

# Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi og TCI

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk  
Selskab for Apopleksi

17. juni 2013

## Medlemmer af arbejdsgruppen

Klinikchef, dr.med. Palle Petersen, Rigshospitalet (formand)  
Professor, overlæge, dr.med. Grethe Andersen, Aarhus Universitetshospital  
Overlæge, PhD Søren Bak, Odense Universitetshospital  
Overlæge, PhD, dr.med. Hanne Christensen, Bispebjerg Hospital  
Afdelingslæge, PhD Dorte Damgaard, Aarhus Universitetshospital  
Overlæge Karsten Ellemann, Roskilde Sygehus  
Direktør, cand.jur. Lise Beha Erichsen, HjerneSagen (patientrepræsentant)  
Overlæge Vagn Eskesen, Rigshospitalet  
Ledende neuropsykolog, PhD Hysse Forchhammer, Glostrup Hospital  
Forskningssygeplejerske, PhD Nete Hornnes, Herlev Hospital  
Overlæge, dr.med. Steen E. Husted, Aarhus Sygehus  
Kvalitetskonsulent, fysioterapeut, cand. scient. san., PhD Annette Ingeman, Aarhus  
Overlæge, dr.med. Helle Iversen, Glostrup Hospital  
Forskningsleder, overlæge, PhD Søren Paaske Johnsen, Aarhus Universitet  
Afdelingslæge, dr.med. Daniel Kondziella, Rigshospitalet  
Professor, PhD Derk Krieger, Rigshospitalet  
I.reservelæge Charlotte Madsen, Odense Universitetshospital  
Overlæge, PhD Jacob Marstrand, Neurologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital  
Overlæge Boris Modrau, Ålborg Universitetshospital  
Overlæge Karsten Overgaard, Herlev Hospital  
Klinisk sygeplejespecialist, cand.scient.san., PhD-studerende Birgitte Blicher Pedersen,  
Aarhus Universitetshospital  
Overlæge Jørgen Nepper Rasmussen, Odense Universitetshospital  
Overlæge Lisbet Knudsen Rathenborg, Rigshospitalet  
Overlæge, PhD Sverre Rosenbaum, Bispebjerg Hospital  
Afdelingslæge, PhD Claus Ziegler Simonsen, Aarhus Universitetshospital  
Overlæge Leif Sørensen, Aarhus Universitetshospital  
Forskningsfysioterapeut, dr.med. Sigrid Tibæk, Glostrup Hospital  
Udviklingsergoterapeut Peter Vögele, Glostrup Hospital  
Overlæge, PhD Paul von Weitzel-Muderspach, Aarhus Universitetshospital  
Klinisk oversygeplejerske, MHS (N) Susanne Zielke, Bispebjerg Hospital

## **Sekretariat**

Sekretær Anne Mette Østergaard, Rigshospitalet

Bach.med, forskningsassistent. Christian Ovesen, Bispebjerg Hospital

## **Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi og TCI**

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Apopleksi

Udgiver: Dansk Selskab for Apopleksi  
Ansvarlig Institution: Dansk Selskab for Apopleksi  
København 2013

Emneord: referenceprogram; apopleksi

Sprog: dansk

URL: <http://www.dsfa.dk>  
Version: 3.0  
Versionsdato: 2013

Format: pdf  
Udgivet af: Dansk Selskab for Apopleksi, 2013

Design: Opsætning:  
Denne publikation citeres således:  
Dansk Selskab for Apopleksi, Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi, København: 2012

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](http://www.dsfa.dk/referenceprogram)

<b>Forord 6</b>	
<b>Indroduktion</b>	<b>7</b>
<b>Resumé af anbefalinger (2013)</b>	<b>9</b>
1.1 Indledning	14
1.1.1 Baggrund	14
1.2 Afgrænsning	15
1.3 Målgruppe	15
1.4 Juni 2013. Tredje opdatering	16
<b>2 Præ-hospital behandling og observation</b>	<b>17</b>
2.1 Informationskampagner	17
2.2 Præhospital identifikation af apopleksi, identifikation af apopleksi ved ankomst til hospital, telemedicin og helikoptertransport	17
2.3 Behandling under transport	18
<b>3 Akut medicinsk og kirurgisk behandling</b>	<b>19</b>
3.1 Trombolysebehandling	19
3.1.1 Diagnostik	19
3.1.2 Intravenøs vævsplasminogen aktivator	19
3.1.3 Intraarteriel intervention ved akut apopleksi	21
3.1.4 Sonotrombolyse	24
3.2 Trombocythæmmende behandling ved akut iskæmisk apopleksi og TCI	25
3.2.1 ASA	25
3.2.2 Anden antitrombotisk behandling	26
3.3 Progredierende apopleksi/malignt mediainfarkt/cerebralt ødem	27
3.4 Cerebellart infarkt	28
3.5 Cerebral venetrombose	28
3.6 Behandling af dissektion af cervikale cerebrale arterier	29
3.7 Intracerebral hæmoragi	30
<b>4 Apopleksiafsnit</b>	<b>32</b>
<b>5 Udredning og behandling</b>	<b>34</b>
5.1 Klinisk vurdering	34
5.2 Billeddiagnostik	35
5.2.1 CT ved akut apopleksi	35
5.2.2 Påvisning af akut cerebral iskæmi med MR	37
5.2.3 Udelukkelse af blødning	39
5.2.4 Anbefalet MR-protokol ved akut apopleksi	40
5.2.5 Differentialdiagnoser til akut apopleksi	41
5.2.6 Ultralyd af halskar	41
5.2.7 Transkraniel ultralyd	42
5.3 Cirkulationsforstyrrelser	43
5.3.1 Blodtryksmåling og behandling	43
5.3.2 Kardiell/ekg-monitorering	44
5.3.3 Henvisning til kardiologisk udredning	45
5.3.4 Forebyggelse af dyb venetrombose	46
5.4 Forebyggelse af lungekomplikationer	49
5.5 Metaboliske forstyrrelser	49

5.6	Temperaturforhøjelse	50
5.7	Ernæringsproblemer	51
5.7.1	Dysfagi	51
5.7.2	Underernæring	53
5.7.3	Vurdering af ernæringsrisiko	53
5.7.4	Behandling af insufficient ernæring	54
5.7.5	Ernæring og apopleksi	54
5.8	Vandladningsproblemer	55
5.8.1	Urinretention	55
5.8.2	Urinvejsinfektion	55
5.8.3	Overaktiv blære med eller uden inkontinens	55
5.8.4	Undersøgelse med blærescanning	55
5.8.5	Behandling af vandladningssymptomer	56
5.9	Afføringsproblemer	57
5.9.1	Obstipation	57
5.9.2	Fækal inkontinens	57
5.9.3	Behandling	57
5.10	Undersøgelser og særlig udredning på speciel indikation	58
5.11	Tidlig vurdering, mobilisering og påbegyndelse af genoptræning	58
5.11.1	Tidlig påbegyndelse af genoptræning	59
5.11.2	Standardiseret monitorering af funktionsevne	60
5.11.3	Tidlig mobilisering	61
5.12	Sproglige, kognitive og personlighedsmæssige forstyrrelser	63
5.13	Depression og patologisk gråd	67
5.13.1	Depression	67
5.13.2	Patologisk gråd	68
5.13.3	Effekt af antidepressiv behandling på rehabilitering	69
5.13.4	Alternative behandlingsstrategier mod depression	69
5.13.5	Behandling med hypnotika og neuroleptika	70
5.13.6	Delirium og apopleksi	70
<b>6</b>	<b>Sekundær forebyggelse</b>	<b>72</b>
6.1	Antitrombotisk behandling	72
6.1.1	Non-kardioembolisk iskæmisk apopleksi	72
6.1.2	Kardio-embolisk apopleksi/TCI: non-valvulær atrieflimren	76
6.2	Antihypertensiv behandling	91
6.3	Kolesterolsænkende behandling	92
6.4	Hyperglykæmi	94
6.5	Forebyggelse af apopleksi ved carotisstenose	94
6.5.1	Symptomatiske stenoser	94
6.5.2	Asymptomatiske stenoser	96
6.5.3	Perkutan transluminal angioplastik (PTA)	97
6.5.4	Udvælgelse og udredning af patienter	98
6.6	Sekundær profylakse – livsstilsfaktorer	100
6.6.1	P-piller	100
6.6.2	Postmenopausal hormonbehandling	101
6.6.3	Rygeophør	101
6.6.4	Fysisk aktivitet	102
6.6.5	Nedsættelse af alkoholindtag	102
6.6.6	Kostomlægning	103
<b>7</b>	<b>Adherence</b>	<b>104</b>
<b>8</b>	<b>Litteraturliste</b>	<b>107</b>

# Forord

Referenceprogram for apopleksi er nu for tredje gang opdateret efter den første udgave i 2003 med henblik på, at der fortsat kan være en dansk retningslinje som fælles grundlag for apopleksibehandling i Danmark. I første udgave lå referenceprogrammet i Sundhedsstyrelsens regi, opdateringen i 2009 og aktuelle opdatering er varetaget af en nucleusgruppe under DSFA under ledelse af klinikchef Palle Petersen, Rigshospitalet.

Anbefalingerne er udarbejdet på et evidensbaseret grundlag af arbejdsgrupper bestående af en lang række aktive fagpersoner, en stor del med tilknytning til DSFA, men også fra Dansk Karkirurgisk Selskab og Dansk Neuroradiologisk Selskab samt fra HjerneSagen.

Hvorfor er der fortsat behov for en dansk retningslinje – det er vel de samme, der virker i forskellige lande? Det mener DSFA, der er, fordi en retningslinje 'oversætter' evidens fra kliniske studier og indfører, hvad der er god klinisk praksis på de områder, hvor der mangler studier, og denne oversættelse er yderst afhængig af lokale forhold og praksis.

Enhver retningslinje afspejler – og skal afspejle - de lokale forhold. Omvendt skal der også skeles til de internationale retningslinjer – her tænkes specielt på European Stroke Organisation (ESO) og American Heart Associations retningslinjer. ESO's retningslinje for iskæmisk apopleksi er fra 2008 med mindre opdatering fra 2009 og afventer derfor en opdatering. Hvad angår hæmoragisk apopleksi, bliver en ny version offentliggjort omkring årsskiftet. Med disse forbehold er Referenceprogrammet i fuld overensstemmelse med internationale retningslinjer.

Referenceprogram for Apopleksi, som det foreligger, er tværfagligt både i indhold og i den udarbejdende gruppe og er således i overensstemmelse med opdraget. DSFA vil arbejde på fortsat at være en central aktør i arbejdet med at sikre, at der fortsat ligger en opdateret, tværfaglig, evidensbaseret national retningslinje for apopleksiområdet også ud over denne retningslinjes holdbarhed. Håbet er, at dette kan ske på en måde, hvor vi opnår, at der fortsat er overensstemmelse mellem danske og internationale retningslinjer. Dette håber DSFA at kunne opnå gennem fortsat aktiv medvirken i udarbejdelse af også ESO guidelines gennem personsammenfald og aktiv deltagelse i ESO's arbejde.

Vi er i DSFA dybt taknemmelige for det store arbejde alle bidragydere har gjort, herunder viljen til at forbedre manuskriptet til sidste øjeblik. Særligt er der behov for at takke Palle Petersen og hans sekretær Anne Mette Østergaard for deres store både faglige og koordinerende indsats, uden hvilken Referenceprogrammet ikke var blevet til. Herudover skal også lyde en stor tak til stud.med. Christian Ovesen – dette års modtager af Gudrun Boysen prisen på DSFA's årsmøde – for en fremragende indsats med at ordne referencerne elektronisk.

Hanne Christensen  
Formand for Dansk Selskab for Apopleksi

# 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 SIGNS hjemmeside [Scottish Intercollegiate Guidelines Network \(SIGN\)](#)

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 m.v. 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 december 2009. Næste opdatering er planlagt til 2015, 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 Dansk Apopleksiregiser (tidligere: Det Nationale Indikatorprojekt), ([www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk))



## Resumé af anbefalinger (2013)

	<b>Præhospital behandling og observation</b>	
<b>B</b>	Informationskampagner øger målgruppens viden om symptomer på akut apopleksi. Den optimale kampagneform kendes ikke, og det vides ikke om kampagner fører til flere relevante akutte indlæggelser; dette bør afklares ved relevante studier	I Ib
<b>B</b>	Præ-hospital diagnose af apopleksi og melding forkorter tid til behandling ved akut apopleksi.	IIa
<b>B</b>	Præ-hospital diagnose opnås med fordel ved anvendelse af valideret test fx FAST eller ROSIER.	IIa
<b>B</b>	Telemedicinsk TPA-behandling anbefales i udkantsområder.	IIa
<b>D</b>	Helikoptertransport i forbindelse med overflytning over længere afstande af patienter i TPA-behandling til endovaskulær behandling er god klinisk praksis; helikoptertransport til TPA er effektivt, men ikke sammenlignet direkte med telemedicinsk behandling.	IV
<b>D</b>	Observation og optimering af homeostasen under transport anbefales ved akut apopleksi som generelt ved akutte medicinske tilstande (IV).	IV
	<b>Akut medicinsk og kirurgisk behandling</b>	
<b>A</b>	Intravenøs trombolyse med rt-PA anbefales til patienter inden for 4½ time efter debut af symptomer på akut iskæmisk apopleksi efter individuel vurdering af mulig gevinst kontra blødningsrisiko. Det anbefales, at behandlingen startes hurtigst muligt efter symptomdebut.	Ia
<b>A</b>	IA trombolyse er effektivt hos patienter med MCA-okklusion inden for 6 timer efter symptomdebut og kan tilbydes patienter, der har kontraindikation for IV trombolyse.	Ib
<b>B</b>	IA trombolyse/EVT har vist sig mere effektiv end IV trombolyse ved rekanalisering af storkarsokklusion, men har ikke vist sig overlegen på kliniske endepunkter. EVT kan overvejes hos patienter, der ikke responderer på IV trombolyse – især når der er tale om klinik svarende til komplet MCA iskæmi. EVT-behandlingen bør gennemføres uden tidsforsinkelse.	IIa
<b>D</b>	IA trombolyse/EVT kan overvejes hos symptomatiske patienter med basilaristrombose selv udenfor 6 timers tidsvinduet.	IV
<b>A</b>	Hvis EVT-behandling overvejes, anbefales brug af ”stent retrievere”, der har vist sig overlegne i både rekanalisering og kliniske endepunkter i forhold til tidligere anvendte redskaber.	Ib
<b>A</b>	Sonotrombolyse med diagnostisk ultralydsfrekvens øger sandsynlighed for rekanalisering og god prognose (mRS 0-1) efter tre måneder. Kombination med sonotrombolyse øger ikke risiko for intrakranielle blødninger.	Ib
<b>B</b>	Intravenøs indgift af ultralydskontrast øger sandsynligheden for rekanalisering under sonotrombolyse, men med uafklaret blødningsrisiko.	II
<b>B</b>	Sonotrombolyse med lavfrekvent ultralyd medfører høj risiko for intrakranielle blødninger og skal ikke anvendes.	II
<b>A</b>	ASA 150-300 mg efterfulgt af 75 mg daglig bør gives inden for 24 timer efter symptomdebut.	Ia
<b>D</b>	Det anbefales, at der foretages CT/MR scanning før behandling med ASA startes.	IV
<b>B</b>	Ved TCI anbefales udredning og start af behandling inden for 24 timer.	IIa
<b>A</b>	Antikoagulerende behandling efter akut iskæmisk apopleksi eller TCI inden for 24-48 timer efter symptomdebut kan ikke anbefales.	Ia
<b>A</b>	Der er evidens for, at hemikraniektomi og duraplastik ved malignt arteria cerebri mediainfarkt reducerer dødeligheden uden samtidig betydende øgning af overlevende med de sværeste varige udfald.	Ia
<b>D</b>	Ved neurologisk forværring eller ophobede TCI-tilfælde bør CT/MR gentages, og der undersøges for mulige årsager såsom kardial embolikilde, præcerebrale og intrakranielle stenoser, blodtryksfald, dehydrering, aspiration, feber og infektioner	IV
<b>B</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
<b>A</b>	Der er ikke evidens for effekt på outcome af intravenøs indgift af mannitol eller glycerol til behandling af cerebralt ødem ved akut apopleksi.	Ia
<b>D</b>	Ved cerebellart infarkt kan ventrikulostomi være indiceret ved hydrocephalus, og ved hjernestammepåvirkning kan suppleres med suboccipital kraniektomi, duraplastik og evt. resektion af infarceret cerebellum.	IV
<b>D</b>	Ved cerebral venetrombose gives antikoagulationsbehandling med hepariner, og samtidig indledes behandling med vitamin-K-antagonister. Heparinbehandling ophører, når INR har været i terapeutisk niveau (2-3) i minimum to dage. Behandlingen med vitamin-K-antagonister fortsætter 3-6 måneder eller længere, baseret på en individuel risikovurdering	IV

<b>D</b>	Ved cerebral venetrombose med progredierende bevidsthedssvækkelse kan lokal trombolysebehandling såvel som hemikraniectomi have gavnlig effekt hos udvalgte patienter.	IV
<b>D</b>	Ved dissektion af arteria carotis eller vertebralis er der ikke fundet forskel på resultaterne af trombocythæmmende behandling og antikoagulansbehandling.	IV
<b>D</b>	Kirurgisk fjernelse af intracerebrale hæmatomer kan overvejes ved større hæmatomer, specielt hvis disse skønnes livstruende. Operation bør tidligst foretages 4 timer efter ictus.	IV
<b>B</b>	Kirurgisk fjernelse via standard kraniotomi af supratentorielle lobære hæmatomer > 30 ml og beliggende < 1 cm fra cortex tenderer at være bedre end konservativ behandling.	I Ib
<b>B</b>	Effekten af kirurgisk fjernelse af hæmatomer ved minimalt invasiv indgreb (endoskopisk/stereotaktisk) med eller uden samtidig trombolyse er uvis og indtil videre eksperimentel.	I Ib
<b>B</b>	Akut kirurgisk fjernelse af cerebellare hæmatomer > 3 cm på CT bør opereres ved klinisk forværring, påvirkning af hjernestamme/4. ventrikel eller hydrocephalus, da dette i mange tilfælde vil være livsreddende og samlet set bedre end konservativ behandling.	I Ia
<b>D</b>	Ved intracerebrale hæmatomer hos patienter i AK-behandling eller med forhøjet INR af anden årsag kan infusion af pro-trombin kompleks eller friskfrosset plasma forsøges samt vitamin K intravenøst.	IV
<b>D</b>	Hæmatomer hos yngre eller med en speciel lokalisation indikerer en snarlig angiografi med henblik på en mulig vaskulær malformation.	IV
<b>B</b>	Blodtrykssænkende behandling (behandlingsmål: systolisk blodtryk <140 mmHg) ved akut intracerebral blødning anbefales med start inden for 6 timer med henblik på at opnå bedre funktionsniveau efter 3 måneder.	I b
<b>Apopleksiafsnit</b>		
<b>A</b>	Ved formodning om akut apopleksi anbefales hurtig ambulancetransport til nærmeste hospital med et akut apopleksiafsnit. Ved mulighed for behandling højst 4,5 timer efter symptomdebut henvises til et akut apopleksiafsnit med mulighed for trombolysebehandling.	I a
<b>Udredning og behandling</b>		
<b>√D</b>	Ved indlæggelsen bør apopleksiens sværhedsgrad bestemmes ved en standardiseret scoringsskala, fx Scandinavian Stroke Scale.	IV
<b>A</b>	CT- eller MR-scanning anbefales ved akut apopleksi før start af trombolyse.	I a
<b>B</b>	Ved TCI eller apopleksi bør der foretages CT- eller MR-scanning, helst ved indlæggelsen ellers inden for det første døgn.	I Ib
<b>B</b>	Ved mistanke om infratentoriel apopleksi anbefales MR-scanning.	I Ib
<b>B</b>	CT perfusion kan give en mere sikker vurdering af den iskæmiske læsion end tom-CT (I Ia).	I Ia
<b>A</b>	Diffusionsvægtet MR (DWI) anses som bedre end CT til påvisning af akut cerebral iskæmi (I a).	I a
<b>B</b>	T2 FLAIR kan anvendes til at aldersbestemme en iskæmisk læsion.	I Ia
<b>D</b>	Der er ikke tilstrækkelig evidens for, at perfusionsvægtet MR (PWI) kan anbefales ved udredning af akut iskæmisk apopleksi.	IV
<b>B</b>	MR er lige så sikker som CT til påvisning af intracerebrale blødninger.	I Ia
<b>B</b>	Ultralyd af de præcerebrale kar er velegnet til screening for karotisstenose.	I Ib
<b>B</b>	Ultralyd af de præcerebrale kar bør ske i løbet af få dage, helst inden for 24 timer, med henblik på en eventuel karotisoperation kan gennemføres så hurtigt som muligt (inden for få dage)	I b
<b>B</b>	Det er muligt at vurdere flow og tilstedeværelsen af stenoser, okklusioner og dissektioner i a. vertebralis med ultralyd.	I Ib
<b>B</b>	TCD/TCCS kan bruges til vurdering af stenose og okklusion af de større intracerebrale kar.	I Ib
<b>B</b>	TCD kan detektere højre-venstre-shunt (screening for PFO)	I Ib
<b>B</b>	TCD kan detektere og monitorere vasospasmer ved SAH	I Ib
<b>B</b>	TCD kan detektere mikroembolier og prædekttere iskæmisk apopleksi/TCI specielt ved symptomgivende carotis interna stenose.	I Ib
<b>D</b>	Det er god klinisk praksis at evaluere blodtrykket under indlæggelse, til det er stabiliseret.	IV
<b>C</b>	Der er ikke evidens for en gavnlig effekt af at hæve eller sænke blodtrykket i den akutte fase.	III
<b>B</b>	Blodtrykssænkende behandling (behandlingsmål: systolisk blodtryk < 140 mmHg) ved akut intracerebral blødning anbefales med start inden for 6 timer med henblik på at opnå bedre funktionsniveau efter 3 måneder.	I b
<b>D</b>	Kardiologisk anamnese, hjertestetoskopi, standard 12-afledningers EKG er god klinisk praksis ved indlæggelse for patienter med apopleksi.	IV
<b>B</b>	Kardiel monitorering under og efter indlæggelse efter akut apopleksi øger sandsynligheden for at detektere atrieflimren.	I Ib
<b>D</b>	Ved iskæmisk apopleksi bør ekkokardiografi (TTE) udføres hos personer < 65 år, medmindre anden oplagt casual mekanisme er identificeret.	IV
<b>A</b>	Ved høj risiko for dyb venetrombose, fx immobilisering, svær parese, paralyse eller andre medicinske komplikationer anbefales profylaktisk behandling med lavmolekylært heparin.	I a
<b>A</b>	Brug af støttestrømper til forebyggelse af DVT kan ikke anbefales.	I a
<b>√D</b>	Risikoen for dyb venetrombose og dermed lungeemboli bør vurderes individuelt for alle apopleksipatienter.	IV
<b>B</b>	Anvendelse af intermitterende pneumatiske kompressionsstrømper med henblik på DVT-profylakse anbefales hos immobiliserede patienter efter akut apopleksi.	I b

