

2 Præhospital behandling

Som hovedregel bør alle patienter, som mistænkes for at have akut apopleksi, straks indlægges på hospital med specialiseret apopleksiafsnit, der kan yde ultra-tidlig behandling (se kapitel 4).

D Patienter, som mistænkes for akut apopleksi, bør straks indlægges (ambulance kørsel 1) på hospital med specialiseret apopleksiafsnit, der kan yde ultra-tidlig behandling (IV).

2.1 Iltterapi

Optimal iltning af blodet anses for at være af afgørende betydning for hjernevæv, der er truet af iskæmi, den iskæmiske penumbra.

De hyppigste årsager til hypoksi er obstruktion af luftveje, hypoventilation, aspiration og atelektase.

Apopleksipatienter med påvirket bevidsthedsniveau og svælgparese er i en særlig risiko for at komme til at lide af disse komplikationer. Patientobservation og sikring af frie luftveje er derfor påkrævet allerede i den præhospitale fase (5).

Der er imidlertid ikke holdepunkt for, at rutinemæssigt ilttilskud via næsekateter til patienter med apopleksi forbedrer prognosen (6). Ilttilskud er således kun indiceret, hvis iltning af blodet synes utilstrækkelig eller truet.

D Ved akut apopleksi bør der nøje observeres og behandles med henblik på at sikre frie luftveje (IV).

D Hvis der er risiko for hypoksi eller hvis hypoksi, ikke kan udelukkes, bør der gives ilttilskud via næsekateter under transport (IV).

2.2 Antitrombotisk behandling

Der findes omfattende dokumentation for gunstig effekt af behandling med acetylsalicylsyre (ASA) inden for 48 timer efter symptomdebut ved cerebralt infarkt (7, 8). Metaanalyserne omfatter randomiserede, kontrollerede undersøgelser af over 40.000 patienter, hvor behandling med ASA inden for 48 timer medførte reduktion af dødelighed og recidivfrekvens samt en forbedring af neurologisk status og funktionsniveau. Det er imidlertid ikke muligt gennem en subgruppeanalyse at vurdere effekten af ASA givet præhospitalt, ligesom det ikke er muligt at estimere risikoen ved at give ASA, før cerebral hægmoragi er udelukket ved fx CT.

D Der er ingen evidens for effekt af ASA ved akut apopleksi i præhospitalsfasen (IV).

2.3 Neuroprotektiv behandling

Flere præparater med påstået neuroprotektiv effekt ved såvel cerebralt infarkt som hæmoragi, som kunne være interessante allerede i den præhospitale fase, har været afprøvet i præliminære, små, randomiserede, kontrollerede studier gennem de senere år, men uden at det hidtil er lykkedes at skaffe dokumentation for en gunstig effekt (9, 10).

3 Akut medicinsk og kirurgisk behandling

3.1 Trombolysebehandling

I de senere år har intravenøs trombolysebehandling (11) til patienter med iskæmisk apopleksi vundet indpas i Danmark og andre lande.

3.1.1 Diagnostik

Ved trombolysebehandling tæller hvert minut. Det er derfor vigtigt, at både præhospital – og intrahospital logistik er nøje planlagt og aftalt. Det modtagende hospital bør have en fastlagt indøvet procedure for patienthåndteringen, således at undersøgelsesprogrammet, CT/MR-scanning samt indgift af medicin kan udføres med kortest muligt tidsforbrug. Et trænet trombolysehold, involverende neurolog eller en apopleksilæge med trombolyseerfaring (evt. i telemedicinsk samarbejde med neurolog ved trombolysecenter), plejepersonale, laborant, sekretær og portør, deltager i modtagelse af patienten. Anamnese helst med bistand fra personer, der har observeret apopleksiens debut med henblik på fastlæggelse af debuttidspunkt, co-morbiditet samt medicinforbrug. Somatisk og neurologisk undersøgelse. Apopleksiens sværhedsgrad vurderes ved enten National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) eller Scandinavian Stroke Scale. Der tages blodprøver, ekg og måles blodtryk, puls og saturation. Herefter foretages kranial CT-scanning eller MRI. Billeddiagnostikken skelner mellem iskæmisk apopleksi og intrakranielt hæmorrhagi og apopleksilignende tilstande. Inden for 4½ time efter apopleksiens debut giver almindelig CT-scanning sædvanligvis tilstrækkelig vejledning for rutinetrombolyse. Ved store infarkter vil 2/3 af patienterne have synlige iskæmiske forandringer inden for de første få timer, men ved mindre infarkter udvikles forandringerne senere. Disse består i tegn på øget vandindhold i infarktets med udviskning af sulci og begyndende udvikling af hypodensitet samt evt. hyperdens arteria cerebri media på grund af intraluminal trombose. Patienter med en hypodens iskæmisk læsion, som overskrider 1/3 af arteria cerebri medias område vil have mindre gavn af trombolyse. MR perfusion og diffusion samt perfusions-CT kan bidrage til at vurdere iskæmiens udbredning, men der er ikke evidens for, at brugen heraf bedrer behandlingsresultatet. CT angiografi eller MR angiografi udføres i udvalgte tilfælde. Ved påvisning af større intrakranielle okklusioner kan intraarteriel trombolyse eller trombektomi komme på tale.

Vedrørende anvendelse af MRI diagnostik henvises til international litteratur (12, 13) og til lokale instrukser herom.

3.1.2 Intravenøs vævsplasminogen aktivator

Trombolysebehandling med intravenøs rekombinant human vævsplasminogen aktivator (rt-PA) inden for de første 3 timer medfører reduktion i risikoen for afhængighed af andre (modified Rankin Scale 3-6) (OR = 0.56;95% CI:0.42 – 0.73), men ændrer ikke risiko for død (13). Trombolysebehandling er godkendt til

udvalgte patienter mellem 18 og 80 år af Den Danske Lægemiddelstyrelse i 2002. Antallet af patienter, der skal behandles (NNT) for, at én patient opnår et klinisk gavnligt resultat efter 3 måneder er syv – afhængig af tid efter debut.

Cochrane-review vedrørende trombolyse ved akut iskæmisk infarkt fra 2003 indeholder en særskilt analyse af trombolyse med rt-PA givet inden for 6 timer efter symptomdebut. Her påvistes en OR = 1.24 (95%CI:0.85 – 1.81) for død inden for 10 dage, men en OR = 0.80 (95% CI:0.69 – 0.93) for død eller risiko for afhængighed af andre (mRS 3-6) efter 3 måneder eller ved undersøgelsesernes afslutning (14).

Trombolysebehandling med 0.9 mg/kg rt-PA intravenøst, 10 % bolusinjektion over 2 minutter efterfulgt af infusion af resten over 60 minutter, inden for 4½ time efter symptomdebut er indført i alle danske regioner. Ved trombolysebehandling skal blodtrykket være under 185/110 mmHg. Antallet af behandlede patienter har i 2007 været 360 på landsbasis (15) og i 2008 450 patienter.

SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: A Multinational, Multicenter Monitoring Study of Safety and Efficacy of Thrombolysis in Stroke), omfattende 6483 patienter, viste en 3 måneders dødelighed på 11%. Efter justering for risikovariabel som apopleksiens sværhedsgrad og andre faktorer fandtes risiko for symptomatisk intrakraniell blødning på 8.5% (95% CI, 7.9 - 9.0) versus 8.6% (6.3 – 11.6) i de randomiserede studier i henhold til NINDS definitionen. Efter SITS-MOST definitionen af symptomatisk ICH, som indebærer en neurologisk forværring på mindst 4 point på NIHSS, var forekomsten af symptomatisk ICH 1.7 %. Dødeligheden efter 3 måneder var 15.5% (14.7 –16.2) versus 17.3% (14.1 – 21.1) i de randomiserede studier. Selvhjulpethed var 50.4% (49.6 –51.2) versus 50.1% (44.5 – 54.7). De justerede resultater af SITS-MOST var således helt sammenlignelige med dem fra de randomiserede studier (16).

Trombolysebehandling af akut cerebral iskæmi i tidsrummet 3 – 4½ time blev undersøgt i ECASS 3 (17). Flere patienter havde et godt behandlingsresultat med alteplase end med placebo (52.4% vs. 45.2%, odds ratio 1.34 (95% confidens interval 1.02 til 1.76; P=0.04). Symptomatisk intrakraniell blødning, 2.4% vs 0.2%; P=0.008. Dødelighed efter 3 måneder var 7.7% vs 8.4% i placebogruppen.

Resultatet af ECASS 3 understøttes af SITS-ISTR publikationen vedrørende trombolysebehandling i tidsrummet 3 til 4½ time, hvor 634 behandlede patienter havde samme hyppighed af godt behandlingsresultat, som dem der blev behandlet indenfor 3 timer efter symptomdebut. De havde ikke flere symptomatiske intrakranielle blødninger eller større dødelighed (18).

Det skal understreges at behandlingsresultatet er bedst, jo tidligere behandlingen indledes.

Patienter med kramper ved apopleksidebut har været udelukket fra videnskabelige forsøg, men der er kliniske data, der støtter, at trombolysebehandling kan anvendes hos sådanne patienter, hvis der påvises et nyt iskæmisk infarkt.

Der er påvist øget risiko for ICH efter rt-PA ved svært forhøjet blodsukker, sukkersyge, svære neurologiske udfald, høj alder, tidligere brug af acetylsalisylsyre og ved hjertesvigt. Imidlertid betragtes ingen af disse faktorer i sig selv om kontraindikation for rt-PA. Dog er kombinationen af tidligere iskæmisk apopleksi og sukkersyge kontraindikation.

3.1.3 Intraarteriel intervention ved akut apopleksi

Intraarteriel og kombineret intravenøs og intraarteriel trombolysebehandling er lovende teknikker, men overlegenhed overfor intravenøs trombolysebehandling er ikke dokumenteret ved randomiserede kontrollerede forsøg. Intraarteriel behandling ved akut basilarisokklusion med urokinase eller rt-PA har været udført i over 20 år, men der er endnu ikke udført en sufficient randomiseret kontrolleret undersøgelse (19).

Intraarteriel trombektomi er fortsat en eksperimentel behandling, hvor der ikke findes randomiserede kontrollerede studier.(20, 21)

A Intravenøs trombolyse med rt-PA anbefales til udvalgte patienter inden for 4½ timer efter debut af symptomer på akut iskæmisk apopleksi. Det anbefales at behandlingen startes hurtigst muligt efter symptomdebut. Behandlingen bør registreres i SITS protokollen (1a).

3.2 Trombocythæmmende behandling ved akut iskæmisk apopleksi

Kun ASA er undersøgt ved akut apopleksi (7, 8, 22). Mere end 40.000 patienter blev randomiseret i de foreliggende undersøgelser. Ved at give ASA inden for 48 timer efter symptomdebut og med en gennemsnitlig behandlingstid på tre uger opnåede man fem færre tilfælde af vaskulær død og fire færre tilfælde af ikke-letal apopleksi pr. 1.000 behandlede (22). Under behandlingen var der 1,9 flere tilfælde af hæmoragisk apopleksi mod 6,9 færre tilfælde af iskæmisk apopleksi pr. 1.000 behandlede (22). Blandt 9.000 patienter randomiseret uden forudgående CT-scanning synes ASA netto at have en gavnlig virkning (7). Herudover blev 800 patienter med hæmorhagia cerebri utilsigtet randomiseret til ASA-behandling. Der kunne ikke påvises øget dødelighed eller progression af apopleksien i denne gruppe (7). Der foreligger ikke dokumentation for anvendelse af andre trombocythæmmende stoffer (fx dipyridamol eller clopidogrel) i den akutte fase.

A ASA 150-300 mg efterfulgt af 75 mg daglig bør gives ved akut apopleksi med start af behandling inden for 24 timer efter symptomdebut (1a).

D Det anbefales, at der foretages CT/MR scanning før behandling med ASA startes (IV).

3.2.1 Akutbehandling efter transitorisk cerebral iskæmi

Erfaringer fra Oxford og Paris (23, 24) med akutklinikker for TCI med akut udredning med CT og ultralyd af halskar tyder på, at risiko for apopleksi inden for 3 måneder kan nedsættes med omkring 80% ved at starte behandling med trombocythæmmende medicin indenfor 24 timer suppleret med blodtryks- og statinbehandling

B Ved TCI anbefales start af behandling med ASA indenfor 24 timer, eventuelt suppleret med blodtryks- og statinbehandling (IIa).

D Det anbefales, at der foretages CT/MR scanning, før behandling med ASA startes. (IV)

3.2.2 Anden antitrombotisk behandling

Behandling af apopleksipatienter med AMI indebærer særlige problemer på grund af den øgede risiko for blødningskomplikationer i forbindelse med trombolyse- og antitrombotisk behandling.

Behandling og observation bør foregå i samarbejde mellem kardiolog og apopleksilæge.

Ved akut apopleksi er antikoagulerende behandling med ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylært heparin (LMWH), heparinoider, orale antikoagulantia og direkte trombinhæmmere undersøgt i randomiserede studier med næsten 30.000 patienter (25, 26, 27). Der er ikke fundet effekt af akut behandling på hverken død eller kombinationen af død og afhængighed af andre. Der var i studierne samme risikoreduktion for iskæmisk apopleksirecidiv, som der var risikoøgning for symptomatisk intrakranial blødning.

En reduktion i risikoen for lungeemboli på fire pr. 1.000 behandlede blev opvejet af en øget risiko for intrakranial blødning på ni (25-28).

Hos patienter med atrieflimren og akut iskæmisk apopleksi er effekten af akut behandling med LMWH undersøgt i forhold til ASA. Der er ikke fundet effekt af LMWH, men en tendens til flere blødningskomplikationer (29).

I en subgruppeanalyse af International Stroke Trial (30) kunne der ikke påvises effekt af akut indsættende UFH-behandling hos patienter med AF.

A Antikoagulerende behandling efter akut iskæmisk apopleksi eller TCI kan ikke anbefales anvendt som rutine (Ia).

A Antikoagulerende behandling anbefales ikke rutinemæssigt inden for de første 48 timer efter akut iskæmisk apopleksi eller TCI og samtidig atrieflimren (Ia).

3.3 Progredierende apopleksi/malignt mediainfarkt/cerebralt ødem

Neurologisk forværring indenfor de første tre døgn ses hos 20-35% af akutte apopleksipatienter.

Hyppigheden af neurologisk forværring er større hos patienter med svært neurologisk deficit end hos patienter med lettere apopleksi.

Det maligne mediainfarkt er karakteriseret ved forværring af de neurologiske deficit og faldende bevidsthedsniveau pga. det tiltagende intrakranielle tryk.

Hos patienter med malignt arteria cerebri mediainfarkt giver hemikraniektomi med duraplastik mulighed for, at den ødematøse hjerne kan få plads, så herniering undgås. Hos patienter under 60 år var dødelighed efter et år 71% i kontrolgruppen og 22% i hemikraniektomigruppen (33, 34).

Pga. det store infarkt vil de overlevende have permanente neurologiske deficit i varierende grad. Efter et år fandtes mRS = 2 hos 14%, mRS = 3 hos 29%, mRS = 4 hos 31% og mRS = 5 hos 4%, mens 22% af de kirurgisk behandlede var døde. Det anbefales, at en kirurgisk intervention foretages hurtigt og i hvert fald indenfor 48 timer efter apopleksidebut.

Ved cerebralt ødem kan det forhøjede intrakranielle tryk nedsættes ved infusion af Mannitol (40 g mannitol infunderet over 15 minutter eller 0,4 g/kg). Undertiden ses markant klinisk effekt af Mannitolindgift, og behandlingen kan gentages hver 4.- 6. time. Da mannitol virker diuretisk, bør patienterne forsynes med kateter à demeure. Der er ikke videnskabelig evidens for, at behandlingen har effekt på død eller afhængighed af andre (31).

Glycerol 10 %, som også er en hyperosmolær opløsning, kan gives intravenøst 250 ml ad gangen, eventuelt gentaget op til fire gange daglig. En metaanalyse har vist, at den akutte dødelighed derved reduceredes, hvorimod der ikke var effekt på dødeligheden efter 3-6 måneder. (32).

Undersøgelser vedrørende akut heparinbehandling af patienter med akut apopleksi har vist lige stor andel af neurologisk forværring i behandlings- og i kontrolgrupper (25, 26, 35).

A Der er evidens for, at hemikraniektomi ved malignt arteria cerebri media infarkt reducerer den akutte dødelighed (Ia).

D Ved neurologisk forværring eller ophobede TCI-tilfælde bør CT/MR gentages, og der undersøges for mulige årsager såsom kardial embolikilde, blodtryksfald, dehydrering, aspiration, feber og infektioner (IV).

B Der er ingen evidens for, at heparinbehandling kan standse eller mindske følgerne af neurologisk forværring ved progredierende apopleksi eller ophobede TCI-tilfælde, hvorfor behandlingen ikke anbefales på denne indikation (IIa).

A Der er ikke evidens for effekt af intravenøs indgift af mannitol eller glycerol til behandling af cerebralt ødem ved akut apopleksi (Ia).

3.4 Cerebellart infarkt

Ved cerebellart infarkt kan dekomprimerende kirurgi og ventrikulostomi være indiceret på grund af afklemning af 4. ventrikel sekundært til cerebellart ødem. Denne behandling kan være livreddende, og patienterne får ofte kun et mindre handicap. Dekomprimerende kirurgi bør derfor altid overvejes ved descenderende bevidsthedsniveau eller progredierende kranienerveudfald som tegn på hjernestamme trykpåvirkning.

D Ved cerebellart infarkt kan dekomprimerende kirurgi og ventrikulostomi være indiceret (IV).

3.5 Cerebral venetrombose

Der foreligger to små, randomiserede studier om effekten af UFH- og LMWH-behandling ved cerebral sinustrombose. Studierne viser henholdsvis en signifikant og en grænsesignifikant behandlingseffekt (36, 37). Et Cochrane review baseret på 79 patienter fandt evidensen for svag til at drage nogen konklusion (38, 39).

Da sygdommen er sjælden, er det vanskeligt at samle patientmateriale til et større randomiseret studie. Patienter med cerebral venetrombose håndteres med hensyn til trombofiliudredning, initial heparinbehandling og varighed af behandling med orale antikoagulantia som andre patienter med venøs tromboemboli.

Flere mindre ikke-randomiserede undersøgelser har vurderet effekten af trombolyse lokalt eller systemisk ved cerebral venetrombose, men de har været for små til at opnå konklusive resultater (40-42). Heparin anses fortsat for standardbehandling. Behandlingen bør fortsætte til *International Normalised Ratio* (INR) har været i terapeutisk niveau (2-3) i minimum to dage. Ofte vil dette niveau være nået inden for 3-5 dage.

Den orale antikoagulansbehandling fortsættes sædvanligvis i 3-6 måneder, men længerevarende behandling kan være indiceret baseret på en individuel risikovurdering.

D Ved cerebral venetrombose gives antikoagulansbehandling med hepariner, og samtidig indledes behandling med oral antikoagulantia. Heparinbehandlingen ophører, når INR har været i terapeutisk niveau (2-3) i minimum to dage. Den orale antikoagulationsbehandling fortsætter 3-6 måneder eller længere, baseret på en individuel risikovurdering (IV).

D Ved cerebral venetrombose med progredierende bevidsthedssvækkelse kan lokal trombolysebehandling have gavnlig effekt (IV).

3.6 Behandling af dissektion af cervikale cerebrale arterier

Dissektion af arteria carotis interna eller arteria vertebralis optræder især hos yngre personer, enten spontant eller efter stumpe traumer mod halsregionen. Der er ikke udført randomiserede, kliniske studier. De tilgængelige kliniske serier tyder ikke på nogen forskel mellem trombocythæmmende behandling og antikoagulationsbehandling (43-46). Stentbehandling ved dissektion af cervikale arterier er rapporteret kasuistisk (45).

D Ved dissektion af arteria carotis eller vertebralis er der ikke fundet forskel på resultaterne af trombocythæmmende behandling og antikoagulansbehandling (IV).

3.7 Intracerebral hæmoragi

Intracerebrale hæmatomer giver sammenlignet med infarkter sædvanligvis anledning til en dårligere prognose. Dette skyldes, at blødninger kan give anledning til en større vævslæsion. Ved gentagne CT-scanninger i løbet af de første timer findes ofte en øgning af det intracerebrale hæmatom, formentlig pga. reblødning (47), som der synes at være større risiko for ved højt blodtryk (48). Det er usikkert, om neurokirurgisk behandling med udtømmelse af blodansamlingen er bedre end medicinsk behandling. Kirurgi kan komme på tale hos patienter med større supratentorielle (>30 ml) eller cerebellare hæmatomer. Imidlertid har et større, randomiseret studie, STICH, (49) ikke kunnet dokumentere, at kirurgisk intervention ændrer prognosen. Hæmatomer med en speciel lokalisation (frontallap, fortil i temporallap, i eller omkring fissura Sylvii, interhemisfærisk, i cerebellum) kan være forårsaget af et rumperet aneurisme. Herudover kan hæmatomer hos yngre (hyppigst under 50 år) uanset lokalisation være forårsaget af en rumperet arteriovenøs malformation eller et kavernøst angiom. I ikke-desolate tilfælde bør der i begge grupper foretages snarlig angiografi, og ved fund af aneurisme eller arteriovenøs malformation kan der være indikation for ”akut” behandling (operation eller endovaskulær behandling) for at forhindre reblødning (50)

Cerebellare hæmatomer kan på grund af pladsforholdene i fossa posterior hurtigt blive livstruende og anbefales kirurgisk behandlet ved klinisk forværring, hjernestammekompression (4. ventrikel) eller hydrocephalus (51).

Nedsættelse af forhøjet blodtryk indenfor 6 timer efter symptomdebut førte til mindre vækst af hæmatomet i et pilotstudie (52) uden ændring af den kliniske prognose. Nedsættelse af forhøjet blodtryk (>160 mm Hg systolisk) i den akutte fase syntes ikke at have skadelig virkning.

Intracerebral hæmorrhagi under antikoagulationsbehandling

Hos patienter som er i AK-behandling, eller hvis INR er forhøjet af anden grund (> 1,4) behandles med infusion af koagulationsfaktor koncentrat (53), som kan revertere en forhøjet INR hurtigt, men der savnes erfaring med behandling af intracerebralt hæmatom. Alternativer er rekombinant faktor VII (54, 55), eller der kan gives friskfrosset plasma (FFP) 10-20 ml pr. kg legemsvægt (forsigtighed ved hjerteinsufficiens). Behandlingen kan gentages efter 4 timer, hvis INR stadig er forhøjet. Der gives endvidere K-vitamin intravenøst (1-10 mg i.v. i løbet af 10 minutter), K-vitamin har dog først effekt efter timer.

- D Kirurgisk fjernelse af intracerebrale hæmatomer kan overvejes ved større hæmatomer og anbefales, hvis de skønnes at være livstruende (IV).**
- D Ved intracerebrale hæmatomer hos patienter i AK-behandling eller med forhøjet INR af anden årsag kan infusion af koagulationsfaktorkoncentrat forsøges eller friskfrosset plasma samt vitamin K intravenøst (IV).**
- D Hæmatomer hos yngre eller med en speciel lokalisation indicerer en snarlig angiografi med henblik på en mulig vaskulær malformation (IV).**
- B Blodtrykssænkende behandling ved akut intracerebral blødning kan forsøges med start indenfor 6 timer efter debut mhp. at forebygge reblødning (Ib).**

4 Apopleksiafsnit

Et apopleksiafsnit er en sygehusafdeling, der udelukkende eller næsten udelukkende beskæftiger sig med udredning og behandling af patienter med apopleksi, og som er karakteriseret ved tværfaglige team, et personale med særlig interesse og kompetance for apopleksi, medinddragelse af pårørende og stadig kompetenceudvikling af personalet.