<b>✓D</b>	Immobiliserede patienter med øget risiko for lungekomplikationer bør tilbydes profylaktisk lungefysioterapi og et individuelt tilpasset lejringsregime.	IV
<b>A</b>	Glykæmisk kontrol med i.v. insulin ved akut apopleksi har ingen effekt på patientens prognose (død/funktion), men medfører en øget risiko for hypoglykæmiepisoder.	Ia
<b>A</b>	Patienter med kendt diabetes behandles i henhold til ovenstående vejledninger.	Ia
<b>✓D</b>	Temperaturen bør overvåges i den akutte fase af apopleksi.	IIB
<b>C</b>	Ved temperaturforhøjelse kan behandling med paracetamol 4 g over 3 dage overvejes.	Ib*
<b>C</b>	Behandling med Paracetamol 6g over 3 dage medfører en beskedne reduktion i temperatur, og muligvis let bedring i klinisk funktionsniveauer efter 3 måneder hos patienter med temperatur $\geq 37^{\circ}\text{C}$ .	Ib*
<b>✓D</b>	Årsagen til temperaturforhøjelse bør findes og behandles.	IV
<b>C</b>	Ved indlæggelsen, og inden oral føde- eller væskeindtagelse screenes for dysfagi. Screeningen bør omfatte en standardiseret test af synkefunktionen.	III
<b>C</b>	The Gugging Swallowing Screen (GUSS) kan anvendes som screeningsmetode af personale uddannet og instrueret i brugen af metoden.	III
<b>B</b>	Ved dysfagi må ernæring kun gives peroralt efter anvisning fra ergoterapeut eller sygeplejerske uddannet og instrueret i brugen af screeningsmetoden GUSS.	Ib
<b>B</b>	Der bør tilbydes et tidligt intensivt behandlingsprogram omfattende vejledning, specifikke synketeknikker og øvelser inklusive tilpasning af kostens konsistens.	Ib
<b>B</b>	Ernæringsrisiko, som inkluderer risikofaktorer, bør vurderes straks ved indlæggelsen med efterfølgende vægkontrol.	IIB
<b>A</b>	Ved underernæring bør der tilbydes en individuelt tilrettelagt ernæringsterapi.	Ib
<b>B</b>	Ved dysfagi bør ernæring tilføres via naso-gastrisk sonde.	Ib
<b>✓D</b>	Percutan endoskopisk gastrostomi (PEG) sonde bør alene anvendes til patienter, der ikke tolererer naso-gastrisk sonde.	IV
<b>A</b>	Patienter med blæreproblemer bør under indlæggelsen tilbydes en struktureret og systematisk vurdering med efterfølgende tilpasset behandling udført af personale med specialviden.	Ib
<b>C</b>	Tredimensionel blærescanning med ultralyd kan anvendes som metode til identificering af residualurin/urinretention.	III
<b>C</b>	Det danske vandladningsskema, DAN-PSS-1 spørgeskema kan anvendes til at afdække typen og sværhedsgraden af vandladningssymptomer, og for hvert enkelt symptom, hvis det forekommer, hvor meget det generer i dagligdagen hos patienter med mild til moderat apopleksi og uden betydende kognitive dysfunktioner.	III
<b>✓D</b>	Der bør anvendes steril intermitterende katerisation frem for permanent kateter ved urinretention/residualurin.	IV
<b>A*</b>	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
<b>C</b>	Hos yngre patienter, hvor årsagen til apopleksi er uafklaret, foretages transøsofageal ekkokardiografi eller Doppler-undersøgelse af halskar med rystet saltvand/luft blanding i.v. Der undersøges for hyperkoagulabel tilstand (trombofiliudredning) ved mistanke om aktuel eller tidligere DVT eller lungeemboli. Der undersøges for bindevævslidelse ved mistanke om vaskulitis, og der foretages evt. genetisk testning.	III
<b>B</b>	Systematisk vurdering og udarbejdelse af tværfaglig plan for lejrning, mobilisering, spisevejledning og genoptræning bør foreligge hurtigst muligt efter indlæggelse.	Ib
<b>D</b>	Patientens funktionsevne ved indlæggelsen bør hurtigst muligt bestemmes ved en standardiseret scoringsskala.	IV
<b>B</b>	Alle patienter bør mobiliseres, så snart almentilstanden tillader det.	Ib
<b>B*</b>	Specifik fysioterapeutisk genoptræning påbegyndes i relation til 1. vurdering.	IIB
<b>B*</b>	Specifik ergoterapeutisk genoptræning påbegyndes i relation til 1. vurdering.	IIB
<b>D</b>	Ved sproglige og kognitive forstyrrelser bør der inden for den første indlæggelsesuge foretages logopædiske og kognitive undersøgelser med henblik på prognose og planlægning af rehabilitering.	IV
<b>B</b>	Ved afasi og dysartri bør patienten tilbydes taleundervisning, kommunikationshjælpemidler og vejledning hos logopæd inden for de første to uger.	IIB
<b>C</b>	Træning med højere ugentlig frekvens har en større effekt, og træning skal ydes med en vis intensitet for at have en effekt.	III
<b>B</b>	På apopleksiafsnittet bør der tilbydes undervisning til personale og pårørende i teknikker til at støtte kommunikation med afasirante patienter.	IIB
<b>B</b>	Ved visuel neglect bør der tilbydes træning i kompensering, fx i form af scannestrategier til bedre afsøgning af synsfeltet i kombination med træning, som ikke forudsætter sygdomsindsigt, fx visuel scannetræning med Fresnel-prismer.	IIB
<b>B</b>	Reduceret hukommelse kan ikke genoptrænes direkte, men afhjælpes med hjælpemidler og strategier, fx brug af kalendere og andre hukommelseshjælpemidler.	IIB
<b>D</b>	Ved manglende sygdomsindsigt og adfærdsforstyrrelser bør der tilbydes behandling i forhold til dette.	IV
<b>B</b>	Reduceret opmærksomhed og eksekutive dysfunktioner (vedrørende overordnet impuls- og handlekontrol) bør forsøges genoptrænet direkte.	Ila

<b>B</b>	Pårørende bør tilbydes undervisning og rådgivning som del af forløbet på apopleksiafsnittet.	I Ib
<b>A</b>	Antidepressiv behandling af deprimerede apopleksipatienter medfører en signifikant reduktion af depressionssymptomer overfor placebo.	Ib
<b>D</b>	SSRI-behandling anbefales som førstevalg.	IV
<b>A</b>	Ved patologisk gråd efter apopleksi bør der tilbydes SSRI-behandling, som er effektiv selv i en beskeden dosis, inden for få dage.	Ib
<b>B*</b>	Der er ikke entydig dokumentation for, at antidepressiv medicinsk behandling bedrer den neurologiske funktion.	Ib
<b>C</b>	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>B</b>	Lysterapi kan tillægges SSRI behandling med god virkning og er vel tålt.	Ib
<b>A</b>	Diazepam kan anvendes som sedativum i den akutte fase uden skadelig virkning.	Ib
<b>D</b>	Delirium ved apopleksi bør behandles efter de samme standarder, der gælder for delirium ved andre tilstande.	IV
<b>A</b>	Clopidogrel 75 mg daglig anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI.	Ia
<b>A</b>	ASA 50-75 mg daglig + DP retard 200 mg 2 gange dagligt anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI.	Ia
<b>A</b>	ASA 75 mg daglig kan anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI.	Ia
<b>B</b>	Hos patienter med iskæmisk apopleksi/TCI med storkarssygdom (præcerebrale eller intrakranielle stenoser) kan kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel overvejes i en periode på 1-3 måneder.	I Ib
<b>A</b>	Længerevarende (over 3 måneder) kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel kan ikke anbefales pga. øget blødningsrisiko.	Ia
<b>A</b>	Antikoagulansbehandling er ikke indiceret til patienter med non-kardioembolisk apopleksi eller TCI.	Ia
<b>A</b>	Antikoagulansbehandling med vitamin K-antagonister anbefales ved TCI og iskæmisk apopleksi og atrieflimren.	Ia
<b>D</b>	Hos patienter i behandling med vitamin K-antagonister kan ASA behandling initieret i den akutte fase ophøre, når INR er i niveau.	IV
<b>A</b>	Dabigatran 150 mg x 2 dagligt anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI og atrieflimren.	Ib
<b>A</b>	Dabigatrandosis på 110 mg x 2 daglig anvendes til patienter med øget blødningsrisiko (HAS-BLED $\geq 3$ ), patienter i behandling med verapamil og/eller alder $\geq 80$ år.	Ib
<b>A</b>	Rivaroxaban 20 mg daglig (15 mg daglig ved GFR $<50$ ml/min) anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI og atrieflimren.	Ib
<b>A</b>	Apixaban 5 mg x 2 daglig anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI og atrieflimren.	Ib
<b>D</b>	ASA-behandling kan ikke anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI og atrieflimren som længerevarende sekundær profylakse, medmindre der er kontraindikation mod antikoagulansbehandling.	IV
<b>D</b>	Hos patienter med atrieflimren og stabil iskæmisk hjertesygdom og/eller anden stabil aterosklerotisk karsygdom (perifert, i carotiderne eller aorta) anbefales ikke kombination af antikoagulansbehandling og trombocyt hæmmende behandling.	I Ib
<b>B</b>	Endovaskulær, venstre aurikellukning kan anbefales til patienter med høj iskæmisk risiko for apopleksi og kontraindikation mod langtidsbehandling med orale antikoagulantia.	I Ib
<b>D</b>	Antikoagulansbehandling med warfarin anbefales ved kardioembolisk apopleksi på baggrund af reumatisk hjerteklapsygdom eller reduceret venstre ventrikelfunktion (EF $\leq 30-40\%$ ), fx efter AMI.	IV
<b>A</b>	Alle patienter med mekaniske hjerteklapper bør antikoaguleres livslangt med VKA.	Ia
<b>A</b>	VKA bør kombineres med ASA 75 mg dgl. hos alle med mekanisk mitralklap samt hos patienter med mekanisk aortaklap og en øget risiko for tromboemboli, herunder patienter med tidligere tromboemboli.	Ib
<b>B</b>	Moderne mekaniske klapper antikoaguleres med VKA til nedenstående INR-niveau (IIa): Aortaposition: 2,0-3,0 Mitralposition: 2,5-3,5 (I Ib)	I Ib
<b>A</b>	Blodtrykket bør sænkes hos patienter med tidligere apopleksi, uanset om patienten kan karakteriseres som hypertensiv og uanset patientens alder under hensyntagen til patientens samlede tilstand og karstatus. Denne behandling reducerer også patientens risiko for iskæmisk hjertesygdom. Det er blodtryksnænkningen, der er afgørende for effekten og ikke præparatvalg.	Ia
<b>A</b>	Der er ingen konklusiv evidens for effekt af blodtryksnænkning ved subakut apopleksi, hvorfor behandling bør finde sted inden for rammerne af en randomiseret kontrolleret undersøgelse.	Ib
<b>A</b>	Ved aterotrombotisk iskæmisk apopleksi eller TCI bør der instrueres i kolesterolsænkende diæt og startes statinbehandling med behandlingsmål LDL-kolesterol $<1,8$ mmol/l og/eller 50 % reduktion i LDL-kolesterol, når behandlingsmålet LDL-kolesterol $<1,8$ mmol/l ikke kan nås. (Ia).	Ia
<b>A</b>	Patienter med diabetes og apopleksi bør behandles efter samme principper som andre diabetespatienter.	Ia
<b>A</b>	Operativ behandling af symptomatisk carotisstenose $> 50\%$ (NASCET) anbefales, medmindre patienten har svære sequelae efter apopleksi eller lider af intraktabel sygdom. Patienter med meget tætte ("trådfine") stenoser/nærokklusion bør ikke opereres.	Ib

<b>A</b>	Operativ behandling bør ske så hurtigt som muligt og helst inden for få dage efter 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 inden for 2 uger.	Ib
<b>A</b>	Operativ behandling af asymptomatisk carotisstenose er forbundet med en meget beskedent absolut risikoreduktion, som er helt afhængig af operationsrisikoen. Ved optimal medicinsk behandling synes gevinsten således marginal.	Ib
<b>B*</b>	Carotisendarterektomi er førstevalgs behandling til patienter med carotisstenose, som opfylder kriterierne for operativ behandling. Såfremt operation ikke er attraktiv, kan CAS eventuelt tilbydes.	Ib
<b>A</b>	Udredning af patienter med TCI eller apopleksi, herunder ultralydsundersøgelse og/eller CT af halskar, bør ske i løbet af højst 4 dage og helst inden for 24 timer, således at eventuel operation kan gennemføres så hurtigt som muligt hos relevante patienter (inden for få dage)	Ib
<b>A</b>	Brug af p-piller, herunder især p-piller med højt østrogenindhold, er forbundet med en øget risiko for primær apopleksi hos præmenopausale kvinder. Den absolutte risiko er minimal for det store flertal, og generel anvendelse af p-piller frarådes ikke.	2b
<b>A</b>	Brug af p-piller hos kvinder med tidligere apopleksi eller TCI frarådes.	2c
<b>B</b>	Rene gestagenpræparater er ikke forbundet med en øget risiko og kan anvendes af kvinder med tidligere apopleksi eller TCI.	2c
<b>A</b>	Postmenopausal hormonbehandling med østrogen (+/- gestagen) anbefales ikke til patienter med iskæmisk apopleksi.	1a
<b>A</b>	Ved apopleksi anbefales rygeophør.	2b
<b>B</b>	Der anbefales regelmæssig fysisk aktivitet efter apopleksi i det omfang, det er muligt.	2b
<b>B</b>	Patienter med apopleksi og et højt alkoholindtag (>7/14 genstande pr. uge for henholdsvis kvinder og mænd) bør reducere indtaget eller evt. helt ophøre.	2b
<b>C</b>	Ved apopleksi bør der motiveres til en kost med et højt indhold af frugt, grøntsager, fuldkornsprodukter og fisk samt begrænset indhold af salt og mættet fedt.	2b
<b>B</b>	Sundhedspersonalet bør sikre sig patientens og gerne nærtstående pårørendes forståelse af ordineret medicins gavn, virkning, bivirkninger, behandlingsvarighed samt betydningen af adherence og konsekvenser af non-adherence.	I Ib
<b>B</b>	Sundhedspersonalet bør sikre god gensidig kommunikation og samarbejde med patient og pårørende om løsning af problemer med indtag af medicin. Forenklede ordinationer bør tilstræbes eksempelvis i form af kombinationspræparater.	
<b>B</b>	Sundhedspersonalet bør afdække patientens holdninger til at tage medicin og drøfte metoder til sikring af faste rutiner omkring medicinindtag.	I Ib
<b>B</b>	Sundhedspersonalet bør - eventuelt understøttet af standardiserede, fortrykte behandlingsprogrammer - sikre behandling til målene uanset patienters køn og alder. Der bør være særlig opmærksomhed på adherence med lipidsænkende medicin. Forebyggende behandling bør så vidt muligt iværksættes under indlæggelse, og det bør fremgå af udskrivningsbrev, om der er tale om livslang behandling	I Ib

## 1.1 Indledning

### 1.1.1 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 stor 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 kan fastsættes og 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, trombolysse 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: ”TCI er en forbigående episode af neurologisk dysfunktion forårsaget af iskæmi i hjerne, rygmarg eller retina uden akut infarkt. Det anbefales, at patienter med TCI undersøges med MR DWI inden for 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 intern medicinske 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 Juni 2013. Tredje opdatering

Siden 2009 har udviklingen inden for behandling af patienter med akut apopleksi fortsat med fuld styrke. Der er nu tre centre i Danmark, hvor der 24/7 er mulighed for endovaskulær behandling, antallet af patienter som modtager intravenøs trombolyse er stigende, og der er nye behandlingsprincipper inden for sekundær forebyggelse – såvel medicinsk som kirurgisk.



## 2 Præ-hospital behandling og observation

### 2.1 Informationskampagner

Der er meget store variationer i, hvor længe, der går fra symptomer på apopleksi opstår, til der kaldes 112, og hyppigst er det et familiemedlem eller et tilfældigt vidne, der træffer beslutningen og dermed også har behov for baggrundsviden om apopleksi. Mange venter, fordi de regner med, at det går over, og fordi apopleksi ikke gør ondt. Oftest er betænkningstiden kortest ved de mest alvorlige symptomer [1].

Informationskampagner har til formål at bibringe befolkning og sundhedsprofessionelle viden om vigtigheden af akut indlæggelse ved symptomer på akut apopleksi med henblik på at sikre borgernes adgang til evidensbaseret behandling. Det er påvist, at personer med kortere uddannelse og lavere indkomst både har en højere risiko for apopleksi og en mindre viden om apopleksisymptomer og betydningen af at ringe 112. Der foreligger ét randomiseret kontrolleret studie inden for effekt af information om apopleksisymptomer, og dette studie viser signifikant effekt af undervisning af skolebørn fra en apopleksibelastet befolkningsgruppe i genkendelse af apopleksisymptomer og betydningen af at ringe 112 [2]. En række kampagner er gennemført baseret på FAST-skalaen, hvori symptomerne ansigtslammelse, lammelse af arm og talebesvær indgår. Disse kampagner har været baseret på en multimedietilgang (TV, avis, lokale arrangementer og lignende), og opfølgning er sket ved telefon interview. Der er generelt fundet signifikant bedre viden efter kampagnen [3].

Målgruppens alder synes at spille en rolle for kampagnens karakter: ældre orienterer sig oftest via trykte medier, mens unge anvender TV [4]. Der foreligger ingen studier, der relaterer informationskampagner med en højere andel af indlæggelser på baggrund af alarmkald ved akut apopleksi i kampagnens målgruppe [5]. Betydningen af symptomvarighed er dårligt belyst, men personer med TCI vides at have en lige så stor sandsynlighed for nyt vaskulært insult eller apopleksi som personer med apopleksi, hvilket synes dårligt belyst ved hidtidige kampagner [6].

**B Informationskampagner øger målgruppens viden om symptomer på akut apopleksi. Den optimale kampagneform kendes ikke, og det vides ikke om kampagner fører til flere relevante akutte indlæggelser; dette bør afklares ved relevante studier (IIb).**

### 2.2 Præhospital identifikation af apopleksi, identifikation af apopleksi ved ankomst til hospital, telemedicin og helikoptertransport

Kortest mulig forsinkelse fra symptomdebut til akut behandling er afgørende for patientens prognose efter akut apopleksi, hvorfor fokus skal være på hurtigst muligt at bringe patienten til et hospital med relevant akut apopleksibehandling. Præhospital identifikation af apopleksi i henhold til fx FAST-skalaen og

information til modtagende hospital før ankomst nedsætter tidsforbruget forud for trombolyse i flere før og efter studier [7, 8], og medfører også en højere TPA(trombolyse)-behandlingsrate [9]. Hurtigere tid fra ankomst til behandling kan også opnås ved systematisk genkendelse af apopleksi gennem anvendelse af systematisk triage i skadestuen ved ROSIER-skalaen, der også indeholder elementer, der gør apopleksi mindre sandsynligt, fx synkope [10].

Helikoptertransport er hyppigst anvendt i udkantsområder, og østrigske tal viser, at de 3,4 %, der kom med helikopter til behandling, blev behandlet tidligst med TPA recombinant tissue plasmin activator [11]. Et amerikansk studie fandt kun gevinst ved helikoptertransport af patienter allerede opstartet med i.v. TPA, der blev overflyttet med henblik på endovaskulære procedure [12].

Telemedicinsk TPA-behandling i udkantsområder sikrer behandling af en tilsvarende kvalitet som i større centre [13, 14].

- B Præhospital diagnose af apopleksi og melding forkorter tid til behandling ved akut apopleksi (IIa).**
- B Præhospital diagnose opnås med fordel ved anvendelse af valideret test fx FAST eller ROSIER (IIa).**
- B Telemedicinsk TPA-behandling anbefales i udkantsområder (IIa).**
- D Helikoptertransport i forbindelse med overflytning over længere afstande af patienter i TPA-behandling til endovaskulær behandling er god klinisk praksis; helikoptertransport til TPA er effektivt, men ikke sammenlignet direkte med telemedicinsk behandling (IV).**

### 2.3 Behandling under transport

Der foreligger ingen studier, der påviser effekt på patientens prognose ved kausal behandling under transport ved akut apopleksi. Optimering af homeostasen samt tæt observation anbefales generelt ved transport af patienter med akutte medicinske tilstande, herunder akut apopleksi.

- D Observation og optimering af homeostasen under transport anbefales ved akut apopleksi som generelt ved akutte medicinske tilstande (IV).**

## 3 Akut medicinsk og kirurgisk behandling

### 3.1 Trombolysebehandling

I de senere år har indførelsen af intravenøs trombolysebehandling ved akut iskæmisk apopleksi (11) medført en markant ændret organisation, behandling og prognose ved akut apopleksi. Danmark er på nationalt niveau et af de bedst organiserede lande, hvor flest akutte apopleksipatienter når frem til behandling inden for 4½ time.

#### 3.1.1 Diagnostik

Akut apopleksibehandling er i alle regioner af Danmark centraliseret til et eller flere centre, som eventuelt samarbejder via telemedicinsk kommunikation, og der foreligger nationale kliniske retningslinier for i.v. trombolyse [15] og teletrombolyse.

(<http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/Specialeplanlaegning/Udmeldinger/trombolyse%20behandling/Nationale%20kliniske%20retningslinjer%20for%20teletrombolyse.ashx> ).

Centraliseringen er nødvendig for at sikre en stor rutine, godt præhospitalt samarbejde, en effektiv modtagelse og diagnostik samt hurtig igangsat behandling og overvågning i det efterfølgende døgn. 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.

En almindelig CT-scanning er sædvanligvis tilstrækkelig vejledning for rutinetrombolyse. CT perfusion eller CT angio kan give supplerende oplysninger i udvalgte tilfælde, men er ikke et krav. Vedrørende anvendelse af MRI diagnostik henvises til international litteratur og til lokale instrukser herom [15, 16]. MR kan især have fordele ved lette symptomer, ved diagnostiske vanskeligheder eller ved store apopleksier med massive kliniske udfald og tvivl om infarktudbredningen i de første timer. Et akut infarkt ses oftest efter få minutter på en såkaldt DWI-MR skanning.

#### 3.1.2 Intravenøs vævsplasminogen aktivator

Trombolysebehandling med i.v. rt-PA inden for de første 4½ time medfører signifikant reduktion af risikoen for at udvikle et efterfølgende handicap med afhængighed af andre [17-19]. Virkningen skyldes mindskelse af infarktstørrelsen, da væv, der er truet af at gå til grunde pga. svigtende blodtilførsel, reddes, når blodforsyningen genetableres under fibrinolysen. Mange tromboembolier lyserer spontant inden for de første minutter og timer, og patienterne kommer sig. Hvis det ikke sker, udvikles et infarkt i det lukkede kars

forsyningsområde. Trombolysen virker ved at øge fibrinolysen og opløsning af blodproppen, hvorved blodforsyningen genoprettes. Sker dette efter, at alt væv er gået til grunde, er der ingen virkning af behandlingen, men derimod en øget risiko for blødning i det infarcerede område. Jo tidligere behandlingen gives, des mere effektiv. Således er den absolutte risikoreduktion for at undgå et neurologisk handicap eller død ved rt-PA givet inden for 3 timer 12 % [17] og inden for 3-4½ timer efter debut symptomer 7,2 % [18]. Den dramatiske effekt ses også af NNT (number needed to treat for at undgå et handicap eller død), som er 3-4, når behandlingen startes inden for 90 minutter, men falder til 12-14 efter 3-4½ timer [20]. Behandlingen ændrer ikke ved dødeligheden efter apopleksi. Trombolysebehandling er godkendt til udvalgte patienter over 18 år. Absolutte kontraindikationer er sikkert stort infarkt sv.t. mere end 1/3 af MCA gebet (CT), intrakraniell blødning, heparin behandling, hvor aPTT værdien er forlænget, nye orale antikoagulantia (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) indtaget < 48 timer (v/ normal nyrefunktion) og forlænget aPTT, vitamin k antagonist behandling og INR  $\geq 1,5$ , kendt cerebral vaskulær malformation med øget blødningsrisiko, behandlingsrefraktært systolisk blodtryk over 185 mmHg eller diastolisk blodtryk over 110 mmHg, manifest eller nylig alvorlig eller livstruende blødning, bakteriel endocarditis, akut pancreatitis samt allergi mod indholdsstoffer i Actilyse<sup>®</sup>. Relative kontraindikationer er tidligere apopleksi inden for de sidste 4-6 uger afhængigt af størrelse på det tidligere infarkt, indtag af nye orale antikoagulantia <48 timer med normal aPTT, trombocytal <  $100 \times 10^9$  / liter (ved mistænkt trombocytopeni), svær hyperglykæmi, kendt hæmoragisk diatese herunder behandling ved LMW-Heparin, hæmoragisk retinopati, fx hos diabetikere, neoplasi med øget blødningsrisiko, alvorlig leversygdom, (inkl. leversvigt, cirrhose, portal hypertension, oesophagusvaricer) og aktiv hepatitis, større operation, mindre operation i indre organer (dyb biopsi) eller signifikant traume inden for de sidste 6 uger, aortaaneurisme, tidligere primær intracerebral blødning (omfatter ikke hæmoragisk infarkt).

Blødningsrisikoen øges med stigende alder. Beslutningen om indikation for i.v. trombolysebehandling bør altid bero på en individuel vurdering af gevinst kontra risiko.

Ud fra foreliggende undersøgelser kan det beregnes, at chancen for at få effekt af trombolyse inden for 3 timer ( $\geq 1$  point på mRS-skalaen) er 10 gange større end risikoen for en symptomatisk blødning, og 6 gange så høj som risikoen for en symptomatisk blødning inden for 4½ timer [21].

Dosis af rt-PA er 0.9 mg/kg i.v., 10 % bolusinjektion over 2 minutter efterfulgt af infusion af resten over 60 minutter. Dog maksimal dosis 90 mg. Blodtrykket skal være under 185/110 mmHg, og i.v.

trandatebehandling i refrakte doser kan være nødvendig før start af rt-PA og de første 24 timer.

I klinisk praksis registreres blødningskomplikationer til i.v. trombolyse, defineret som en neurologisk forværring på mindst 4 point på NIHSS og en dokumenteret blødning på kontrolskanning. Risikoen for en symptomatisk blødning defineret på denne måde er knap 2 %, hvoraf omkring halvdelen har dødelig udgang [21]. Der foreligger ikke studier, der viser effekten af rt-PA behandling på længere sigt.

Resultaterne fra de kliniske randomiserede undersøgelser er senere bekræftet i flere større post-marketing kohorteundersøgelser [22, 23]. I Danmark behandles mere end 1000 patienter årligt med i.v.-rt-PA.

**A Intravenøs trombolyse med rt-PA anbefales til patienter inden for 4½ time efter debut af symptomer på akut iskæmisk apopleksi efter individuel vurdering af mulig gevinst kontra blødningsrisiko. Det anbefales, at behandlingen startes hurtigst muligt efter symptomdebut (1a).**

### 3.1.3 Intraarteriel intervention ved akut apopleksi

Studier har vist, at store cerebrovaskulære tromboser kan være resistente overfor trombolysebehandling. Derfor er der et behov for alternative behandlingsmuligheder [24]. De nuværende data viser, at mindre end 50% af patienterne, som behandles med rt-PA bedres klinisk af behandlingen [25, 26].

#### **Intra-arteriel trombolysebehandling**

Der er et behov for at udvide de nuværende behandlingsmuligheder for patienter med akut apopleksi og samtidig reducere risikoen for hæmorragisk transformation. Intraarteriel (IA) trombolyse er en behandlingsmulighed, som skal iværksættes inden for 6 timer efter symptomdebut. PROACT II studiet har vist, at brugen af intraarteriel trombolyse med pro-urokinase er fordelagtig inden for 6 timer fra symptomdebut hos patienter med okklusion af arteria cerebri media (MCA). 180 patienter med MCA okklusioner blev randomiseret i et 2:1 forhold til enten pro-urokinase eller heparin. Studiet viste, at i gruppen behandlet med IA trombolyse var 15% flere patienter uden deficit eller med minimale neurologiske udfald (mRS score, 0-2) efter 90 dage [27, 28].

#### **Mekanisk trombektomi**

Metoderne, som er beskrevet nedenfor, bygger på den antagelse, at tidlig rekanalisation (som set i PROACTII studiet) også kan opnås med trombektomi. Selv om det måtte være rimeligt at antage, at farmakologisk rekanalisering har samme effekt som mekanisk rekanalisering, er dette forhold ikke blevet undersøgt hidtil.

Udviklingen i mekanisk trombektomibehandling er gået fra at være en tillægsbehandling til et førstevalg. Rekanalisering ved brug af mekaniske midler er sandsynligvis mere effektiv end den nuværende trombolytiske behandling. Man kan ikke bare forlænge behandlingsvinduet, men potentielt også begrænse risikoen for hæmorragiske komplikationer. Begrænsningerne ved den endovaskulære behandling er primært snoede arterier, arterielle stenoser samt lokalisationen af tromben i utilgængelige vaskulære territorier. I dag anvendes en ny selvekspanderende stent retriever til cerebrovaskulære tromber (*Solitaire stent, ev3*,

*Plymouth, Minnesota og Trevo 2 stent retriever*, Concentric Medical, Mountain View, California). Ved hjælp af et mikrokateter kan denne stent navigeres gennem og distalt for tromben. Herefter åbnes stenten, hvorved tromben kan fanges i stentens masker. Endelig trækkes stenten med tromben tilbage under sug [29]. To nye randomiserede studier har netop vist, at stent retrievers er ligeværdige [30] eller bedre [31] i forhold til første generation af mekaniske devices.

Kombinationen af mekanisk trombektomi med IA trombolyse kan være en fordel, hvis der opstår trombosering af distale kargebeter under indgrebet. Anvendelsen af IA trombolyse er endnu ikke undersøgt i et klinisk studie.

### **IV-IA bridging therapy**

Fordele og ulemper ved IA trombolyse, intravenøs (IV) trombolyse og kombineret IA/IV trombolyse undersøges i øjeblikket [32-35]. Tidlig behandlingsstart med IV trombolyse efterfulgt af endovaskulær behandling anses for at være mere effektiv ved cerebrovaskulære hovedstamme okklusioner. Fx kan carotis interna- eller basilarisokklusioner være behandlingsresistente overfor IV trombolyse alene [36]. Det nyligt publicerede RECANALISE studie har vist, at en kombineret IV/IA thrombolysebehandling har en højere rekanaliseringssrate end IV trombolyse alene. I gruppen (53 patienter) behandlet med kombinationsbehandlingen blev der opnået en rekanaliseringssrate på 87% mod 52% i gruppen (107 patienter) behandlet med IV-trombolyse alene (justeret relativ risiko 1.49, 95% CI: 1.21-1.84;  $P < 0.0002$ ). Neurologisk bedring efter 24 timer (NIHSS 0-1 eller 4 point fald) blev observeret i 60% vs. 39%. Mortalitetssrater (17%) efter 90 dage var ens grupperne imellem. Symptomatiske hæmorrhagiske transformationer blev observeret i 9% af patienterne i IV/IA-gruppen og i 11% i IV-trombolyse gruppen. Rekanalisering er associeret med et bedre neurologisk outcome [37], hvilket understøttes af et nyt systematisk review med meta-analyse [38]. I dette studie sammenlignede man IV trombolysede patienter fra 8 forskellige studier med bridging IV/IA behandling. Man fandt et signifikant bedre outcome (OR, 2.26; 95% CI, 1.16–4.40), men ingen forskel i forekomsten af symptomgivende intrakraniell blødning eller mortaliteten.

### **Lokalisation af tromben, trombemassen og tidsvinduet**

Størrelsen og placeringen af tromben har længe været anset som prognostiske faktorer hos apopleksipatienter, som har modtaget IV trombolyse. Dette skyldes, at trombemassen og lokaliseringen er afgørende, som det fx ses ved akut basilaris okklusion. Flere mindre kliniske studier og opgørelser peger på, at patienter med isoleret MCA okklusion opnår et bedre outcome i forhold til patienter med mere udbredte

trombemasser efter IV/IA trombolysse [38]. Tidsvinduet fra symptomdebut til behandlingsstart varierer fra 6 timer [27, 28] til 8 timer [30, 31]. Patienter med akut basilaris okklusion kan behandles med IA trombolysse efter mere end 8 timer [39, 40]. Behandlingsresultatet afhænger i væsentlig grad af den kollaterale cerebrale cirkulation før behandlingsstart og succesfuld rekanalisering [41], men på dette stadium bør behandlingen forbeholdes centre med særlig erfaring.

IMS III er en randomiseret kontrolleret undersøgelse, som havde til formål at påvise en positiv effekt af endovaskulær behandling (EVT) i tillæg til intravenøs trombolysse (IVT) i forhold til IVT alene.

Undersøgelsen blev standset efter inklusion af ca. 2/3 af de planlagte patienter efter en futility analyse, men den viste også, at EVT i kombination med IVT er sikker hos patienter med akut cerebral infarkt. Resultaterne er påvirkede af rekrutterings bias, reduceret dosis aktilyse i EVT-gruppen (0,6 mg/kg), randomisering af første ca. 1/3 af patienterne på baggrund af neurologisk sværhedsgrad (92% viste sig at have storkarsokklusion svarende til, hvad der var forudsat i studiedesignet) og brug af forældet endovaskulær teknologi, dvs. ikke stent retrievere. Effekt på klinisk outcome var sammenligneligt med tidligere resultater fra MULTI MERCI. Sammenfatningsvis har IMS III vist et neutralt resultat, og yderligere undersøgelser med den nyeste teknologi, især stentriever, er nødvendig [42].

Et andet randomiseret studie (SYNTHESIS Expand) med et mindre antal patienter (N = 362) undersøgte effekten af EVT (overvejende som IAT) i forhold til intravenøs trombolysse som first-line behandling. Der må noteres, at der har været en gennemsnitlig forsinkelse på en time til behandlingsstart i EVT gruppen sammenlignet med IVT gruppen. Væsentligt er også, at der i EVT cohorten ikke blev anvendt ITV-bridging, og at patienterne i begge arme ikke blev præselekeret for storkarsokklusion ved fx CTA. På disse vilkår viste undersøgelsen ingen fordel af EVT overfor IVT. Resultatet understreger, at tiden er en afgørende faktor i behandlingen af patienter med akut apopleksi [43].

Et tredje nyligt og endnu mindre randomiseret studie (MR-RESCUE), som skulle vise, om perfusion-diffusion mismatch på MR (eller tilsvarende CT fund) kan bruges til at selektere patienter til EVT, hvis disse kommer til sygehuset udenfor det accepterede tidsvindue for IVT (3 timer ved tidspunktet for studiet). Knap halvdelen af patienterne i begge grupper fik IVT. Undersøgelsen viste, at mismatch og avanceret neuroradiologi ikke kunne bidrage til at udvælge patienter med henblik på EVT, men at rekanalisering er forbundet med et bedre klinisk resultat også efter 3h (gennemsnit tid fra apopleksidebut til behandling >5h) [44].

Det skal understreges, at man i alle studier har anvendt forældet teknologi. Fordelen som stentriever har i forhold til tidligere devices (fx intra-arteriel trombolysse, clot retrievers or clot suction devices) er klart dokumenteret [30, 31]. Derudover er alle undersøgelser kendetegnet ved en lang rekrutteringsfase, som har medført mulighed for både performance og rekrutterings bias.

Sammenfattende bør EVT, jf. redegørelsen til Sundhedsstyrelsen [45] fortsat ydes i de 3 danske EVT-centre som udviklingsfunktion og betragtes som en behandlingsmulighed for patienter med vaskulær okklusion i store cerebrale arterier og med alvorlige neurologiske deficit. Af hensyn til behandlingseffekten bør disse patienter så hurtigt som muligt evalueres i EVT-centre. Randomiserede forsøg med henblik på at afklare effekt af EVT-behandling i sammenligning med IVT-behandling under forudsætning af ultra tidlig behandling og anvendelse af nyeste teknologi er i planlægningsfasen eller er i gang.

- A IA trombolyse er effektivt hos patienter med MCA-okklusion inden for 6 timer efter symptomdebut og kan tilbydes patienter, der har kontraindikation for IV trombolyse (Ib).**
- B IA trombolyse/EVT har vist sig mere effektiv end IV trombolyse ved rekanalisering af storkarsokklusion, men har ikke vist sig overlegen på kliniske endepunkter. EVT kan overvejes hos patienter, der ikke responderer på IV trombolyse – især når der er tale om klinik svarende til komplet MCA iskæmi. EVT-behandlingen bør gennemføres uden tidsforsinkelse (IIa).**
- D IA trombolyse/EVT kan overvejes hos symptomatiske patienter med basilaristrombose selv udenfor 6 timers tidsvinduet (IV).**
- A Hvis EVT-behandling overvejes, anbefales brug af ”stent retrievere”, der har vist sig overlegne i både rekanalisering og kliniske endepunkter i forhold til tidligere anvendte redskaber (Ib).**

#### 3.1.4 Sonotrombolyse

Med sonotrombolyse forstås stimulation med ultralyd (insonering) af en akut arteriel intrakraniell trombose med henblik på opløsning af denne. Ultralyd har både in vitro og i dyreforsøg vist evne til at opløse arterielle tromber, og effekten øges, når ultralyd kombineres med rt-PA og/eller microbubbles. Siden 2004 er der publiceret en række mindre, delvis randomiserede studier, hvor sonotrombolyse anvendes i kombination med i.v. rt-PA til patienter med a. cerebri media -okklusion. Et enkelt studie er gennemført med lavfrekvent ultralyd på 300kHz. Studiet blev afbrudt efter inklusion af 26 patienter grundet høj forekomst af intrakraniell blødning [46]. Alle andre studier er gennemført med almindelig ultralyd til diagnostisk brug, enten doppler- eller duplexscanner med 2 MHz ultralydstransducer. I den hidtil største randomiserede undersøgelse indgik 126 patienter med påvist okklusion af MCA. Patienterne blev randomiseret til enten kontinuert insonation af det okkluderede kar med 2MHz doppler og i.v. rt-PA(n=63) eller standardbehandling med rt-PA alene (n=63). Efter to timer sås der fuld rekanalisering eller markant klinisk bedring i 49% i dopplergruppen vs. 30% i gruppen med standardbehandling (p=0,03). Forekomst af symptomatisk intracerebral blødning var identiske (n=3) sv.t. 4,8% i begge grupper. Studiet var for lille til at vise mulig forskel i klinisk outcome



[47]. I en nylig publiceret metaanalyse, hvor man inkluderede 6 randomiserede og 3 ikke randomiserede undersøgelser fandt man betydelig øget sandsynlighed for rekanalisering med sonotrombolyse vs. standardtrombolyse (pooled OR, 2.99; 95% CI, 1.70–5.25;  $P=0.0001$ ). Sonotrombolyse med ultralydsfrekvens på ca 2MHz medfører ikke øget risiko for intracerebral blødning (pooled OR 1.26; 95% CI, 0.44–3.60;  $P=0.67$ ), og øger chancen for mRS 0-1 efter 3 måneder (OR 2,09; 95%CI 1,17-3,71) [48]. Indgift af microbubbles ser ud til at øge sandsynligheden for rekanalisering yderligere (54.3%; 50/92) for rt-PA+sonotrombolyse + microbubbles sammenlignet med (36.6%; 70/191) for rt-PA + sonotrombolyse,  $P<0.005$ ), men blødningsrisikoen er uafklaret og muligvis signifikant højere [49]. Klinisk anvendeligt udstyr til sonotrombolyse er under udvikling og undersøges aktuelt i kliniske forsøg.

**A Sonotrombolyse med diagnostisk ultralydsfrekvens øger sandsynlighed for rekanalisering og god prognose (mRS 0-1) efter tre måneder. Kombination med sonotrombolyse øger ikke risiko for intrakranielle blødninger (Ib).**

**B Intravenøs indgift af ultralydskontrast øger sandsynligheden for rekanalisering under sonotrombolyse, men med uafklaret blødningsrisiko (II).**

**B Sonotrombolyse med lavfrekvent ultralyd medfører høj risiko for intrakranielle blødninger og skal ikke anvendes (II).**

## 3.2 Trombocythæmmende behandling ved akut iskæmisk apopleksi og TCI

### 3.2.1 ASA

ASA er undersøgt ved akut apopleksi [50-52]. 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 [50]. Under behandlingen var der 1,9 flere tilfælde af hæmragisk apopleksi mod 6,9 færre tilfælde af iskæmisk apopleksi pr. 1.000 behandlede [50]. Blandt 9.000 patienter randomiseret uden forudgående CT-scanning synes ASA netto at have en gavnlig virkning [51]. Herudover blev 800 patienter med hæmorrhagia cerebri utilsigtet randomiseret til ASA-behandling. Der kunne ikke påvises øget dødelighed eller progression af apopleksien i denne gruppe [51]. ASA+ dipyridamol påbegyndt inden for 24 timer efter symptomdebut er undersøgt i EARLY-studiet [53], hvor denne behandling findes sikker og effektiv.

**A ASA 150-300 mg efterfulgt af 75 mg daglig bør gives inden for 24 timer efter symptomdebut (Ia).**

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

*Akutbehandling efter transitorisk cerebral iskæmi*

Korrekt diagnosticering af TCI er en udfordring. TCI-diagnosen udenfor specialklinikken er kun korrekt i ca. 50% [54, 55]. Op til en tredjedel af validerede TCI-patienter har MR-forandringer på DWI-sekvens og er permanente på MR-FLAIR-sekvens [56]. Et studie med 343 konsekutive TCI patienter viste, at 40% havde MR forandringer på DWI-sekvens. Der blev registreret 10 tilfælde af iskæmisk infarkt i de følgende 3 måneder, ni hos patienter med MR-forandringer på DWI-sekvens [57]. Den relative risiko for apopleksi inden for 3 måneder kan nedsættes med omkring 80% ved akut udredning og start af behandling inden for 24 timer i akutklinikker for TCI [58-60].

**B Ved TCI anbefales udredning og start af behandling inden for 24 timer (IIa).**

3.2.2 Anden antitrombotisk behandling

Behandling af apopleksipatienter med AMI indebærer særlige problemer pga. 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 [52, 61, 62]. 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 [52, 61-63]. 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 [64]. I en subgruppeanalyse af International Stroke Trial [65] kunne der ikke påvises effekt af akut indsættende UFH-behandling hos patienter med atrieflimren. Anderledes forholder det sig ved sekundær profylakse. To studier har evalueret effekten af AK-behandling versus pladehæmmer-behandling på ny cerebrovaskulær episode til patienter med lakunært infarkt og TCI.

**A Antikoagulerende behandling efter akut iskæmisk apopleksi eller TCI inden for 24-48 timer efter symptomdebut kan ikke anbefales (Ia).**

### 3.3 Progredierende apopleksi/malignt mediainfarkt/cerebralt ødem

Neurologisk forværring inden for 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.

Omkring 15% af større arteria cerebri mediainfarkter bliver ”maligne” pga. ødemudvikling med tiltagende masseeffekt og forhøjet intrakranielt tryk. Klinisk ses faldende bevidsthedsplan og evt. øvrige tegn på lateral herniering. Ubehandlet er mortaliteten omkring 80%. Behandling af ”malignt” mediainfarkt med unilateral hemikraniektomi og duraplastik er undersøgt i 3 RCT (DESTINY, DECIMAL, HAMLET). For inklusionskriterierne 18-60 år, udfald på NIHSS > 15, fald i bevidsthedsplan  $\geq 1$  i item 1a i NIHSS, CT påvist infarkt på > 50% af mediagebetet eller infarktvolumen > 145 ml på diffusionsvægtet MR viste sammenfattende data fra de 3 studier en mortalitet efter 1 år på 22% af de opererede og 71% af de konservativt behandlede. Alle overlevende havde forventelige udfald i forskelligt omfang. Bedømt på mRS efter 1 år var der ingen overlevende i mRS=0-1, mens mRS= 2-3 sås hos 43% af de opererede og 21% af de ikke opererede. For mRS=4-5 var fordelingen 35% af de opererede og 71% af de ikke opererede. Aktuelt pågår et studie (HAMLET 2), der undersøger effekten af hemikraniektomi og duraplastik ved ”malignt” mediainfarkt hos patienter ældre end 60 år [66, 67].