Effekten af behandling af patienter med apopleksi i specialiserede apopleksiafsnit kontra ”almindelig” internmedicinsk eller neurologisk afdeling er blevet undersøgt i adskillige randomiserede, kontrollerede studier. En samlet vurdering af den videnskabelige dokumentation foreligger i form af en Cochrane-metaanalyse (56), hvor man fandt 20 undersøgelser omfattende 3.864 patienter, randomiseret til enten apopleksiafsnit eller ikke-specialiseret afdeling. Man fandt her, at behandlingen i specialiserede apopleksiafsnit medførte signifikant bedre overlevelse, bedre funktionsniveau ved udskrivelsen og færre udskrivelser til plejehjem. Risikoen for død var således reduceret fra 25,8% til 21,5%, for død eller plejehjem fra 46,5% til 40,0% og for død eller afhængighed af andre fra 62,0% til 56,4%. Tillige viste undersøgelserne, at den gunstige effekt af behandling i apopleksiafsnit ikke var begrænset til en særlig undergruppe af apopleksipatienter.

- A Hospitaler, som skal behandle patienter med akut apopleksi, bør etablere specialiserede apopleksiafsnit (Ia).**
- A Ved akut apopleksi bør der visiteres til specialiserede apopleksiafsnit, uanset alder og uanset apopleksiens sværhedsgrad (Ia).¹**
- √D Ved formodning om apopleksi anbefales hurtig ambulancetransport til nærmeste hospital med apopleksiafsnit (IV).P¹**

¹ Ved symptomvarighed <4,5 timer henvises til afsnit med mulighed for trombolyselbehandling.

5 Udredning og behandling

Formålet med den akutte behandling, udredning og observation er:

- Hurtig fastlæggelse af korrekt diagnose og tilbud om eventuel akut behandling, jf. afsnit 3, 5.1 og 5.2.
- Stabilisering eller eventuelt bedring af patientens tilstand. I forbindelse hermed vurderes og behandles:
 - sygdomsprogression, jf. afsnit 5.1.
 - cirkulationsforstyrrelser, jf. afsnit 5.3.
 - respirationsforstyrrelser, jf. afsnit 5.4.
 - metaboliske forstyrrelser, jf. afsnit 5.5.
 - temperaturforhøjelse, jf. afsnit 5.6.
 - ernæringsproblemer, jf. afsnit 5.7.
 - vandladnings- og afføringsproblemer, jf. afsnit 5.8 og 5.9.
- Afklaring af risikofaktorer, jf. afsnit 5.10.
- SuffICIENT pleje og observation, der forebygger kontrakturer, decubitus og dannelse af dyb venetrombose, jf. afsnit 5.11.

Når diagnosen er stillet, skal der gives mundtlig og skriftlig information til patient og pårørende. De nærmere regler om patientinformation findes i Sundhedsloven, som trådte i kraft 1. januar 2007.

Udredning og behandling af patienter med akut apopleksi bør udføres efter fastlagte retningslinjer.

5.1 Klinisk vurdering

En klinisk vurdering bør udføres på alle patienter med akut apopleksi for at vurdere sygdommens sværhedsgrad og behovet for yderligere udredning, fortsat behandling og genoptræning. Den kliniske vurdering bør omfatte :

a) En detaljeret sygehistorie og oplysninger om risikofaktorer for apopleksi (kendt hjertesygdom, tidligere cerebrovaskulære tilfælde, hypertension, sukkersyge, lipidforhøjelse, rygning, alkoholforbrug, sygdomme, der påvirker blodets viskositet (fx polycytæmi), claudicatio intermittens, koagulationsforstyrrelser og østrogenbehandling).

b) En klinisk undersøgelse med angivelse af et mål for sygdommens sværhedsgrad (scoring).

Der findes flere standardiserede skalaer. I Det Nationale Indikatorprojekt for apopleksi har man valgt Scandinavian Stroke Scale (SSS) på grund af god interobservant overensstemmelse (57). Patientens

neurologiske status bør noteres ved indlæggelsen. Patientens kliniske tilstand kan herved objektivt følges, selvom det ikke er den samme undersøger, der ser patienten hver gang.

Klinisk scoring har betydning for:

- vurdering af patienten i den akutte fase
- fastlæggelse af den fortsatte behandling
- bedømmelse af det totale behandlingsforløb set i relation til kvalitetskrav/kvalitetssikring.

√D Ved indlæggelsen bør apopleksiens sværhedsgrad bestemmes ved en standardiseret scoringsskala, fx Scandinavian Stroke Scale (IV).

5.2 Diagnostik

CT og/eller MR-scanning udføres for at skelne mellem infarkt, hæmoragi eller anden intrakranial proces og for at vise lokaliseringen af insultet. CT og MR-scanning er jævnbyrdige i forhold til påvisning af akut intracerebral blødning (58, 59). Ved CT og konventionel MR-scanning vil der hos omkring en fjerdedel af apopleksipatienterne ikke kunne påvises nogen iskæmisk cerebral læsion (60). MR-teknik er konventionel CT overlegen til påvisning af læsioner i hjernestammen og cerebellum og ved tidlig påvisning af infarkter (<12 timer efter symptomdebut) ved anvendelse af diffusionsvægtede billeder og til påvisning af perfusionsdefekter ved anvendelse af perfusionsvægtede billeder (61-65). Hyppigheden af hæmoragisk transformation ved infarkter ligger på omkring 40% vurderet ved CT og på 80% vurderet ved MR-scanning (62). MR-angiografi og CT-angiografi tillader fremstilling af de større ekstra- og intrakraniale arterier. Med anvendelse af avanceret CT-teknik i form af CT-perfusionsundersøgelse kan cerebral blodgennemstrømning og cerebralt blodvolumen (CBV) kvantificeres med en høj grad af overensstemmelse mellem CT-CBV-abnormiteter og læsionsstørrelse bestemt ved diffusions-MR (66).

Transkraniel Doppler kan detektere embolier i arteria cerebri media og stenoser eller spasmer i intrakraniale arterier. Undersøgelsen anvendes primært i forskningsøjemed (67, 68).

B Ved TCI eller akut apopleksi bør der foretages CT- eller MR-scanning med diffusionsvægtede billeder inden for det første døgn, helst straks ved indlæggelsen (IIb).

B Ved formodning om infratentoriel apopleksi er MR-scanning den foretrukne metode (IIb).

5.3 Cirkulationsforstyrrelser

5.3.1 Blodtryksmåling

Blodtrykket er ofte højt i den helt akutte fase hos patienter med apopleksi, men som regel falder blodtrykket i løbet af de følgende 4-8 timer, efterfulgt af et beskedent blodtryksfald over de følgende døgn (69, 70).

Efter ca. et døgn vil blodtrykket være stabiliseret, således at det ved de lette til moderate apopleksier ikke er forskelligt fra blodtrykket målt efter syv dage (71).

Ved indlæggelsen skal BT måles mindst én gang i begge arme. Som hovedregel bør højt blodtryk ikke behandles akut (72). Et Cochrane-review viste, at data fra randomiserede, placebokontrollerede interventionsstudier med blodtryks-senkning i den akutte fase er begrænsede og inkonklusive i henseende til både akut iskæmisk og hæmoragisk apopleksi (73). Det er vigtigt at pointere, at hypertension hos patienter med dokumenteret hypertensiv encefalopati skal behandles efter vanlige retningslinjer. Oftalmologiske fund som blødning og eksudat kan anvendes ved diagnosticeringen. Også hos patienter med højtrykslungeødem kræves der akut behandling, som reducerer belastningen på hjertet.

Pludseligt blodtryksfald kan indikere komplicerende sygdom (fx myokardieinfarkt).

√D I den akutte fase måles blodtrykket jævnlige (IV).

B* Effekten af blodtryks-senkende medicin i den akutte fase af apopleksi er uafklaret (Ia).

D I tilfælde af hypertensiv encefalopati kan et højt blodtryksniveau – fx >220/120 – nedsættes forsigtigt med labetalol i.v. i refrakte doser eller med diuretika i.v. (IV).

5.3.2 Ekg/ekg-monitorering

Der findes en kardial årsag til 15-30% af alle apopleksitilfælde.

Disse kardiale årsager kan ofte afsløres ved klinisk kardiologisk undersøgelse, Holtermonitorering eller ekkokardiografi (transtorakal eller transøsofageal ekkokardiografi) (74-77).

Akut myokardieinfarkt (AMI) er registreret hos op mod 15% af patienter med akut apopleksi (78). Ekg eller bedre: ekg-monitorering kan afsløre komplicerende arytmier hos disse patienter og samtidig muliggøre diagnostik af atrieflimren, paroxysmisk såvel som kronisk.

C Ved apopleksi bør der ved indlæggelsen udføres en kardiologisk anamnese, hjertestetoskopi, ekg og eventuel ekg-monitorering gennem et døgn (III).

5.3.3 Henvisning til kardiologisk udredning

Patienter med apopleksi bør gennemgå en kardiologisk udredning ved følgende tilstande (75):

- nydiagnosticeret atrieflimren
- nydiagnosticeret hjerteinsufficiens
- nydiagnosticeret myokardieinfarkt/aneurisme
- nydiagnosticeret hjertemislyd
- feber og hjertemislyd
- alder < 65 år, hvis ikke tidligere undersøgelser allerede har dokumenteret mulig kardial embolikilde (fx velkarakteriseret hjertesygdom med atrieflimren, dilateret kardiomyopati, anteriort AMI)
- alder < 50 år kan indicere transøsofageal ekkokardiografi (TEE), hvis den almindelige ekkokardiografi ikke afklarer tilstand og behandlingsstrategi tilfredsstillende.

C Ved apopleksi bør der ved ovennævnte tilstande foretages en kardiologisk udredning (III).

5.3.4 Forebyggelse af dyb venetrombose

I den akutte fase er forekomsten af dyb venetrombose uden profylaktisk behandling 50% inden for de første to uger, og også blandt rehabiliteringspatienter er der påvist dyb venetrombose hos 33%. Ved høj alder, svær parese eller paralysel, atrieflimren og andre medicinske komplikationer stiger risikoen. Dyb venetrombose er oftest asymptomatisk, men kan resultere i fatal lungeemboli (5% af akutte dødsfald) eller ikke-fatal lungeemboli (som ofte overses eller fejldiagnosticeres) (79, 80).

I nyere undersøgelser er forekomsten af dyb venetrombose markant lavere end tidligere, hvilket bl.a. skyldes hurtigere mobilisering i specialiserede apopleksiafsnit.

Forebyggelse af dyb venetrombose, dokumenteret ved hjælp af fibrinogenscreening, er undersøgt i ni RCT, som i alt inkluderede 1.071 patienter. Sammenholdt med placebo fandtes en relativ risikoreduktion på 56-82% for både lavdosis heparin, lavmolekylært heparin og intravenøst heparin (80). I IST-undersøgelsen (81) indgik der 19.435 patienter med akut apopleksi behandlet med ASA, lavdosis heparin eller højdosis heparin. Det primære effektmål i IST-undersøgelsen var død efter 14 dage og død eller recidivapopleksi efter seks måneder. Heparinbehandling medførte en signifikant relativ risikoreduktion for dyb venetrombose eller lungeemboli på 38%. Ved lavdosis heparinbehandling var der ikke signifikant flere blødningsepisoder.

En Cochrane-metaanalyse af 13 RCT-studier inkluderede 22.450 patienter, hvor forskellige former for antikoagulantia blev påbegyndt inden for de første to uger. Metaanalysen viste en signifikant reduktion i tilfælde af fatal og ikke-fatal lungeemboli (OR = 0,61; 95% CI: 0,45-0,83). Effekten blev opvejet af en signifikant øget risiko for symptomatisk intrakranial blødning (OR = 2,52; 95% CI: 1,92-3,30) (25). Cochrane-analysen må tages med et vist forbehold, da frekvensen af lungeemboli formentlig var underrapporteret, og da undersøgelserne ikke var designede med lungeemboli/dyb venetrombose som primært effektmål. Antitrombotisk behandling i de første to uger er også effektiv, idet en metaanalyse af otte RCT inkluderende 40.872 patienter viste en signifikant reduktion i symptomatisk lungeemboli (OR = 0,71; 95% CI: 0,53-0,96) (8). Effekten kan være underestimeret for både antitrombotisk behandling og antikoagulationsbehandling, da asymptomatiske lungeembolifald ikke blev diagnosticeret.

Brug af støttestrømper er undersøgt i to små ældre studier med i alt 123 patienter. Studierne kunne selvsagt ikke blindes og viste en tendens til, men ingen signifikant reduktion af dyb venetrombose (OR = 0,59% CI: 0,24-1,48) (82, 83). Brug af støttestrømper er undersøgt for nylig i et RCT med 2.518 patienter, hvor halvdelen blev behandlet med lange støttestrømper, og alle blev undersøgt med ultralyd. Der fandtes ingen signifikant risikoreduktion i forekomsten af DVT ved anvendelse af støttestrømper. Desuden blev beskrevet en hyppigere frekvens af lokal hudirritation og vaskulære komplikationer i gruppen behandlet med støttestrømper (84).

Effekten af lavmolekylær heparin er sammenlignet med ufraktioneret heparin i en randomiseret undersøgelse af patienter med akut apopleksi. Sammenlignet med ufraktioneret heparin reducerede lavmolekylær heparin (Klexane) 40 mg dagligt subkutant risikoen for venøs tromboemboli med 43% (85).

✓D Risikoen for dyb venetrombose og dermed lungeemboli bør vurderes individuelt for alle apopleksipatienter (IV).

A Ved høj risiko for dyb venetrombose, fx immobilisering, svær parese, paralyse eller andre medicinske komplikationer, anbefales profylaktisk behandling med lavmolekylært heparin (Ia).

A Brug af støttestrømper til forebyggelse af DVT kan ikke anbefales (Ib).

5.4 Forebyggelse af lungekomplikationer

Lungeinfektion forekommer med en hyppighed på 10-20% som komplikation til akut apopleksi. Svær apopleksi og dysfagi giver øget risiko for lungekomplikationer i form af atelektase, sekretstagnation, hypoksi

og pneumoni (86). En række andre faktorer som alder, overvægt, rygevaner og allerede eksisterende lungesygdom må tillige formodes at have betydning for udvikling af lungekomplikationer hos den immobiliserede patient (87).

Hyppig vending af den immobiliserede patient fremmer luftskiftet i alle dele af lungerne. En undersøgelse af lejrings betydning for hypoksi ved akut apopleksi viser, at ilttensionen er højere i siddende stilling end i liggende, og at klinisk betydende fald i ilttensionen opstår hos patienter med alvorlig højresidig apopleksi og lungesygdom i forbindelse med lejrning på venstre side (88).

I et RCT af mekanisk ventilerede patienter med ernæringssonde er det påvist, at en flad rygliggende stilling frem for en stilling med hovedgærdet hævet ca. 45 grader markant forøger risikoen for, at patienten pådrager sig en pneumoni i forbindelse med hospitalsindlæggelse (89).

Lungefysioterapi med hostestøtte, stillingsskift og maskebehandling med *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) har længe været anbefalet til patienter med små lungevolumina som følge af neuromuskulære sygdomme. Formålet er at forebygge sekretstagnation, atelektase, hypoksi og lungeinfektion (90). CPAP anvendes frem for *Positive Expiratory Pressure* (PEP) med begrundelse i de fysiologiske virkninger, bl.a. øget *Functionel Reserve Capacity* (FRC) og nedsat respirationsmuskulararbejde (91). CPAP fremmer sekretmobilisering (92) og kan anvendes uden patientens bevidste medvirken.

Den forebyggende effekt af lungefysioterapi og maskebehandling er dokumenteret i forhold til postoperative patienter (87, 93), men der foreligger ingen undersøgelser af apopleksipatienter.

✓D Immobiliserede patienter med øget risiko for lungekomplikationer bør tilbydes profylaktisk lungefysioterapi og et individuelt tilpasset lejringsregime (IV).

5.5 Metaboliske forstyrrelser

I en systematisk oversigt over 26 kohorteundersøgelser (94) påvises det, at akut hyperglykæmi er prædikator for øget mortalitet i hospitaliseringsperioden og for øget risiko for dårligt funktionsniveau hos overlevende patienter uden diabetes.

Erfaringer fra modelstudier med dyr og fra patienter med akut koronart syndrom peger på en mulig betydelig behandlingsgevinst ved reduktion af blodsukkerniveauet med glukose-insulin-kalium-infusion ved akut iskæmisk apopleksi.

I et enkelt studie er brug af glukose-insulin-kalium-infusion fundet at være en sikker og effektiv måde at korrigere hyperglykæmi og vedligeholde normoglykæmi på i den akutte fase efter apopleksi (95).

Der foreligger ingen randomiserede studier med et tilstrækkeligt antal patienter til vurdering af, om en akut behandling af hyperglykæmi kan påvirke prognosen ved apopleksi. Der foreligger én randomiseret, men præmaturlt afsluttet undersøgelse af patienter med apopleksi, hvor glukose, insulin, kaliuminfusion mhp. opretholdelse af normoglykæmi ikke influerede på mortaliteten og funktionsniveauet tre måneder efter apopleksien (96).

D Blodsukker bør monitoreres i den akutte fase af apopleksi og hyperglykæmi bør behandles (IV).

5.6 Temperaturforhøjelse

Da temperaturforhøjelse måske kan forværre apopleksipatientens prognose, bør temperaturen overvåges (97-99). Årsagen til temperaturforhøjelse bør findes og behandles.

I eksperimentelle dyrestudier har legemstemperatur vist sig at være tæt og direkte korreleret til graden af iskæmisk cerebral vævsskade. Flertallet af studier med mennesker tyder på, at sammenhængen også eksisterer hos personer med apopleksi (98). Korrelationen eksisterer formentlig ikke ud over de første få akutte døgn. Behandling med antipyretika i 48 timer, med paracetamol, kan anvendes hos patienter, hvor legemstemperaturen er højere end 37,5 °C. Der foreligger ikke undersøgelser, der kan dokumentere effekten af en reduktion af legemstemperaturen hos patienter med apopleksi (100).

B Temperaturen bør overvåges i den akutte fase af apopleksi, da temperaturforhøjelse kan forværre prognosen (IIb).

✓D Årsagen til temperaturforhøjelse bør findes og behandles (IV).

5.7 Ernæringsproblemer

5.7.1 Dysfagi

Dysfagi forekommer hos 37- 78 % i den akutte fase. Der er en øget risiko for pneumoni hos patienter med dysfagi (RR,3.17;95% CI,2.07;4.87), og for patienter, der samtidig aspirerer, øges risikoen betragteligt (RR,11,56;95% CI 3.36, 39.77) (101). Blandt 2154 danske patienter med akut apopleksi er pneumoni registreret hos 9%, årsagen til pneumonien kan ikke udledes (102). Dysfagi er associeret med øget dødelighed indenfor de første tre måneder, og institutionsanbringelse på længere sigt (103).

Silent aspiration, aspiration uden ydre tegn, forekommer hos 2-25%, i den akutte fase, verificeret ved videofluoroskopi (104). Dysfagi har en god prognose idet synkefunktionen normaliseres efter 2-4 uger hos 80-90%, og kun et fåtal har dysfagi efter 3 måneder (105).

5.7.1.1 Screening.

De optimale metode til at identificere dysfagi er videofluoroskopi (VFS) og Fiber Endoskopisk Evaluering af Synkefunktionen (FEES), hvor VFS er bedst egnet til at identificere silent aspiration (106). I den akutte fase er disse metoder sjældent tilgængelige. En hyppigt anvendt metode til klinisk screening for dysfagi har i Danmark været baseret på en metode udviklet af Odderson (107). Metoden er ikke hidtil valideret i forhold til et instrumentelt screeningsinstrument. I et nyere studie er en klinisk screenings metode The Gugging Swallowing Screen (GUSS) testet af både sygeplejersker og terapeuter. GUSS består af en indirekte synketest (Vurdering af vågenhed, hoste og halsrømning, synkning af spyt), og en direkte synketest (synkning af først fortykket væske, dernæst vand og sidst fast føde). En score angiver dysfagiens sværhedsgrad, og er vejledende vedrørende kostform/konsistens/indgiftsform og behov for yderligere undersøgelser (bilag 3). GUSS er testet på 50 akutte apopleksipatienter, og valideret i forhold til FEES. Resultaterne ser lovende ud: sensitivitet 100%, specificitet på 50% og 69% hos henholdsvis sygeplejersker og terapeuter, og den positive prædiktive værdi er 80% og 74%, respektive. Den negative prædiktive værdi er 100%. GUSS er ikke efterprøvet i andre kliniske studier (108). Oversættelsen til dansk er foretaget af forskningssygeplejerske Rikke Terp Sørensen (Gentofte). Originalen er oversat til dansk og valideret af danske eksperter indenfor apopleksi. Den reviderede version er derefter oversat til engelsk og efterfølgende godkendt af forfatteren til den originale engelske version. Måling af iltmætning i kombination med vandtest øger hverken sensitivitet eller specificitet vurderet i forhold til VFS (109).

5.7.1.2 Behandling

Et tidligt, intensivt, behandlingsprogram omfattende vejledning, specifikke synketeknikker og øvelser inklusive tilpasning af kostens konsistens øger signifikant andelen af patienter, der genvinder normal spise- og synkefunktion efter 6 måneder samt mindsker komplikationer som pneumoni, død og anbringelse på institution (110). I et systematisk review omfattende 15 RCT fra 1996-2007 er en egentlig metaanalyse ikke mulig pga. forskellighed i behandling, tidsforløb og resultatopgørelse i studierne, og reviewet styrker ikke evidensen vedr. behandling af dysfagi (111).

- C Ved indlæggelsen, og inden oral føde- eller væskeindtagelse, screenes for dysfagi. Screeningen bør omfatte en standardiseret test af synkefunktionen (III).**

B Ved dysfagi må ernæring kun gives peroralt efter anvisning fra ergoterapeut eller ifølge GUSS. Der bør tilbydes et tidligt, intensivt behandlingsprogram omfattende vejledning, specifikke synketeknikker og øvelser inklusive tilpasning af kostens konsistens (Ib).

5.7.2 Underernæring

Ved indlæggelsen er 9 % af apopleksipatienter vurderet til at være underernæret ud fra et klinisk skøn, evt. suppleret med oplysninger om vægt, kostindtag og blodprøver. Underernæring ved indlæggelsen medfører en øget risiko for død (justeret OR: 1,82; 95%CI, 1, 34-2,47), pneumoni, andre infektioner, gastrointestinal blødning og decubitus. Underernærede ved indlæggelsen er ofte ældre, der bor alene (112). Forekomsten af overvægtige ved indlæggelsen varierer mellem 16%- 55% vurderet ud fra klinisk skøn eller BMI > 25. De overvægtige adskiller sig i rehabiliteringsforløbet ikke signifikant fra normalvægtige bortset fra en tendens til at udvikle liggesår (112). Patienter, som er normalvægtige ved indlæggelse, får dækket deres ernæringsbehov under indlæggelsen (113). I en nyere undersøgelse fandt man blandt andet, at svær apopleksi og forhøjet blodsukker (>7,0) og forhøjet HbA1c (>5,3%) ved indlæggelsen var prediktorer for et vægttab >3 kg og dermed underernæring (114).

5.7.3 Vurdering af ernæringsrisiko

Opgørelser fra NIP (Danmark) viser at ud af 8.341 patienter fik 68% vurderet deres ernæringsrisiko indenfor 24 timer og 92% fik det under indlæggelsen (102).

En subanalyse viser at tidlig vurdering af ernæringstilstand medvirker til reduktion i dødelighed (115) og kortere indlæggelsestid (116). Vurdering af ernæringsrisiko følger anbefalinger fra ESPEN og Sundhedsstyrelsen og består af beregning af en score som kombinerer patientens ernæringstilstand med stresspåvirkningerne forårsaget af apopleksi (117, 118).

5.7.4 Behandling af insufficient ernæring

Ved insufficient ernæring (ernæringsrisiko score > 3) iværksættes ernæringsterapi (118). Patienter, der er underernærede kan have fordel af at få suppleret deres normale kost med et dagligt tilskud af protein og energi på hhv. 360ml a 6,27kJ/ml (2257 kj) og 62,5g/l protein (22g) (119). Rutinemæssigt tilskud af protein er ikke indiceret hos patienter med normal ernæringstilstand (120). Normalvægtige tilbydes 1g/kg/døgn protein i den akutte fase stigende til 1,5g/kg/døgn i den rehabiliterende fase, hvor patienten træner aktivt (120). Patienter med dysfagi ved indlæggelsen ernæres via Naso-Gastrisk (NG) sonde, som bør anlægges snarest muligt indenfor de første dage. Anlæggelse af Percutan Endoskopisk Gastrostomi (PEG) sonde er associeret med en signifikant øget absolut risiko for død eller dårligt outcome i forhold til anlæggelse af Naso-Gastrisk (NG) sonde (Modified Rankin Score >4) på 7,8% (95% CI 0,0-15,5), p=0,05 (121).

5.7.5 Ernæring og apopleksi

En metaanalyse af 8 kohortestudier omfattende 25.7551 personer (inklusive 4.917 patienter med apopleksi) gennemsnitligt fulgt i 8 år viser, at RR for at udvikle apopleksi var 0.74 (95% CI 0.69-0.79) hos personer, som spiste mellem tre til fem stykker frugt og grønt dagligt, mod en RR på 0.89 (95% CI 0,83-0,97) for dem, der spiste mindre end tre portioner dagligt. Den forebyggende effekt hos patienter, som har haft en apopleksi, kendes ikke (122).

B Ernæringsrisiko bør vurderes straks ved indlæggelsen med efterfølgende vægtkontrol (IIb).

A Ved underernæring bør der tilbydes et ernæringstilskud, der kan forbedre protein- og energistatus (Ib).

B Ved dysfagi bør ernæring tilføres via Naso-Gastrisk sonde (Ib).

✓D Percutan Endoskopisk Gastrostomi (PEG) sonde bør alene anvendes til patienter, der ikke tolererer Naso-Gastrisk sonde (IV).

✓D Alle bør tilbydes forebyggende vejledning i at spise frugt og grønt (IV).

5.8 Vandladningsproblemer

5.8.1 Urinretention

Urinretention er angivet til at være tilstede hos ca. 10% af patienter i den tidlige fase af apopleksi. Urinretention vil hos de fleste være forbigående og være forsvundet 3 måneder efter apopleksiens opståen (123). Blandt 2.154 danske patienter med akut apopleksi er urinretention registreret hos 5,4% (102).

5.8.2 Urinvejsinfektion

Urinvejsinfektion er en væsentlig komplikation i den akutte fase, og prævalensen anslås at være ca. 25% (124). Urinretention med gentagne tilfælde af residualurin på > 150 ml øger risikoen for urinvejsinfektion (125). Ca. 80% af alle hospitalserhvervede urinvejsinfektioner opstår som følge af blærekateter (126). Permanent kateter øger risikoen for urinvejsinfektion, og infektionsfrekvensen stiger for hver dag, kateteret ligger (127). Blandt 2.154 danske patienter med akut apopleksi er urininfektion registreret hos 14,6% (102).

5.8.3 Overaktiv blære med eller uden inkontinens

Overaktiv blære forekommer hos op til 79% i den akutte fase af apopleksi. Ca. 46% har haft aldersbetingede vandladningsproblemer (overaktiv blære, stressinkontinens hos kvinder og obstruktion hos mænd), inden apopleksiens opståen (123). Ca. 30% med nyopståede vandladningssymptomer har symptomer efter 6

måneder (128). Efter 1 år øges forekomsten til 32% (129). Urininkontinens påvirker mange aspekter i livet og er ikke blot et fysisk problem, fx er forekomsten af depression dobbelt så hyppig hos patienter med apopleksi og inkontinens (130). Urininkontinens ved apopleksi øger risikoen for anbringelse på institution specielt for de patienter, der ikke kan fornemme normal vandladningstrang (128).

5.8.4 Undersøgelse med blærescanning

Blærescanning er en akkurat, patientvenlig og tidsbesparende metode til vurdering af residualurin/urinretention. En undersøgelse af 71 ambulante og indlagte patienter heraf 20 apopleksipatienter viste 100% overensstemmelse ved måling af residulaurin volumen mellem blærescanning med et tredimensionelt ultralydsapparat og katerisation (131). Blærescanning nedsætter antallet af katerisationer og dermed risikoen for urinvejsinfektion og uretralt traume.

5.8.5 Behandling af vandladningssymptomer

Et nyere Cochrane review antyder, at struktureret, systematisk vurdering af patientens vandladningsproblemer med efterfølgende tilpasset behandling udført af sygeplejerske med specialviden kan mindske antallet af patienter med inkontinens ved udskrivelsen. I to af de randomiserede klinisk kontrollerede studier, der indgik i reviewet blev forskellige typer af sygeplejeinterventioner evalueret. I det ene blev effekten af et individuelt tilrettelagt plejeprogram baseret på en systematisk, struktureret vurdering af patientens vandladningsproblem og plejebestand ved indlæggelsen evalueret. Resultatet i dette studie viste, at færre patienter i interventionsgruppen var inkontinente ved udskrivelsen end i kontrolgruppen (1/21 vs. 10/13; RR 0.06, 95% CI 0.01 to 0.43). Det andet studie kunne dokumentere en gavnlige effekt af pleje og behandling til udskrevne apopleksipatienter udført af en kontinenssygeplejerske med ekspertviden. Færre patienter i interventionsgruppen havde vandladningsproblemer og (48/89 vs. 38/54; RR 0.77, 95% CI 0.59 to 0.99) samtidig med en signifikant højere grad af tilfredshed med den udførte pleje og behandling (132). Et enkelt randomiseret studie (inkluderet i Cochraneanalysen) har vist, at intensiv bækkenbundstræning kan være effektiv hos selvhjulpne kvindelige apopleksipatienter med urininkontinens. træningen foregik dels ambulant og ved hjemmeøvelser og blev tilrettelagt af specialiseret fysioterapeut.

Bækkenbundstræningen nedsatte antallet af vandladninger i dagtimerne ved præ- og posttest hos interventionsgruppen signifikant (7-5P:0,021/8-6 P: 0,071) (133). På nuværende tidspunkt er der ikke studier, der kan dokumentere effekt af bækkenbundstræning i den akutte fase.

A* Patienter med blæreproblemer bør under indlæggelsen tilbydes en struktureret og systematisk vurdering med efterfølgende tilpasset behandling udført af personale med specialviden (Ib).

C* Blærescanning med et tredimensionelt ultralydsapparat kan anvendes som metode til identificering af residualurin/urinretention (III).

√D **Der bør anvendes steril intermitterende katerisation frem for permanent kateter ved urinretention/residualurin (IV).**

5.9 Afføringsproblemer

5.9.1 Obstipation og fækal inkontinens

5.9.1.1 Obstipation

Et aktuelt studie har vist, at kronisk obstipation opstået som direkte følge af apopleksi forekommer hos 30% af patienter med hemiparese, mod 15% i en almindelig befolkning, hyppigere hos kvinder og ældre (134, 135). Opgørelser fra NIP viser, at knap 6% er behandlet for svær obstipation (101). Risikofaktorer er dehydrering, immobilitet, medicin der influerer på udvikling af obstipation og afhængighed af hjælp (136).

5.9.1.2 Fækal inkontinens

Forekomsten af fækal inkontinens i den akutte fase af apopleksi er 30%, og forekommer især hos patienter med infarkter svarende til a. cerebri ant. påvirket bevidsthedsniveau, urininkontinens, synsdefekter, dysfagi, afasi og neglect. Forekomsten er faldende til ca 11% efter tre måneder. Efter tre måneder er væsentligste risikofaktor behov for hjælp til toiletbesøg. Ca. en tredjedel af de patienter, der er fækal inkontinente ved tre måneder, er kontinente ved et år (137).

5.9.1.3 Behandling

En kontrolleret randomiseret undersøgelse har vist, at systematisk dataindsamling til afdækning af patientens tarmproblemer med efterfølgende tilpasset behandling kan øge andelen af patienter med normalt afføringsmønster i forhold til kontrolgruppen efter tre til seks måneders (72% versus 55%; P=0.027) (138). Dataindsamlingen bør omfatte vurdering af patientens tarmproblemer, medicinindtag og patientens funktionsniveau i forhold til toiletbesøg (se bilag 4).

A* Patienter med afføringsproblemer eller med risiko herfor bør under indlæggelsen tilbydes en struktureret og systematisk vurdering med efterfølgende tilpasset behandling udført af personale med specialviden (Ib).

5.10 Undersøgelser og særlig udredning på speciel indikation

Hos yngre patienter med uafklaret årsag til apopleksi undersøges for åbentstående foramen ovale og andre kardiale årsager ved ekkokardiografi, helst transøsofagealt. Endvidere undersøges for Takayasus syndrom og Moya-Moya.

Genetisk testning for MELAS og CADASIL, seglcelleanæmi og Fabry's sygdom kan være relevant.

Medfødt trombofili har ikke vist at have sammenhæng med iskæmisk apopleksi (139). Ved cerebral venøs trombose er udredning for trombofili indiceret.

Hyperhomocysteinæmi har sammenhæng med iskæmisk apopleksi (140, 141), men der savnes studier, som dokumenterer effekten af vitaminbehandling (folinsyre, B6-vitamin og B12-vitamin) på risikoen for recidiv (141, 142). Lupus antikoagulans og antikardiolipinantistoffer (antifosfolipid antistof syndrom) er associerede med iskæmisk apopleksi hos yngre og med bindevævslidelser med vasculitis (143). Behandling med vitamin K antagonister kan påvirke trombosedensiteten hos disse patienter. En stor undersøgelse (WARSS) kunne dog ikke påvise forskellig effekt af AK-behandling og behandling med Acetylsalisylsyre (144).

C Hos yngre patienter, hvor årsagen til apopleksien er uafklaret foretages transøsofageal ekkokardiografi, og der undersøges for hyperkoagulabel tilstand (trombofiliudredning) for bindevævslidelse ved mistanke om vasculitis, og der foretages evt. genetisk testning (III).

5.11 Tidlig vurdering, mobilisering, og start på genoptræning

5.11.1 Tidlig vurdering og mobilisering

Er en integreret del af genoptræningen i den akutte fase og bygger på et tværfagligt samarbejde mellem terapeuter og plejepersonale. Den tidlige vurdering og start på genoptræningen ved fysio - og ergoterapeut danner udgangspunkt for det første rehabiliteringsmål. I dette mål tages der hensyn til patientens ressourcer, problematikker, forventninger og ønsker som en integreret del af den tværfaglige plan. Vurderingen indeholder anbefalinger til det tværfaglige personale i håndtering af patienten herunder hensigtsmæssig lejring i liggende og siddende stilling, hensigtsmæssige forflytnings- og mobiliseringsmetoder, anbefalinger vedrørende konsistensen af mad og drikke, samt tidlig plan for det tværfaglige personales tilrettelæggelse af stimulation og træning.

5.11.2 Undersøgelse og vurdering ved fysio - og ergoterapeut

Undersøgelsen/vurderingen indeholder en vurdering af genoptræningsbehovet og – patientens potentiale på krops- og aktivitetsniveau samt en screening af risikofaktorer. Ved den første terapeutiske undersøgelse tages stilling til patientens behandlingsbehov ud fra hovedområderne:

- Funktionsanalyse
- Aktivitetsanalyse
- Respiration¹
- Analyse af sikker oral ernæring
- Postural kontrol / Balance

- Perceptuelle og Kognitive funktioner

Oplysninger fra denne indledende undersøgelse leder hen til foreløbig hypotesedannelse om årsagen til personens bevæge- og aktivitetsproblemer, og det kan være nødvendigt med uddybende undersøgelser af bevægeforhold, tonus, muskelkraft, sensoriske udfald, kognition, perception og facio orale funktioner.

5.11.3 Tidlig iværksat genoptræning og mobilisering

Formålet med tidlig iværksat genoptræning og tidlig mobilisering er at vurdere patientens genoptræningsbehov og potentiale med henblik på hurtig iværksættelse af relevant behandling samt at forebygge sekundære komplikationer som følge af sengeleje, fx kontrakturer, decubitus (liggesår) og pneumoni (lungebetændelse).

Gennem tidlig start på genoptræning tilstræbes at fremme patientens krops-, aktivitets-, og deltagelsesformåen. Tidlig mobilisering kan muligvis sammen med anvendelse af sekundær profylakse i form af trombocythæmmer – eller oral antikoagulansbehandling medvirke til at reducere risikoen for dyb venetrombose i benet og lungeemboli og derved medvirke til bedring af prognosen for patienten med apopleksi (145, 146).

Tidlig start på genoptræning defineres som:

Undersøgelse, vurdering og start på genoptræningen ved terapeuter indenfor 2. indlæggelsesdøgn efter indlæggelsen.

Motoriske og sensoriske udfald hører til de hyppigst forekommende forstyrrelser efter apopleksi. De er ofte kombineret med ændret kognition, perception eller psykisk adfærd og påvirker den apopleksiramtes evne til bevægelse og selvstændig aktivitetsudførelse. Meget tidlig træning på et udfordrende niveau i relation til patientens motoriske, kognitive niveau og truncuskontrol har betydning for resultatet for patienten i form af et bedre funktionsniveau ved udskrivelsen (147). Tidlig iværksat træning efter symptomdebut er særligt vigtig bl.a. pga. hjernens plasticitet (148, 149).

Tidlig mobilisering defineres som:

Mobilisering indenfor 24 timer efter indlæggelsen, hvor patienten enten selvstændigt eller assisteret er ude af sengen og oprejst til siddende stilling eller stående stilling eller gang afhængigt af patientens almentilstand (145).

I genoptræningen tages udgangspunkt i viden om motorisk kontrol, motorisk læring og kognition/perception samt problemløsning i dagligdags aktiviteter ved prioritering af stimulation og inddragelse af den mere

¹ Vedr. forebyggelse af lungekomplikationer henvises til afsnit 5.4

afficerede side, bl.a. ved træning af postural kontrol, vægtbæring, koordination, siddende og stående balance, forflytning, gangfunktion og daglige færdigheder samt forbedring af mestringsevne i hverdagsaktiviteter. Aspekter i den kliniske praksis er bl.a. klinisk ræsonnering og bevægelses- og aktivitetsanalyse. Med udgangspunkt i patientens problematikker, forventninger og ønsker, arbejdes der med at genopbygge tabte funktioner, eller hvis det er nødvendigt, med kompensatoriske tiltag (150-153).

I et multicenterstudie af De Witt L. et al (2006) (154) blev fysio- og ergoterapeuternes kerneydelser i forbindelse med behandling af apopleksipatienter undersøgt. Studiet fandt, at øvelser i træningslokale, transfer, selektive bevægelser, balancetræning, øvelse i stående og liggende stilling er mest relateret til den fysioterapeutiske intervention. Den fysioterapeutiske intervention er således primært rettet mod forbedring af det motoriske bevægelsesmønster mhp. at opnå en så stor grad af selvstændigt funktionsniveau som muligt. Den ergoterapeutiske intervention fokuserer derimod primært på forbedring af dagligdags aktiviteter ved ADL træning, indendørs og fritidsaktiviteter, sensorisk og perceptuel træning og kognitiv træning samt på forbedring af evnen til spise og drikke (se kapitel om ernæring). På trods af dette mangler der dog stadig viden om, hvilke specifikke terapeutiske tiltag, der er mest effektive for patienter med akut apopleksi (154).

Generelt er det dog også kun i få undersøgelser, at man direkte forholder sig til effekten af ovennævnte. I en oversigtsartikel vedrørende effekt af rehabilitering konkluderer man, at tidlig start på rehabilitering er associeret med et bedre funktionelt resultat (155). I et andet kohorte studie konkluderes, at den tidlige start på rehabilitering også har effekt i form af et bedre funktionsniveau for gruppen af patienter med kognitive dysfunktioner, og at denne patientgruppe derfor bør have det samme akuttilbud som patienter uden kognitive problemer (156). Et nyligt Cochrane review om meget tidlig versus senere mobilisering konstaterer, at der er behov for yderligere forskning på området. Reviewet konkluderer samtidigt, at tidlig mobilisering fortsat kan praktiseres, hvor det i dag er rutine (157).

I en tredje kohorte undersøgelse fandtes en sammenhæng mellem tidlig (indenfor 2. indlæggelsesdøgn efter indlæggelsen) terapeutisk vurdering med en systematisk plan for mobilisering, og genoptræning og en bedre prognose hos patienterne, sammenlignet med sent indsættende vurdering (genoptræning og mobilisering). Resultaterne fra undersøgelsen indikerer således, at patienter med apopleksi bør påbegynde genoptræning hurtigst muligt efter indlæggelsen (158).

Omfang og effekt af den helt tidlige mobilisering og træning belyses indirekte i flere effektstudier vedrørende apopleksiafsnit (159-161).

I en randomiseret, kontrolleret undersøgelse, hvor patienter med apopleksi af alle sværhedsgrader var inkluderet, blev 44% af patienterne på apopleksiafsnit mobiliseret inden for det første døgn mod kun 27% af patienterne på medicinsk afdeling. Alle effektmål (mortalitet, funktionsniveau mv.) viste tendens til fordel for apopleksiafsnit (160). I en anden undersøgelse var den tidlige indsats karakteriseret ved fysioterapeutisk

vurdering inden for 24 timer efter indlæggelse med udarbejdelse af et systematisk program for mobilisering, instruktion af plejepersonale samt plan for genoptræning. Man fandt, at kortere varighed før start på mobilisering og træning var den vigtigste faktor for udskrivelse til eget hjem inden for seks uger (159). I en tredje undersøgelse fandt man, at apopleksiafsnit var karakteriseret ved en betydeligt tidligere start på fysio- og ergoterapi, et mindre terapeutforbrug pr. patient, kortere indlæggelsestid og et bedre funktionsniveau med hensyn til uafhængighed af andre i *Activities of Daily Living* (ADL) 16 uger efter apopleksien (161). Et fjerde studie fandt, at den helt tidlige mobilisering kunne forbedre funktionsniveauet og bedre overlevelsen efter apopleksi (145).

Et systematisk review viser, at ADL- træning af patienter med apopleksi ved ergoterapeuter er en effektiv intervention, således at patienterne opnår et højere selvstændigt funktionsniveau og et mindre plejebæbehov (162).

B* Systematisk vurdering og udarbejdelse af tværfaglig plan for lejrning, mobilisering, spisevejledning og genoptræning bør foreligge hurtigst muligt efter indlæggelse (Ib).

B* Alle patienter bør mobiliseres, så snart almentilstanden tillader det (Ib).

B* Specifik fysioterapeutisk genoptræning opstartes hurtigst muligt efter indlæggelse som følge af den 1. vurdering (IIb).

B* Specifik ergoterapeutisk genoptræning opstartes hurtigst muligt efter indlæggelse som følge af den 1. vurdering (IIb).

5.12 Sproglige, kognitive og personlighedsmæssige forstyrrelser

Apopleksipatienter har en høj hyppighed af sproglige og andre kognitive forstyrrelser. Flere end en tredjedel har afasi ved indlæggelsen, og omkring en fjerdedel har neglect og manglende sygdomserkendelse (163). Især generel intellektuel reduktion og manglende sygdomserkendelse har stor betydning for patienternes evne til selvstændig livsførelse (163). For mange yngre patienter resulterer de kognitive vanskeligheder i en varig begrænsning af erhvervsevnen (164). Endvidere bliver livskvaliteten for såvel den ramte som for de pårørende svært forringet af andre symptomer som fx afasi (165), og det må formodes, at ægtefællen bliver særligt belastet, hvis den ramte er personlighedsforandret. Vurdering af prognosen for sproglige og kognitive forstyrrelser hos den enkelte patient kræver en undersøgelse af disse forstyrrelsers sværhedsgrad. Disse undersøgelser er en specialopgave, som udføres bedst af neuropsykologer og logopæder. Endvidere vil enkelte apopleksipatienter med usædvanligt lokaliserede infarkter (fx vandskelsinfarkter) og hæmoragier

have sjældent sete symptomer (som fx visuel agnosi, amnestisk syndrom og dyseksekutive forstyrrelser), hvorfor en neuropsykologs deltagelse i teamets regelmæssige konferencer må anbefales.

D Ved sproglige og kognitive forstyrrelser bør der foretages logopædiske og neuropsykologiske undersøgelser med henblik på prognose og planlægning af rehabilitering (IV).

Sproglige og kognitive forstyrrelser efter apopleksi viser et meget heterogent mønster, og der mangler stadig en del viden om fx betydningen af tidspunktet for træningens start og af træningens varighed og intensitet. Både randomiserede studier og metaanalyser er baseret på forskellige behandlingsstrategier og heterogene patientpopulationer. Rehabilitering af de kognitive følger efter apopleksi er således fortsat et område under udvikling. Det er fortsat nødvendigt også at bygge på studier af rehabilitering af patienter med andre sygdomsætiologier, fx hovedtraumer. Selvom evidensen ikke er stærk, kan man overveje undervisning og vejledning om kommunikation ved afasi (164-171) og dysartri (172, 173) iværksat inden for de første par uger efter symptomdebut. Ved svær dysartri og ved afasi med overvejende ekspressive vanskeligheder kan det være relevant at tilbyde kommunikationshjælpemidler.

D Ved afasi og dysartri kan inden for de første to uger overvejes at henvise patienten til taleundervisning og vejledning om kommunikation hos logopæd. Logopæden bør have mulighed for at tilbyde kommunikationshjælpemidler til patienten (IV).