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 [68].

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 [69].

Undersøgelser vedrørende akut heparinbehandling af patienter med akut apopleksi har vist lige stor andel af neurologisk forværring i behandlings- og i kontrolgrupper [62, 70, 71].

**A Der er evidens for, at hemikraniektomi og duraplastik ved malignt arteria cerebri mediainfarkt reducerer dødeligheden uden samtidig betydelig øgning af overlevende med de sværeste varige udfald (Ia).**

**D Ved neurologisk forværring eller ophobede TCI-tilfælde bør CT/MR gentages, og der undersøges for mulige årsager såsom kardial embolikilde, præcerebrale og intrakranielle stenoser, 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 på outcome af intravenøs indgift af mannitol eller glycerol til behandling af cerebralt ødem ved akut apopleksi (Ia).

### 3.4 Cerebellart infarkt

Ved cerebellart infarkt kan tilstanden forværres inden for de første 2- 4 døgn pga. infarktødem med kompression af hjernestamme eller afklemning af 4. ventrikel med ledsagende hydrocephalus. Der foreligger ingen RCT om effekten af dekomprimerende kirurgi og ventrikulostomi, men i små studier har behandlingen været livreddende hos flere patienter med fald i bevidsthedsplan og/eller progredierende kranienerveudfald som tegn på hjernestammepåvirkning. (b)

**D** Ved cerebellart infarkt kan ventrikulostomi være indiceret ved hydrocephalus, og ved hjernestammepåvirkning kan suppleres med suboccipital kraniektomi, duraplastik og evt. resektion af infarceret cerebellum (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 [72, 73]. Et Cochrane review baseret på 79 patienter fandt evidensen for svag til at drage nogen konklusion [74].

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 vitamin-K-antagonister 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 [75-77]. 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.

Behandling med vitamin-K-antagonister fortsættes sædvanligvis i 3-6 måneder, men længerevarende

behandling kan være indiceret baseret på en individuel risikovurdering.

Endovaskulær behandling (EVT) anvendes undertiden hos patienter med svær cerebral sinusvenetrombose (CVST), selv om der ikke foreligger evidensbaserede studier. EVT for CVST kan overvejes hos patienter med nedsat bevidsthedsniveau, svær trombosering af de dybe cerebrale vener og venøse sinus samt klinisk forværring til trods for behandling med lavmolekylært eller ufraktioneret heparin [78]. En bolusdosis actilyse appliceres lokalt via et mikrokateret lagt i den trombotiserede sinus. Mikrokateret efterlades for 24-48h, og der gives en kontinuerlig infusion med actilyse (fx 1mg/h), indtil rekanalisering er opnået. Hele proceduren udføres i fuld narkose for at undgå dislocering af mikrokateret. Forsøgsvis kan trombematerialet også ekstraheres med stentretreivers.

Herniering pga. venøs infarcering og staseblødninger med masseeffekt er den hyppigste årsag til akut død ved CVST. Retrospektive data fra ISCVT 2 (Second International Study on Cerebral Vein and dural sinus Thrombosis) og et fåtal kasuistikker tyder på, at hemikraniektomi kan redde liv ved truende herniering. De aktuelle EFNS guidelines foreslår at foretage hemikraniektomi hos CVT patienter med tegn til alvorlig intrakraniell trykstigning ("good practice point"; Einhäupl et al. 2010). Hemikraniektomiens rolle ved behandlingen af CVST skal undersøges nærmere i et pågående prospektiv multicenterstudie [79].

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

**D Ved cerebral venetrombose med progredierende bevidsthedssvækkelse kan lokal trombolysbehandling såvel som hemikraniektomi have gavnlig effekt hos udvalgte patienter (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 [80-83]. Stentbehandling ved dissektion af cervikale arterier er rapporteret kasuistisk [80].

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

### 3.7 Intracerebral h emoragi

Spontan intracerebralt h emoragi (ICH) har den d rligste prognose af alle apopleksier. Den samlede mortalitet er omkring 40%, og kun omkring 25% af de overlevende er fuldt selvhjulpne. Den d rlige prognose er delvis relateret til gennemsnitlige st rre v vsl sioner sammenlignet med infarkter. Ved gentagne CT-scanninger i l bet af de f rste 24 timer  ges det intracerebrale h ematom hos 70%, formentlig pga. rebl dning [84], der synes hyppigere ved h jt blodtryk [85].

For de fleste patienter med ICH er det usikkert, om neurokirurgisk operativ fjernelse af supratentorielle h ematomer er bedre end konservativ behandling. To st rre RCT (STICH I & II) kunne ikke dokumentere nogen signifikant effekt af operation p  letalitet og morbiditet [86]. I studiet indgik dog ikke patienter med meget store h ematomer, som af neurolog/neurokirurg fandtes livstruende. Disse patienter blev i ikke-desolate tilf lde opereret. H ematomfjernelse via endoskop eller stereotaktisk evt. suppleret med trombolyse er unders gt i flere sm  studier, uden at disse har vist nogen betydelig bedret prognose.

I de fleste studier af operativ behandling af ICH syntes risikoen for rebl dning at v re h j, hvis operationen blev foretaget inden for de f rste 4 timer efter ictus.

Den manglende effekt af operativ behandling synes dog ikke at g lde for h ematomer i cerebellum og for lob re h ematomer.

Cerebellare h ematomer kan pga. pladsforholdene i fossa posterior hurtigt blive livstruende og anbefales kirurgisk behandlet ved klinisk forv rring, hjernestammekompression eller hydrocephalus [87]. Det ser ud til, at h ematomer med st rste diameter > 3 cm b r opereres selv ved normalt bevidsthedsplan, idet sandsynligheden for forv rring pga.  demdannelse er endda meget stor inden for de f rste d gn efter ictus. H ematomer med en speciel lokalisation (frontallap, fortil i temporallap, i eller omkring fissura Sylvii, interhemisf risk, i cerebellum) kan v re for rsaget af et rumperet aneurisme. Herudover kan h ematomer hos yngre (hyppigst under 50  r) uanset lokalisation v re for rsaget af en rumperet arterioven s malformation eller et kavern st angiom. I ikke-desolate tilf lde b r der i begge grupper foretages snarlig angiografi, og ved fund af aneurisme eller arterioven s malformation kan der v re indikation for ”akut” behandling (operation eller endovaskul r behandling) for at forhindre rebl dning [88].

INTERACT2 studiet unders gte aggressiv blodtryksreduktion til systolisk tryk under 140 mmHg versus under 180 mmHg hos patienter med ICH og symptomdebut indenfor 6 timer. Gruppen der modtog aggressiv blodtryksreduktion havde et bedre funktionsniveau efter 3 m neder, OR for mRS 3 - 6: 0,87 (CI 95% 0,77 - 1,00, p=0.04); ingen sikker effekt p  mortalitet [89].

#### **Intracerebral h emoragi under antikoagulationsbehandling**

Hos patienter, som er i antikoagulansbehandling, eller hvis INR er forhøjet af anden grund ( $> 1,4$ ), behandles med infusion af koagulationsfaktor koncentrat [90], som kan revertere en forhøjet INR hurtigt, men der savnes erfaring med behandling af intracerebralt hæmatom. Alternativer er rekombinant faktor VII [91, 92], 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, specielt hvis disse skønnes livstruende. Operation bør tidligst foretages 4 timer efter ictus (IV).**
- B Kirurgisk fjernelse via standard kraniotomi af supratentorielle lobære hæmatomer  $> 30$  ml og beliggende  $< 1$  cm fra cortex tenderer at være bedre end konservativ behandling (IIb).**
- B Effekten af kirurgisk fjernelse af hæmatomer ved minimalt invasivt indgreb (endoskopisk/stereotaktisk) med eller uden samtidig trombolyse er uvis og indtil videre eksperimentel (IIb).**
- B Akut kirurgisk fjernelse af cerebellare hæmatomer  $> 3$  cm på CT bør opereres ved klinisk forværring, påvirkning af hjernestamme/4. ventrikel eller hydrocephalus, da dette i mange tilfælde vil være livsreddende og samlet set bedre end konservativ behandling (IIa).**
- D Ved intracerebrale hæmatomer hos patienter i AK-behandling eller med forhøjet INR af anden årsag kan infusion af pro-trombin kompleks eller friskfrosset plasma forsøges 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 Blodtrykssænkende behandling (behandlingsmål: systolisk blodtryk  $< 140$  mmHg) ved akut intracerebral blødning anbefales med start inden for 6 timer med henblik på at opnå bedre funktionsniveau efter 3 måneder (Ib).**

## 4 Apopleksiafsnit

Et apopleksiafsnit er et geografisk defineret hospitalsafsnit, der udelukkende eller næsten udelukkende beskæftiger sig med udredning og behandling af patienter med apopleksi. Medarbejderne har særlig interesse, oplæring og kompetence inden for apopleksi, og er organiseret i multidisciplinære, tværfaglige og samarbejdende teams. Behandlingen medinddrager patienter og pårørende, og medarbejderne kompetenceudvikles løbende. Der er standardiserede procedurer for diagnostisk evaluering, observation, akut behandling, rehabilitering og sekundær profylakse af apopleksi.

Effekten af tidlig behandling af patienter med apopleksi i et apopleksiafsnit kontra alternative afsnit ("alternative (less organised) service") er undersøgt i adskillige randomiserede kontrollerede studier. En samlet vurdering af den videnskabelige dokumentation foreligger i form af en Cochrane-metaanalyse [93], hvor man på baggrund af 31 studier med 6936 patienter sammenlignede behandling i apopleksiafsnit med alternative behandlingsenheder. Heraf sammenlignede man i 26 studier (5592 patienter) apopleksiafsnit med almenmedicinske afdelinger.

Behandling i et apopleksiafsnit reducerede risiko for død med 14 % efter et år (OR: 0,86, 95 % CI 0,76-0,98,  $p=0,02$ ), og reducerede risiko for død eller udskrivelse til plejehjem med 18 % (OR 0,82, 95 % CI 0,73-0,92,  $p=0.0006$ ) og reducerede ligeledes risiko for død eller afhængighed med 18 % (OR 0,82 (95 % CI 0,73-0,92,  $p=0.001$ )) (1). Resultaterne var uafhængige af patienternes alder, køn og apopleksiens sværhedsgrad. Indlæggelse i apopleksiafsnit førte ikke til længere indlæggelsestid end i de andre afsnit.

Som forklaring på de bedre resultater i apopleksiafsnit sammenlignet med andre afsnit viser en mere detaljeret meta-analyse af ovennævnte studier, at der på apopleksiafsnit er øget brug af iltbehandling, flere indsatser for at undgå aspiration, øget brug af paracetamol, samt non signifikant mindre brug af urinkateterisation [94]. På apopleksiafsnittene var der færre tilfælde af progression af apopleksien, færre tilfælde af ny apopleksi, tidligere mobilisering med færre komplikationer til immobilisering, som fx pneumoni og andre infektioner.

I en meta-analyse af kontrollerede undersøgelser af 103 patienter [95] mobiliseret mediant 21 timer sammenlignet med 31 timer efter apopleksi var OR for uafhængighed 3,11 (95 % CI 1,03-9,33). Foruden den gavnlige effekt af tidlig mobilisering synes også udvidet genoptræningstid på mindst 16 timer mere i de første 6 måneder efter apopleksi at føre til et bedre niveau af Aktiviteter ved Daglig Levevis (ADL) [96].



- A Ved formodning om akut apopleksi anbefales hurtig ambulancetransport til nærmeste hospital med et akut apopleksiafsnit. Ved mulighed for behandling højst 4,5 timer efter symptomdebut henvises til et akut apopleksiafsnit med mulighed for trombolysebehandling (Ia).**

## 5 Udredning og behandling

Formålet med den akutte behandling, udredning og observation er:

- Hurtig fastlæggelse af korrekt diagnose og tilbud om eventuel akut behandling.
- Stabilisering eller eventuelt bedring af patientens tilstand med henblik på at sikre maksimal ilt-og ernæringstilbud til iskæmiske cerebrale områder (penumbrazone). I forbindelse hermed vurderes og behandles:
  - sygdomsprogression
  - cirkulationsforstyrrelser
  - respirationsforstyrrelser
  - metaboliske forstyrrelser
  - temperaturforhøjelse
  - ernæringsproblemer
  - vandladnings- og afføringsproblemer
- Afklaring af risikofaktorer
- Forebyggelse af kontrakturer, decubitus og dyb venetrombose, jf. afsnit 5.11.

Når diagnosen er stillet, skal der gives mundtlig og skriftlig information til patienten under hensyntagen til kognitive problemer. De pårørende bør ligeledes informeres og inddrages omkring behandling og planer for genoptræning.

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 definere 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 (familiar disposition, kendt hjertesygdom, tidligere cerebrovaskulære tilfælde, hypertension, sukkersyge, lipidforhøjelse, rygning, alkoholforbrug, sygdomme, der påvirker blodets viskositet (fx polycytæmi), claudicatio intermittens, koagulationsforstyrrelser og østrogenbehandling (inklusive antikonception)).

b) En klinisk almen og neurologisk undersøgelse med fokus på CNS relaterede udfaldssymptomer og 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) pga. god interobservant overensstemmelse [97]. 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 Billeddiagnostik

Billeddiagnostikken ved akut apopleksi anvendes til at skelne mellem iskæmisk apopleksi, hæmoragisk apopleksi og apopleksilignende tilstande. Inden for 4½ time efter apopleksiens debut giver almindelig CT-scanning (CT) sædvanligvis tilstrækkelig vejledning ved udredning for klinisk apopleksi samt for rutinetrombolyse. Ved stort infarkt 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 MCA pga. 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 CT perfusion (CTP) kan bidrage til at vurdere iskæmiens udbredning, men der er ikke evidens for, at brugen heraf bedrer behandlingsresultatet. CT angiografi (CTA) eller MR angiografi kan overvejes ved NIHSS over 10, da det tyder på en central okklusion, hvor endovaskulær behandling kan være aktuel. Man må dog være opmærksom på, at tiden er så væsentlig en faktor for et godt udfald efter trombolyse og intraarteriel behandling, at MR med PWI og angiografi kun bør anvendes, når det kræves for at stille en sikker diagnose.

### 5.2.1 CT ved akut apopleksi

Billeddiagnostik ved symptomer på akut apopleksi benyttes for at påvise synlige tegn på cerebral iskæmi, udelukke blødning samt for at påvise andre årsager til det kliniske billede. Der kan anvendes såvel CT- som MR-scanning. Selvom MR har nogle fordele som beskrevet i afsnit 5.2.2, så er det fortsat sådan, at CT er den primære billeddiagnostiske metode. CT har dannet basis for den videnskabelige dokumentation, der ligger til

grund for behandling med i.v. og i.a. trombolysse samt endovaskulær behandling. CT skal udføres hurtigst muligt efter symptomdebut, således at patienten kan sættes i behandling uden forsinkelse.

CT kan endvidere påvise andre årsager til symptomer, der kan ligne apopleksi som fx tumorer, karmalformationer, encefalitis (herpes), epilepsi, absces m.m.

CT uden kontrast kan med stor sikkerhed påvise intrakraniell blødning. Hvis CT viser normale forhold, eller der er forandringer tydende på iskæmi, kan der fortsættes med (CTP) og/eller CTA, som muliggør en mere nøjagtig aftegning af en iskæmisk læsion inklusive penumbraen, som er det væv, der vil gå til grunde, såfremt perfusionen ikke genoprettes.

CT fund ved akut iskæmisk apopleksi er typisk et hypodens område beliggende i en arteries forsyningsområde, og som medinddrager såvel hvid som grå substans. I den akutte fase er forandringerne oftest diskrete. Eksempler på tidlig iskæmi kan være en manglende afgrænsning af nucleus lentiformis og nucleus caudatus eller af insula cortex. Andre CT fund er udvisket grænse mellem grå og hvid substans samt udslettet sulcustegning. Et andet typisk fund er det såkaldte ”dense artery sign”, som skyldes en intraarteriel trombose, et fund, der ses hos 12-67% med akut iskæmisk apopleksi. Patienter med dette tegn har øget mortalitetsrisiko. Hvis ”dense artery sign” skal tillægges klinisk betydning, skal det findes på den relevante side, og der skal være tydelig forskel på den raske og den syge side [98].

Det er væsentligt for prognosen, at størrelsen af det iskæmiske volumen vurderes korrekt, da reperfusionsterapi ikke bør gives, såfremt mere end  $\frac{1}{3}$  af a. cerebri medias forsyningsområde er ramt eller mere end  $\frac{1}{2}$  af a. cerebri anterior eller posteriors forsyningsområde.

Med CTA er det muligt at fremstille såvel de præ- som intracerebrale arterier. Man kan således lokalisere den aktuelle okklusion og måle længden af trombosen. Dette kan have betydning for valget af akut behandling, idet en tromboselængde på 6-8 mm kun hos få procent kan behandles effektivt med i.v. trombolysse. Det er vist, at evalueringen af et iskæmisk område baseret på grundsnittene i en CTA (”source images”) gør det muligt at forudsige den endelige infarktstørrelse [99, 100].

Det er værdifuldt at få påvist såvel intra- som præcerebral arteriel stenose med henblik på akut eller subakut behandling med carotisendarterektomi eller angioplastik og stenting.

CT scanning er desuden af betydning ved opfølgning af patienter med akut apopleksi, der er behandlet med i.v. eller i.a. trombolysse eller har fået foretaget trombektomi samt hos andre patienter for at påvise evt. blødning og udvikling af iskæmisk ødem. En del af disse patienter vil have behov for anden terapi, fx temporær dekompression i form af kraniektomi for at undgå inkarcerationsskader [101-104].

Ved CT perfusion gives en i.v. kontrastbolus, som følges gennem den cerebrale cirkulation. Herved kan fysiologiske parametre som cerebralt blod volumen (CBV) og cerebralt blod flow (CBF) fremstilles.

CBV er et mål for blodvolumen i en given mængde hjernevæv inkl. blodkarrene, enheden er ml/100 g væv. CBF er det totale volumen blod, der bevæger sig gennem hjernevævet i en given tidsenhed, enheden er ml/100 g væv/minut.

På basis af disse værdier kan man beregne mean transit time (MTT) og time to peak (TTP), som er mål for den tid, det tager en kontrastbolus at passere den cerebrale cirkulation.

Ved akut iskæmisk apopleksi påvises den iskæmiske læsion som et område med nedsat CBV og CBF samt forlænget MTT og TTP. Matchende CBV og MTT områder anses for at repræsentere infarcerede områder med neuronød. Ved mismatch, dvs. en situation, med abnorm perfusion vil MTT ofte overdrive det afficerede område. Nedsat CBF, men med bevaret eller let reduceret CBV, viser det væv, som er truet, men som kan reddes, hvis perfusionen genoprettes. Dette område benævnes den iskæmiske penumbra. Det er vist, at CT perfusion giver en 4-dobling af korrekt positiv diagnostik af akut iskæmisk apopleksi sammenlignet med tom CT [105].

Der er nogle forhold, som man skal være bekendt med ved tolkningen af CT-perfusionsundersøgelser: Små infarkter dybt i grå substans eller i hvid substans kan være symptomatiske, men kan let overses, da de beregnede perfusionsmaps har en relativt ringe opløsning.

Kroniske iskæmiske WM-forandringer, som hyppigt ses hos ældre mennesker, kan give tolkningsproblemer, hvis de er udbredte og asymmetriske. De kan dog ofte skelnes fra akut iskæmi, da de ikke involverer cortex og heller ikke følger arterielle forsyningsområder.

Såvel intra- som ekstrakranielle arterielle stenoser kan medføre hypoperfusion, som kan være vanskelige at skelne fra akut iskæmi.

I forbindelse med kramper, kan CT-perfusion vise hyperperfusion i den ictale region, hvilket kan få den raske side til at fremstå iskæmisk [106].

### 5.2.2 Påvisning af akut cerebral iskæmi med MR

MR-scanning ved akut apopleksi har både fordele og ulemper. Fordelene består blandt andet i en meget hurtig og sikker visualisering af en iskæmisk læsion, både hvad angår størrelse og lokalisation. En iskæmisk læsion kan med en vis sikkerhed aldersbestemmes, og MR er bedre til at påvise differentialdiagnoser i den akutte fase. MR kan endvidere facilitere trombolyse af lettere apopleksier, patienter, hvor symptomerne er i bedring samt patienter med kramper ved debut. Ulemperne ved MR er bl.a. den manglende tilgængelighed 24/7 på en del hospitaler, kontraindikationer som pacemaker og enkelte andre implantater samt klaustrofobi. Desuden varer en fuldstændig MR-scanning i denne sammenhæng op til 20 minutter. Trods længere tidsforbrug ved MR-scanning, så påvirker det ikke behandlingsresultaterne ved sammenligning med NINDS data [107].

Scanning af cerebrum ved akut apopleksi involverer en række forskellige sekvenser: Diffusions- og

perfusions vægtede billeder (DWI og PWI), T2-FLAIR, gradientekko (T2\*), MR-angiografi (MRA) og evt. T1- og T2-vægtede billeder. Sidstnævnte mest af hensyn til differentialdiagnostik, da sekvenserne er relativt ufølsomme overfor tidlige iskæmiske forandringer. I den akutte fase, hvor trombolyse er aktuel, kan man derfor udelade de tre sidstnævnte sekvenser for at spare tid.

### *Sekvenser*

#### DWI

Den vigtigste sekvens ved akut iskæmisk apopleksi er DWI, som kan påvise et cytotoxisk ødem få minutter efter okklusion af en større cerebral arterie [108].

Såvel den iskæmiske læsions størrelse som lokalisation kan visualiseres med DWI, som viser nedsat vanddiffusion, som indtræder, når cellerne svulmer op, idet ekstracellulært vand trænger intracellulært, når  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -pumpen sættes ud af spil pga. iltmangel. Områder med nedsat diffusion fremtræder med høj signalintensitet i forhold til det omgivende hjernevæv. Det er dokumenteret, at MR med DWI er bedre end CT til at påvise iskæmi, når patienter undersøges både inden for 3 og 12 timer efter symptomdebut [16].

Til forskel fra CT, kan DWI påvise de fleste små korticale og subkorticale infarkter.