Det er vigtigt, at genoptræning af kognitive forstyrrelser påbegyndes i den første fase efter indlæggelsen. Nogle forstyrrelser synes at kunne genoptrænes direkte, mens man ved andre må satse på at lære patienten brug af strategier og eventuelt kompenserende hjælpemidler. Ved neglect er der en vis evidens for effekten af træning af scannestrategier til afsøgning af synsfeltet (174), men det må bemærkes, at træningen kræver et bredere scannefelt end computerprogrammer kan tilbyde (169, 170). Da der ofte er manglende sygdomsindsigt (anosognosi) hos neglectpatienter, bygger nye metoder på ikke-bevidste tilpasninger i det visuelle og rumlige orienteringssystem. Den mest praktisk anvendelige af disse metoder synes at være træning ved brug af Fresnel-prismer, som flytter synsfeltet 10° mod højre (165-179). Manglende sygdomsindsigt kan muligvis bedres gennem gruppeforløb. Hukommelse kan ikke trænes direkte (180). Her bruges hukommelsestrategier, kalendere og særlige hukommelsesbøger, eventuelt kombineret med elektroniske signalgivere (169, 170, 181, 182). Selvom reduceret opmærksomhed og dyseksekutive (præfrontale) forstyrrelser ikke er de hyppigste hos apopleksipatienter, bør det bemærkes, at der er lovende resultater ved træning af disse områder hos hovedtraumepatienter (169, 170), og når det gælder opmærksomhed, også hos apopleksipatienter (180). Endelig er det vigtigt at være opmærksom på en række mere sjældne kognitive

forstyrrelser, hvor mere specialiserede procedurer bør forsøges. Et eksempel kan være hemianopiske læseforstyrrelser (183).

- D Ved visuel neglect bør der tilbydes træning i kompensering, fx i form af scannestrategier til bedre afsøgning af synsfeltet (IV).**
- C Træning, som ikke forudsætter sygdomsindsigt, fx visuel scannetræning med Fresnel-prismer, kan anbefales (III).**
- D Ved manglende sygdomsindsigt bør der tilbydes behandling i forhold til dette, fx i form af gruppeforløb, som øger viden og bevidsthed om neglect (IV).**
- D Reduceret hukommelse kan ikke genoptrænes, men afhjælpes med hjælpemidler og strategier, fx brug af kalendere og særlige hukommelsesbøger (IV).**
- D Reduceret opmærksomhed og eksekutive dysfunktioner (vedrørende overordnet impuls- og handlekontrol) bør forsøges genoptrænet direkte (IV).**

Såvel den ramte som de pårørende kan have behov for støtte, hvis de er i akut krise. Det særlige ved denne kriseintervention er, at der som led i kriseinterventionen vil være behov for at kunne give oplysninger om karakteren af de sproglige og kognitive udfald, personlighedsforandringer, prognosen og det forventede forløb (184).

- ✓D Patienter og pårørende i krise bør have mulighed for støttende samtaler med en person, som kender til såvel krisebehandling som til patientens symptomer og det forventede forløb (IV).**

5.13 Depression og patologisk gråd

Depression og/eller patologisk gråd forekommer blandt ca. 50% af apopleksipatienterne i det første år (185). Ud over en forringet livskvalitet, en øget belastning for familien, øget behov for hjælp eller nedsat arbejdskapacitet kan disse problemer være en del af forklaringen på en signifikant højere selvmordsratio blandt apopleksipatienter (186). Depression efter apopleksi kan forringe den kognitive funktion og forsinke rehabiliteringen, og på længere sigt ses en højere morbiditet og mortalitet. Selvom depressionssymptomerne ofte er milde til moderate, er depression således en alvorlig komplikation. Årsagen til depression efter apopleksi er en blanding af organiske og psykologiske faktorer, mens årsagen til patologisk gråd er en depletion af det centrale serotonin (185). Depression og/eller patologisk gråd efter apopleksi overses ofte eller behandles insufficient, hvilket medfører kroniske depressioner hos ca. halvdelen af patienterne (187).

5.13.1 Depression

Tre RCT har belyst, hvorvidt depression/patologisk gråd kan forebygges. Det ene studie med suboptimal dosis af mianserin 60 mg daglig viste ikke nogen forebyggende effekt (188), mens et dansk studie viste, at både depression og patologisk gråd kan forebygges signifikant med en selektiv serotoninoptagelseshæmmer, sertralin 50 mg dagligt (SSRI) (189). I et kortere varende australsk studie kunne effekten af samme dosis og præparat ikke genfindes (190).

Et Cochrane-review fandt ikke holdepunkter for effekt af forebyggende behandling mod depression eller et deraf afledt bedre rehabiliteringsresultat ved hverken farmakologisk eller psykoterapeutisk behandling (191). Der er ikke klinisk praksis for at behandle udsatte patientgrupper med forebyggende antidepressiv medicin, og evidensen for dette blandt apopleksipatienter er ikke tilstrækkelig.

Der er flere RCT (192-195), som samstemmende viser en signifikant effekt af antidepressiv behandling af post-apopleksi-depression i relativt kortvarige behandlingsforsøg (59-63% respons) sammenlignet med en placeboeffekt på 28-33%. I den akutte fase efter apopleksi er det svært at skelne mellem depressionssymptomer og neurologiske symptomer som følge af den cerebrale skade, og der er en høj grad af spontan remission (193, 196). Et Cochrane-review (197) omhandlende farmakologisk og psykoterapeutisk behandling af deprimerede apopleksipatienter finder et signifikant fald i depressionsscore under antidepressiv behandling sammenlignet med placebo. Studierne er dog svære at sammenligne pga. forskellige patientpopulationer, scoringssystemer og analysemetoder. En nyere metaanalyse inkluderede i alt 1320 patientforløb fra forskellige farmakologiske RCT og konkluderer, at AD generelt set har en signifikant responsrate på 65% i forhold til 44% på placebo (198).

Bivirkninger ved antidepressiv behandling angives hos 9-36% (191-194). Eventuelle forskelle i effekt mellem gruppen af nye antidepressiva – SSRI – og gamle af typen tricykliske antidepressiva er ikke undersøgt, men generelt anbefales SSRI som første valg på grund af færre kardiovaskulære og antikolinerge bivirkninger og en mild bivirkningsprofil generelt.

Det optimale tidspunkt for start af antidepressiv behandling efter apopleksi er ikke belyst i RCT. Det anbefales generelt, at antidepressiv behandling gives i seks måneder og monitoreres tæt med kliniske kontroller med henblik på dosisjustering eller præparatskift.

Individuelle forhold og depressionens sværhedsgrad samt lægens erfaringer med medikamentel behandling vil derfor være afgørende for tidspunktet for behandlingsstart, men meget tidlig behandling (inden for to uger efter symptomdebut) kan være indiceret. Den største risiko ved behandlingen er formentlig en underdiagnosticering og -behandling, og ikke en overbehandling. Der foreligger et RCT, hvor en SSRI

(citalopram) er sammenlignet med en selektiv noradrenalingenoptagelseshæmmer (edronax) (199). Ved behandlingssvigt med en type af antidepressiva kan skift til et farmakon med en anden virkningsprofil overvejes.

A Antidepressiv behandling af deprimerede apopleksipatienter er effektiv (Ib).

D SSRI-behandling anbefales som første valg (IV).

5.13.2 Patologisk gråd

Patologisk gråd (eller grådlabilitet) forekommer blandt ca. 15% af apopleksipatienterne og er en vigtig differentialdiagnose til depression. Ved denne tilstand er de emotionelle udladninger (oftest grådanfald) ude af proportion med den aktuelle emotionelle situation, og anfaldene kan komme spontant uden provokation eller som følge af let emotionel påvirkning. Tilstanden er for mange apopleksipatienter pinlig og frustrerende, og når det er virkelig slemt, kan grådanfaldene hindre genoptræning og almindeligt socialt samvær (185).

Flere RCT finder samstemmende, at patologisk gråd efter apopleksi kan behandles effektivt og hurtigt med antidepressiva af typen SSRI (200-202) og med en lidt langsommere indsættende effekt med nortriptylin (203). Et studie påviste en profylaktisk effekt af SSRI-behandling, og dette studie viste også, at effekten holdt sig igennem hele det første år (189). Et Cochrane-review fandt, at antidepressiv behandling reducerer antallet og sværhedsgraden af grådanfald, men at den skal tilpasses den enkeltes behov og hensynet til evt. bivirkninger ved medicinsk behandling (204). Det er internationalt anerkendt at patologisk gråd skyldes en depletering af serotonin i den synaptiske kløft, og at serotonin er det system i hjernen, der inhiberer grådrefleksen. Når inhibitionen bortfalder (disinhibition), får patienten problemer med at styre grådrefleksen ved forskellige små emotionelle stimulationer. Det første PET-studie, som underbygger denne teori, er for nylig offentliggjort (205).

SSRI præparater virker ved at øge koncentrationen af serotonin i synapsen, og derfor er virkningen umiddelbart indsættende og ofte ganske dramatisk.

A Ved patologisk gråd efter apopleksi bør der tilbydes SSRI-behandling, som er effektiv selv i en beskedne dosis, inden for få dage (Ib).

5.13.3 Effekt af antidepressiv behandling på rehabilitering

Fire RCT har belyst spørgsmålet (195-208). Tre studier kunne ikke dokumentere effekt, mens et mindre studie, der inkluderede 52 patienter, viste effekt af SSRI-behandling i modsætning til behandling med

tricykliske antidepressiva (208). Herudover har et studie med psykostimulanten methylphenidat (amphetamin) i et tre ugers forsøg vist en effekt både på hurtigere neurologisk funktionsforbedring og formindskelse af depressive symptomer (209). I et andet veldegnat fem ugers studie kunne man derimod ikke påvise en motorisk forbedring under amphetaminbehandling (210). På grund af potentielle psykiske bivirkninger og afhængighed har behandlingen ikke praktisk betydning.

B* Der er ikke dokumentation for, at antidepressiv medicinsk behandling bedrer den neurologiske funktion (Ib).

5.13.4 Alternative behandlingsstrategier mod depression

Der foreligger ikke egentlige psykoterapistudier, men interventionsstudier med fokus på uddannelse, psykosocial intervention, information og socialrådgivning (211, 212). Der kunne ikke påvises effekt af interventionen målt på depression, livskvalitet eller sygelighed, men et studie viste effekt på problemløsningsadfærd og harmoni i familien (211). Fra andre patientgrupper er der evidens for, at psykoterapi er lige så effektiv som medicinsk behandling, og at en kombination af begge behandlinger formentlig er det bedste.

Lysterapi kan bruges som tillægsbehandling ved depression efter apopleksi og er veltålt (213).

Andre behandlingsmetoder er endnu eksperimentelle, fx TMS (trans kranial magnetstimulation) (214).

C Der er ikke studier, der kan dokumentere, at psykoterapi kan bruges i behandlingen af depression efter apopleksi, men studier fra andre patientgrupper viser en positiv virkning (III).

B Lysterapi kan tillægges SSRI behandling med god virkning og er veltålt (Ib).

5.14 Behandling med hypnotika og neuroleptika

Apopleksi kan især i den akutte fase medføre forstyrret søvnrytme og neuropsykiatriske symptomer, som kan udvikle sig til organisk psykosyndrom.

Der foreligger et studie, der tyder på, at behandling med hypnotika og neuroleptika i den akutte fase af apopleksi kan medføre dårligere endeligt funktionsniveau og neurologisk status (215). Den teoretisk mulige neuroprotektive effekt af diazepam (10 mg som rectiole efterfulgt af 10 mg per os 2 gange dagligt i 3 dage) ved akut apopleksi er undersøgt i en RCT blandt 880 patienter med start indenfor 12 timer efter symptomdebut (216). Studiet viste en insignifikant bedring af prognosen i diazepamgruppen.

A Diazepam kan anvendes som sedativum i den akutte fase uden skadelig virkning (1b).

6 Sekundær forebyggelse

Den forebyggende medicinske behandling af patienter med apopleksi/TCI retter sig mod forebyggelse af apopleksirecidiv, andre vaskulære hændelser og vaskulær død samt forbedring af livskvaliteten. Ansvar for tilrettelæggelsen af den forebyggende behandling ligger hos den behandlende hospitalsafdeling i samarbejde med den praktiserende læge, idet de færreste apopleksiafdelinger har et tilknyttet ambulatorium, hvor kontrol og medicinjustering kan foregå. Den opfølgende kontrol og behandling bør også omfatte reduktion af risikofaktorer ved rådgivning om livsstilsforhold.

6.1 Antitrombotisk behandling

Den trombogene proces kan modificeres af en række antitrombotiske lægemidler alene eller i kombination. Årsagerne til apopleksi/TCI er mange, og derfor bør valget af antitrombotisk behandling altid baseres på en individuel vurdering af årsagsforhold samt den samlede sygdomssituation (komorbiditet).

6.1.1 Trombocythæmmende behandling

Formålet med den trombocythæmmende behandling er at hæmme dannelsen af den hvide trombe og dermed at reducere dødeligheden og antallet af nye vaskulære hændelser, specielt recidivapopleksi.

Resultaterne fra de senere års flere store RCT viser ikke helt konsistente resultater, hvilket gør vejledningen i valg af antitrombotisk behandling mindre entydig. Effekten målt som hhv. recidivapopleksi og et kombineret vaskulært endepunkt og død er sammenlignet direkte blandt subakutte og kroniske apopleksipatienter. Indtil videre er studier, hvor ASA er testet indenfor de første 2 døgn, det nærmeste man kommer akut behandling med trombocythæmmende midler. Tidligere vurderinger af effektstørrelse på baggrund af indirekte sammenligninger mellem forskellige studier, har ikke vist sig pålidelige, og en prioritering mellem forskellige antitrombotiske behandlinger derudfra kan ikke umiddelbart fastlægges. Det betyder dog ikke, at behandlingerne er ligeværdige, idet der kan være fordele ved et bestemt behandlingsvalg frem for et andet hos den enkelte patient. Af de direkte sammenlignende studier fremgår det endvidere, at der er forskelle i bivirkninger, også mht. cerebrale og ekstracerebrale blødninger. Generelt ses flere blødningsproblemer ved kombinationsbehandlinger (217), og derfor må det overvejes at tidsbegrænse brugen af kombinationsbehandling eller at prioritere denne behandling til patienter med formodet høj recidivrisiko, fx i den akutte fase efter TCI eller mindre apopleksi (218, 219). Der foreligger dog kun 2 meget små studier hvor kombinationsbehandling er testet i den akutte fase til denne type af patienter (timer til få døgn efter debutsymptomer).

Valget af pladehæmmende behandling som monoterapi eller kombinationsbehandling afhænger derfor af apopleksitype, tidspunkt i forløbet, samtidig iskæmisk hjertesygdom eller perifer aterotrombose, pladehæmmerens bivirkningsprofil, prisforskelle, compliance og patient præference.

I de Europæiske stroke guidelines (www.eso-stroke.org/recommendations) anbefales clopidogrel i monoterapi eller ASA+ DP retard som førstevalgsbehandling ved iskæmisk apopleksi eller TCI – og som alternativ behandling ASA i monoterapi.

6.1.1.1 Acetylsalicylsyre (ASA)

Acetylsalicylsyre (ASA) hæmmer irreversibelt cyclooxygenase-1, hvorved dannelsen af tromboxan A₂ og dermed trombocyttaggregationen hæmmes. Antithrombotic Trialists' Collaborations metaanalyse omfatter 18.270 patienter i 21 RCT (22), hvor ASA blev anvendt i de fleste undersøgelser og givet i doser fra 50-1.300 mg daglig. Studierne viser konsistente resultater, uden at en dosisafhængig effekt er påvist. Den trombocytthæmmende behandling medfører en absolut risikoreduktion på 2,5% færre ikke-letale apopleksier, 0,6% færre ikke-letale AMI'er, i alt 3,6% færre vaskulære hændelser og 1,5% færre dødsfald over gennemsnitligt 29 måneder. Behandlingen giver en signifikant øget risiko for intra- (0,1%) og ekstrakraniale (0,5%) blødningsepisoder. Under hensyntagen til antal patientforløb, behandlingseffekt og risiko for bivirkninger i disse studier er der konsensus om at anbefale 75 mg ASA som daglig vedligeholdelsesdosis (22).

A ASA-behandling med initial dosis på 150-300 mg daglig efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 75 mg daglig er indiceret hos patienter med iskæmisk apopleksi og TCI (1a).

6.1.1.2 Dipyridamol (DP)

Dipyridamol hæmmer optagelsen af adenosin i trombocytterne, hvorved c-AMP koncentrationen øges, og trombocytfunktionen hæmmes, og der desuden opnås en kardilaterende virkning. Der er siden 1996 publiceret flere RCT blandt apopleksi/TCI patienter, hvor kombinationsbehandlingen ASA + DP retard er sammenlignet med ASA. De to største påviste en signifikant positiv effekt af kombinationsbehandlingen i forhold til ASA i monoterapi på det kombinerede effektmål: apopleksi, AMI eller vaskulær død med en risiko ratio på 0,78 over to år (220); hhv. 3,5 år (221). I ESPRIT undersøgelsen blev 2739 patienter med TCI/iskæmisk apopleksi randomiseret til ASA (30-325 mg daglig) alene eller ASA i kombination med DP retard 200 mg x 2 daglig. Studiet var åbent med blindet endepunkt (PROBE design). Der fandtes en signifikant reduktion i vaskulær død, non-letal apopleksi og non-letal AMI fra 16% til 13% (Risikoratio 0,82; 95%CI 0,74-0,91), men ikke i endepunkterne hver for sig. I en Cochrane analyse (222) konkluderes det, at der er effekt på vaskulære tilfælde, men ikke på vaskulær død af kombinationen ASA + DP retard hos

patienter med aterosklerotisk karsykdom, men effekten på vaskulære tilfælde var kun signifikant hos patienter med cerebrovaskulær sygdom.

I det nyeste og hidtil største apopleksistudie, der inkluderede 20332 apopleksi- eller TCI patienter (PROFESS), er Asasantin R (kombinationskapsel: ASA 25 mg + DP retard 200 mg x 2 dgl.) sammenlignet med Clopidogrel 75 mg dgl. i monoterapi påbegyndt i den subakutte fase og fulgt i gennemsnit 2,5 år (223). Det primære endepunkt var recidiv af apopleksi, og det forekom hos henholdsvis 9,0% og 8,8% (HR 1,01; 95% CI 0,92-1,11), men der var flere betydende blødninger med Asasantin R (4,1% versus 3,6%; HR 1,15; 95% CI 1,00-1,32) og flere tilfælde af intrakraniell blødning (1,4% versus 1,0%; HR 1,42; 95% CI 1,11-1,83). Blødningsproblemet var dog beskedent i begge behandlingsarme. Der var ikke forskel i antallet af kombinerede vaskulære hændelser (13,1% i begge grupper). De to behandlinger er imidlertid ikke ens, og der kan være fordele af kombinationskapslen ASA+DP retard til nogle patienttyper, hvor blødningsrisikoen bedømmes meget lille. Studiet opfyldte ikke det prædefinerede kriterium, at Asasantin R ikke er mindre effektiv end clopidogrel.

Der er ikke påvist forebyggende effekt på AMI af ASA + DP retard i overensstemmelse med resultater fra tidligere RCT blandt kardiologiske patienter (22). Bivirkninger ved DP behandling, som fører til behandlingsophør, ses hos 5-21% af patienterne i form af hovedpine eller gastrointestinale gener med diarre.

Asasantin R kan bruges til patienter uden iskæmisk hjertesygdom, hvor 50 mg ASA anses for tilstrækkelig apopleksiprofylakse.

A ASA (50-75 mg daglig) i kombination med dipyridamol retard (200 mg x 2 daglig) anbefales ved iskæmisk apopleksi/TCI (Ia).

6.1.1.3 Clopidogrel

Clopidogrel hæmmer ADP's binding til ADP-receptorerne, hvorved trombocytaggregationen hæmmes. Clopidogrel er en videreudvikling af stoffet ticlopidin. Ticlopidin fandtes i et RCT signifikant mere effektivt end ASA, men samtidig fandtes en risiko for knoglemarvsdepression med neutropeni, hvorfor dette stof ikke længere bruges i praksis (224). Effekten af clopidogrel er undersøgt over for ASA i CAPRIE-studiet (225), der i gennemsnit varede 1,9 år og inkluderede knap 20.000 patienter med AMI, apopleksi eller perifer aterosklerotisk sygdom (PAD). Der fandtes en signifikant, men beskedent absolut risikoreduktion for alle vaskulære events på 0,51% i forhold til ASA. Blandt 7.599 højrisiko-apopleksi-/TCI-patienter med yderligere mindst en vaskulær risikofaktor var der en ikke-signifikant absolut risikoreduktion (1%) for vaskulære hændelser ved behandling med clopidogrel i kombination med ASA i forhold til behandling med clopidogrel alene over en periode på 18 måneder, men gevinsten blev opvejet af en signifikant øget

forekomst af alvorlige blødninger (226). Kombinationen af ASA + clopidogrel er også sammenlignet med ASA i monoterapi blandt 15.603 patienter med enten manifest aterosklerotisk sygdom eller multiple risikofaktorer (227). Der kunne ikke påvises signifikant effekt af kombinationsbehandlingen, men der optrådte flere blødninger i studieperioden på gennemsnitlig 2,3 år.

Kombinationsbehandlingen clopidogrel + ASA kan have en plads ved særlige akutte problemstillinger, fx et ustabil symptomgivende carotisplaque (residiverende apopleksi-/TCI-symptomer hos patienter med moderat til svær carotisstenose) – en tilstand, der formodentlig kan sidestilles med akut koronart syndrom – eller i forbindelse med carotisendarterektomi (228).

Med hensyn til behandlingseffekt synes clopidogrel særlig velegnet til subgruppen af patienter med aterosklerose – dvs. iskæmiske apopleksier med påvist aterosklerose i hjertet eller perifere kar, hvor der ikke er tale om kardioemboli eller dissektion af præcerebrale kar. I PROFESS studiet var der færre blødningskomplikationer ved clopidogrel i monoterapi sammenlignet med AsasantinR.

- A Clopidogrel 75 mg daglig forebygger vaskulære hændelser lidt mere effektivt end ASA (Ia).**
- B Clopidogrel 75 mg daglig giver færre blødningskomplikationer end AsasantinR (Ib)**
- B Clopidogrel 75 mg daglig kan anbefales til patienter med aterosklerotisk TCI/apopleksi (Ia).**
- D Clopidogrel 75 mg daglig kan anvendes ved ASA-intolerans og/eller allergi (IV).**
- D Ved bivirkninger af ASA + DP retard og recidiverende apopleksi kan anbefales skift til clopidogrel (IV).**

6.1.2 Antikoagulationsbehandling

Formålet med koagulationshæmmende behandling er at hæmme dannelsen af den røde trombe for derved at reducere antallet af kardioemboliske eller aterosklerotiske hændelser og død.

6.1.2.1 Hepariner

Hepariner er ikke indiceret til ikke-kardioembolisk apopleksi, idet behandlingen medfører en øget risiko for blødningskomplikationer. Der findes ingen langtidsstudier.

6.1.2.2 Vitamin K-antagonister

Vitamin K-antagonister virker ved indirekte at hæmme dannelsen af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X samt koagulationsinhibitorerne protein S og C.

Antikoagulansbehandling har ingen øget effekt sammenlignet med ASA ved langtidsforebyggelse hos patienter med ikke-kardioembolisk apopleksi eller TCI, og der er en signifikant øget blødningsrisiko forbundet med antikoagulansbehandling hos disse patienter (229-232)

Risikoen for en ny apopleksi hos patienter med atrieflimren og TCI/apopleksi reduceres fra 12% til 4% pr. år med antikoagulansbehandling. Incidensen af alvorligere blødningskomplikationer er relativt lav (2,8%) i forhold til 0,7% pr. år hos patienter uden antikoagulations behandling (233-235).