Da DWI er T2-vægtet, vil andre årsager til cerebralt ødem som vasogent ødem også være lyst på DWI, såkaldt "T2 shine through". For at skelne mellem cytotoxisk og vasogent ødem, er det derfor nødvendigt at supplere med billeder, der viser den såkaldte "apparent diffusion coefficient" (ADC), hvor områder med nedsat diffusion fremtræder mørkere end det normale hjernevæv. Reduktion i ADC og øget DWI signal anses i de fleste tilfælde at repræsentere irreversibel iskæmi. Det er formentlig en simplificering, da det er vist, at hurtig reperfusion kan redde væv med nedsat diffusion, og at den iskæmiske penumbra også kan omfatte en del af DWI-læsionen [109-116].

Værdien af DWI og ADC til påvisning af akut cerebral iskæmi overfor andre MR-sekvenser som T2-FLAIR og T2 FSE og især CT er således veldokumenteret (evidens level 1 og 2, styrke A og B).

#### PWI

Med perfusionsvægtede sekvenser (PWI) er det muligt at visualisere områder med nedsat blodgennemstrømning. Forskellen mellem DWI og PWI defekt betegnes som den iskæmiske penumbra. Et sådant område med nedsat, men ikke ophørt perfusion, kan holdes i live i nogle timer af kollateral blodforsyning, men såfremt blodforsyningen ikke genoprettes, vil også dette væv gå til grunde.

#### T2-FLAIR

Med T2-FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) kan man med ret stor sikkerhed afgøre, om en iskæmisk læsion er ældre en 3-6 timer, hvilket er af betydning, når tidspunktet for symptomdebut er usikkert, fx ved ”wake-up stroke”. En ældre iskæmisk læsion har høj signalintensitet på T2-FLAIR, mens den helt tidlige iskæmiske læsion enten ikke ses eller kan anes som et svagt hyperdense område. Negativ T2-FLAIR og positiv DWI tyder med stor sandsynlighed på, at en iskæmisk læsion ikke er ældre end 3 timer [117]. Det er endvidere vist, at såfremt der på T2-FLAIR er synlige kar (hyperdense vessels) i et iskæmisk område, tyder det på, at der er et fungerende kollateralt netværk, og at patienter med dette tegn kan have en bedre prognose og ende med et mindre infarkt end patienter uden hyperdense kar [118].

Som på CT er det muligt at se en trombose i en cerebral arterie – det såkaldte ”dense artery sign”. På CT vil trombosen fremtræde lys, mens den på T2\* vil være mørk, næsten sort. Det er vist, at synlige tromboser i MCA har et højere indhold af røde blodlegemer end ikke-synlige tromboser, som derimod er mere domineret af fibrin. Dette gælder for både CT og MR [119].

### 5.2.3 Udelukkelse af blødning

#### T2\*-sekvenser

Gradientekosekvenser som T2\* er meget følsomme overfor paramagnetiske vævselementer i nedbrydningsprodukter fra blod og i tromboser. En nyere teknik, kaldet susceptibility weighted imaging (SWI), kan bl. a. skelne mellem paramagnetisk materiale (mikroblødninger) og diamagnetisk materiale (calcium) samt mellem oxy- og deoxyhæmoglobin. M.h.t. mikroblødninger er SWI mere følsom end T2\* og kan vise ellers ikke synlige småblødninger og hæmoragisk transformation. Desuden kan tromboser i fx MCA visualiseres som en struktur med signaltab. Da vener i et iskæmisk område vil have et højere indhold af deoxyhæmoglobin pga. øget iltekstraktion i forhold til normalt væv, vil SWI kunne påvise disse vener som mørke og dilaterede.

Visualiseringen og præsentationen af blod og blodprodukter med MR er afhængig af en blødningens alder, sammensætningen af en trombus og af de benyttede MR-sekvenser. Selvom CT anses for den bedste metode til at påvise intrakranielle blødninger, så foreligger der ingen level A evidens, men antagelsen er primært baseret på tidligere CT studier (level C) og på praktiske erfaringer.

Det er imidlertid vist, at CT og MR er ligeværdige til at påvise en akut blødning [120].

I denne undersøgelse, hvor der indgik 200 patienter, sammenlignede man gradientekko MR med CT i forbindelse med symptomer på apopleksi opstået inden for 6 timer. Begge metoder påviste med stor sikkerhed blødning (96% overensstemmelse), men MR viste flere tilfælde af hæmoragisk transformation samt betydeligt flere følger efter mikroblødninger, som ikke kunne ses med CT.

Betydningen af påviste mikroblødninger i forbindelse med trombolyse er ikke sikkert dokumenteret, men det

er vist, at mindre end 5 mikrobldninger påvist ved T2\* ikke gav en signifikant øget blødningsrisiko ved trombolyse, mens risikoen ved et større antal ikke er dokumenteret [121]. Andre har vist, at mikrobldninger synlige på SWI medfører en signifikant øget risiko for senere hæmoragisk transformation [122].

#### 5.2.4 Anbefalet MR-protokol ved akut apopleksi

MR cerebrum standardprotokol ved akut apopleksi					
Sekvens	Snitplan	Snittykkelse	Cirka scantid (min)		Undersøgelsesområde
			1.5 T	3 T	
DWI (*)	Axial	4-5 mm	1.5	1	Hele cerebrum
T2* (*)	Axial	4-5 mm	3,4	2	Hele cerebrum
T2-FLAIR (*)	Axial	4-5 mm	3.5	3.5	Hele cerebrum
Evt. MR angio (TOF)**	Axial	1-1.5 mm	4	4	Foramen magnum til og med gyrus cinguli
PWI	Axial	4-5 mm	1.5	1	Hele cerebrum

DWI: Diffusion weighted imaging. T2\*. Gradient ekko sekvens. T2-FLAIR: T2 fluid attenuated inversion recovery.

PWI: Perfusion weighted imaging. (\*): I hyperakutte situationer kan man nøjes med disse sekvenser.

\*\*): Laves kun ved NIHSS over 10 mhp. på evt. intraarteriel behandling.

#### CT og MR ved akut apopleksi

Faktorer	CT	MR
Tilgængelighed	CT er tilgængelig 24/7 på alle større danske hospitaler. Ingen kontraindikationer. Hurtig undersøgelse	Ikke tilgængelig overalt døgnet rundt. Flere kontraindikationer. Mere tidskrævende end CT
Opløsning	Ringere opløsning end MR, men god nok til at påvise de fleste andre årsager til de kliniske fund (absces, blødning, tumor)	Bedre opløsning end CT ved både iskæmi og stroke mimics. Kan påvise de fleste små læsioner, som ikke ses på CT. Kan skelne mellem akutte og ældre læsioner.
Kontraindikationer og risici	CT er baseret på ioniserende stråling	Pacemaker, neurostimulatorer, klaustrofobi, mangelfulde oplysninger om mulige kontraindikationer



### 5.2.5 Differentialdiagnoser til akut apopleksi

Andre årsager til nedsat diffusion er infektioner som absces, alvorlige virusinfektioner (herpes simplex), akut demyelinisering (ADEM), cytoplasmefattige tumorer som meningeom tumorer med en kompleks indre struktur som epidermoid og visse metastaser. For at skelne mellem disse og akut iskæmi har man hjælp af ADC og de øvrige MR sekvenser evt. suppleret med T1 efter kontrast.

- A CT- eller MR-scanning anbefales ved akut apopleksi før start af trombolyse (Ia).**
- B Ved TCI eller apopleksi bør der foretages CT- eller MR-scanning, helst ved indlæggelsen ellers inden for det første døgn (IIb).**
- B Ved mistanke om infratentoriel apopleksi anbefales MR-scanning (IIb).**
- B CT-perfusion kan give en mere sikker vurdering af den iskæmiske læsion end tom CT (IIa).**
- A Diffusionsvægtet MR (DWI) anses som bedre end CT til påvisning af akut cerebral iskæmi (Ia).**
- B T2-FLAIR kan anvendes til at aldersbestemme en iskæmisk læsion (IIa).**
- D Der er ikke tilstrækkelig evidens for, at perfusionsvægtet MR (PWI) kan anbefales ved udredning af akut iskæmisk apopleksi (IV).**
- B MR er lige så sikker som CT til påvisning af intracerebrale blødninger (IIa).**

### 5.2.6 Ultralyd af halskar

Digitale substraktionsangiografi (DSA) er guldstandard ved vurdering af karstenoser, dissektioner og okklusioner i de præcerebrale kar. Undersøgelsen er invasiv og bruges pga. risiko for komplikationer kun i særlige tilfælde. Ultralyd er lige som MRA og CTA noninvasiv, men derudover stort set uden risiko for komplikationer, billig, hurtig og mobil. I dag bruges multimodale ultralydssystemer med mulighed for anatomisk ultralydsbilleddannelse, såkaldt B-mode, desuden color coded billeddannelse med fremstilling af karrene baseret på information om blodgennemstrømningen samt udlæsning af dopplerspektret, som muliggør bestemmelse af flowhastigheder i de enkelte karafsnit. I de fleste systemer kan to eller tre af disse modaliteter registreres simultant henholdsvis duplex eller triplex mode. Især en lav rate af falsk-negative

resultater gør ultralyd velegnet til screening for karotisstenose i den subakutte fase. Sensitiviteten for at finde svær karotisstenose er 85-92% og specificiteten er 77-89% [123].

Karotisstenosegraden fastsættes ved udlæsning af dopplerspektret med bestemmelse af maksimale flowhastigheder i systolen (PSV) og diastolen (EDV), PI (pulsatil index) og subsidiært indices mellem PSV i forskellige kar i karotisgebetet [124]. Ved inkonklusiv ultralydsundersøgelse bør suppleres med MRA eller CTA eller i sjældne tilfælde DSA. Da eventuel operation ved symptomgivende svære karotisstenoser bør udføres inden for den subakutte periode, skal halskardopplerundersøgelsen foretages inden for 4 dage efter symptomdebut jf. Nationale Indikator Projekt (se afsnit 6.5.1).

Det er ligeledes muligt at vurdere flow og tilstedeværelsen af stenoser, okklusioner, dissektioner i de posteriore præcerebrale kar fra a.vertebralis afgang fra a.subclavia til a. vertebralis forløb medialt fra processus transversus af C2 (-prædilektionssted for dissektioner i den posteriore cirkulation). Sensitiviteten for påvisning af a. vertebralis læsioner er sv.t. proximale del mellem 6-40%, sv.t. vertebralis forløb fra C6 til C2, 90% og fra C2 og distalt mellem 76-86% [125, 126].

Påvisning og graden af ”subclavian steal syndrom” ved proximal a. subclavia stenose gøres ved vurdering af dopplerspektrets udseende med og uden manchetinduceret hyperæmi af armen.

Præcerebral ultralyd kan ligeledes anvendes til kontrol af stents mhp placering, åbenhed, turbulens, okklusion med henblik på retrombose såvel perioperativt som ved langtids follow-up.

**B Ultralyd af de præcerebrale kar er velegnet til screening for karotisstenose (IIb).**

**A Ultralyd af de præcerebrale kar bør ske i løbet af få dage, helst inden for 24 timer, med henblik på en eventuel karotisoperation kan gennemføres så hurtigt som muligt (inden for få dage) (Ib).**

**B Det er muligt at vurdere flow og tilstedeværelsen af stenoser, okklusioner og dissektioner i a. vertebralis med ultralyd (IIb).**

### 5.2.7 Transkraniel ultralyd

Transkraniel ultralyd (TCD) og transkraniel color coded sonografi (TCCS) er to velegnede noninvasive teknikker til vurdering af de store basale intracerebrale kar. TCD giver informationer om flowretning, -hastighed og -mønster. TCCS kombinerer disse med 2-dimensionale informationer af de intracerebrale kar og øvrige anatomiske strukturer.

- TCD kan påvise a. cerebri media okklusioner og stenoser med 92-100% sensitivitet og 92-98% specificitet [127]. Okklusion af carotis interna siphonen, a. vertebralis intrakranielle forløb og a. basillaris vises med 70-90% sensitivitet [128].

- TCD er egnet til detektion af cerebrale mikroemboliske signaler. Mikroemboliske signaler hos patienter med akut iskæmisk infarkt, primært med symptomatisk proximal carotis interna-stenose, samt mikroemboli efter carotisendarektomi (CEA) er associeret med et signifikant øget risiko for cerebral iskæmi [129].
- TCD kan bestemme den vasomotoriske reaktivitet ved at måle flowhastigheder i de større intracerebrale kar i hvile og under forskellige kardilaterende stimuli fx Diamox. Reduceret vasomotorisk reaktivitet er et udtryk for reduceret cerebrovaskulær reservekapacitet og betragtes som risikofaktor for apopleksi ved patienter med ICA-stenoser >70% [130].
- TCD er egnet til dokumentation og monitorering af vasospasmer i MCA hos patienter med SAH. Dens prædektive værdi er størst i kombination med relevante kliniske parametre [131].
- TCD er ligeså sensitiv som transtorakal og transesophagal ekkokardiografi til detektion af højre-venstre-shunt hos patienter med PFO [132].
- TCCS kan påvise intracerebrale hæmatomer og arterielle aneurismer, men sensitivitet og specificitet er ikke tilstrækkeligt i forhold til CTA og MRA.

**B TCD/TCCS kan bruges til vurdering af stenose og okklusion af de større intracerebrale kar (IIb).**

**B TCD kan detektere højre-venstre-shunt (screening for PFO) (IIb).**

**B TCD kan detektere og monitorere vasospasmer ved SAH (IIb).**

**B TCD kan detektere mikroembolier og prædektøre iskæmisk apopleksi/TCI specielt ved symptomgivende carotis interna stenose (IIb).**

## 5.3 Cirkulationsforstyrrelser

### 5.3.1 Blodtryksmåling og behandling

Blodtrykket er ofte højt i den akutte fase hos patienter med apopleksi, men falder som regel i løbet af de følgende 4-8 timer, efterfulgt af et beskedent blodtryksfald over de følgende døgn [133, 134].

Efter ca. et døgn vil blodtrykket være stabiliseret, således at det ved let til moderat apopleksi ikke er forskelligt fra blodtrykket målt efter syv dage [135]. Der foreligger ikke evidens angående metoden (apparatvalg, hyppighed) af blodtryksmåling under indlæggelse for akut apopleksi. Da et fald over den første tid er veldokumenteret, anses gentagne målinger for god klinisk praksis, og ved første måling bør blodtrykket bestemmes i begge armen af hensyn til eventuelt perifer vaskulær sygdom og Takayasu's arteritis.

Der foreligger en U-formet sammenhæng mellem blod tryk efter akut apopleksi og prognose, således at både

lavt og højt blodtryk relaterer til dårlig prognose [136]. Et Cochrane review konkluderer, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at vurdere effekten af farmakologisk blodtryksændring efter akut apopleksi på prognosen [137]; SCAST studiet er publiceret efter dette review og var neutralt [138], hvorfor der fortsat ikke er tilstrækkelig evidens.

Hos patienter med TCI og mindre iskæmisk apopleksi indgår tidlig antihypertensiv behandling i de pakkeforløb, der har vist positiv effekt på prognose i EXPRESS- og SOS-TCI studierne [139, 140]. INTERACT-2 studiet [89] har undersøgt effekt af aggressiv blodtryksreduktion til systolisk værdi under 140 mmHg vs. under 180 mmHg inden for 6 timer efter debut af ICH. Der fandtes en lille, men statistisk og klinisk signifikant effekt på funktionsniveau 3 måneder efter apopleksi, OR for mRS 3 - 6: 0,87 (CI 95% 0,77 - 1,00, p =0.04). I studiet blev blodtryksreduktionen og ikke et specifikt præparat undersøgt, hvorfor der kan vælges antihypertensiva i henhold til patientens samlede situation.

Det er grundet blødningsrisiko god klinisk praksis at sikre et maksimalt blodtryk på 185/110 mmHg i forbindelse med i.v. rt-PA behandling.

- D Det er god klinisk praksis at evaluere blodtrykket under indlæggelse, til det er stabiliseret (IV).**
- C Der er ikke evidens for en gavnlig effekt af at hæve eller sænke blodtrykket i den akutte fase (III).**
- B Blodtrykssænkende behandling (behandlingsmål: systolisk blodtryk < 140 mmHg) ved akut intracerebral blødning anbefales med start inden for 6 timer med henblik på at opnå bedre funktionsniveau efter 3 måneder (Ib).**

### 5.3.2 Kardiell/ekg-monitorering

EKG-forandringer er hyppige under indlæggelse for akut apopleksi og kan både være afhængig af risikofaktorer for apopleksi (fx atrieflimren), det akutte cerebrale insult (fx ekstrasystoler) og anden medicinsk sygdom. I et dansk materiale er fundet EKG-forandringer hos ca. 60 % i denne patientgruppe [141].

12 afledningers-EKG er sammen med hjertestetoskopi og anamnese standard ved indlæggelse. Som led i udredning af årsagen til apopleksi ønskes særligt udredning for atrieflimren. Undersøgelse med gentaget EKG, telemetri, Holter-monitorering, loop recorder eller anden metode dokumenterer hjerterytmen i den periode, patienten undersøges, men kan ikke udelukke fx paroksyttisk atrieflimren [142-144]. Generelt medfører længere observationstid større diagnostisk følsomhed [142]. Der foreligger en række tekniske

løsninger for monitorering under indlæggelse og ambulant, hvor direkte sammenligning fortsat mangler. Telemeteri under indlæggelse på akut apopleksiafsnit kan i mange tilfælde sikre diagnosen, selvom for eksempel 24 timers Holter fortsat har en højere specificitet [145].

Hvis der er fortaget telemeteri under indlæggelsen, bør henvisning til Holter ske efter individuel vurdering. Ved akut apopleksi har kardiell monitorering primært til formål at detektere paroksyttisk atrieflimren, sekundært at detektere akutte behandlingskrævende arytmier.

Der foreligger solid evidens for effekten af oral antikoagulering, men ingen studier, der dokumenterer, at kardiell monitorering under indlæggelse har effekt på patientens samlede prognose. Udredning og monitorering må anses for god klinisk praksis, og af etiske årsager vurderes det, at der ikke vil blive gennemført studier til afklaring af dette grundlæggende spørgsmål. I øvrigt mangler velgennemførte sammenlignende studier af de nævnte metoder. Monitoreringsmetoden kan således ikke fastlægges på baggrund af eksisterende evidens, men minimum 24 timers telemetri må anses for god klinisk praksis [146, 147].

Da atrieflimren medfører uregelmæssig puls, anbefales, at alle patienter, som ikke allerede har kendt atrieflimren under indlæggelsen, herudover regelmæssigt bliver pulspalperede. Ved uregelmæssig puls tages da EKG. Palpationsmetoden har vist en 87% sensitivitet og 81% specificitet for atrieflimren [148].

Såfremt der er et fortsat behov for udredning for paroksyttisk atrieflimren efter udskrivelsen, er der en række metoder til rådighed, hvoraf formentlig en af de mest cost-effektive metoder er hjemme-baseret modificeret blodtryksmonitorering [149].

Vedrørende behandling af atrieflimren henvises til side 79, hvad angår tromboseprofylakse, og Dansk Kardiologisk Selskabs Nationale Kardiologiske Behandlingsvejledning ([www.cardio.dk](http://www.cardio.dk)) hvad angår rytme og frekvenskontrol.

**D Kardiologisk anamnese, hjertestetoskopi, standard 12-afledningers EKG er god klinisk praksis ved indlæggelse, for patienter med apopleksi (IV).**

**B Kardiell monitorering under og efter indlæggelse efter akut apopleksi øger sandsynligheden for at detektere atrieflimren (IIb).**

### 5.3.3 Henvisning til kardiologisk udredning

Dansk Kardiologisk Selskabs (DCS) nationale kardiologiske behandlingsvejledning anbefales fulgt: <http://www.cardio.dk/index.php/nbv>)

Ekkokardiografisk undersøgelse (TTE) mhp. påvisning af sjældne embolikilde er indiceret hos

- Patienter yngre end 65 år ved:
  - Fravær af prædisponerende årsager til primær cerebrovaskulær sygdom.
  - Fravær af kardiopulmonale symptomer.
  - Fravær af abnorme kliniske kardiale fund.

I denne patientgruppe er sandsynligheden for afsløring af en af de sjældne kardialt stumme embolikilder øget i en grad, der rimeliggør screening med TTE.

**D Ved iskæmisk apopleksi bør ekkokardiografi (TTE) udføres hos personer < 65 år, medmindre anden oplagt kausal mekanisme er identificeret (IV).**

Herudover anbefales DCS's almindelige retningslinier fulgt, som de fremgår af nedenstående:

#### **Kardiologisk udredningsalgoritme ved mistænkt kardial emboli**

##### **TTE**

- ved nydiagnosticeret atrieflimren
- ved nydiagnosticeret mislyd eller proteseclap, hastende ved feber eller positiv bloddyrkning
- ved nydiagnosticeret hjerteinsufficiens
- ved alder < 65 år og uden anden etableret prædisposition til cerebrovaskulær sygdom (hypertension, diabetes, hyperlipidæmi, carotisplaques, trombofili)

##### **TEE**

- ved proteseclap, endocarditis eller ASD mistanke, eller, hvis TTE ikke afklarer tilstand og behandlingsstrategi tilfredsstillende

#### 5.3.4 Forebyggelse af dyb venetrombose

I den akutte fase er forekomsten af dyb venetrombose (DVT) uden profylaktisk behandling 50% inden for de første to uger, og også blandt rehabiliteringspatienter er der påvist DVT hos 33%.

Ved høj alder, svær paresse eller paralyse, atrieflimren og andre medicinske komplikationer stiger risikoen. DVT er oftest asymptomatisk, men kan resultere i fatal lungeemboli (5% af akutte dødsfald) eller ikke-fatal lungeemboli (som ofte overses eller fejldiagnosticeres) [150, 151].

Forekomst af DVT antages at være reduceret i nyere tid grundet tidlig mobilisering og forebyggende behandling.

I et nyligt publiceret studie med 5.632 immobiliserede apopleksipatienter (patienter som ikke var i stand til at gå fra seng til toilet uden hjælp) blev der fundet DVT i 11,4% efter 7-10 dage, og yderligere 3,1% efter fire uger. Ca. 90% af patienterne blev i forbindelse med indlæggelsen behandlet med lavdosis eller højdosis heparin/lavmolekular heparin eller warfarin. Som diagnostisk procedure blev der anvendt kompressionsultralyd, som altid omfattede vena poplitea og vena femoralis, hos de fleste patienter desuden de dybe vener i underben. 35% af DVT var symptomatisk. Lungemboli forekom hos 5% af patienter med DVT og 0,7% af patienter uden DVT [152].

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 [150]. I IST-undersøgelsen [153] 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) [70]. Cochrane-analysen må tages med et vist forbehold, da frekvensen af lungeemboli formentlig var underrapporteret, og da undersøgelserne ikke var designede med lungeemboli/DVT 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)[52]. Effekten kan være underestimeret for både antitrombotisk behandling og antikoagulationsbehandling, da asymptomatiske lungeemboltilfælde ikke blev diagnosticeret.

CLOTS 3 undersøgelsen [154] omfattede patienter med apopleksi, som ikke havde gangfunktion. De blev inden for 3 dage efter apopleksien randomiseret til anvendelse af intermitterende pneumatiske

kompresionsstrømper, til de selv kunne komme på toilettet eller til vanlig behandling. Der blev udført UL af begge ben efter 7 - 10 og om muligt efter 25 - 30 dage. I behandlingsgruppen fandtes en reduktion i risiko for DVT: OR 0·65 (95% CI 0·51-0·84; p=0·001 i henhold til per protokol analyse for DVT over knæet. Der synes at være en større effekt i gruppen af patienter med ICH, der var kun få bivirkninger, herunder var fald og tryksår ikke signifikant repræsenterede.

Brug af støttestrømper er undersøgt 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 [155]. En Cochrane Report, som udover dette studie også inkluderer tre ældre og meget mindre studier, konkluderer også, at der ikke foreligger evidens for at bruge støttestrømper i forebyggelsen af DVT efter apopleksi [156]. I et studie, som blev publiceret efterfølgende, gav korte støttestrømper (til knæet) en signifikant højere forekomst af DVT sammenlignet med lange støttestrømper [157].

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% [158].

- 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 (Ia).**
- ✓D Risikoen for dyb venetrombose og dermed lungeemboli bør vurderes individuelt for alle apopleksipatienter (IV).**
- B Anvendelse af intermitterende pneumatisk kompressionsstrømper med henblik på DVT-profylakse anbefales hos immobiliserede patienter efter akut apopleksi 1b.**



## 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 [159]. 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 [160].

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 lejrings på venstre side [161].

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 [162].

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 [163]. CPAP anvendes frem for *Positive Expiratory Pressure* (PEP) med begrundelse i de fysiologiske virkninger, bl.a. øget *Functionel Reserve Capacity* (FRC) og nedsat respirationsmuskulararbejde [164]. CPAP fremmer sekretmobilisering [165] og kan anvendes uden patientens bevidste medvirken.

Den forebyggende effekt af lungefysioterapi og maskebehandling er dokumenteret i forhold til postoperative patienter [160, 166], 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

Hyperglykæmi i den akutte fase forekommer hos op til 60% af apopleksipatienterne uden kendt diabetes [167, 168]. Blodsukkeret stiger i timerne efter apopleksi, omfanget afhænger af sværhedsgraden [169]. Et Cochrane review fra 2011 konkluderer, at indgift af i.v. insulin ved akut apopleksi med henblik på glykæmisk kontrol ikke medfører bedre funktionel prognose, reduktion i risiko for død eller bedring i neurologiske udfald, men derimod medfører en signifikant øgning af risiko for hypoglykæmiepisoder [170].

Hypoglykæmi (blodsukker < 2,8 mmol/l) kan medføre fokale apopleksilignende symptomer. Behandles med infusion af 10-20% glucosebolus [171] og må forventes at kunne påvirke prognosen negativt.

Patienter med diabetes og apopleksi behandles, hvad angår diabetiske symptomer i henhold til retningslinjer udarbejdet af Dansk Endokrinologisk Selskab.

(<http://www.endocrinology.dk/PDF/DiabetesFolder.pdf>, <http://www.endocrinology.dk/Kliniske%20retningslinier%20-%20DM%20type%201.pdf>) eller eksisterende regionale vejledninger.

**A Glykæmisk kontrol med i.v. insulin ved akut apopleksi har ingen effekt på patientens prognose (død/funktion), men medfører en øget risiko for hypoglykæmiepisoder (Ia).**

**A Patienter med kendt diabetes behandles i henhold til ovenstående vejledninger (Ia).**

## 5.6 Temperaturforhøjelse

Temperatur over 37,5 grader er direkte korreleret med prognosen efter apopleksi [172-175]. I eksperimentelle dyrestudier har legemstemperatur vist sig at være tæt og direkte korreleret til graden af iskæmisk cerebral vævsskade. Flertallet af studier af mennesker tyder på, at sammenhængen også eksisterer hos personer med apopleksi [173]. Korrelationen eksisterer formentlig ikke ud over de første få akutte døgn. Behandling med paracetamol 6 gram/d over 3 dage i en dobbelblindet randomiseret undersøgelse på 1.400 patienter med akut apopleksi uanset udgangstemperatur har vist let og statistisk signifikant reduktion af kropstemperatur på 0,25°C i behandlingsgruppen, men ingen signifikant effekt på klinisk funktionsniveau. Ved en post-hoc subgruppe-analyse af patienter med udgangstemperatur på 37-39 grader (40% af studiepopulationen) fandtes en reduktion af temperaturen på 0,30°C i den del af behandlingsgrupperne, der opnåede en bedring ud over det forventede ("improvement beyond expectation"), baseret på sliding dichotomy i modified Ranking Scale, hos 40% i behandlingsgruppen vs. 33% i placebogruppen, som vurderes som statistisk signifikant, men en meget beskedne klinisk bedring. Der forekom lige mange alvorlige hændelser i begge grupper og især ingen øget forekomst af infektioner eller leverpåvirkning i behandlingsgruppen. Der foreligger ikke tilstrækkelige data af den kliniske effekt af andre metoder til reduktion af kropstemperaturen [176].

**✓D Temperaturen bør overvåges i den akutte fase af apopleksi (IV).**

**C Ved temperaturforhøjelse kan behandling med Paracetamol 4g over 3 dage overvejes (1b\*).**

## ✓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) [177]. Blandt 2.154 danske patienter med akut apopleksi er pneumoni registreret hos ca. 10%, årsagen til pneumonien kan ikke udledes [178]. Dysfagi er associeret med øget dødelighed inden for de første tre måneder, og institutionsanbringelse på længere sigt [179].

Silent aspiration, aspiration uden ydre tegn, forekommer hos 2-25%, i den akutte fase, verificeret ved videofluoroskopi [180]. Dysfagi har en god prognose idet synkefunktionen normaliseres efter 2-4 uger hos 80-90%, og kun et fåtal har dysfagi efter 3 måneder [181].

#### Screening

De optimale metoder til at identificere dysfagi er videofluoroskopi (VFS) og Fiber Endoskopisk Evaluering af Synkefunktionen (FEES), hvor VFS er bedst egnet til at identificere silent aspiration [182]. I den akutte fase er disse metoder sjældent tilgængelige.

I litteraturen er der ikke konsensus om, hvilken klinisk metode, der er optimal i den akutte fase. I tre systematiske reviews opfylder 20 forskellige screeningsmetoder kvalitetskriterierne i relation til specificitet, sensitivitet, reliabilitet samt feasilitet for en klinisk metode [183-185].

Ingen af studierne i de tre systematiske reviews opfylder alle de angivne kriterier. Da de systematiske reviews desuden ikke prioriterer kriterierne ens, er der ikke overensstemmelse mellem, hvilke studier der er fundet egnede, og hvilke der ikke er. Som eksempel opfylder studiet af Trapl et al [186] kriterierne til egnethed ifølge Bours G et al [185], men er ekskluderet ifølge Daniels et al 2012 [183].

The Gugging Swallowing Screen (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) samt en evalueringsdel. En score angiver dysfagiens sværhedsgrad og er vejledende vedrørende kostform/konsistens/indgiftsform og behov for yderligere undersøgelser. GUSS er testet på 50 akutte apopleksipatienter og valideret i forhold til FEES. Både sygeplejersker og ergoterapeuter afprøvede screeningsmetoden, og 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 [186].

Begrundelsen for eksklusionen i det systematiske review af Daniels et al er, at evalueringsdelen af GUSS, der angiver anbefalinger i valg af kostform, ikke er valideret. GUSS er desuden ekskluderet ifølge Schepp et al med den begrundelse, at metoden kræver særlige kompetencer hos personalet, der anvender GUSS.

De tre oversigtartikler inkluderer samlet set alle egnede studier indtil 2011. På baggrund af de tre systematiske reviews kan det konkluderes, at den optimale screeningsmetode bør indeholde en vandtest, hvor hoste, kvælningssymptomer med udsættende respiration samt ændring i stemme efter udført vandtest er tegn på dysfagi.

The Gugging Swallowing Screen (GUSS) har kunnet implementeres i Danmark med succes, efter at metoden er oversat til dansk og anvendes i dag som rutine på flere apopleksiafsnit. Oversættelsen til dansk er foretaget af forskningssygeplejerske Rikke Terp Sørensen. Originalen er oversat til dansk og valideret af danske eksperter inden for apopleksi. Den reviderede version er derefter oversat til engelsk og efterfølgende godkendt af forfatteren til den originale engelske version. Den danske version adskiller sig fra den originale engelske version, idet anbefalingen af funktionelle undersøgelser såsom videofluoroskopisk Evaluering af Synkefunktion (VFES) og Fiberoptisk Endoskopisk Evaluering af Synkefunktion (FEES) er ændret fra ”skal” til ”overvejes”. Dette er en tilpasning til danske forhold, hvor det aktuelt ikke er muligt at få udført disse undersøgelser hurtigt på alle patienter.

Det kan konkluderes, at GUSS på nuværende tidspunkt er den optimale metode i Danmark er at screene for dysfagi. Den afdækker både grad af dysfagi og risiko for aspiration og tager højde for risiko for aspiration under selve screeningen, idet første trin i den direkte synketest udføres med fortykket væske. Det ville være forbundet med etiske problemstillinger, at skulle validere evalueringsdelen af GUSS, da valg af kostform afhængig af patientens grad af dysfagi allerede i dag opfattes som god klinisk praksis, og at denne del af testen kun kan være retningsgivende og valg af kostform må justeres efter behov ud fra et klinisk skøn. Desuden anses kravet om oplæring og øget kompetence til at kunne udføre en så vigtig screening ikke som en hindring for implementering, specielt ikke på akutte apopleksiafsnit, som er højt specialiserede enheder.

## Behandling

Et enkelt randomiseret studie [187] har vist, at 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 og mindsker komplikationer som pneumoni, død og anbringelse på institution. I et systematisk review omfattende 15 RCT fra 1996-2007 er en egentlig metaanalyse ikke mulig på grund af forskellighed i behandling, tidsforløb og resultatopgørelse i studierne [188]. Anbefalingen vedrørende behandling af dysfasi er alene baseret på det enkeltstående randomiserede studie.

- C Ved indlæggelsen og inden oral føde- eller væskeindtagelse screenes for dysfagi. Screeningen bør omfatte en standardiseret test af synkefunktionen (III).**
- C The Gugging Swallowing Screen (GUSS) kan anvendes som screeningsmetode af personale uddannet og instrueret i brugen af metoden (III).**
- B Ved dysfagi må ernæring kun gives peroralt efter anvisning fra ergoterapeut eller sygeplejerske uddannet og instrueret i brugen af screeningsmetoden GUSS (Ib).**
- B 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 og inden for de første 7 dage er ca. 50% af apopleksipatienterne vurderet ud fra Malnutrition Universal Screening Tool (BMI  $\leq$  20kg/m<sup>2</sup>, utilsigtet væggtab  $\geq$  5% i de sidste 3-6 måneder, eller nedsat kostindtag i de sidste 4 dage) til at være underernæret [189].

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 [190]. 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 tryksår [190]. Patienter, som er normalvægtige ved indlæggelse, får dækket deres ernæringsbehov under indlæggelsen [191]. En undersøgelse har vist, at svær apopleksi og forhøjet blodsukker (>7,0) og forhøjet HbA1c (>5,3%) ved indlæggelsen øger risikoen for et væggtab >3 kg og dermed underernæring under indlæggelsen [192]. Øvrige risikofaktorer er dysfagi, problemer med at håndtere maden på tallerkenen, at få maden op til munden, at sidde oprejst under måltidet samt behov for hjælpemidler i forbindelse med måltidet. Det er dokumenteret, at 38 % af apopleksipatienter ved indlæggelsen har behov for hjælp i spisesituationen til sikring af en sufficient ernæring [193].

### 5.7.3 Vurdering af ernæringsrisiko

Opgørelser fra NIP (Danmark) viser, at ud af 8.341 patienter fik 68% vurderet deres ernæringsrisiko inden for 24 timer, og 92% fik det under indlæggelsen [178].

En subanalyse viser, at tidlig vurdering af ernæringsstilstand medvirker til reduktion i dødelighed [194] og kortere indlæggelsestid [195]. 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 [196, 197].

#### 5.7.4 Behandling af insufficient ernæring

Patienter, der er underernærede eller er i risiko for underernæring, kan have fordel af en individuel tilrettelagt ernæringsterapi, hvor ernæringsbehovet for energi og proteinbehov beregnes, og der sikres et sufficient indtag daglig. En individuel tilrettelagt ernæringsterapi forebygger underernæring, øger patientens funktionsniveau samt giver en øget livskvalitet [189].

Rutinemæssigt tilskud af protein er ikke indiceret hos patienter, der ikke er i risiko for underernæring [198]. Normalvægtige tilbydes 1g/kg/døgn protein i den akutte fase stigende til 1,5 g/kg/døgn i den rehabiliterende fase, hvor patienten træner aktivt. [198]. Patienter med dysfagi ved indlæggelsen ernæres via Naso-Gastrisk (NG) sonde, som bør anlægges snarest muligt inden for 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 [199].

#### 5.7.5 Ernæring og apopleksi

En metaanalyse af 8 kohortestudier omfattende 257.551 personer (inklusive 4.917 patienter med apopleksi) gennemsnitligt fulgt i 8 år viste, at den relative risiko 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 relativ risiko 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 [200].

**B Ernæringsrisiko som inkluderer risikofaktorer bør vurderes straks ved indlæggelsen med efterfølgende vægtkontrol (IIb).**

**A Ved underernæring bør der tilbydes en individuelt tilrettelagt ernæringsterapi (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).**

## 5.8 Vandladningsproblemer

### 5.8.1 Urinretention

Urinretention er angivet til at være til stede 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 [201]. Blandt 2.154 danske patienter med akut apopleksi er urinretention registreret hos 5,4% [178].

### 5.8.2 Urinvejsinfektion

Urinvejsinfektion er en væsentlig komplikation i den akutte fase, og prævalensen anslås at være ca. 25% [202]. Urinretention med gentagne tilfælde af residualurin på > 150 ml øger risikoen for urinvejsinfektion [203].

Ca. 80% af alle hospitalserhvervede urinvejsinfektioner opstår som følge af blærekateter [204].

Permanent kateter øger risikoen for urinvejsinfektion, og infektionsfrekvensen stiger for hver dag, kateteret ligger [205]. Blandt 2.154 danske patienter med akut apopleksi er urinvejsinfektion registreret hos 14,6% [178].

### 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 [201]. Ca. 30% med nyopståede vandladningssymptomer har symptomer efter 6 måneder [206]. Efter 1 år øges forekomsten til 32% [207]. 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 [208]. Urininkontinens ved apopleksi øger risikoen for anbringelse på institution specielt for de patienter, der ikke kan fornemme normal vandladningstrang [206].

### 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 [209]. Blærescanning nedsætter antallet af katerisationer og dermed risikoen for urinvejsinfektion og uretralt traume.

### Afdækning af vandladningssymptomer

Det danske Prostate Symptom Score (DAN-PSS-1) er et spørgeskema der kan afdække typen og sværhedsgraden af vandladningssymptomer og for hvert enkelt symptom, hvor meget det generer i dagligdagen hos apopleksipatienter med mild til moderat sværhedsgrad og uden betydende kognitive dysfunktioner [210]. DAN-PSS-1 spørgeskemaet er fundet acceptabelt i forhold til pålidelighed [211] og validitet [212, 213].

Spørgeskemaet udfyldes af patienten selv, men kan også udfyldes ved hjælp af eller sammen med nærmeste pårørende eller af plejepersonale.

### 5.8.5 Behandling af vandladningssymptomer

Et nyere Cochrane review [214] antyder, at struktureret systematisk vurdering af patientens vandladningsproblemer med efterfølgende 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 plejebehov 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 - 0.43). Det andet studie kunne dokumentere en gavnlig effekt af pleje og behandling til udskrevne apopleksipatienter udført af en kontinenssygeplejerske. Færre patienter i interventionsgruppen havde vandladningsproblemer og (48/89 vs. 38/54; RR 0.77, 95% CI 0.59 - 0.99) samtidig med en signifikant højere grad af tilfredshed med den udførte pleje og behandling [214]. 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 samt omfanget af urinlækage hos interventionsgruppen signifikant ved præ- og posttest hos interventionsgruppen signifikant [215].

Ved opfølgning 6 måneder senere viste bækkenbundstræningen at have en tendens til længerevarende positiv effekt målt med et specifikt inkontinens livskvalitetsspørgeskema [216].

Effekten viste sig i form af reducerede sociale og følelsesmæssige problemer i træningsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen.

På nuværende tidspunkt er der et større studie undervejs, der undersøger betydningen af at identificere vandladningsproblemer og effekt af flere typer intervention inklusive bækkenbundstræning hos apopleksipatienter både i den akutte og subakutte fase [217].

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



**C\*** Tredimensionel blærescanning med ultralyd kan anvendes som metode til identificering af residualurin/urinretention (III).

**C\*** Det danske vandladningsskema, DAN-PSS-1 spørgeskema kan anvendes til at afdække typen og sværhedsgraden af vandladningssymptomer, og for hvert enkelt symptom, hvis det forekommer, hvor meget det generer i dagligdagen hos patienter med mild til moderat apopleksi og uden betydelige kognitive dysfunktioner (III).

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

## 5.9 Afføringsproblemer

### 5.9.1 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 [218, 219]. Opgørelser fra NIP viser, at knap 6% er behandlet for svær obstipation [178]. Risikofaktorer er dehydrering, immobilitet, medicin der influerer på udvikling af obstipation og afhængighed af hjælp [220].

### 5.9.2 Fækal inkontinens

Forekomsten af fækal inkontinens i den akutte fase af apopleksi er 30%, og forekommer især hos patienter med infarkt svarende til a. cerebri ant. påvirket bevidsthedsniveau, urininkontinens, synsdefekter, dysfagi, afasi og neglekt. Forekomsten er faldende til ca 11% efter tre måneder. Efter tre måneder er væsentligste risikofaktor et behov for hjælp til toiletbesøg. Ca. en tredjedel af patienter med fækal inkontinens efter tre måneder er kontinente efter et år [221].

### 5.9.3 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) [222]. Dataindsamlingen bør omfatte vurdering af patientens tarmproblemer, medicinindtag og patientens funktionsniveau i forhold til toiletbesøg.

**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

Yngre patienter med uafklaret årsag til apopleksi undersøges for åbentstående foramen ovale og andre kardiale årsager ved ekkokardiografi, helst transøsofagealt med rystet saltvand/luft blanding i.v. Endvidere undersøges for Takayasu 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 [223]. Ved cerebral venøs trombose er udredning for trombofili derimod indiceret.

Hyperhomocysteinæmi har sammenhæng med iskæmisk apopleksi, men en stor metaanalyse har ikke vist effekt af vitaminbehandling (folinsyre, B6-vitamin og B12-vitamin) på risikoen for recidiv [224]. Lupus antikoagulans og antikardiolipinantistoffer (antifosfolipid antistof syndrom) er associerede med iskæmisk apopleksi hos yngre og med bindevævslidelser med vasculitis [225]. Behandling med vitamin K antagonister kan påvirke trombosetendensen hos disse patienter. En stor undersøgelse (WARSS) kunne dog ikke påvise forskellig effekt af AK-behandling og behandling med Acetylsalisylsyre [226].

**C Hos yngre patienter, hvor årsagen til apopleksi er uafklaret foretages transøsofageal ekkokardiografi eller Doppler-undersøgelse af halskar med rystet saltvand/luft blanding i.v. Der undersøges for hyperkoagulabel tilstand (trombofiliudredning) ved mistanke om aktuel eller tidligere DVT eller lungeemboli. Der undersøges for bindevævslidelse ved mistanke om vaskulitis, og der foretages evt. genetisk testning (III).**

## 5.11 Tidlig vurdering, mobilisering og påbegyndelse af genoptræning

Flere internationale guidelines anbefaler tidlig påbegyndelse af genoptræning inklusive tidlig fysio- og ergoterapi og tidlig mobilisering [227-233].

Tidlige vurdering og påbegyndelse af genoptræningen i den akutte fase bygger på et tværfagligt samarbejde mellem terapeuter og plejepersonale [234].

Formålet med tidlig vurdering, mobilisering og genoptræning er

- at vurdere patientens genoptræningsbehov og potentiale med henblik på hurtig iværksættelse af relevant og specifik behandling og genoptræning
- at forebygge sekundære komplikationer som følge af sengeleje, fx kontrakturer, decubitus (liggesår) og pneumoni (lungebetændelse)
- at fastsætte realistiske og opnåelige mål for bedring af patientens funktionsevne

I genoptræningsmålene tages der hensyn til patientens ressourcer, problematikker, forventninger og ønsker som en integreret del af den tværfaglige plan [93].

Gennem tidlig påbegyndelse af genoptræning tilstræbes endvidere at fremme patientens krops-, aktivitets-, og deltagelsesformåen. Dermed øges selvstændighed og indlæggelsestiden reduceres.

Den tidlige terapeutiske vurdering indeholder endvidere 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 tværfagliges tilrettelæggelse af stimulation og specifikke træning [230].

#### 5.11.1 Tidlig påbegyndelse af genoptræning

Tidlig påbegyndelse af genoptræning defineres som: Undersøgelse, vurdering og påbegyndelse af genoptræningen ved terapeuter senest 2. indlæggelsesdag.

Den tidlige vurdering og undersøgelse ved fysio- og ergoterapeut indeholder en vurdering af genoptræningsbehovet og patientens potentiale på krops- og aktivitetsniveau samt en screening af risikofaktorer. Der tages ved første terapeutiske vurdering og undersøgelse stilling til patientens behandlingsbehov ud fra hovedområderne [235]:

- *Tidligere funktionsevne*
  - Inden for aktiviteter, deltagelse, omgivelsesfaktorer og personlige faktorer
- *Aktivitet og deltagelse*
  - Patientens eventuelle fysiske, kognitive og affektive problemer i forbindelse med udøvelse af ADL (Activity of Daily Living)
- *Kroppens funktioner og anatomi*
  - Respiration
  - Ansigt, mund og svælgfunktioner
  - Kognitive funktioner/mentale funktioner
  - Sanser og smerter
  - Bevægeapparat inkl. truncus og cervicalis
- *Omgivelsesfaktorer*
  - Hjælpemidler / sociale faktorer
- *Øvrige observationer*
- *Konklusion med mål og plan*

Oplysninger/undersøgelsesfund fra denne indledende undersøgelse leder hen til mulige årsager til personens bevæge- og aktivitetsproblemer. Det kan senere være nødvendigt med supplerende/uddybende undersøgelser af bevægeforhold, tonus, muskelkraft, sensoriske udfald, kognition, perception og facioorale funktioner.