Det optimale tidspunkt for initiering af oral antikoagulansbehandling efter TCI og apopleksi er ikke klart defineret. Det kan ikke udelukkes, at tidlig initiering af behandlingen medfører risiko for hæmoragisk transformation. Tilgængelige data giver ikke evidens for, at behandling med lavmolekylært heparin i arterielle doser med opstart indenfor 48 timer efter apopleksidebut har klinisk effekt i forhold til behandling med ASA eller placebo, men behandlingen øger blødningsrisikoen (26), (28, 29), (236). Lavmolekylært heparin i profylaksen mod dyb venetrombose kan være indiceret tidligt i forløbet – og er ikke associeret med en øget blødningsrisiko.

Effekten af ASA (Aspirin) 300 mg daglig til patienter med TCI eller apopleksi og atrieflimren var i en undersøgelse ikke signifikant forskellig fra effekten af placebo, hvad angår vaskulære komplikationer eller ny apopleksi (233).

I ACCP guidelines (www.chestnet.org/education/guidelines) anbefales ASA til AF < og = 75 år uden andre risikofaktorer (237).

Ved reduktion af venstre ventrikel-funktion (fx hos patienter med tidligere AMI) er der en øget tromboembolisk risiko på op til 4,5% årligt, højest ved meget lav uddrivningsfraktion (Ejection Fraction (EF) <35%) og kliniske tegn på hjerteinsufficiens og formentlig også hos TCI-/apopleksipatienter.

Antikoagulationsbehandling anbefales som forebyggende behandling blandt disse patienter, men behandlingens effekt i forhold til ASA er ikke dokumenteret.

A Antikoagulansbehandling med vitamin K-antagonister indenfor 2 uger er indiceret ved TCI og iskæmisk apopleksi og atrieflimren, medmindre der foreligger kontraindikation. (Ia).

- A Antikoagulansbehandling er ikke indiceret til patienter med ikke-kardioembolisk apopleksi eller TCI (Ia).**
- B Antikoagulansbehandling med warfarin anbefales ved kardioembolisk apopleksi på baggrund af reumatisk hjerteklapsygdom eller reduceret venstre ventrikel-funktion (EF 30-40% eller lavere), fx efter AMI (IIa).**
- D ASA er ikke indiceret til patienter med apopleksi og atrieflimren, medmindre der er kontraindikationer for antikoagulansbehandling (Ib).**

6.1.2.3 Nye antikoagulerende stoffer.

Der pågår store fase 3 studier hos patienter med atrieflimren med en række antikoagulerende stoffer. Disse stoffer har effekt i koagulationssystemet direkte på faktor Xa (apixaban og rivaroxaban), via antitrombin på faktor Xa (idraparinux) og direkte på trombin (dabigatran etexilat). Det første af disse studier, RELY studiet, er netop offentliggjort. RELY var et non-inferiority studie (PROBE design) blandt 18.113 patienter med atrieflimren, hvoraf 3.623 havde haft apopleksi eller TCI. Dabigatran behandling randomiseret dobbeltblindt til to doser blev sammenlignet med marevan med en gennemsnitlig opfølgningstid på 2 år. Der fandtes en dosisrespons sammenhæng af dabigatrandosis, hvor den højeste anvendte dosis 150mg x 2 daglig var superior i forhold til marevan med færre komplicerende cerebrale blødninger. Dabigatran synes således at blive en ny og lovende behandling til apopleksipatienter med atrieflimren, og der afventes en subpublikation af RELY på undergruppen af patienter med cerebrovaskulær sygdom (238).

6.1.2.4 Kombinationsbehandling med vitamin K-antagonister og ASA

Mange patienter med atrieflimren og apopleksi/TCI har også samtidig koronararterie sygdom (CAD) eller en mekanisk hjerteklap og derved en klinisk situation, hvor kombinationen af vitamin K-antagonist (VKA) og ASA kan overvejes. Der findes ingen kontrollerede studier vedrørende mekanisk hjerteklap, hvor kombinationen anbefales og ved CAD og atrieflimren, som dokumenterer en øget behandlingsgevinst af kombinationen. Flere metaanalyser tyder på, at VKA alene er lige så effektiv som VKA i kombination med ASA hos patienter med stabil CAD, men der er dobbelt så mange blødninger med kombinationen som med VKA alene (239, 240). Der savnes erfaring fra studier med CAD patienter, som er blevet behandlet med stent.

- D Kombinationsbehandling med vitamin K-antagonist og ASA hos patienter med apopleksi/TCI og atrieflimren anbefales til patienter med mekanisk hjerteklap (IV).**

A Kombinationsbehandling med vitamin K-antagonist og ASA hos patienter med apopleksi/TCI og atrieflimren er ikke indiceret hos patienter med stabil coronar sygdom uden tidligere stentning (Ia).

6.2 Antihypertensiv behandling

Hypertension er den vigtigste risikofaktor for apopleksi (241), og kendt hypertension eller nydiagnosticeret hypertension hos apopleksipatienten er en af de vigtigste risikofaktorer for recidivapopleksi (242). Antihypertensiv behandling, som medfører 10-12 mmHg systolisk/5-6 mmHg diastolisk blodtryksreduktion, reducerer hos hypertensiv patient den relative risiko for førstegangsapopleksi med ca. 30%, og yderligere reduceres den relative risiko for coronar sygdom med ca. 15% (243). Der er ikke opnået konsensus om førstevalg mellem nye antihypertensiva (ACE-hæmmere og calciumkanalblokkere) og gamle antihypertensiva (diuretika og betablokkere) i primærprofylaksen (243-245).

Der er nu publiceret flere RCT, hvori man har undersøgt effekten af behandling med antihypertensiva til apopleksipatienter. I PATS (246) var 16% af patienterne normotensive (<140/90), i HOPE (247), der kun omfattede 11% apopleksipatienter, var fordelingen af normotensive heriblandt ikke angivet, mens 52% af patienterne i PROGRESS (248) var normotensive (<160/90). I alle tre studier var det derfor den blodtryksnænkende effekt, der blev vurderet, og ikke den antihypertensive virkning per se. I alle tre studier var det primære effektmål forekomsten af apopleksi, AMI og vaskulær død hver for sig og som kombineret effektmål. Patienterne blev fulgt i 3-3,9 år, og opfølgningen var komplet for 75-85% vedkommende. De overordnede resultater er i indbyrdes overensstemmelse og viser en relativ reduktion af risikoen for recidivapopleksi på 28-32%. Studierne kunne ikke dokumentere en effekt af monoterapi med ACE-hæmmere på risikoen for recidivapopleksi, hvorimod monoterapi med thiaziddiuretikum (indapamid) viste en absolut risikoreduktion på 2,1% over tre år (PATS), og kombinationsterapi med perindopril 4 mg daglig + indapamid 2,5 mg daglig var signifikant effektiv med en absolut risikoreduktion for ny apopleksi på 5,9% over 3,9 år, uanset om patienterne var normotensive eller ej (PROGRESS).

I et mindre studie MOSES (249), blev 1.405 hypertensive apopleksi/TCI patienter fulgt i 2,5 år og effekten af en angiotensin receptor blokker (eprosartan) sammenlignet med calciumblokkeren nitrendipine (åben randomisering med blindet endepunkt: PROBE design). Studiet udmærkede sig ved, at blodtrykskurverne lå ens gennem hele studiet, og at behandlingsmålet 140/90 mmHg blev opnået indenfor 3 måneder. Der var en mindre, men signifikant effekt af eprosartan i forhold til nitrendipine på antallet af vaskulære hændelser (samme patient kunne have flere hændelser inkl. TCI tilfælde). Der var dog ingen beskyttende effekt i forhold til funktionstab eller handicap.

I PROFESS studiet blev 20.332 randomiseret til angiotensinblokkeren (ARB) telmisartan vs. placebo i den subakutte fase efter iskæmisk apopleksi/TCI uanset blodtryk. 40% af patienterne blev inkluderet i studiet indenfor 10 dage (250). Blodtrykket før behandlingsstart var i gennemsnit 144/84 mmHg, og anden blodtryksbehandling var tilladt i studieperioden på 2,5 år. Forskellen i det systoliske blodtryk mellem de to behandlinggrupper indsnævredes i opfølgingsperioden fra 5,4/2.9 mmHg efter en måned til 3,8/2 mmHg i hele studieperioden, og der blev tillagt mere anden blodtryksmedicin i placebogruppen. Hypotension eller besvimelse forekom signifikant hyppigere ved telmisartan i forhold til kontrolgruppen (4,1% vs. 1,9%, $p < 0.005$). Hyppigheden af recidiv apopleksi var ikke signifikant forskellig med telmisartan 8,7% vs. 9,2% placebo (HR 0,95; 95% CI 0,86-1,04), og der var heller ikke forskel i det kombinerede vaskulære effektmål 13,5% vs. 14,4% eller forekomsten af nydiagnosticeret diabetes 1,7% vs. 2,1%. Resultaterne var ens for patienter, der blev randomiseret tidligt (< 10 dage) i forhold til senere efter apopleksidebut.

Sammenholdt med resultaterne fra tidligere studier synes det vigtigste budskab at være at opnå god blodtrykskontrol som forebyggelse mod recidiv apopleksi og vaskulære hændelser.

Angiotensin receptor blokkere synes effektive og veltålte i den subakutte fase, (når tilstanden er klinisk stabiliseret, og hæmodynamisk apopleksi er udelukket (carotisstenose el. intracerebral stenose) med start < 10 dage efter debutsymptomer), og ARB, ACE-hæmmere, calciumblokkere og diuretika er effektive og veltålte i den kroniske fase efter apopleksi.

Efter apopleksi anbefales et behandlingsmål på 130/80 mmHg efter de Europæiske Hypertensions Selskabs guidelines. Der er ikke studier, der viser en nedre grænse for blodtryksenkning, og hvor hurtigt blodtryksenkningen må foretages, og risikoen ved meget lave blodtryk kendes ikke.

Demens og kognitive vanskeligheder kan reduceres ved at undgå recidivapopleksi, ligesom graden af handicap og afhængighed i dagligdags aktiviteter kan reduceres (251, 252). Der er derimod ikke vist en selvstændig neuroprotektiv effekt af blodtryksenkende behandling (253).

Sikkerheden ved blodtryksenkende behandling efter apopleksi/TCI har tidligere været diskuteret, især ved behandling af patienter med hæmodynamiske årsager til apopleksi eller de ældre (> 80 årige), hvor de fleste klinikere vil være meget forsigtige med hypertensionsbehandling, og optrappe denne meget langsomt. Gennemsnitsalderen i studierne er generelt ca. 10 år yngre end en uselekteret apopleksipopulation. I PROGRESS-undersøgelsen var der 10% af patienterne, der udgik i screeningsperioden på fire uger før inklusion i studiet, men herefter udgik kun 1% pga. bivirkninger. I PROFESS udgik omkring 30% af

patienterne i såvel telmisartan som placebogruppen i studieperioden. Resultaterne af et studie blandt ældre patienter > 80 år med et systolisk BT > 160 mmHg, hvor ca 7% af patienterne ved inklusionen tidligere havde haft apopleksi (254) viser en gavnlig effekt af behandling med thiazid +/- ACE hæmmer med færre apopleksier og vaskulære hændelser eller død.

Et pilotstudie blandt 404 patienter (255) med primær intracerebral blødning (ICH) indikerer en effekt af aggressiv blodtryks-sænkende behandling med behandlingsmål for systolisk blodtryk 140 mmHg sammenholdt med gængs behandling (behandlingsmål: 180 mmHg) påbegyndt indenfor 6 timer efter debutsymptomer, opnået indenfor 1 time herefter og fortsat i 7 dage. Studiets primære effektmål var at forhindre re-blødning bedømt ud fra CT efter 24 timer, og viste en grænsesignifikant absolut risikoreduktion fra 23% til 15% (95% CI -1-17%) for betydende reblødning. Der kunne ikke påvises en negativ effekt af behandlingen. Studiets mål var at vurdere sikkerheden i behandlingsregimet, og der er planlagt et opfølgende studie for at vise en klinisk effekt efter 3 måneder.

- A Ved hypertension efter iskæmisk eller hæmoragisk apopleksi eller TCI bør antihypertensiv behandling iværksættes, når tilstanden er stabil, og ved alder under 75 år bør blodtryks-sænkende behandling overvejes uanset blodtryksniveau (Ib).**

- A Kombinationsbehandling med ACE-hæmmer + diuretikum er mere effektiv til forebyggelse af recidivapopleksi end monoterapi med ACE-hæmmer (Ib).**

- A Angiotensin receptor blokkere er effektive mod recidivapopleksi og andre vaskulære hændelser blandt apopleksipatienter (Ib) og kan påbegyndes når tilstanden er stabil og hemodynamisk apopleksi er udelukket uanset blodtryksniveau(Ib).**

- D Det vigtigste er at opnå god blodtryksskontrol som forebyggelse mod recidiv apopleksi og vaskulære hændelser. Der er ikke dokumentation for, at en gruppe af antihypertensiva er mere effektive end andre, men der kan være forskelle i bivirkninger hos den enkelte patient (IV).**

- B Kraftig blodtryks-sænkende behandling ved akut intracerebral blødning kan forsøges med start indenfor 6 timer efter debut mhp. at forebygge reblødning (Ib).**

6.3 Kolesterol-sænkende behandling

Der foreligger kun eet studie, hvor effekten af statinbehandling er undersøgt i en ren apopleksipopulation (256). I dette studie inkluderedes 4731 patienter med apopleksi eller TCI indenfor de sidste 1 til 6 måneder, uden kendt hjertesygdom, og hvis LDL kolesterolniveau var mellem 2.6 to 4.9 mmol/l. Patienterne blev randomiseret til 80 mg atorvastatin eller placebo, og fulgt median 4.9 år.

Den gennemsnitlige LDL kolesterol var 1.9 mmol/l i atorvastatin gruppen mod 3.3 mmol/l i placebo gruppen ved studiets afslutning. I løbet af observationsperioden fik 265 (11.2 %) atorvastatin behandlede patienter fatal eller nonfatal apopleksi mod 311 (13.1 %) patienter i placebogruppen (5-års absolut risikoreduktion, 2.2 %; adjusted hazard ratio, 0.84; 95 % CI 0.71 - 0.99)

I atorvastatin gruppen var der 218 iskæmiske apopleksier og 55 hemorrhagiske apopleksier, i placebo gruppen var der 274 iskæmiske apopleksier og 33 hemorragiske. Senere subgruppe analyser viste, at risiko for intracerebral blødning var relateret til, om den primære apopleksi var hæmoragi samt til mandekøn, stigende alder samt blodtryk (257). Der var ingen relation mellem blødning og LDL-niveau, hvilket også er fundet i andre studier.

5-års absolut risikoreduktion for kombinerede kardiovaskulære hændelser i denne ved studiestart ikke hjertesygge population, var 3.5 % (hazard ratio, 0.80; 95 % CI 0.69- 0.92). Behandlingen ændrede ikke mortaliteten signifikant (216 døde i atorvastatin gruppen og 211 døde i placebogruppen).

Behandlingseffekten var uafhængig af alder og køn. NNT for at undgå en apopleksi var 46 patienter behandlet 5 år, NNT for at undgå apopleksi eller AMI/hjertedød/genoplivning efter hjertestop var 29.

Disse resultater er i overensstemmelse med tidligere studier blandt hjertepatienter, hvor statinbehandling har været associeret med en lavere forekomst af apopleksi.

I en randomiseret klinisk undersøgelse af statinbehandling blandt 20.536 patienter med aterosklerotisk karsygdom eller diabetes samt total-kolesterol >3,5 mmol/l indgik 3.280 patienter med iskæmisk apopleksi eller TCI (258). Deltagerne blev randomiseret til simvastatin 40 mg daglig eller placebo og blev i gennemsnit fulgt i fem år. Behandling med simvastatin førte til en gennemsnitlig reduktion i total-kolesterol på 1,2 mmol/l over den femårige observationsperiode og var i undersøgelsen som helhed associeret med en relativ risikoreduktion for ikke-letal myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi, vaskulær død eller revaskularisering på 0,76 % (95% CI: 0,72-0,81). Den absolutte risikoreduktion for det kombinerede endepunkt var 5,4% (fra 25,2% til 19,8%) og 1,5% (fra 9,1% til 7,6%) for vaskulær død alene. Effekten af simvastatin var uafhængig af basis-kolesterol-niveauet. I subgruppen af patienter med tidligere apopleksi eller TCI uden andre aterosklerotiske symptomer kunne der ikke påvises effekt mod recidiv apopleksi, men dog effekt på det kombinerede endemål. Behandling med simvastatin medførte ikke øget risiko for intracerebral hæmoragi (259).

Der er ingen randomiserede studier, der har afklaret, hvor tidligt statinbehandlingen skal initieres. I et pilot RCT studie (260) blandt patienter med kortikale infarkter fandtes flere infektioner og en grænsesignifikant

øget mortalitet efter 90 dage, i FASTER (219) studiet ingen effekt eller bivirkning af akut behandling (<12 timer) med simvasatin 40 mg dagligt. I en mindre kontrolleret undersøgelse blandt 89 patienter med hemisfærefarkt og præstroke statinbehandling, blev der randomiseret til 3 døgn pause indenfor 24 timer efter apopleksidebut eller skiftet til 20 mg atorvastatin dagligt (261). Undersøgelsen viste, at det gik de patienter dårligere, som pauserede med statinbehandlingen, idet 60.0% vs 39.0% havde mRS score > 2, og 65.2% vs 20.9% havde neurologisk forværring ($p < 0.0001$), og infarkt volumenet var større: 74 (45 - 126) vs 26 (12- 70) ml. Der henvises til vejledning vedrørende lipidsænkende behandling på Institut for Rational Farmakoterapi www.irf.dk.

A Ved dyslipidæmi bør der instrueres i kolesterolsænkende diæt og startes statinbehandling med behandlingsmål total S-kolesterol <4,5 mmol/l og LDL-kolesterol <2,5 mmol/l (Ia).

A Selvom total S-kolesterol allerede er <4,5mmol/l og/eller LDL-kolesterol <2,5 mmol/l, kan kolesterolsænkende behandling være indiceret, såfremt patienten har en høj risiko for nye iskæmiske tilfælde i hjernen eller i hjertet og patienten har en aterotrombotisk apopleksi. Beslutningen må baseres på en individuel risikovurdering (Ib).

6.4 Hyperglykæmi

Risikoen for iskæmisk apopleksi ved diabetes mellitus er ca. fordoblet, selv når der korrigeres for hypertension, som ofte forekommer samtidigt. Diabetes mellitus er også en risikofaktor for apopleksirecidiv (262). Tre undersøgelser belyser spørgsmålet om, hvorvidt en stram blodsukkerkontrol kan reducere hyppigheden af komplikationer til diabetes mellitus, herunder også apopleksi og vaskulær mortalitet (263-265). I en lille gruppe overvægtige type 2-diabetes-patienter (700 patienter) blev metformin testet i forhold til anden behandling, og her viste der sig at være en reduktion i antallet af diabetesrelaterede effektmål, alle dødsårsager og apopleksi.

Der er ikke studier, der belyser effekten af stram blodsukkerregulation som sekundærprofylakse blandt apopleksipatienter med type 1- eller type 2-diabetes.

D Der anbefales en stram blodsukkerkontrol ved diabetes og akut apopleksi (IV).

6.5 Forebyggelse af apopleksi ved carotisstenose

Aterosklerotiske aflejringer i arteria carotis (stenose) er en kendt risikofaktor for apopleksi. Genesen antages at være den samme som ved akut koronart syndrom: ruptur af det aterosklerotiske plaque med efterfølgende trombose, der enten resulterer i akut okklusion af arteria carotis eller embolisering fra tromben. Profylaktisk

fjernelse af carotisstenose (endarterektomi) med det formål at eliminere embolikilden kan nedsætte risikoen for apopleksi hos nogle. Svær carotisstenose kombineret med ringe kollateral blodforsyning (dårligt udviklet circulus Willisii og/eller udbredt aterosklerose i de øvrige kar, der forsyner hjernen) kan medføre cerebral hypoperfusion. Tilstanden er dog relativt sjælden, og før operativ behandling overvejes, bør hypoperfusionen sandsynliggøres, eksempelvis med påvisning af manglende flowstigning efter stimulation.

6.5.1 Symptomatiske stenoser

Der er evidens for, at operativ fjernelse af svære symptomatiske carotisstenoser nedsætter risikoen for ny apopleksi. I ECST-studiet (266) randomiseredes i alt 2.518 patienter med forudgående symptomer på cerebral iskæmi, TCI eller apopleksi til bedste medicinske behandling alene eller til bedste medicinske behandling og carotisendarterektomi. Hos patienter med en stenosegrad på 70% eller derover blev risikoen for ny ipsilateral apopleksi af en varighed på mere end syv dage inden for tre år nedsat fra 16,8% til 2,8% (NNT=7). Risikoen for invaliderende apopleksi eller død blev nedsat med 7,3% (NNT=14). Ved mindre udtalte stenoser (<30% stenose) var operativ behandling ikke bedre end medicinsk behandling alene. NASCET-studiet (267) randomiserede 659 patienter med symptomatisk carotisstenose >70% ligesom i ECST-studiet. Behandlingsgruppen (endarterektomi) opnåede signifikant risikoreduktion sammenlignet med kontrolgruppen. Risikoen for ny ipsilateral apopleksi blev nedsat fra 26% til 9% (NNT=6), og risikoen for invaliderende apopleksi, uanset side og død blev nedsat fra 18% til 8% (NNT=10).

Risikoreduktionen fremtræder større i NASCET-studiet end i ECST-studiet, men denne forskel kan skyldes forskellige metoder til beregning af stenosegraden, der i NASCET-studiet var sværere end i ECST-studiet: en 50% stenose i NASCET-studiet ville i ECST-studiet indgå som en 70% stenose.

Langtidsresultaterne af såvel ECST- som NASCET-undersøgelserne har dokumenteret, at den opnåede profylaktiske effekt af carotisendarterektomi tilsyneladende er varig, i hvert fald i op til otte år.

En nylig re-analyse af ECST- og NASCET-studierne har undersøgt den kirurgiske og medicinske risiko hos en række subgrupper (268). Hvor den kirurgiske risiko var ens uanset alder, steg den medicinske risiko med alderen, hvorfor carotisendarterektomi har større absolut risikoreduktion, jo ældre patienten er, og hvorfor operation ikke skal forholdes ældre med rimelig livsudsiget. Tilsvarende var den kirurgiske risiko ens, uanset hvor hurtigt efter det primære event operationen blev udført, hvorimod den medicinske risiko var størst i starten. Følgelig, jo hurtigere efter det kvalificerende event (TCI eller apopleksi) operationen blev udført, jo større effekt var der af den: den absolutte risikoreduktion var 30,2% hos patienter med >70% stenose, hvis operationen blev udført inden for to uger efter randomisering (som gennemsnitligt skete inden for seks dage (personlig kommunikation)). Der var herved tale om en fordobling af effekten af operation, hvorved NNT

nærmer sig 3. Tilsvarende kunne hurtig operation af en 50-69% stenose reducere den absolutte risiko med 17,6% (NNT=6). Hvis operationen derimod først blev udført efter tre måneder, var risikoreduktionen absolut faldet til 8,9% for 70-99% stenoser og helt forsvundet for de moderate stenoser. Generelt er effekten af forebyggende operation størst for mænd, hvorfor man ved moderat stenose hos kvinder bør overveje indikationen nøje.

En nylig undersøgelse har dokumenteret, at risikoen for ny apopleksi er klart størst indenfor de første timer/dage efter den primære iskæmiske hændelse (269) analogt med risikoen for nyt akut myokardieinfarkt efter den primære hændelse.

Patienter med mindre end 50% stenose skal ikke opereres eller tilbydes perkutan transluminal angioplastik (PTA).

A Operativ behandling af symptomatisk carotisstenose >70 % (NASCET) anbefales, medmindre patienten har svære sequelae efter tidligere apopleksi eller lider af intraktabel sygdom (Ib).

B* Operativ behandling bør ske så hurtigt som muligt og helst indenfor få dage efter det primære event. Svære stenoser (>70%) bør ikke tilbydes operation mere end 3 måneder efter primære neurologiske symptomer. Moderate stenoser kan eventuelt tilbydes operation, hvis det kan gennemføres hurtigt og helst indenfor 2 uger (Ib).

6.5.2 Asymptomatiske stenoser

I ACAS-studiet (270) randomiseredes patienter med asymptomatisk carotisstenose på 60% eller derover til bedste medicinske behandling alene eller carotidendarterektomi og bedste medicinske behandling. Risikoen for apopleksi blev set over en femårig periode nedsat med 50%, men den absolutte risikoreduktion var kun 5% (fra godt 10% til 5%) (NNT=20). Den europæiske ACST-undersøgelse randomiserede 3.120 patienter med mindst 60% asymptomatisk carotisstenose (271). Efter fem år var risikoen ved medicinsk behandling alene 11,8%, som reduceredes til 6,4% ved operation medførende en absolut risikoreduktion på 5,4%. Eftersom kun et mindretal i begge behandlingsgrupper var i relevant medicinsk behandling, vurderet ud fra gældende anbefalinger, må den absolutte risikoreduktion i dag anses for blive endnu mindre end den påviste i ACST og ACAS.

Nyere data tyder på, at man ved at selekttere asymptomatiske patienter med andre kriterier end stenosegraden kan identificere en højrisikogruppe blandt patienter med asymptomatisk carotisstenose. Der foreligger dog endnu ingen undersøgelser, hvor man prospektivt har sammenlignet

udfaldet efter intervention med anvendelse af andre selektionskriterier sammenlignet med stenosegraden.

Fælles for ovennævnte studier, som udgør den eksisterende evidens indenfor området, gælder, at de er gennemført på et tidspunkt, hvor den medicinske behandling og livsstilsfaktorerne var klart anderledes end i dag. Således var der flere rygere, behandlingsmål for hypertension var højere, færre fik pladehæmmere, ingen eller få var i dual terapi med pladehæmmere, og ingen eller meget få fik statiner. Substudiet fra SPARCL omhandlende 1007 patienter med carotis stenose støtter denne antagelse, jf. den betydelige risikoreduktion, der blev opnået i behandlingsgruppen sammenlignet med placebogruppen (272). Derfor bør operationsindikationen hos lavrisiko patienter vurderes kritisk: patienter hvor der er gået lang tid siden symptomdebut (3 måneder for svære stenoser, 2-4 uger for moderate) ligesom den konservative holdning til asymptomatiske stenoser synes yderligere velfunderet, i hvert fald indtil der findes bedre selektionskriterier end stenosegraden alene.

A Operativ behandling af asymptomatisk carotisstenose er forbundet med en meget beskednen absolut risikoreduktion, som er helt afhængig af operationsrisikoen. Ved optimal medicinsk behandling synes gevinsten således marginal (Ib).

I forlængelse af diskussionen om effekten af den forbedrede medicinske behandling hører også med, at perioperativ statinbehandling er vist at nedsætte morbiditeten betydeligt. I det eneste randomiserede forsøg med karkirurgiske patienter DECREASE IV, halveredes risikoen for perioperativ myokardieiskæmi og myokardieinfarkt og død (273). Dertil kommer andre forbedrede medicinske muligheder omkring operationen, der samlet set gør, at resultaterne af carotiskirurgi alt andet lige vil være bedre i dag, end da de klassiske studier blev gennemført (NASCET, ECST, ACAS og ACST).

6.5.3 Perkutan transluminal angioplastik (PTA)

Endovaskulær behandling (ballonudvidelse) af aterosklerotisk forsnævring af kar anvendes i tiltagende grad, også ved behandling af carotisstenoser. CAVATAS (274) sammenlignede PTA med carotisendarterektomi hos patienter med symptomatisk carotisstenose på 70% eller derover med det formål at vurdere, hvorvidt PTA kunne gennemføres med samme morbiditet og have den samme profylaktiske effekt på kort sigt. Undersøgelsen bekræftede hypotesen, idet der ingen forskel var i frekvensen af alvorlige komplikationer (perioperativ apopleksi eller død), mens antallet af lokale komplikationer var mindre i PTA-gruppen (sårkomplikationer). Til gengæld var restenoseringen i PTA-gruppen tre gange så høj som i endarterektomigruppen vurderet efter et år, uden at dette dog viste sig i form af nye neurologiske symptomer. Forud for CAVATAS blev en lignende undersøgelse afbrudt tidligt i forløbet (efter kun 27 randomiserede patienter), idet der i PTA-gruppen var uacceptabelt mange komplikationer (275). I SAPHIRE-

undersøgelsen randomiseredes 344 højrisikopatienter til carotisendarterektomi eller PTA med stentanlægning. Indenfor 1 år havde 12% af PTA patienterne fået et endepunkt (død, apopleksi eller AMI) og 20% blandt de opererede (ikke signifikant forskel). Flertallet af de inkluderede patienter var asymptomatiske, ca. 80% havde erkendt coronararteriesygdom, og kun et mindretal af effektmålene var apopleksi. Resultaterne efter 3 år var identiske: Der var 15 patienter med stroke i begge grupper, heraf 11 ipsilaterale i stentgruppen og 9 ipsilaterale i endarterektomigruppen. Det kombinerede kardiovaskulære sekundære endepunkt forekom også lige hyppigt i begge grupper: 41 i stentgruppen og 45 i endarterektomigruppen (276). SAPHIRE-undersøgelsen bekræftede således, at højrisikopatienter har en høj eventrate prospektivt, og at carotisintervention i denne gruppe kun skal udføres hos særligt udvalgte. I 2006 publiceredes 2 randomiserede undersøgelser, der sammenlignede endarterektomi med PTA og stenting hos symptomatiske patienter med > 70% carotisstenose (277, 278). EVA-3S undersøgelsen blev afbrudt før tid, idet 30 dages risikoen for død og/eller apopleksi var signifikant højere ved PTA og stenting sammenlignet med endarterektomi (9,6% mod 3,5% respektive). I SPACE undersøgelsen randomiseredes 1183 patienter, og her var den tilsvarende 30 dages risiko 6,8% ved PTA og stenting sammenlignet med 6,3% ved endarterektomi. Non-inferiority hypotesen kunne ikke bekræftes. En Cochrane meta-analyse indeholdende data fra alle randomiserede undersøgelser sammenlignende PTA og stenting med endarterektomi viser, at den perioperative risiko ved PTA og stenting er højere end ved endarterektomi: OR 1.39 [95% CI: 1.05-1.84] (279).

PTA kan overvejes, hvis den operative risiko lokalt skønnes forøget, fx ved tidligere kirurgi eller strålebehandling af regionen.

B* Perkutan transluminal angioplastik-behandling kan ikke anbefales til patienter med carotisstenose, som ellers opfylder kriterierne for operativ behandling. Såfremt operation ikke er attraktiv, kan perkutan transluminal angioplastik eventuelt tilbydes (Ib).

6.5.4 Udvalgelse og udredning af patienter

Udvalgelse af patienter til carotisendarterektomi forudsætter en generel vurdering af patientens situation og forventede overlevelse. Forebyggende operativ behandling er ikke indiceret hos patienter med terminal eller præterminal malign lidelse. Ligeledes er den profylaktiske værdi af operation begrænset hos en patient med svære sequelae efter tidligere cerebralt insult(er). Eftersom forebyggende effekt ved carotisendarterektomi optræder inden for det første år, bør alderskriteriet ved udvælgelsen ikke være fremtrædende, men alene patientens almentilstand, og i øvrigt som anført ovenfor.

For at en carotisstenose regnes som symptomatisk, bør symptomerne have været til stede inden for de seneste seks måneder. Efter seks måneder betragtes stenosen som asymptomatisk, idet plaquerupturen, som menes at

ligge til grund for symptomerne, antages at være helet. Re-analyse af de randomiserede undersøgelser (ECST og NASCET) viser, at tidlig operation øger effekten markant, hvorfor udredning skal ske hurtigt. Tidligere tiders bekymring om øget operativ risiko inden for seks uger efter en apopleksi synes således ubegrundet. Nyere undersøgelser af risikoen ved hurtig operation (indenfor 1-2 uger) synes at afkræfte denne bekymring.

Udredning af patienter, der formodes at have carotisstenose, kan indrettes efter ovenstående: Kun patienter med relevante symptomer skal udredes. Asymptomatisk mislyd over halskarrene får ingen konsekvens. Stetoskopisk mislyd er et uspecifikt symptom, idet mange stenoser ikke medfører mislyd, og mange kar uden stenose har mislyd. Næsten alle patienter kan udredes alene med ultralyd (duplexscanning), som er første valg, foruden CT. Arteriografi skal i denne sammenhæng kun udføres, hvis ultralydscanningen er inkonklusiv, eller hvis patienten kunne være kandidat til carotisendarterektomi. Arteriografi er dog ikke en forudsætning for operativ behandling.

Påvisning af carotisstenose hos en hvilken som helst patient bør under alle omstændigheder lede tanken hen på, at patienten lider af aterosklerose, og forebyggende tiltag herfor bør tilbydes til alle.

B* Udredning af patienter med TCI eller apopleksi, herunder ultralydundersøgelse af halskar, bør ske i løbet af få dage, helst indenfor 24 timer, således at eventuel operation kan gennemføres så hurtigt som muligt (indenfor få dage) (Ib).

6.6 Sekundær profylakse – livsstilsfaktorer

En række livsstilsfaktorer, herunder rygning, lav fysisk aktivitet og højt alkoholindtag, har i observationelle undersøgelser vist sig at være associeret med en øget risiko for førstegangs-apopleksi. Den prognostiske betydning af disse faktorer for patienter med apopleksi er derimod mangelfuldt belyst. Der kan dog på baggrund af den nuværende viden opstilles en række anbefalinger.

6.6.1 P-piller

Den risiko for primær apopleksi, der er forbundet med brug af p-piller, er udelukkende vurderet i observationelle studier, eftersom der ikke findes randomiserede studier. I tre metaanalyser (280-282) er der fremkommet delvist modstridende resultater. Gillum et al. fandt på basis af tre followupstudier og 13 casecontrolstudier, at den relative risiko for iskæmisk apopleksi ved brug af p-piller var 2,75 (95% CI: 2,24-3,38). For tredjegerations-p-piller med lavt østrogenindhold var den relative risiko 1,65 (95% CI: 1,49-1,82). Den relative risiko for cerebral venøs trombose var ligeledes signifikant forøget.

Chan et al. fandt på basis af fire followupstudier og 16 casecontrolstudier også en øget risiko for apopleksi hos brugere af lavdosis-p-piller (OR = 1,92; 95% CI: 1,44-2,57). Den øgede risiko var dog relateret til studiedesign. Således var der samlet set en klart forøget risiko i de inkluderede casecontrolstudier, men ingen øget risiko i de inkluderede followupstudier. Endelig er risikoen for apopleksi i forbindelse med brug af rene gestagenpræparater ("minipille", spiral eller injektion) belyst af Chakhtoura et al. baseret på data fra 6 case-kontrol studier. Der var samlet set ingen øget risiko for apopleksi (OR = 0,96; 95% CI: 0,70-1,31), men også en mangel på data vedrørende risikoen blandt kvinder med høj risiko for apopleksi (282).

Ud over de to metaanalyser er der også inden for de sidste par år publiceret en række enkeltstående studier, som er så nye, at de ikke er medtaget i metaanalyserne. I et dansk casekontrolstudie (283) var den relative risiko for iskæmisk apopleksi eller TCI hos aktuelle p-pillebrugere negativt korreleret med østrogenindholdet, mens et hollandsk casekontrolstudie (284) fandt, at anden- og tredjegerations-p-piller var forbundet med samme øgede relative risiko. Endelig blev der i et australsk studie fundet en øget risiko (som dog ikke var statistisk signifikant) hos aktuelle brugere af lavdosis-p-piller (≤ 50 µg østrogen) (285).

Der er således fortsat nogen usikkerhed om omfanget af en eventuel risiko forbundet med brug af p-piller. Det må understreges, at den absolutte risiko for primær apopleksi er meget lav hos det store flertal af præmenopausale kvinder. Kvinder, som har haft én apopleksi, har dog en langt højere absolut risiko for en ny apopleksi, hvorfor selv en beskedent øget relativ risiko forbundet med brug af p-piller er uacceptabel.

B Brug af p-piller, herunder især p-piller med højt østrogenindhold, er forbundet med en øget risiko for primær apopleksi hos præmenopausale kvinder (IIa).

D Brug af p-piller hos kvinder med tidligere apopleksi må frarådes (IV).

6.6.2 Postmenopausal hormonbehandling og apopleksirisiko

Postmenopausal hormonbehandling og apopleksirisiko har frem til de allersene år alene været vurderet i observationelle studier (286), som ofte vil være påvirket af den "sunde brugereffekt", hvorved de, som får postmenopausal hormonbehandling, oplever færre apopleksitilfælde end ikke-brugere.

WEST-undersøgelsen (287), en klinisk, randomiseret undersøgelse, viste, at østradiol-17 β-behandling alene ikke havde nogen effekt på forekomsten af apopleksi og død hos kvinder, der tidligere havde haft apopleksi. Der var heller ingen forskel på forekomsten af dyb venøs trombose og lungeemboli.

HERS-undersøgelsen (288) af kombinationsbehandling med østrogen og progesteron af patienter med koronar karsygdom viste ingen effekt på forekomsten af apopleksi.

Endelig viste den hidtil største kliniske, randomiserede undersøgelse, Women's Health Initiative, at både behandling med østrogen alene og behandling med et kombineret østrogen-gestagen-præparat var forbundet med en øget risiko for primær apopleksi sammenlignet med placebo hos raske postmenopausale kvinder (289, 290). Behandling med østrogen var endvidere forbundet med en øget risiko for venøs tromboemboli, mens behandling med kombineret østrogen-gestagen var forbundet med en øget risiko for iskæmisk hjertesygdom, venøs tromboemboli og lungeemboli (291).

A Postmenopausal hormonbehandling er forbundet med en øget risiko for primær apopleksi og kardiovaskulær sygdom hos raske kvinder (Ia).

√D Klimakterielle bortfaldssymptomer bør således være den primære indikation for postmenopausal hormonbehandling, også hos patienter med tidligere apopleksi (IV).

6.6.3 Rygeophør

Rygning er en velkendt risikofaktor for alle typer af apopleksi (292). Generelt er den relative risiko for apopleksi mellem 2-4 gange højere for rygere end for ikkerygere og positivt associeret med mængden af tobak, som ryges (292). Observationelle studier, herunder både followup- og casekontrolstudier, har vist, at rygeophør medfører et betydeligt fald i risikoen for apopleksi allerede i løbet af få år. Eksrygere har således en relativ risiko for apopleksi på 1,5 (95% CI: 1,3-1,7) sammenlignet med personer, som aldrig har røget (293, 294).

Effekten af rygeophør på prognosen efter apopleksi, herunder overlevelsen, risikoen for sekundær apopleksi og funktionsniveauet, er ikke undersøgt i et randomiseret studie (292). Resultaterne fra observationelle undersøgelser vedrørende rygningens prognostiske betydning efter apopleksi er endvidere ikke entydige (295), hvilket formentlig bl.a. kan tilskrives metodemæssige problemer. Således kan patienter med særligt dårlig prognose og udtalt nedsat funktionsniveau være tvunget til rygeophør på grund af hemiparese.

På baggrund af den omfattende viden om rygningens biologiske effekter og rygning som risikofaktor for apopleksi er rygeophør blandt patienter med apopleksi ønskeligt (296). Resultater fra et nyligt dansk followupstudie af apopleksipatienter indikerer, at der kun i begrænset omfang sker rygeophør, samt at risikoen for manglende rygeophør er størst blandt mænd, patienter uden funktionsnedsættelse, patienter som er eller har været beskæftiget overvejende med manuelt arbejde samt patienter, som bor alene (297).

✓B Ved apopleksi anbefales rygeophør (IIa).

6.6.4 Fysisk aktivitet

I en række followupstudier vises det, at fysisk aktivitet (gang, cykling, husligt arbejde m.m.) medfører en nedsat risiko for primær apopleksi (298). Den nedsatte risiko synes at gælde for både mænd og kvinder og for yngre og ældre. Intensiv aktivitet synes ikke at være nødvendig for at opnå en risikoreduktion.

Fysisk aktivitetsniveau før apopleksi er endvidere associeret med både sværhedsgrad og udfald af apopleksi (299).

Der foreligger endnu ingen valide undersøgelser, herunder ingen randomiserede kliniske studier, vedrørende effekten af fysisk aktivitet på prognosen for patienter med apopleksi (300). Det er dog påvist i en række mindre, randomiserede studier, at regelmæssig fysisk træning hos patienter med apopleksi kan øge patienternes kondition og muskelstyrke substantielt (301).

At opretholde eller ligefrem øge det fysiske aktivitetsniveau hos patienter med apopleksi er dog en udfordring. I ExStroke, et dansk initieret randomiseret klinisk studie, blev effekten af gentagne udfordringer og mundtlig instruktion i fysisk aktivitet undersøgt blandt mobile apopleksipatienter (302). Der var dog efter 24 måneders follow-up ingen væsentlig forskel i fysisk aktivitetsniveau imellem interventions- og kontrolgruppen, hvorfor det kan konkluderes, at mere intensive tiltag er nødvendige, hvis det fysiske aktivitetsniveau skal løftes.

D Der anbefales regelmæssig fysisk aktivitet efter apopleksi i det omfang, det er muligt (IV).

6.6.5 Nedsættelse af alkoholindtag

Et højt alkoholindtag eller ligefrem alkoholmisbrug er i en række observationelle studier fundet at have sammenhæng med en øget forekomst af primær apopleksi (303).

Hos patienter med apopleksi er et højt alkoholindtag forbundet med en øget risiko for sekundær apopleksi, men der foreligger endnu ingen undersøgelser af effekten af en reduktion af alkoholindtaget (295, 304).

✓B Ved apopleksi frarådes et højt alkoholindtag (>14/21 genstande pr. uge for henholdsvis kvinder og mænd) (IIa).

6.6.6 Kostomlægning

Kosten synes at have en væsentlig betydning for risikoen for apopleksi og herunder formentlig også for prognosen efter apopleksi.

Betydningen af det samlede kostmønster er for nylig for første gang detaljeret blevet undersøgt i et followupstudie blandt amerikanske sygeplejersker. Et kostmønster præget af et højt indhold af frugt og grøntsager, fuldkornsprodukter samt fisk var forbundet med en nedsat risiko for primær apopleksi (305). Specifikke sammenhænge mellem forskellige fødevarer og risikoen for primær apopleksi er også undersøgt i observationelle undersøgelser. Et højt indtag af frugt og grønt har således konsistent været forbundet med en nedsat risiko for primær apopleksi (304, 306, 307). I et dansk followupstudie havde personer, som i gennemsnit spiste >600 gram frugt og grøntsager således en justeret relativ risiko for primær apopleksi på 0,63 (95% CI: 0,33-1,22) i forhold til personer, som i gennemsnit spiste <100 gram frugt og grøntsager daglig (304, 306). Et højt indtag af fisk og omega-3-flerumættede fedtsyrer har ligeledes muligvis sammenhæng med en nedsat risiko for primær apopleksi (308).

En kost rig på frugt og grøntsager samt fedtfattige mejeriprodukter og med et begrænset indhold af total fedt, mættet fedt og kolesterol samt salt har endvidere i randomiserede undersøgelser vist sig at kunne sænke blodtrykket (309-311). Forhøjet blodtryk er den vigtigste modificerbare risikofaktor for apopleksi og har sammenhæng med en øget risiko for sekundær apopleksi.

Der er endnu ikke gennemført videnskabelige undersøgelser vedrørende den prognostiske betydning af kostomlægning hos patienter med apopleksi.

D Ved apopleksi bør der motiveres til en salt- og fedtfattig kost med et højt indhold af frugt, grøntsager, fuldkornsprodukter og fisk (IV).

Bilag 1: Litteratursøgning – søgningskriterier

Litteratursøgning og gennemgang af den fundne litteratur er foretaget systematisk. Nærmere detaljer om litteratursøgning og systematisk litteraturgennemgang kan læses i SfR's "Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer". Denne kan downloades fra Sundhedsstyrelsens hjemmeside www.sst.dk under udgivelser.

Det er tilstræbt at få den bedst tilgængelige sundhedsvidenskabelige dokumentation, der kunne besvare de spørgsmål, referenceprogrammet ønskede at afdække. Der er primært og i prioriteret rækkefølge søgt efter eksisterende referenceprogrammer/guidelines, metaanalyser, systematiske oversigtsartikler, randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, ikke-kontrollerede forsøg samt deskriptive studier. Ved litteratursøgningen blev der anvendt følgende søgeord: "Cerebrovascular Accident [MESH]" OR "Cerebrovascular Disorders [MESH] OR "Stroke" kombineret med specifikke søgeord fra de fokuserede spørgsmål.

For at minimere bias og for at sikre tilstrækkelig dækning af den relevante litteratur er det tilstræbt, at søgningen dækkede flere databaser. Der blev foretaget systematiske litteratursøgninger i følgende databaser : PubMed, EMBASE, Cochrane Library og i relevante tilfælde suppleret med søgninger i CINAHL og på Internettet. Litteraturlisterne (referencelisterne) fra de fundne referenceprogrammer/guidelines, metaanalyser og systematiske oversigtsartikler blev også inddraget.

Litteratursøgningerne til opdateringen blev afsluttet i oktober 2009.

Bilag 2: Standarder, indikatorer og prognostiske² faktorer for apopleksi i Det Nationale Indikatorprojekt

INDIKATOROMRÅDER	INDIKATORER	TYPE	STANDARD	TIDSRAMME
Organisering af behandling og rehabilitering i en apopleksienhed	Andel patienter, der indlægges i en apopleksienhed	Proces	Mindst 90 % med akut apopleksi bliver indlagt i en apopleksienhed	Senest 2. indlæggelsesdøgn
Medikamentel sekundær profylakse	Andel patienter med akut iskæmisk apopleksi uden atrieflimren, der sættes i trombocythæmmerbehandling	Proces	Mindst 95 % med akut iskæmisk apopleksi uden atrieflimren bliver sat i behandling med trombocythæmmer	Senest 2. indlæggelsesdøgn
	Andel patienter med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren, der sættes i antikoagulationsbehandling	Proces	Mindst 95 % med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren bliver sat i antikoagulations-behandling	Senest 14 dage efter indlæggelsen
Diagnostisering ved CT/ MR scanning	Andel patienter, der får udført CT / MR scanning	Proces	Mindst 80 % får udført CT / MR scanning	På indlæggelsesdagen
Vurdering ved fysioterapeut	Andel patienter, der af fysioterapeut vurderes med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering samt tidspunkt for opstart af fysioterapi	Proces	Mindst 90 % bliver vurderet med henblik på rehabilitering	Senest 2. indlæggelsesdøgn
Vurdering ved ergoterapeut	Andel patienter, der af ergoterapeut vurderes med henblik på afklaring af omfang og type af rehabilitering samt tidspunkt for opstart af ergoterapi	Proces	Mindst 90 % bliver vurderet med henblik på rehabilitering	Senest 2. indlæggelsesdøgn
Vurdering af ernæringsrisiko	Andel patienter, der får vurderet ernæringsrisiko	Proces	Mindst 90 % får vurderet ernæringsrisiko	Senest 2. indlæggelsesdøgn
Vurdering med vandtest	Andel patienter, der vurderes med vandtest inden indtagelse af oral føde eller væske med henblik på synkefunktion og aspirationsrisiko	Proces	Mindst 90 % bliver vurderet med vandtest med henblik på synkefunktion og aspirationsrisiko	På indlæggelsesdagen
Ultralyd/CT-angiografi af halskar	Andel patienter, der får foretaget ultralyd/CT-angiografi af halskar	Proces	Mindst 90 % får foretaget ultralyd/CT-angiografi af halskar.	Senest 4. indlæggelsesdøgn
Mortalitet	Andel patienter, der dør indenfor 30 dage efter indlæggelse med apopleksi	Resultat	Max. 15 % må dø indenfor 30 dage efter indlæggelse med apopleksi	30 dage efter indlæggelse

² Ved sammenligninger af mortalitet over tid eller mellem afdelinger vil der blive korrigeret for evt. forskelle i fordeling af en række prognostiske faktorer.