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

### 5.11.2 Standardiseret monitorering af funktionsevne

I både forløbsprogrammet for rehabilitering af voksne med erhvervet hjerneskade og internationale guidelines anbefales monitorering af funktionsevne, hvilket er på linje med lov om genoptræningsplaner; at den tidligere og nuværende funktionsevne skal kendes. I forbindelse med udskrivelsen af patienten fra sygehuset, skal der udarbejdes en individuel skriftlig genoptræningsplan) [231, 236].

Genoptræningsplanen skal som minimum indeholde en beskrivelse af patientens tidligere funktionsevne før apopleksien, en beskrivelse af patientens funktionsevne på udskrivningstidspunktet samt beskrivelse af patientens genoptræningsbehov på udskrivningstidspunktet i forhold til ”Bekendtgørelse om genoptræningsplaner og om patienters valg af genoptræningstilbud efter udskrivning fra sygehus” § 84 og § 140, stk. 4 i sundhedsloven, lov nr. 546 af 24. juni 2005.

En fuldkommen monitorering kræver deltagelse af alle i det tværfaglige team. I den første undersøgelse og vurdering bør angivelse af et mål (scoring) for patientens funktionsevne (inkl. en kognitiv screening) ved indlæggelsen noteres. Patientens kliniske tilstand kan herved objektivt følges, selvom det ikke er den samme undersøger, der ser patienten hver gang. Scoring af funktionsevne (inkl. en kognitiv screening) 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.

Det anbefales, at alle scoringer, hvor det er muligt, foretages så tidligt som muligt efter indlæggelsen / inden for 2. indlæggelsesdag [231].

Da hvert måleredskab er unikt, er det inden valg af et bestemt måleredskab til monitorering af patientens funktionsevne nødvendigt at få en forståelse for forskellene, styrker og svagheder af hvert enkelt måleredskab for at kunne anvende dem i daglig klinisk praksis [237]. Det er dog udenfor dette referenceprogramms rammer at anbefale et bestemt måleredskab, da der findes mange forskellige måleredskaber, som kan anvendes til patienter med apopleksi [237].

**D Patientens funktionsevne ved indlæggelsen bør hurtigst muligt bestemmes ved en standardiseret scoringsskala (IV).**

### 5.11.3 Tidlig mobilisering

Ved mobilisering forstås enhver aktivitet, hvor patienten enten selvstændigt eller assisteret er ude af sengen: fx siddende i stol, stående ved seng eller gående afhængigt af patientens almentilstand [238, 239]. Med tidligt menes inden for 24 timer efter indlæggelsen.

Mobilisering er en af hjørnestenene i den moderne behandling af patienter med apopleksi, da immobilitet, fx i forbindelse med sengeleje, har en betydelig og hurtigt indsættende virkning på en række fysiologiske processer som afficerer stort set samtlige organsystemer. Effekterne af immobilisering er bl.a. tab af muskelstyrke, tab af kondition, udvikling af kontrakturer, tryksår, venøs trombose og atelektase, tab af kvælstof, calcium samt øget infektionstendens.

Effekten af tidlig mobilisering er undersøgt i en række studier. Passiv mobilisering er i kontrollerede kliniske forsøg blandt kritisk syge patienter blevet associeret med kortere indlæggelsestid [240]. Blandt patienter med apopleksi er der gennemført en række mindre kliniske forsøg, som viser, at tidlig mobilisering (aktiv eller passiv) er forbundet med nedsat forekomst af pneumoni, højere funktionsniveau efter 3 måneder og bedre gangfunktion [241-244].

Et nyligt Cochrane review om meget tidlig versus senere mobilisering konstaterer, at der er behov for yderligere forskning på området. Det optimale tidspunkt for påbegyndelse af mobilisering er ikke kendt, men mobilisering allerede inden for de første døgn er tilsyneladende sikkert og veltolereret af patienterne [241].

Et studie af Tyedin et al 2010 indikerer, at tidlig mobilisering muligvis kan forbedre livskvaliteten efter apopleksi i form af større uafhængighed i ADL-aktiviteterne [245].

I et nyligt dansk kohorte studie fandtes, at tidlig mobilisering, dvs. på indlæggelsesdagen var associeret med nedsat risiko for medicinske komplikationer, herunder særligt pneumoni og urinvejsinfektion [246].

I genoptræningen tages udgangspunkt i viden om motorisk kontrol, motorisk læring, neurofysiologi, neuropsykologi samt problemløsning i dagligdags aktiviteter ved prioritering af aktivering, stimulering og inddragelse af den mere afficerede side. Dette sker bl.a. ved træning af postural kontrol, koordination, siddende og stående balance, forflytning, gangfunktion, armfunktion, ansigts-, mund- og svælgfunktion og ADL's samt forbedring af mestringssevne i hverdagsaktiviteter.

Aspekter i den kliniske praksis er en klinisk ræsonneringsproces baseret på bevægelses- og aktivitetsanalyse. Med udgangspunkt i den individuelle patients problemer, forventninger og ønsker arbejdes der med at genopbygge tabte funktioner eller, hvis det er nødvendigt, med kompensatoriske tiltag [247-250].

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

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 posturale kontrol og motoriske såvel som kognitive formåen har betydning for patientens funktionsevne ved udskrivelsen [249, 251].

Tidlig iværksat træning efter symptomdebut er særligt vigtig bl.a. pga. hjernens plasticitet [252, 253]. I et multicenterstudie af De Witt L. et al (2006) [254] 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 bevægemønster 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 [254]. 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 [255]. 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 [256].

I en anden kohorte undersøgelse fandtes en sammenhæng mellem tidlig (inden for 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 [194].

I en medicinsk teknologivurdering fra Sundhedsstyrelsen 2010 om hjerneskaderehabilitering er rehabiliteringsteknikker og tiltag nærmere beskrevet. MTV'en fandt bl.a. god effekt af tværfagligt samarbejde omkring indsatsen til personer med erhvervet hjerneskade i hospitalsregi [257].

Omfang og effekt af den helt tidlige mobilisering og træning belyses også indirekte i flere effektstudier vedrørende apopleksiafsnit [258-260].

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 m.v.) viste tendens til fordel for apopleksiafsnit [259]. 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 [258]. 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 [260]. Et fjerde studie fandt, at den helt tidlige mobilisering kunne forbedre funktionsniveauet og bedre overlevelsen efter apopleksi [238].

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 plejebehov [261-263].

**B\* Specifik fysioterapeutisk genoptræning påbegyndes i relation til 1. vurdering (IIb).**

**B\* Specifik ergoterapeutisk genoptræning påbegyndes i relation til 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 neglekt og manglende sygdomserkendelse [264]. Især komplekse kognitive symptomer og manglende sygdomserkendelse har stor betydning for patienternes evne til selvstændig livsførelse [264]. For mange yngre patienter resulterer de kognitive vanskeligheder i en varig begrænsning af erhvervsevnen [265]. Endvidere bliver livskvaliteten for såvel den ramte som for de pårørende svært forringet af andre symptomer som fx afasi [266], og det må formodes, at ægtefællen bliver særligt belastet, hvis den ramte har ændret adfærd eller er personlighedsforandret. Vurdering af prognosen og tilrettelægning af genoptræning for sproglige og kognitive forstyrrelser hos den enkelte patient kræver en undersøgelse af disse forstyrrelsers sværhedsgrad. Sådanne undersøgelser er en specialopgave, som bør udføres af neuropsykologer og logopæder [267].

Endvidere vil apopleksipatienter med usædvanligt lokaliserede infarkter (fx subkortikale eller vandskelsinfarkter) og større blødninger 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 inden for den første indlæggelsesuge foretages logopædiske og kognitive undersøgelser med henblik på prognose og planlægning af rehabilitering (IV).**

Der er gennem de senere år sket en betydelig vækst i forskning, der beskæftiger sig med rehabilitering af kognitive og kommunikative symptomer. Et problem er fortsat, at generalisering ofte vanskeliggøres af, at der anvendes forskellige behandlingsstrategier og heterogene patientpopulationer [257].

Tidlig rehabilitering af kognitive og kommunikative følger efter apopleksi er således et område under udvikling. I anbefalinger på området er det fortsat nødvendigt at inddrage resultater, som stammer fra studier af rehabilitering af patienter med andre sygdomsætiologier end apopleksi, fx hovedtraumer.

Der er moderat til god evidens for, at logopædisk intervention kan føre til forbedring af sprogfunktion og/eller af kompenserende kommunikationsevner [268-276]. Og moderat evidens for, at tidlig påbegyndt træning øger effekten) [274].

Mht. til intensitet er det vist med moderat evidens, at intensiv træning (høj ugentlig frekvens) har en bedre effekt på funktionsniveau end ikke-intensiv træning (lav ugentlig frekvens). Intensiv træning kort efter sygdomsdebut kan imidlertid være vanskelig at gennemføre og har større drop-out rate. [268, 271, 274, 277].

Der anvendes flere forskellige tilgange til rehabilitering af sprogfunktionen, men der mangler fortsat forskning i effekten af forskellige metoder ved forskellige former og grader af afasi. Der er vist moderat evidens for effekten af metoden Constraint Induced Language Therapy [278].

Der er moderat evidens for effekt af metoder til træning af sundhedspersonale og pårørende i samtaleteknik (SCA-metoden) med afasiramte patienter, idet patienterne bliver i stand til at deltage mere aktivt i samtaler, når samtalepartneren har modtaget træning [279, 280].

Der er moderat evidens for, at træning på andetsproget (på dansk) forbedrer sprogfunktionen på andetsproget (på dansk), men der er ikke evidens for en overførselseffekt af denne træning til patientens modersmål. Der mangler fortsat forskning i metoder til intervention overfor to-sprogede. [281, 282].

Ved svær afasi og dysartri bør der tilbydes kommunikationshjælpemidler [283, 284].



- B Ved afasi og dysartri bør patienten tilbydes taleundervisning, kommunikationshjælpemidler og vejledning hos logopæd inden for de første to uger (IIb).**
- C Træning med højere ugentlig frekvens har en større effekt, og træning skal ydes med en vis intensitet for at have en effekt (III).**
- B På apopleksiafsnittet bør der tilbydes undervisning til personale og pårørende i teknikker til at støtte kommunikation med afasiramte patienter (IIb).**

Genoptræning af kognitive forstyrrelser bør påbegyndes allerede under indlæggelse. Nogle forstyrrelser synes at kunne genoptrænes direkte, mens man ved andre må satse på at lære patienten brug af nye strategier og eventuelt kompenserende hjælpemidler.

Ved neglekt er der god evidens for at kombinere træning af scannestrategier til afsøgning af synsfeltet [285] med metoder, der bygger på ikke-bevidste tilpasninger i det visuelle og rumlige orienteringsystem. Den mest praktisk anvendelige af disse metoder synes at være træning ved brug af Fresnel-prismer, som flytter synsfeltet 10° mod højre [266, 272, 273, 285-291]. Ved træning af unilateral neglekt anbefales at der anvendes en kombination af top-down og bottom-up metoder [269, 270, 272, 275, 292].

Hukommelse er en af de kognitive funktioner, der næppe kan trænes direkte [293]. Her anvendes i stedet træning i brug af hukommelsestrategier, mnemoteknikker, kalendere og dagbøger, eventuelt kombineret med elektronisk baserede teknologier [272, 273, 294, 295]. Moderat til god evidens af interne hukommelsesstrategier og hjælpemidler [269, 270, 272, 273, 296].

Ved opmærksomhedsforstyrrelse og dyseksekutive (præfrontale) forstyrrelser, bør det bemærkes, at der er lovende resultater ved træning af disse områder hos hovedtraumepatienter [272, 273], og når det gælder opmærksomhed også hos apopleksipatienter [293]. Der er således vist effekt af systematisk træning af verbal selvinstruerende strategitræning ved dyseksekutive symptomer. På dette område en del studier der taler for, at effekten er vedvarende [272, 273, 296].

Der er også vist god effekt af direkte træning af opmærksomhed [269, 270, 273, 296, 297].

Mange steder arbejdes med at inddrage fx bio-feedback og pc-baserede teknologier i denne træning, men der er endnu ikke evidens for selvstændig effekt af disse teknologier.

Endelig er det vigtigt at være opmærksom på en række mere sjældne kognitive forstyrrelser, hvor mere specialiserede procedurer bør forsøges. Et eksempel kan være læseforstyrrelser forårsaget af hemianopsi [298].

Sygdomsindsigt og adfærdsforstyrrelser; Der er fortsat utilstrækkelig evidens for effekt af rehabilitering af disse forstyrrelser. I MTV om hjerneskaderehabilitering refereres en række studier, der har fundet moderat effekt af undervisende tilgange fx gruppebaseret undervisning og rådgivning i den tidligere fase af apopleksiforløbet. Effekten af sådanne indsatser er vist på øget livskvalitet [267].

**B Ved visuel neglekt bør der tilbydes træning i kompensering, fx i form af scannestrategier til bedre afsøgning af synsfeltet i kombination med træning, som ikke forudsætter sygdomsindsigt, fx visuel scannetræning med Fresnel-prismer (IIb).**

**B Reduceret hukommelse kan ikke genoptrænes direkte, men afhjælpes med hjælpemidler og strategier, fx brug af kalendere og andre hukommelseshjælpemidler (IIb).**

**D Ved manglende sygdomsindsigt og adfærdsforstyrrelser bør der tilbydes behandling i forhold til dette (IV).**

**B Reduceret opmærksomhed og eksekutive dysfunktioner (vedrørende overordnet impuls- og handlekontrol) bør forsøges genoptrænet direkte (IIa).**

Pårørende rammes ofte hårdt af apopleksi hos deres nærmeste. Dette fører til nedsat livskvalitet, øget psykologisk og social belastning. Det forhold, at størstedelen af pårørende til apopleksipatienter er ældre >70 øger risikoen for, at de selv lider af helbredsproblemer, hvilket placerer dem i en yderligere belastet situation.

Interventioner overfor pårørende, også i de tidlige faser under indlæggelse, øger livskvalitet, mindsker oplevet belastning og øger vidensniveau hos den pårørende. Indsatser overfor pårørende vil med stor sandsynlighed også øge livskvalitet og nedsætte oplevet belastning hos den ramte. Meget taler for, at mortalitet og morbiditet påvirkes i positiv retning hos den ramte, hvis pårørende modtager intensiv og langvarig undervisning [299].

Flere forskellige metoder kan anvendes i pårørendearbejdet, men det anbefales, at tilbud til pårørende har særligt fokus på de sproglige og kognitive udfald, personlighedsforandringer, prognosen, rehabilitering muligheder og det forventede forløb [300].

## **B. Pårørende bør tilbydes undervisning og rådgivning som del af forløbet på apopleksiafsnittet (IIb).**

### 5.13 Depression og patologisk gråd

#### 5.13.1 Depression

Flere RCT har belyst, hvorvidt depression kan forebygges. Der er endnu ikke koncensus [301-303], og tolkningen af resultaterne lider under, at mange patienter dropper ud af studierne undervejs pga behov for åben behandling.

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 [304]. Dette er i modsætning til et nyt amerikansk studie med 83 patienter, som finder bedre rehabiliteringsresultat 9 måneder efter ophørt antidepressiv (AD) behandling i forhold til en placebobehandlet kontrolgruppe [305]. Der er ikke klinisk praksis for at behandle udsatte patientgrupper med forebyggende antidepressiv medicin, og evidensen for en standardbehandling med AD blandt apopleksipatienter er endnu ikke tilstrækkelig.

Der er flere RCT [306-309], 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 [306, 310]. Et Cochrane-review [311] 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 1.320 patientforløb fra forskellige farmakologiske RCT og konkluderer, at AD generelt set har en signifikant responsrate på 65% i forhold til 44% på placebo [312].

Bivirkninger ved AD-behandling angives hos 9-36% [304, 306, 307, 309]. 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 pga. 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) [313]. Ved behandlingssvigt med en type af antidepressiva kan skift til et farmakon med en anden virkningsprofil overvejes.

**A Antidepressiv behandling af deprimerede apopleksipatienter medfører en signifikant reduktion af depressionssymptomer overfor placebo (Ib).**

**D SSRI-behandling anbefales som førstevalg (IV).**

#### 5.13.2 Patologisk gråd

Patologisk gråd (eller grådabilitet) 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 [314].

Flere RCT finder samstemmende, at patologisk gråd efter apopleksi kan behandles effektivt og hurtigt med antidepressiva af typen SSRI [315-317] og med en lidt langsommere indsættende effekt med nortriptylin [318]. Et studie påviste en profylaktisk effekt af SSRI-behandling, og dette studie viste også, at effekten holdt sig igennem hele det første år [303]. 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 [319]. 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 [320].

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

Der foreligger et nyligt større multicenterstudie kaldet FLAME [321] og fire små RCT, der belyser spørgsmålet. FLAME-studiet viser, at fluoxetin påbegyndt i den subakutte fase (dag 5-10) efter apopleksi bedrer den motoriske rehabilitering efter 90 dage. Tre små 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 [322]. Herudover har et studie med psykostimulanten methylphenidat (amfetamin) i et tre ugers forsøg vist en effekt både på hurtigere neurologisk funktionsforbedring og formindskelse af depressive symptomer [323]. I et andet veldegnat fem ugers studie kunne man derimod ikke påvise en motorisk forbedring under amfetaminbehandling [324]. På grund af potentielle psykiske bivirkninger og afhængighed har behandlingen ikke praktisk betydning.

**B\* Der er ikke entydig 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 [325]. Der kunne ikke påvises effekt af interventionen målt på depression, livskvalitet eller sygelighed, men et studie viste effekt på problemløsningsadfærd og harmoni i familien [325]. Kun et af 10 randomiserede studier viste positivt resultat med færre depressionssymptomer efter ½ år [325]. 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 [326].

Andre behandlingsmetoder er endnu eksperimentelle, fx TMS (transkraniel magnetstimulation) [327].

**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).**

### 5.13.5 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 [328]. 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 inden for 12 timer efter symptomdebut [329]. Studiet viste en insignifikant bedring af prognosen i diazepamgruppen.

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

### 5.13.6 Delirium og apopleksi

Delirium kan defineres som en organisk tilstand med nedsat opmærksomhed og bevidstheds- eller tankeforstyrrelse, som udvikles gennem en kort tidsperiode, og som har en typisk døgnfluktuation (American Psychiatric Association; DMS-IV) [330]. Almindelige årsager er polyfarmaci, forstyrrelser i elektrolytstatus, hyper- og hypothyreoidisme, nyre- og leverinsufficiens, feber og hypotermi samt urinsvejs- og andre infektioner. Flere prospektive kohortestudier har igennem de sidste år undersøgt risikofaktorer for post-apopleksi delirium, dets incidens samt dets effekt på mortalitet og morbiditet. Ud af 527 patienter med apopleksi havde 62 (11,8%) udviklet delirium en uge efter ictus [331]. Uafhængige risikofaktorer var tidligere kognitiv dysfunktion (odds ratio [OR] 2,6, 95% konfidensinterval [CI] 1,2–5,7), systemisk infektion (OR 3,4, 95% CI 1,7–6,8), højresidig hemisfære apopleksi, (OR 2,0, 95% CI 1,0–3,0), storkarsapopleksi i det anteriore kredsløb (OR 3,4, 95% CI 1,1–10,2), svære neurologiske deficit (NIHSS > 28; OR 15,1, 95% CI 3,3–69,0) og generaliseret hjerneatrofi på CT eller MR (OR 2,7, 95% CI 1,1–6,8)[331]. Lignende studier har rapporteret en incidens af post-apopleksi delirium mellem 10 og 28% og har identificeret høj alder og lav uddannelse som yderligere risikofaktorer [332-334]. Hovedparten af tilfælde med delirium opstår mellem den anden og fjerde dag efter apopleksi [331]. Det er vigtigt at notere sig, at delirium efter apopleksi er associeret med højere mortalitet, længere sygehusophold og dårligere funktionsniveau efter rehabiliteringen [331-334]. Patienter med delirium har en højere risiko for at blive institutionaliseret efter apopleksi (OR 14) [333]. De to mest almindelige screeningsværktøjer for delirium er Confusion Assessment Method (CAM) [335] og Delirium Rating Scale (DRS) [336]. Der savnes dog et instrument, som specielt er udviklet med henblik på delirium og apopleksi. Det er også vigtigt at være klar over, at afasi kan vanskeliggøre erkendelsen af et delirium [337]. Der foreligger for tiden ingen randomiserede kliniske forsøg med henblik på forebyggelse og behandling af post-apopleksi delirium. I en generel intern medicinsk patientpopulation kan en tredjedel af alle tilfælde af delirium forebygges med multimodal intervention, som systematisk

tilgodeser kognitiv dysfunktion, søvnforstyrrelse, immobilitet, høre- og synsdeficit samt dehydrering [338]. Personalet på en apopleksienhed bør have kundskab til disse områder [337]. Den mest afgørende faktor i behandlingen af delirium er behandlingen af årsagen, fx en urinvejsinfektion. Generelt bør sedation bruges sparsomt, og patienten bør behandles efter de samme plejestandarder som gælder for andre patienter med delirium. Haloperidol er førstevalg ved behov for sedation, men evidensen for dette er svag [339]. Forebyggelse af komplikationer til delirium (fx tryksår eller fejlnæring) er vigtigt.

**D Delirium ved apopleksi bør behandles efter de samme standarder, der gælder for delirium ved andre tilstande (IV).**

## 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).

Dette afsnit omhandler sekundærprofylaktisk antitrombotisk behandling efter apopleksi og TCI. Som anført i afsnit 3.2.1 anbefales ASA (150-300 mg) til alle med akut iskæmisk apopleksi/TCI.