Bilag 3: Screening for dysfagi

GUSS (Gugging Swallowing Screen)

1: Indledende undersøgelse/indirekte synketest

	Ja	Nej
Vågen og opmærksom (patienten skal være vågen og opmærksom i mindst 15 minutter)	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
Hoste og/eller rømme sig (<u>frivillig</u> hoste) (Patienten bør hoste eller rømme sig et par gange)	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
Synkning af spyt:		
Vellykket	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
Savlen	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Stemmeændring (hæs, våd, tyk, svag)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Sum:		(5)
	1-4 = undersøges nærmere ¹ . 5 = fortsæt med 2. del	

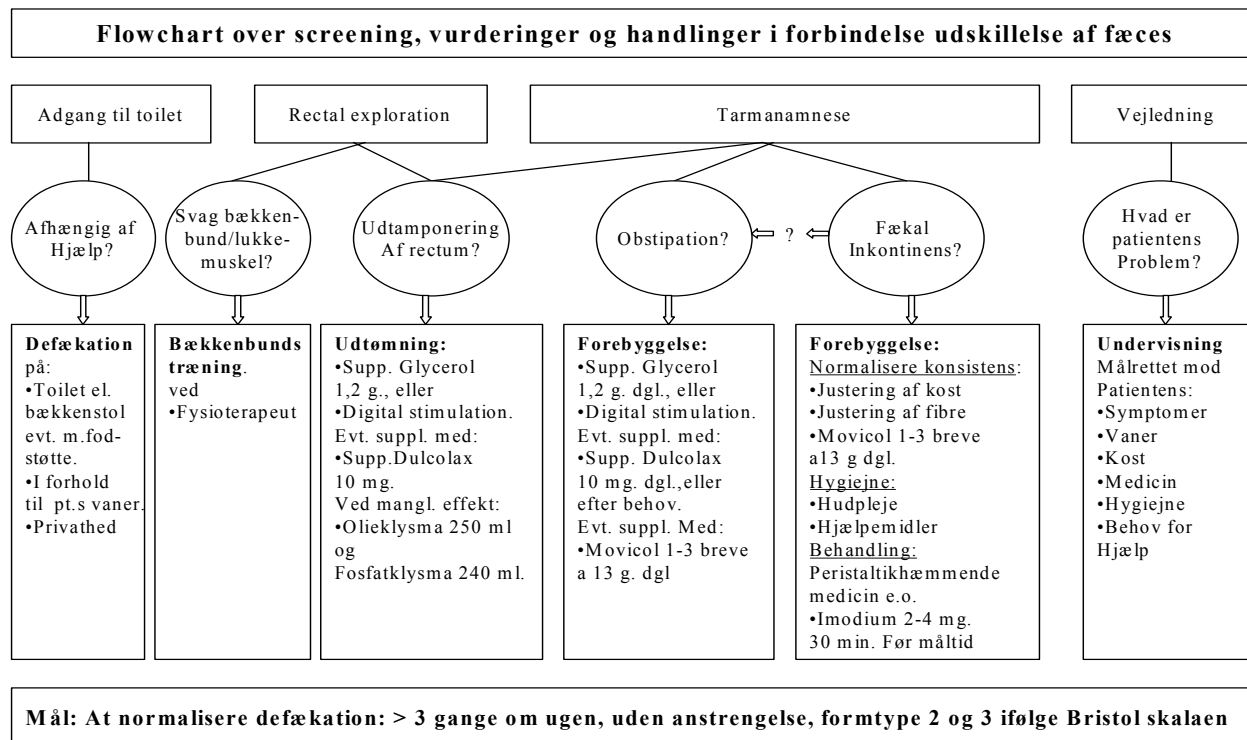
2. Direkte synketest (Materiale: sterilt vand, teske, fortykkelsesmiddel, brød)

<i>I den følgende rækkefølge:</i>	1 →	2 →	3 →
	Fortykket*	Flydende**	Fast***
SYNKNING:			
• Synkning ikke mulig	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
• Synkning forsinket (> 2 sek.) (Fast føde > 10 sek.)	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
• Synkning vellykket	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
HOSTE (ufrivilligt): (før, under og op til 3 minutter efter synkning)			
• Ja	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
• Nej	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
SAVLEN:			
• Ja	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
• Nej	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
STEMMEFORANDRING: (Lyt til stemmen før og efter synkning. Patienten skal udtale 'O')			
• Ja	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
• Nej	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Sum	(5)	(5)	(5)
	1-4: Undersøg nærmere ¹ 5: Fortsæt til flydende	1-4: Undersøg nærmere ¹ 5: Fortsæt til fast	1-4: Undersøg nærmere ¹ 5: Normal
Sum: (Indirekte og direkte synketest)			(20)
*	Giv først 1 tsk. sterilt vand med fortykkelsesmiddel (cremet konsistens). Hvis ikke der opstår symptomer giv yderligere 4 tsk. Vurder efter 5. skefuld.		
**	3, 5, 10, 20 ml. sterilt vand - Hvis ikke der opstår symptomer fortsæt med 50 ml. Sterilt vand. (Daniels et al. 2000; Gottlieb et al 1996). Vurder og stop undersøgelsen, når et af kriterierne er observeret.		
***	Klinisk: tørt brød; Ved FEES: tørt brød dypet i farvet vand.		
¹	Overvej funktionelle undersøgelser såsom: Videofluoroskopisk Evaluering af Synkefunktion (VFES), Fiberoptisk Endoskopisk Evaluering af Synkefunktion (FEES).		

GUSS
 (Gugging synke screening)
 GUSS – Evaluering

	Resultat	Risiko graduering	Anbefalinger
20	Vellykket indtagelse af fortykket, flydende væske samt fast føde.	Let/Ingen dysfagi, minimal risiko for aspiration.	<ul style="list-style-type: none"> • Normal kost • Almindelig væske (<u>Første gang under overvågning af ergoterapeut eller trænet apopleksi sygeplejerske</u>)
15-19	Vellykket indtagelse af fortykket og flydende væske. Ikke vellykket indtagelse af fast føde.	Let dysfagi, med lav risiko for aspiration.	<ul style="list-style-type: none"> • Dysfagi kost (pureret og blød kost) • Væske indtages meget langsomt, en lille mundfuld ad gangen. • Henvis til ergoterapeut • Overvej funktional vurdering af synkefunktionen såsom Fiberoptisk Endoskopisk Evaluering af Synkefunktion (FEES) eller Videofluoroskopisk Evaluering af Synkefunktion (VFES).
10-14	Vellykket indtagelse af fortykket væske. Ikke vellykket indtagelse af flydende væske	Moderat dysfagi, med risiko for aspiration.	<p>Dysfagi kostplan begyndende med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortykket konsistens såsom babymad. • Alt flydende fortykkes! • Piller skal knuses og blandes i fortykket væske. • Ingen flydende medicin! • Henvis til ergoterapeut • Overvej yderligere funktional vurdering af synkefunktionen (FEES, VFES). <p><i>Supplering med nasogastrisk sonde eller parenteral</i></p>
0-9	Indledende undersøgelse ikke vellykket, eller ikke vellykket synkning af fortykket væske.	Svær dysfagi, med høj risiko for aspiration.	<ul style="list-style-type: none"> • NPO (non per os = intet pr oralt) • Henvis til ergoterapeut • Overvej yderligere funktional vurdering af synkefunktionen (FEES, VFES). <p><i>Supplering med nasogastrisk sonde eller parenteral</i></p>

Bilag 4: Flowchart over screening, vurderinger og handlinger i forbindelse med udskillelse af fæces



Ord- og forkortelsesliste

Ordforklaring for udvalgte fagudtryk, statistiske begreber og forkortelser.

Absolut risikoreduktion:	Den absolutte aritmetriske forskel i raterne for dårlige endelige resultater (<i>bad outcomes</i> , fx død) mellem behandlede og kontrolpersoner i en undersøgelse.
ADL:	<i>Activities of daily living</i> . Mål for en persons evne til at klare praktiske færdigheder i dagligdagen.
Afasi:	Sprogforstyrrelser.
AK-behandling:	Antikoagulerende behandling, dvs. blodfortyndende behandling, hvor blodets evne til at størkne nedsættes.
Anamnese:	Patientens sygehistorie.
Apoplexia cerebri (apopleksi):	Omfatter såvel blodprop i hjernen (ca. 85% af tilfældene) som blødninger i hjernen. Pludseligt opstået forstyrrelse af hjernefunktioner på grund af svigtende blodtilførsel til hjernen eller blødning i hjernen.
Arteria carotis.	Halspulsåre.
ASA	Acetylsalicylsyre. Medikament der kan forebygge blodpropper.
Aspiration:	Indånding af væske e.l. Fejlsynkning af væske eller føde til lungerne.
Atektase:	Ufuldstændig udfoldelse af lungevæv.
Bias:	Forudindtagethed, partiskhed, skævhed. En proces under planlægning, udførelse eller analyse af en undersøgelse der medfører, at resultater eller konklusioner på en systematisk måde afviger fra sandheden.
Carotisstenose:	Forsnævring af halspulsåre.
Casekontrolundersøgelse:	En bagudskuende (retrospektiv) undersøgelse, der inddeler personer i grupper, der hhv. har sygdommen (cases) og ikke har sygdommen (kontrolpersoner). Undersøgelsen analyserer retrospektivt, hvilken andel af hver gruppe der var udsat for de samme risikofaktorer. Fundene udtrykkes som odds ratio (OR) – se dette.
Cerebro-:	Vedrørende hjernen.
Cochrane-review:	Oversigtsartikel/metaanalyse opbygget efter Cochrane-samarbejdets principper.
CT	Computertomografi. Billeddiagnostisk undersøgelsesform, hvor røntgenstrålers rotation opfattes af et stort antal følsomme detektorer. Når røntgenstråler rammer (scanner) forskellige typer af fx væv, rekonstrueres der et tilsvarende billede af vævene.
Dipyridamol:	Medikament, der kan forebygge blodpropper.
Dissektion:	Opsplitning af lagene i karvæggen med indtrængen af blod.
Dysfagi:	Synkebesvær.
EF:	<i>Ejection fraction</i> . Hjertets uddrivningsfraktion.
Ekg:	Elektrokardiografi. Måling af hjerterytmen.
Eksekutive dysfunktioner:	Vanskeligheder med at styre og planlægge tanker, følelser og bevægelser m.m.
Encefalopati:	Hjernelidelse.
FRC	<i>Functional Reserve Capacity</i> . Den mængde luft, som er tilbage i lungerne efter en udånding.
Glycerol:	Sukkerstof.

Heparin:	Præparat, der modvirker blodets størkning.
Hyperglykæmi:	Øget indhold af sukker i blodet.
Hypnotika:	Sovemidler.
Hypoksi:	Iltmangel.
Hypoventilation:	For ringe udskiftning af luft i lungerne.
Incidens:	Antal nye tilfælde af en sygdom, som opstår i en afgrænset befolkning i en given periode (oftest et år).
Inkontinens:	Manglende evne til at kontrollere udtømmning (vandladning/afføring).
INR:	<i>International Normalised Ratio</i> . Mål for blodfortyndende behandling.
Insult:	Anfald.
Intracerebralt:	I hjernen.
Iskæmisk:	Iltmangel i væv.
Kateter:	Rør til indførsel i hulrum, fx via urinrøret til urinblæren.
Kohorteundersøgelse:	Omfatter identifikationen af to grupper (kohorter) af patienter, hvor en gruppe har været udsat for en given eksponering (fx rygning) og den anden ikke (fx ikke-rygere). Grupperne følges fremad i tid (prospektivt) til et defineret mål (fx død, given sygdom).
Kolesterol:	Fedtstof (lipid), der aflejres som fortykkelser i blodårerne.
Logopæd	Talepædagog.
Mannitol:	Sukkerstof, vanddrivende lægemiddel.
Metaanalyse:	Med statistiske metoder sammenfattes resultaterne fra flere uafhængige undersøgelser med det formål at skaffe sig et overblik. De i metaanalysen anvendte artikler udvælges efter gennemskuelige kriterier og er ikke blot udtryk for forfatterens præferencer.
Mortalitet:	Dødelighed.
MR-scanning	Magnetisk resonans-scanning. Billeddiagnostisk undersøgelse, hvor radiobølgers påvirkning af magnetfeltet bruges til at aftegne et billede af organer.
Neglect:	Manglende evne til at registrere den ene del halvdel af kroppen eller af det omgivende rum.
Neuroleptika:	Medikamenter, der indvirker på centralnervesystemet.
Obstipation:	Forstoppelse.
Odds ratio (OR):	Defineres som forholdet mellem sygdom og ikke-sygdom hos en gruppe udsat for en given risikofaktor.
Oral:	Gennem munden.
Oxymetri:	Måling af blodets iltmætning.
Parese:	Lammelse.
Profylaktisk:	Forebyggende.
Progredierende:	Fremadskridende.
Prospektiv:	Fremadskuende.
Protokol:	Her: beskrivelse af videnskabelig problemstilling eller projekt.
Prævalens:	Den del af en afgrænset befolkning, der på et givet tidspunkt har en bestemt sygdom.
Randomiseret, kontrolleret undersøgelse (RCT):	Lodtrækningsforsøg. Rationelt tilrettelagt klinisk undersøgelse med det formål at undersøge effekten af en behandlingsform. For at undgå subjektive fejl udføres forsøgene ofte ”dobbeltblindet”, således at hverken patienten eller lægen kender den givne behandling. Det er afgørende, at behandlingerne tildeles tilfældigt (randomiseret) mellem de behandlede patienter.
Randomisering:	Tilfældig tildeling.
Relativ risikoreduktion:	Den forholdsmæssige reduktion af raterne for de endelige dårlige resultater (bad outcome, fx død) mellem de behandlede patienter og kontrolpersoner i en undersøgelse. Beregnes (EER-CER)/CER – se tekst for relativ risiko.

Relativ risiko :	Forholdet mellem risikoen i den behandlede gruppe (EER = Experimental Event Rate) og risikoen i kontrolgruppen (CER = Control Event Rate) – anvendes i randomiserede undersøgelser og kohorteundersøgelser: $RR = EER/CER$.
Respirationsveje:	Luftveje.
Retrospektiv:	Bagudskuende.
Review:	Oversigtsartikel.
Scoringsskala:	Målestok for fx sværhedsgrad, alvorlighed af sygdom/sygdomstegn.
Screening	(Befolknings)undersøgelse mhp. visse sygdomme eller symptomer.
Sikkerhedsinterval (CI):	Angiver størrelsen af måleusikkerheden. Almindeligvis anføres et 95% sikkerhedsinterval (95% CI), hvilket er det område inden for hvilket, man kan være 95% sikker på, at den sande værdi for hele populationen ligger.
Silent aspiration:	Lydløs fejlsvælgning til lungerne uden den hostereaktion, som normalt udløses ved fejlsvælgning.
SSRI:	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> . Fælles betegnelse for nyere præparater med antidepressiv virkning.
Subaraknoidalblødning:	Blødning lokaliseret mellem hjernehinde og hjerne.
Subduralt hæmatom:	Blodansamling mellem hjernehinderne.
Suppositorier:	Stikpiller.
Systematisk review:	En oversigtsartikel omhandlende en given medicinsk problemstilling, hvor der er anvendt klart definerede kriterier for litteratursøgning og den kritiske litteraturgennemgang, og som anvender passende statistiske metoder til at kombinere resultaterne fra de udvalgte studier.
TCI:	Transitorisk cerebral iskæmi. Cirkulationsforstyrrelse af blodforsyningen til hjernen af kortere varighed (maks. 24 timer).
Trombocythæmmende:	Hæmmer blodpladernes sammenklumpning.
Trombolyse:	Opløsning af blodpropper vha. blodfortyndende medicin (naturligt forekommende enzymer).
Vasculitis:	Betændelsestilstand i karvæggen.
Vaskulære:	Vedrørende blodkarrene.
Venetrombose:	Oftest i forekomsten ”dyb venetrombose”: blodprop i venerne især i benene.
Warfarin:	Medikament, der nedsætter blodets koagulationsevne.
Ødem:	Væskeansamling eller hævelse.

Litteraturliste

1. SIGN50. SIGN50. A guideling developer's handbook. ; 2001
2. 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. *Br Med J* 1998(316):1232-5
3. Easton DJ et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke* 2009;40:2276-2293
4. Anonymous. Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning [dissertation]. SIGN: 2006
5. Adams HP,Jr, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1994 ;90(3):1588-601
6. Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-7
7. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240-9
8. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2)(2):CD000029
9. Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HC, Kaste M, et al. Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. GAIN International Investigators. *Lancet* 2000;355:1949-54
10. Gladstone DJ, Black SE, Hakim AM, Heart and Stroke Foundation of Ontario Centre of Excellence in Stroke Recovery. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. *Stroke* 2002;33:2123-36
11. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74

12. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-8
13. Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV et al. Acute stroke imaging research roadmap. *AJNR* 2008;29:e23-e30
14. Wardlaw JL, del Zoppo G, Jamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;(3):CD000213
15. Modrau B, Vestergaard K, Iversen HK, Homburg AMD, Boysen G, Andersen G. Trombolyse ved iskæmisk apopleksi. *Ugeskr Læger* 2007;40:3383-85
16. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N et al for the SITS-MOST Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39:3311-22
17. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke *N Engl J Med* 2008;359: 1317-29
18. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A et al. For the SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9
19. Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928
20. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438
21. Smith WS, Sung G, Saver J et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi Merci trial. *Stroke* 2008;39:1205-12
22. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002 ;324:71-86
23. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A et al. Effect of urgent treatment of ischaemic attack and minor stroke (EXPRESS study, a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-42

24. Lavallée PC, Mesequer E, Abboud H et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access/SOS-TIA: feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-60
25. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P . Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(4):CD00024
26. Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001 ;358:702-10
27. Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000;31:1770-8
28. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998;279:1265-72
29. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355:1205-10
30. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:2333-7
31. Bereczki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I. Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001153
32. Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol* 2002;249:445-51
33. Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser MG, van der Worp HB, Hacke W: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222
34. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525
35. Roden-Jullig A, Britton M. Effectiveness of heparin treatment for progressing ischaemic stroke: before and after study. *J Intern Med* 2000;248:287-91

36. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600
37. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-8
38. Stam J, de Bruijn SF, deVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database for Systematic Reviews* 2002;(4):CD002005
39. Ferro JM, Canhao P. Acute treatment of cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:126-37
40. Wasay M, Bakshi R, Kojan S, Bobustuc G, Dubey N, Unwin DH. Nonrandomized comparison of local urokinase thrombolysis versus systemic heparin anticoagulation for superior sagittal sinus thrombosis. *Stroke* 2001;32:2310-7
41. Smith OK, Krishnan R, Asraf V, Rahman A, Girija AS. Local thrombolysis in patients with dural venous thrombosis unresponsive to heparin. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:95-100
42. Stam J, Majoie CB, van Delden OM et al. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke* 2008;39:1487-1490
43. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000255
44. Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-2611
45. Briganti F, Rortora F, Volpe A, Elefante A, De Notaris M, Panagiotopoulos K. Stent implementation for treatment of symptomatic spontaneous cervical internal carotid artery dissecting aneurysm. A case report. *Minim Invasive Neurosurg* 2005;48:306-9
46. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and metaanalysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1122-7
47. Brott T, Broderick J, Kothari R et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1-5
48. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004;35:1364-7

49. Mendelow AD. The International Surgical Trial i Intracerebral Haemorrhage (STICH). *Eur J Neurol* 2004;11(Suppl. 2):3-4
50. Broderick JP, Adams HP,Jr, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999 Apr;30:905-15
51. Kirollos RW, Tyagi AK, Ross SA, van Hille PT, Marks PV. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. *Neurosurgery* 2001;49:1378,86; discussion 1386-7
52. Anderson CS, Huang Y, Wang G et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial/INTERACT: a randomised pilot trial. *Lancet* 2008;7:391-399
53. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, Brenner B. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex®) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2004;113:371-378
54. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD et al. Treatment of warfarin–associated intracerebral hemorrhage: Literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007;82:82-92
55. Sørensen B, Johansen P, Nielsen GL, Sørensen JC, Ingerslev J. Reversal of International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:469-77
56. Stroke Unit Trialists’ Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1)(1):CD000197
57. Lindenstrom E, Boysen G, Christiansen L, Hansen B and Nielsen P. Reliability of Scandinavian Neurological Stroke Scale. *Cerebrovasc Dis.* 1991;1:103-107
58. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kuchinski T, Siebler M, Villringer A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage. A multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004;35:502-7
59. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-30
60. Lindgren A, Norrving B, Rudling O, Johansson BB. Comparison of clinical and neuroradiological findings in first-ever stroke. A population-based study. *Stroke* 1994;25:1371-7

61. Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, Starkman S, Saver JL. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 2000 May;31:1081-9
62. Mayer TE, Schulte-Altendorneburg G, Droste DW, Bruckmann H. Serial CT and MRI of ischaemic cerebral infarcts: frequency and clinical impact of haemorrhagic transformation. *Neuroradiology* 2000;42:233-9
63. Urbach H, Flacke S, Keller E, Textor J, Berlis A, Hartmann A, et al. Detectability and detection rate of acute cerebral hemisphere infarcts on CT and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2000 ;42:722-7
64. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, Li T, et al. Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke* 1999 ;30:2059-65
65. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, Halpern EF, Ay H, He J, et al. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke. *Radiology* 2002;224(2):353-60
66. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Marder P, Thiran JP, Schnyder P, et al. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusionweighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;33:2025-31
67. Hennerici MG, Meairs SP. Cerebrovascular ultrasound. *Curr Opin Neurol* 1999;12:57-63
68. Egado JA, Sanchez C. Neurosonology in cerebral ischemia: future application of transcranial Doppler in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001;11 Suppl 1:15-9
69. Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes LG. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1401-5
70. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* 1991;22:527-30
71. Christensen H, Meden P, Overgaard K, Boysen G. The course of blood pressure in acute stroke is related to the severity of the neurological deficits. *Acta Neurol Scand* 2002;106:142-7
72. Andersen G. Skal blodtrykket behandles i den akutte fase af apopleksi? *Ugeskr Laeger* 2002:142-7
73. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004(3)
74. Hornig CR, Haberbosch W, Lammers C, Waldecker B, Dorndorf W. Specific cardiological evaluation after focal cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand* 1996;93:297-302

75. Egeblad H, Andersen K, Hartiala J, Lindgren A, Marttila R, Petersen P, et al. Role of echocardiography in systemic arterial embolism. A review with recommendations. *Scand Cardiovasc J* 1998;32:323-42
76. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407-13
77. Brickner ME. Cardioembolic stroke. *Am J Med* 1996;100:465-74
78. James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *Br Med J* 2000;320:1502-4
79. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001 ;32:262-7
80. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA,Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119(1 Suppl):132S-75S
81. 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* 1997;349:1569-81
82. Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M and Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke.[dissertation]. 2004
83. André C et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. *Eur J Neurol* 2007;14:21-32
84. CLOTS trial. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:1958-65
85. Scherman DG et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-1355
86. Warlow C, Denniss M and Gijn vJ. *Stroke: A Practical Guide to Management* [dissertation]. 2001
87. Fagevik Olsen M, Hahn I, Nordgren S, Lonroth H, Lundholm K. Randomized controlled trial of prophylactic chest physiotherapy in major abdominal surgery. *Br J Surg* 1997;84:1535-8

88. Rowat AM, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Patient positioning influences oxygen saturation in the acute phase of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:66-72
89. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:1851-8
90. Larsen UT, Juhl B, Gotzsche CO, Hein-Sorensen O, de Fine Olivarius B. Respiratory problems in patients with muscular dystrophy. *Ugeskr Laeger* 1988;150:1083-7
91. Denehy L, Berney S. The use of positive pressure devices by physiotherapists. *Eur Respir J* 2001;17:821-9
92. Klefbeck B, Svartengren K, Camner P, Philipson K, Svartengren M, Sejersen T, et al. Lung clearance in children with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy with and without CPAP (continuous positive airway pressure). *Exp Lung Res* 2001;27:469-84
93. Lie C, Kehlet H, Rosenberg J. Lung physiotherapy as prophylaxis against atelectasis and pneumonia after abdominal surgery. *Ugeskr Laeger* 1998;160:3540-4
94. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-32
95. Gray CS, Hildreth AJ, Alberti G, O'Connell JE. Poststroke hyperglycemia. Natural history and immediate management. *Stroke* 2004;35:122-6
96. Grey CS et al. Glucose-potassium-insulin infusion in management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406
97. Wang Y, Lim LL, Levi C, Heller RF, Fisher J. Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke* 2000;31:404-9
98. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-4
99. Boysen G, Christensen H. Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke* 2001;32:413-7
100. Correia M, Silva M and Veloso M. Cooling therapy for acute stroke [dissertation]. 2000(2)
101. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke. Incidences, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*. 2005;36:2756-2763
102. NIP: Regional auditrapport Region Midtjylland og Region Hovedstaden. Apopleksi 2008:1-48

103. Smithard DG, Smeeton NC, Wolfe CDA. Long-term outcome after stroke: Does dysphagia matter? *Age Ageing*. 2007;36:90-94
104. Ramsey D, Smithard D, Kalra L. Silent aspiration: What do we know? *Dysphagia*. 2005; 20:218-225
105. Paciaroni M, Mazotta G, Corea F, Caso MV, Venti M, Milia P, Silvestrelli G, Palmerini F, Parnetti L, Gallai V. Dysphagia following stroke. *Eur J Neurol*. 2004;51:162-167
106. Singh S, Hamdy S. Dysphagia in stroke patients. *Postgrad Med J*. 2006;82:383-391
107. Odderson I, Keaton J, McKenna B. Swallow Management in Patients on an Acute Stroke Pathway: Quality is Cost Effective. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:1130-1133
108. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients The Gugging Swallowing Screen. *Stroke*. 2007;38:2948-2952
109. Ramsey D, Smithard DG, Kalra L. Can pulse oximetry or a bedside swallowing assessment be used to detect aspiration after stroke? *Stroke*. 2006;37:2984-2988
110. Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:31-37
111. Foley N, Teasell R, Salter K, Kruger E, Martino R. Dysphagia treatment post stroke: a systematic review of randomised controlled trials. *Age Ageing*. 2008;37:258-264
112. FOOD Trial Collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke. Observational data from the FOOD trial. *Stroke*. 2003;34:1450-1456
113. Foley N, Finestone H, Wood MB, Teasell R, Finestone L. Energy and protein intakes of acute stroke patients. *J Nutr Health Aging*. 2006;10:171-175
114. Jønsson AC, Lindgren I, Norrving B, Lindgren A. Weight loss after stroke. A population-based study from the Lund stroke register. *Stroke*. 2008;39:918-923
115. Ingeman A, Pedersen L, Hundborg H, Petersen P, Zielke S, Mainz J, Bartels P, Johnsen SP. Quality of care and mortality among patients with stroke. A nationwide follow-up study. *Medical Care*. 2008;46:63-69
116. Svendsen ML, Johnsen SP, Ehlers LH, Andersen G. Quality of care and length of stay (LOS) among patients with stroke. 2007. *Nordic Stroke*. (Abstract)
117. Kondrup J, Allison SP, Elia M. ESPEN Guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22:415-421

118. Sundhedsstyrelsen. Vejledning til læger, sygeplejersker, social og sundhedsassistenter, sygehjælpere og kliniske diætister- Screening og behandling af patienter i ernæringsmæssig risiko. 2005:1-35
119. FOOD Trial Collaboration. Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;365:755-763
120. Kondrup J. Ernæring til neurologiske og neurokirurgiske patienter. I: Hesso I, editor. *Klinisk ernæring*. København: Munksgaard; 2003. p. 138-141
121. FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365:764-72
122. Feng JHE, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006;367:320-326
123. Pettersen R, Wyller TB. Prognostic Significance of Micturition Disturbances After Acute Stroke. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1878-1884
124. Werner GT, Gadomski M, Scheinert B. The significance of urinary tract infections in patients with cerebrovascular diseases during clinical rehabilitation. *Rehabilitation (Stuttg)* 1998;37:64-7
125. Dromerick AW, Edwards DF. Relation of postvoid residual to urinary tract infection during stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1369-1372
126. Wagenlehner FM, Naber KG. Hospital-acquired urinary tract infections. *J Hosp Infect*. 2000 ;46:171-81
127. Saint S, Lipsky BA. Preventing catheter-related bacteriuria: should we? Can we? How? *Arch Intern Med*. 1999; 26;159:800-875
128. Pettersen R, Stien R, Wyller TB. Post-stroke urinary incontinence with impaired awareness of the need to void: clinical and urodynamic features. *BJU International*. 2007;99:1073-1077
129. Barrett J. Bladder and bowel problems after a stroke. *Rev Clin Geront*. 2002;12:253-67
130. Brittain KR, Perry SI, Shaw C, Matthews RJ, Jagger C, Potter JF. Isolated urinary, fecal, and double incontinence: Prevalence and degree of soiling in stroke survivors. *Am Ger Soc*. 2006;54:1915-1919
131. Teng CH, Huang YH, Kuo BJ, Bih LI. Application of portable ultrasound scanners in the measurement of post-void residual urine. *Nursing Res*. 2005;13:216-223
132. Thomas LH, Barrett J, Cross S, French B, Leatley M, Sutton C, et al. Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008(1):1-32

133. Tibaek S, Gard G, Jensen R. Pelvic floor muscle training is effective in women with urinary incontinence after stroke: A randomised, controlled and blinded study. *Neurology and Urodynamics* 24:348-357 2005
134. Brachi F, Badiali D, Pezzotti P, Scievoletto G, Fuoco U, Lucente LD, et al. Chronic constipation in hemiplegic patients. *World J Gastroenterol.* 2007;13(29):3967-72
135. Brandt LJ, Prather CM, Quiky EMM, Schiller LR, Schoenfeld PNJT. Systematisk review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:5-22
136. Winge K, Rasmussen D, Werdelin L. Constipation in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:13-19
137. Harari D, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CDA. New-Onset Fecal Incontinence After Stroke: Prevalence, Natural History, Risk Factors, and Impact. *Stroke.* 2003;34:144-150
138. Harari D, Norton C, Lockwood L, Swift C. Treatment of constipation and fecal incontinence in stroke patients. *Stroke.* 2004;35:2549-2555
139. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002;33:862-75
140. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:1069-75
141. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001;32:1793-9
142. Toole JF, Malinow MR, Chambles, L.E. et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. *JAMA* 2004;291:565-75
143. McCrae KR, Feinstein DI and Cines DB. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrom. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, editors. [dissertation]. 2001
144. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Tompson JL, Sacco RF, Sciacca RR, Murphey A, Lu Y, Costigan TM, Rhine C, Levin B, Triplett DA, Mohr JP. APASS investigators. Antifosfolipid antibodies and the subsequent thrombo-occlusive event in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576-84
145. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke* 2008;39:390-6
146. Gresham GE. Post-stroke rehabilitation: clinical practice guideline. (dissertation) 1996.
Ref Type: Pamphlet

147. Horn SD, DeJong G, Smout RJ, Gassaway J, James R, Conroy B. Stroke rehabilitation patients, practice, and outcomes: is earlier and more aggressive therapy better? *Arch Phys Med Rehabil* 2005 ;86(12 Suppl 2):S101-S114
148. Kwakkel G, Kollen B, Twisk J. Impact of time on improvement of outcome after stroke. *Stroke* 2006;37:2348-53
149. Maulden SA, Gassaway J, Horn SD, Smout RJ, DeJong G. Timing of initiation of rehabilitation after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(12 Suppl 2):S34-S40
150. Carr J, Shepherd R. Neurological rehabilitation: Optimising motor performance (dissertation) . 1998
151. Davies P. Vejen frem. Tidlig rehabilitering efter traumatisk hjerneskade eller anden alvorlig hjerneskade.(dissertation) 2000
152. Gjelsvik BE. The Bobath concept in adult neurology. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag; 2007
153. Pollock A, Baer G, Pomeroy V, Langhorne P. Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD001920
154. De Witt L, Putman K, Lincoln N, Baert I, Berman P, Beyens H, et al. Stroke rehabilitation in Europe: what do physiotherapists and occupational therapists actually do? *Stroke* 2006;37:1483-9
155. Cifu DX, Stewart DG. Factors affecting functional outcome after stroke: a critical review of rehabilitation interventions. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(5 Suppl 1):S35-S39
156. Rabadi MH, Rabadi FM, Edelstein L, Peterson M. Cognitively impaired stroke patients do benefit from admission to an acute rehabilitation unit. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:441-8
157. Bernhardt J, Thuy MN, Collier JM, Legg LA. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006187
158. Ingeman A, Pedersen L, Hundborg HH, Petersen P, Zielke S, Mainz J, et al. Quality of care and mortality among patients with stroke: a nationwide follow-up study. *Med Care* 2008;46:63-9
159. 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
160. Ronning OM, Guldvog B. Stroke unit versus general medical wards, II: neurological deficits and activities of daily living: a quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:586-90
161. 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

162. Legg L, Drummond A, Leonardi-Bee J, Gladman JR, Corr S, Donkervoort M, et al. Occupational therapy for patients with problems in personal activities of daily living after stroke: systematic review of randomised trials. *Br Med J*. 2007 3;335:922
163. Pedersen P and Olsen T. Kognitive forstyrrelser ved apopleksi - hyppighed, betydning og genoptræning. Almind G (red): Medicinsk Årbog 1999
164. Black-Schaffer RM, Osberg JS. Return to work after stroke: development of a predictive model. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:285-90
165. Bays CL. Quality of life of stroke survivors: a research synthesis. *J Neurosci Nurs* 2001;33:310-6
166. Robey RR. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-87
167. Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, et al. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621-6
168. Greener J, Enderby P and Whurr R. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000425
169. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1596-615
170. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:1681-92
171. Carlomagno S, Pandolfi M, Labruna L, Colombo A, Razzano C. Recovery from moderate aphasia in the first year poststroke: effect of type of therapy. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1073-80
172. Yorkston KM. Treatment efficacy: dysarthria. *J Speech Hear Res* 1996;39:46-57
173. Sellars C, Hughes T and Langhorne P. Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;3):CD002088
174. Niemeier JP, Cifu DX, Kishore R. The lighthouse strategy: Improving the functional status of patients with unilateral neglect after stroke and brain injury using af visual imagery intervention. *Top Stroke Rehabil*. 2001:10-8
175. Rosetti Y., Rode G., Pisella L., Farné A., Li L., Boisson D., et al. Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect. *Nature* 1998;395:166-9

176. Angeli V, Benassi MG, Làdavas E. Recovery of oculo-motor bias in neglect patients after prism adaptation. *Neuropsychologia* 2004;42:1223-34
177. Frassinetti F, Angeli V, Meneghello F, Avanzi S, Làdavas E. Long-lasting amelioration of visuospatial neglect by prism adaptation. *Brain* 2002;125:608-23
178. Nya GMS, de Haan EHF, Kunneman A, de Kort PLM, Dijkerman HC. Acute neglect rehabilitation using repetitive prism adaptation: A randomized placebo-controlled trial. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2008;26:1-12
179. Serino A, Barbiani M, Rinaldesi ML, Làdavas E. Effectiveness of Prism Adaptation in Neglect Rehabilitation. A Controlled Trial Study. *Stroke* 2009;40:1392-1398
180. Majid MJ, Lincoln NB and Weyman N. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD002293
181. Wilson BA, Emslie HC, Quirk K, Evans JJ. Reducing everyday memory and planning problems by means of a paging system: a randomised control crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:477-82
182. Tate RL. Beyond one-bun, two-shoe: recent advances in the psychological rehabilitation of memory disorders after acquired brain injury. *Brain Inj* 1997;11:907-18
183. Leff AP, Scott SK, Crewes H, Hodgson TL, Cowey A, Howard D, et al. Impaired reading in patients with right hemianopia. *Ann Neurol* 2000;47:171-8
184. McKinney M, Blake H, Treece KA, Lincoln NB, Playford ED, Gladman JR. Evaluation of cognitive assessment in stroke rehabilitation. *Clin Rehabil* 2002;16:129-36
185. Andersen G. Post-stroke depression and pathological crying: a populationbased study. 1998
186. Stenager EN, Madsen C, Stenager E, Boldsen J. Suicide in patients with stroke: epidemiological study. *Br Med J* 1998 18;316:1206
187. Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993;24:976-82
188. Palomaki H, Kaste M, Berg A, Lonnqvist R, Lonnqvist J, Lehtihalmes M, et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:490-4
189. Rasmussen A. Depression efter apopleksi [dissertation]. Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet; 2000

190. Almeida OP, Waterreus A, Hankey GJ. Preventing depression after stroke: results from a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1104-1109
191. Anderson CS, Hackett ML, House AO. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Library* 2004(3)
192. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1984;1:297-300
193. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994;25:1099-104
194. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000;31:1829-32
195. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000;157:351-9
196. Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression. *J Neurol* 2003;250:347-51
197. Hackett ML, Anderson CS, House AO. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Library* 2004(3)
198. Chen Y, Guo JJ, Zhan S, Patel NC. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: A meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006;40:2115-22
199. Rampello L, Chiechio S, Nicoletti, G. et al. Prediction of the response to citalopram and rebowetine in post-stroke deressed patients. *Psychopharmacology* 2004;173:73-8
200. Andersen G, Vestergaard K, Riis JO. Citalopram for post-stroke pathological crying. *Lancet* 1993;342:837-9
201. Brown KW, Sloan RL, Pentland B. Fluoxetine as a treatment for post-stroke emotionalism. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:455-8
202. Burns A, Russell E, Stratton-Powell H, Tyrell P, O'Neill P, Baldwin R. Sertraline in stroke-associated lability of mood. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:681-5
203. Robinson RG, Parikh RM, Lipsey JR, Starkstein SE, Price TR. Pathological laughing and crying following stroke: validation of a measurement scale and a double-blind treatment study. *Am J Psychiatry* 1993;150:286-93

204. House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA. Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Library* 2004(3)
205. Møller M, Andersen G, Gjedde A. Serotonin 5HT 1A receptor availability and pathological crying after stroke. *Acta Neurol Scand* 2007;116:83-90
206. Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di Ponte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol* 1986;43:763-5
207. Miyai I and Reding MJ. Effects of antidepressants on functional recovery following stroke: a double-blind study. [dissertation]. 1998
208. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996;27:1211-4
209. Grade C, Redford B, Chrostowski J, Toussaint L, Blackwell B. Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1047-50
210. Sonde L, Nordstrom M, Nilsson CG, Lökk J, Viitanen M. A double-blind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and physiotherapy after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:253-7
211. Evans RL, Matlock AL, Bishop DS, Stranahan S, Pederson C. Family intervention after stroke: does counseling or education help? *Stroke* 1988;19:1243-9
212. Friedland JF, McColl M. Social support intervention after stroke: results of a randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:573-81
213. Søndergaard MP, Jarden JO, Martiny K, Andersen G, Bech P. Dose response to adjunctive light therapy in citalopram-treated patients with post-stroke depression. A randomised, double-blind pilot study. *Psychother Psychosom* 2006;75:244-8
214. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, Narushima K, Acion L, Moser D, Arndt S, Chemerinski E. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: A preliminary study. *Biol Psychiatry* 2004;55:398-405
215. Goldstein LB. Potential effects of common drugs on stroke recovery. *Arch Neurol* 1998;55:454-6
216. Lodder J, van Raak L, Hilton A, Hardy E, Kessels A. Diazepam to improve acute stroke outcome: results of the early GABA-ergic activation study in stroke trial. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:120-127
217. Hermosillo J, Spinler SA. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Pharmacother* 2008;42:790-805

218. Rothwell P, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O et al. Effect of urgent treatment of transient ischemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison, *Lancet* 2007;370:1432-42
219. Kennedy J, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM et al. Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961-69
220. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13
221. The ESPRIT study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73
222. De Schryver ELLM, Algra A, van Gijn J, Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *The Cochrane Library* 2007, Issue 4
223. Sacco L, Diener HC, Yusuf S, Cotton D et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1238-51
224. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:501-7
225. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39
226. Diener HC, Bogousslavsky J, Cimminiello, C. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7
227. Bhatt L, Fox KAA, Hacke W, Berger PB et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17
228. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Thompson, M.M. et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 2004;109:1476-81
229. Algra A, de Schryver EL, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4)(4):CD001342

230. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2)(2):CD000248
231. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51
232. Algra A, De Schryver ELLM, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *The Cochrane Library* 2007, Issue 4
233. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255-62
234. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *The Cochrane Library* 2004(3)
235. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2004;35:948-51
236. Micheli S, Agnelli G, Cas V, Paciaroni M. Clinical benefit of early anticoagulation in cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:289-96
237. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC et al Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) *Chest* 2008;133 (6suppl.):546S-592S
238. Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2009;361:1139-1151
239. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowter M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:117-124
240. Larson RJ, Fisher ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:879-886
241. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74
242. 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

243. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000;356:1955-64
244. Hildebrandt PR, Tuxen CD, Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Hansson L. Are newer antihypertensive agents better than the older ones? Results of trials (CAPPP, STOP-2, NORDIL, INSIGHT and ALLHAT) with newer antihypertensive agents. *Ugeskr Laeger* 2001;164:18-21
245. Wang JG, Li Y, Franklin SS, Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension* 2007; 50:181-88
246. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J* 1995;108:710-7
247. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53
248. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41
249. Schröder J, Lüders S, Kulschewski A et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with vitrendipine for secondary prevention. *Stroke* 2005; 36:1218-1224
250. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359:1225-37
251. The PROGRESS collaborative group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline inpatients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75
252. The PROGRESS collaborative group. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6105 patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2003;34:2333-8
253. Diner HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischemic stroke in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008;10: 875-84

254. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98
255. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008;7:391-99
256. The stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59
257. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology* 2008;70:2364-70
258. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22
259. HPS study group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67
260. Montaner J, Chacon P, Krupinski J, Rubio F et al. Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial. *European Journal of Neurology* 2008; 15: 82-90
261. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez YM et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-10
262. 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
263. Knatterud GL, Klimt CR, Levin ME, Jacobson ME, Goldner MG. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VII. Mortality and selected nonfatal events with insulin treatment. *JAMA* 1978;240:37-42
264. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53
265. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65

266. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87
267. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991;325:445-53
268. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24
269. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A et al: Effect of urgent treatment of transient ischemic attacks and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS STUDY). *Lancet* 2007;370:1432-42
270. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-8
271. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: a randomised trial. *Lancet* 2004;363:1491-502
272. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici M et al, Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2008; 39:3297-302
273. Schouten O et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361;980-989.
274. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-37
275. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, Lennard N, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg* 1998;28:326-34
276. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572-9
277. Mas JL, Chatelier G, Beyssen B et al. Endarterectomy versus Stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71
278. The SPACE Collaborative Group: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients. A randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-47

279. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane. Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.:CD000515. DOI:10.1002/14651858.CD000515.pub3
280. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72-8
281. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2004;164:741-7
282. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:1059-62
283. Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002;65:197-205
284. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:1202-8
285. Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, You RX, Davis SM, Donnan GA. Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill. *Stroke* 2003;34:1575-80
286. Paganini-Hill A. Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect? *Maturitas* 2001;38:243-61
287. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9
288. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-42
289. Wassertheil-Smoller S, Hedrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. *Jama* 2003;289:2673-84
290. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *Jama* 2004;291:1701-12
291. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33
292. Hankey GJ. Smoking and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999 Aug;6(4):207-11

293. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232-6
294. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-60
295. Boysen G, Truelsen T. Prevention of recurrent stroke. *Neurol Sci* 2000;21:67-72
296. Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, Goldstein LB, Gorelick PB, Kelly-Hayes M, et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1999;30:1991-4
297. Bak S, Sindrup SH, Alslev T, Kristensen O, Christensen K, Gaist D. Cessation of smoking after first-ever stroke. *Stroke* 2002;2263-9
298. Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity and the prevention of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:213-6
299. Krarup LH, Truelsen T, Gluud C, Andersen G, Zeng X, Körv J, Oskedra A, Boysen G. Prestroke physical activity is associated with severity and long-term outcome from first-ever stroke. *Neurology* 2008;71:1313-8
300. Meek C, Pollock A, Potter J, Langhorne P. A systematic review of exercise trials post stroke. *Clin Rehabil* 2003;17:6-13
301. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: An American Heart Association scientific statement. *Stroke* 2004;35:1230-40
302. Boysen G, Krarup LH, Zeng X, Oskedra A, Körv J, Andersen G, Gluud C, Pedersen A, Lindahl M, Hansen L, Winkel P, Truelsen T. ExStroke Pilot Trial of the effect of repeated instructions to improve physical activity after ischaemic stroke: a multinational randomised controlled clinical trial. *Br Med J* 2009;339:b2810. doi:10.1136/bmj.b2810
303. Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke. *JAMA* 2003;289:579-88
304. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999 Oct 6;282(13):1233-9
305. Fung TT, Stampfer MJ, Manson JAE, Rexrode KM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke* 2004;35:2014-9

306. Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP, et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995;273:1113-7
307. Johnsen SP, Overvad K, Stripp C, Tjønneland A, Husted SE, Sørensen HT. Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:57-64
308. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001;285:304-12
309. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24
310. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10
311. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004(1)