#### 6.1.1 Non-kardioembolisk iskæmisk apopleksi

##### 6.1.1.1 Acetylsalicylsyre (ASA)

Acetylsalicylsyre (ASA) hæmmer irreversibelt cyclooxygenase-1, hvorved dannelsen af tromboxan A<sub>2</sub> og dermed trombocyttaggregationen hæmmes. Antithrombotic Trialists' Collaborations metaanalyse omfatter 6.170 patienter med tidligere apopleksi eller TCI i 10 randomiserede kliniske studier [340], hvor ASA blev givet i doser fra 50-1.300 mg daglig. Studierne viser konsistente resultater, uden at en dosisafhængig effekt er påvist. Den trombocythæmmende behandling medfører en årlig absolut risikoreduktion på 1,3 % færre apopleksier (iskæmiske og sandsynlige iskæmiske) og 0,5 % færre ikke-letale AMI'er. Der var ingen forskel i vaskulær død. Behandlingen giver en signifikant øget risiko for hæmoragisk apopleksi med en årlig risikoøgning på 0,2 %. I EPSS-II studiet var der henholdsvis 1.649 patienter, der fik ASA i monoterapi (25 mg 2 gange dagligt) og 1.649 patienter, der fik placebo. Der var en årlig absolut risikoreduktion på 1,2 % for total apopleksi [341]. 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.



#### 6.1.1.2 Clopidogrel

Clopidogrel hæmmer ADP's binding til ADP-receptorerne, hvorved trombocytaggregationen hæmmes. Effekten af clopidogrel er undersøgt overfor ASA i CAPRIE-studiet [342], der havde en gennemsnitlig opfølgningstid på 1,9 år og inkluderede knap 20.000 patienter med AMI, apopleksi eller perifer aterotrombotisk sygdom (perifer arteriel insufficiens). Der fandtes en signifikant, men beskedent absolut risikoreduktion for alle vaskulære events på 0,51% i forhold til ASA. Clopidogrel 75 mg dagligt er sammenlignet med Asasantin R (kombinationskapsel: ASA 25 mg + Dipyridamol retard 200 mg x 2 dgl.) Se nedenfor.

#### 6.1.1.3 Kombinationsbehandling med ASA plus clopidogrel

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 [343]. Kombinationen af ASA + clopidogrel er også sammenlignet med ASA i monoterapi blandt 15.603 patienter med enten manifest aterotrombotisk sygdom eller multiple risikofaktorer [344]. Der kunne ikke påvises signifikant effekt af kombinationsbehandlingen, men der optrådte flere blødninger i studieperioden på gennemsnitlig 2,3 år. I begge studier var der tendens til gevinst af kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel hos de patienter, der blev inkluderet tidligt efter deres cerebrovaskulære hændelse [343, 345].

FASTER studiet var et dobbeltblindet pilotstudie, hvor 392 patienter med TCI eller mild apopleksi inden for 24 timer blev randomiseret til clopidogrel 300 mg efterfulgt af 75 mg dagligt eller placebo [346]. Alle patienter fik 81 mg ASA, og hvis de ikke fik ASA i forvejen, fik de en loading dosis på 162 mg. Studiet blev stoppet tidligt pga. lav rekrutteringsrate. Forekomsten af apopleksi inden for 90 dage var 10,8 % i placebogruppen og 7 % i clopidogrelgruppen ( $p=0,19$ ). Der var to intrakranielle blødninger, begge i clopidogrel-gruppen ( $p = 0,5$ ).

EXPRESS studiet var et engelsk observationsstudie af 644 patienter med TCI eller mild apopleksi set akut i en TCI-klinik. 59,1 % af patienterne blev set i klinikken inden for 24 timer efter symptomdebut [140]. Antitrombotisk behandling (ASA i monoterapi, ASA kombineret med clopidogrel eller antikoagulantia) suppleret med statinbehandling og blodtryksænkende behandling blev iværksat umiddelbart efter diagnose. Det medførte en reduktion i apopleksi inden for 90 dage fra 10,3 % til 2,1 %. Knap halvdelen (49 %) af patienterne fik kombinationsbehandling i form af ASA og clopidogrel i 30 dage. Lignende resultater er set i studier fra Paris og Aarhus [139, 347].

I SAMMPRIS (Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis) studiet blev patienter med iskæmisk apopleksi eller TCI inden for de sidste 30 dage sekundær til svær intrakraniell stenose randomiseret til stentning eller aggressiv medicinsk behandling alene. Alle patienter fik ASA 325 mg dagligt og clopidogrel 75 mg dagligt i 90 dage. Studiet blev stoppet før tid, da 30 dages risikoen for apopleksi eller død var 14,7 % i stentgruppen og 5,8 % i den medicinske behandlingsgruppe [348]. Risikoen for apopleksi eller død var mindre i den medicinske behandlede gruppe end estimeret fra et tidligere studie, hvor ASA blev sammenlignet med warfarin hos patienter med intrakranielle stenoser [349]. Der var en episode med symptomatisk intracerebral blødning (0,4%) i den medicinske behandlede gruppe med en gennemsnitlig opfølgningstid på 11,9 måneder [348].

#### 6.1.1.4 Kombinationsbehandling med ASA plus dipyridamol

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 [341]; hhv. 3,5 år [350]. I ESPRIT undersøgelsen blev 2.739 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 [351] konkluderes det, at der er effekt på vaskulære tilfælde, men ikke på vaskulær død af kombinationen ASA + DP retard hos patienter med aterosklerotisk karsygdom, men effekten på vaskulære tilfælde var kun signifikant hos patienter med cerebrovaskulær sygdom.

I det hidtil største apopleksistudie, der inkluderede 20.332 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 [352]. 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 AsasantinR ikke er mindre effektiv end clopidogrel, idet resultatet var neutralt.

Der er ikke påvist forebyggende effekt på AMI af ASA + DP retard i overensstemmelse med resultater fra tidligere RCT blandt kardiologiske patienter [353]. Bivirkninger ved DP behandling, som fører til behandlingsophør, ses hos 5-21% af patienterne i form af hovedpine eller gastrointestinale gener med diarre.

#### 6.1.1.5 Vitamin K-antagonister (VKA)

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 [354-357].

#### 6.1.1.6 Valg af pladehæmmende behandling

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

I de Europæiske stroke guidelines ([www.eso-stroke.org/recommendations](http://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. I Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicins retningslinje for antitrombotika efter apopleksi er clopidogrel og ASA + DP sideordnet.

(<http://www.regioner.dk/Sundhed/Medicin/Rådet+for+Anvendelse+af+Dyr+Sygehusmedicin+RADS>).

**Nedenstående anbefalinger gælder, efter at patienten har fået ASA (150-300 mg) som loadingdosis (se afsnit 3.2.1)**

- A Clopidogrel 75 mg daglig anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI (Ia).**
- A ASA 50-75 mg daglig + DP retard 200 mg 2 gange dagligt anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI (Ia).**
- A ASA 75 mg daglig kan anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI (Ia).**

- B** Hos patienter med iskæmisk apopleksi/TCI med storkarssygdom (præcerebrale eller intrakranielle stenoser) kan kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel overvejes i en periode på 1-3 måneder (IIb).
- A** Længerevarende (over 3 måneder)kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel kan ikke anbefales pga. øget blødningsrisiko (Ia).
- A** Antikoagulansbehandling er ikke indiceret til patienter med non-kardioembolisk apopleksi eller TCI (Ia).

### 6.1.2 Kardio-embolisk apopleksi/TCI: non-valvulær atrieflimren

#### 6.1.2.1 Risikofaktorer for tromboemboli ved atrieflimren

Non-valvulær atrieflimren medfører en øget risiko for tromboemboli med en betydelig individuel variation, afhængig af andre risikofaktorer [358]. I forhold til tromboemboli risiko og antitrombotiske behandlingsregimer ligestilles atrieflagren samt paroxystisk, persisterende og permanent atrieflimren. Følgende selvstændige risikofaktorer for tromboemboli ved atrieflimren er identificeret (Tabel 1):

**Større risikofaktorer:** Iskæmisk apopleksi, TCI, systemisk emboli og alder  $\geq 75$  år. Patienter med tidligere apopleksi og atrieflimren har ubehandlet en årlig risiko for ny iskæmisk apopleksi på ca. 10%.

**Klinisk relevante ikke større risikofaktorer:** Arteriel hypertension, alder 65-74 år, diabetes mellitus, hjertesvigt eller moderat til svært nedsat systolisk venstre ventrikelfunktion ( $EF \leq 40\%$ ), vaskulær sygdom og kvindeligt køn. Hjertesvigt, hypertension, stigende alder og diabetes mellitus er alle velvaliderede risikofaktorer fra de tidlige kliniske VKA-studier [359]. Vaskulær sygdom, omfattende tidligere myokardieinfarkt, perifer arteriosklerose og komplekse atherosklerotiske plaques i aorta, er i senere studier fundet at være en betydende risikofaktor [360-362].

Kvindeligt køn betragtes med større usikkerhed som selvstændig risikofaktor for tromboemboli. I et review af 10 kliniske studier viste halvdelen af studierne kvindeligt køn som en signifikant risikofaktor [363]. I the Atrial Fibrillation Investigators (AFI) studiet viste data fra fem kliniske randomiserede studier en non-signifikant trend mod højere risiko for tromboemboli hos kvinder [363]. Fra ikke-warfarin armene i SPAF og ATRIA studierne og i flere epidemiologiske studier var kvindeligt køn en signifikant risikofaktor for tromboemboli [364-368], men andre studier har ikke kunnet genfinde den forhøjede risiko [369].

**Ekkokardiografiske risikofaktorer:** Trombosen, spontan ekkokontrast og nedsat flowhastighed i venstre aurikel/atrium ved transesophageal ekkokardiografi, er selvstændige risikofaktorer for tromboemboliske komplikationer [370, 371].

**Tabel 1. Risikofaktorer for tromboemboli ved AF**

Større risikofaktorer	Klinisk relevante ikke-større risikofaktorer
Tidligere apopleksi	Hjertesvigt eller moderat til svært nedsat systolisk ve. ventrikelfunktion (fx EF ≤ 40%)
TCI eller perifer emboli	Arteriel hypertension
Alder ≥ 75 år	Diabetes mellitus
	Alder 65-74 år
	Kvindeligt køn
	Vaskulær sygdom (fx iskæmisk hjertesygdom eller perifert arteriel sygdom)

#### 6.1.2.2 Risikofaktorer for blødning

Da den hyppigste komplikation til antikoagulansbehandling er blødning, er behandlingsbeslutningen altid en afvejning mellem den gavnlige effekt og evt. blødningskomplikationer. Patienter med tidligere apopleksi og atrieflimren har den største risiko for nye tromboemboliske episoder og har samtidig en øget risiko for intrakranielle blødninger sammenlignet med atrieflimren patienter uden tidligere apopleksi [372, 373].

#### 6.1.2.3 Risikostratificering for blødning

HAS-BLED scoren er afledt fra Euro Heart Survey AF-kohorten (Tabel 2) [374]. HAS-BLED scoren prædikerer *alvorlige blødninger*, som er defineret som

- blødning, der kræver indlæggelse og/eller
- blødning, der medfører et fald i hæmoglobin på > 1,24 mmol/l og/eller
- blødninger, der kræver blodtransfusion
- en intrakraniell blødning, defineret som et pludselig opstået fokalt neurologisk deficit > 24 timer, forårsaget af blødning, som er bekræftet af en neurolog.

En høj blødningsrisiko (HAS-BLED ≥ 3) kontraindicerer ikke antikoagulansbehandling, men behandlingen kræver tæt patientmonitorering. Det skal pointeres, at alder, tidligere apopleksi og arteriel hypertension er risikofaktorer for både tromboemboli og blødning.

**Tabel 2: Risikofaktorer for blødning ved atrieflimren vurderet ved HAS-BLED score.**

	Risikofaktor	HAS-BLED score
<b>H</b>	<b>Hypertension</b>	<b>1</b>
<b>A</b>	<b>Abnorm nyre- eller leverfunktion (1 point hvert)</b>	<b>1 eller 2</b>
<b>S</b>	<b>Stroke [apopleksi]</b>	<b>1</b>
<b>B</b>	<b>Blødning</b>	<b>1</b>
<b>L</b>	<b>Labile INR</b>	<b>1</b>
<b>E</b>	<b>Elderly [Ældre &gt; 65 år]</b>	<b>1</b>
<b>D</b>	<b>Drugs or alcohol ([Farmaka eller alkoholindtag] 1 point hver)</b>	<b>1</b>
<b>Maximum score</b>		<b>9</b>
<b>Score</b>		
<b>0 – 1</b>		<b>≤ 1,02</b>
<b>2</b>		<b>1,88</b>
<b>≥ 3</b>		<b>≥ 3,74</b>

**Definitioner:**

**Hypertension:** Ukontrolleret arteriel hypertension med systolisk BT > 160 mmHg

**Abnorm nyrefunktion:** Kronisk dialyse, tilstand med nyretransplantation eller S-creatinin > 200 µmol/L

**Abnorm leverfunktion:** Kronisk leversygdom eller forandringer af levertallene (bilirubinforhøjelse > 2 gange øvre grænse af normalområdet, ALAT, bilirubin > 3 gange øvre grænse af normalområdet)

**Blødning:** Anamnestisk større blødning i.h.t. til ovennævnte definition eller prædisposition i form af anæmi

**Labil INR:** Tid i terapeutisk interval < 60%

**Drugs (medicin):** Trombocythæmmere eller NSAID

**Alkohol:** > 8 genstande om ugen

**6.1.2.4 Vitamin-K-antagonister**

Vitamin-K-antagonister som sekundær profylakse efter apopleksi/TCI hos patienter med atrieflimren er undersøgt i et randomiseret studie, hvor 225 patienter blev randomiseret til vitamin-K-antagonist behandling, og 214 patienter blev randomiseret til placebo. Risikoen for apopleksi blev reduceret fra 12% per år til 4% per år med vitamin-K-antagonist behandling [375]. Incidensen af alvorligere blødningskomplikationer er relativt lav (2,8%) i forhold til 0,7% pr. år hos patienter uden antikoagulationsbehandling [376, 377].

#### 6.1.2.5 Acetylsalicylsyre (ASA)

Effekten af ASA 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 [375]. I AVERROES studiet blev patienter, der ikke kunne modtage behandling med vitamin-K-antagonister, randomiseret til ASA eller apixaban. I subgruppen med tidligere apopleksi/TCI var den årlige risiko for apopleksi 8,4 % i gruppen behandlet med ASA og 2,4 % i gruppen behandlet med apixaban [378].

#### 6.1.2.6 Acetylsalicylsyre (ASA) plus clopidogrel

I Active A studiet blev 754 patienter, der ikke fandtes egnede til antikoagulansbehandling randomiseret til henholdsvis acetylsalicylsyre plus clopidogrel og acetylsalicylsyre plus placebo. Apopleksi forekom hos 2,4% per år i gruppen behandlet med acetylsalicylsyre plus clopidogrel og hos 3,3% per år i gruppen behandlet med acetylsalicylsyre plus placebo (RR 0,73 95 % CI, 0,62-0,83). Til gengæld var der en øget forekomst af alvorlige blødninger i gruppen behandlet med acetylsalicylsyre plus clopidogrel (2%) mod 1,3% per år i gruppen behandlet med acetylsalicylsyre plus placebo (RR 1,57, 95 % CI, 1,29-1,92) [379].

#### 6.1.2.7 Orale hæmmere af faktor IIa og Xa

Der er publiceret tre fase III studier med nye orale hæmmere af faktor IIa og Xa, hvor disse stoffer sammenlignes med warfarin til patienter med non-valvulær atrieflimren. Design fremgår af tabel 3.

### 6.1.2.8 Dabigatran

**Tabel 3. Design af fase III kliniske studier med nye antikoagulantia sammenlignet med warfarin hos patienter med non-valvulær atrieflimren.**

	<b>RELY</b>	<b>ROCKET</b>	<b>ARISTOTLE</b>
Studie-størrelse	18.113	14.266	18.201
Ny behandling og dosis	Dabigatran 110 mg x 2 dgl.	Rivaroxaban 20 mg x1 dgl.	Apixaban 5 mg x 2 dgl.
	Dabigatran 150mg x 2 dgl.		
Dosisjustering	Nej	ved randomisering	ved randomisering
Design	Non-inferioritet	Non-inferioritet	Non-inferioritet
	PROBE	Double-blind	Double-blind
Risikofaktorer	CHADS <sub>2</sub> ≥ 1	CHADS <sub>2</sub> ≥ 2	CHADS <sub>2</sub> ≥ 1
Primære endepunkt	apopleksi eller systemisk emboli	apopleksi eller systemisk emboli	apopleksi eller systemisk emboli
Sikkerheds endepunkt	Større blødning	Større blødning	Større blødning
Forkortelse: PROBE, prospective randomized open-label with blinded event adjudication			

Dabigatran er en oral direkte trombinhæmmer, der dermed potentielt både blokerer trombindannelse og reducerer trombinmedieret aktivering af trombocytter. Dabigatran administreres som etexilat saltet, der hurtigt absorberes og omdannes til dabigatran; en kompetitiv, reversibel, direkte trombinhæmmer.

Halveringstiden er 12-17 timer, og udskillelsen sker primært (80%) med urinen og er således afhængig af patientens nyrefunktion.

RE-LY studiet sammenlignede dabigatran etexilate i to blandede doser, 110 mg x 2 dagligt (D110) og 150 mg x 2 dagligt (D150), med dosisjusteret warfarin ublindet (Tabel 3) [380]. 18.113 patienter med non-valvulær AF og mindst en øvrig tromboembolisk risikofaktor (CHADS<sub>2</sub> score ≥ 1) blev inkluderet. Den gennemsnitlige CHADS<sub>2</sub> score var 2.1 med en ligelig fordeling i CHADS<sub>2</sub> grupperne 0-1, 2 og 3-6. Den mediane opfølgningstid var 2 år, hvor tid i terapeutisk interval (TTI) var 64 % for warfaringruppen. Andelen med præmaturot behandlingsophør var højere for D110 (21,2%) og D150 (20,7%) end for warfarin (16,6%). Resultaterne viste en reduktion i raten for det primære endepunkt, apopleksi eller systemisk emboli, fra



1,71% per år i warfaringruppen til 1,54% per år ved D110 mg (hazard ratio (HR) 0,90; 95% CI 0,74-1,10; P<0,001 for noninferioritet) og 1,11% per år ved D150 (HR 0,65; 95% CI 0,52-0,81; P<0,001 for superioritet). For alvorlige blødninger var raten 3,57 % per år ved warfarin, 2,87 % per år ved D110 (P<0,003) og 3,32 % per år ved D150 (P=0,31). For intrakranielle blødninger og hæmoragiske apopleksier var raterne signifikant lavere for begge dabigatrandoser (intrakraniell blødning: 0,23% og 0,30% per år ved henholdsvis D110 og D150 versus 0,74% ved warfarin; <0,001). Omvendt fandt man flere gastrointestinale blødninger ved D150 (1,5% per år) end ved warfarin (1,0 % per år). Der var en numerisk trend mod flere myokardieinfarkter ved begge dabigatrandoser. Der var ingen signifikante forskelle i mortalitet; 4,17 % per år ved warfarin, 3,75 % per år ved D110 (P=0,13) og 3,64 % per år ved D150 (P=0,051). For det primære endepunkt fandt man i post-hoc subgruppeanalyser ingen interaktion mellem effekten af D110 og D150 og centrenes gennemsnitlige TTI, men der var dog for alle grupper færre intrakranielle blødninger med dabigatran. Betydningen af centrenes TTI for resultaterne sås dog for død, alvorlige blødninger og kombineret iskæmiske og blødningshændelser, hvor der var signifikante interaktioner [381]. Bivirkninger udgøres foruden af blødninger også af gastrointestinale gener og sjældent ses leverpåvirkning samt trombocytopeni.

På baggrund af ovenstående resultater konkluderede man, at sammenlignet med dosis-justeret VKA er dabigatran 150 mg x 2 daglig bedre til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli uden øget risiko for alvorlige blødninger, mens en dosis på 110 mg x 2 daglig har samme effekt, men giver færre blødninger.

En femtedel af patienterne i RELY-studiet havde tidligere apopleksi eller TCI. Randomisering kunne tidligst ske 15 dage efter apopleksi (6 måneder for svær apopleksi). Resultatet af subgruppeanalyse [372] af patienter med tidligere apopleksi/TCI fremgår af tabel 4.

**Tabel 4. Subgruppeanalyse af patienter med tidligere apopleksi/TCI i RELY studiet.**

Tidligere apopleksi/TCI			
	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin
Antal patienter (% af totale antal)	1195 (19,9 %)	1233 (20,3 %)	1195 (19,8 %)
Apopleksi % per år	2,23	1,91	2,53
RR*	0,89 (0,61-1,29)	0,76 (0,52-1,11)	
Iskæmisk apopleksi eller ukendt type % per år RR*	2,19	1,75	1,75

	1,26 (0,84-1,90)	1,00 (0,65-1,54)	
Hæmorrhagisk apopleksi % per år RR*	0,08	0,20	0,77
	0,11 (0,03-0,47)	0,27 (0,10-0,72)	
Intrakranielle blødninger % per år	0,25	0,53	1,28

RR\* sammenlignet med warfarin

Der var ingen signifikant forskel i forekomsten af apopleksi mellem begge doser dabigatran og warfarin, men der ses som i hovedstudiet signifikant færre intrakranielle blødninger for begge doser af dabigatran sammenlignet med warfarin.

#### 6.1.2.9 Rivaroxaban

Rivaroxaban er en oral direkte hæmmer af faktor Xa. Rivaroxaban har en halveringstid på 5-9 timer. Ca 2/3 af den administrerede dosis metaboliseres i leveren, hvoraf halvdelen udskilles med urinen og den anden halvdel med fæces. Den sidste tredjedel af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen, fortrinsvis via aktiv renal sekretion.

ROCKET-AF studiet sammenlignede rivaroxaban 20 mg dagligt (15 mg ved estimeret GFR <50 mL/min) med dosisjusteret warfarin (tabel 3) [382] 14.266 patienter med non-valvulær atrieflimren med en større eller to øvrige risikofaktor for tromboemboli (CHADS<sub>2</sub> score ≥ 2) blev inkluderet. Den gennemsnitlige CHADS<sub>2</sub> score var 3,5, og 87 % havde CHADS<sub>2</sub> score ≥ 3, 44 % havde CHADS<sub>2</sub> score ≥ 4, og 55 % havde tidligere haft en apopleksi. Den mediane opfølgningstid var ca. 2 år (707 dage), og TTI var kun 55% for warfarin-gruppen. I rivaroxaban-gruppen stoppede flere patienter behandlingen før tid end i warfarin-gruppen (23,9% vs. 22,4%). Resultaterne viste en reduktion i raten for det primære endepunkt (apopleksi eller systemisk emboli) fra 2,41 % per år ved warfarin til 2,12 % per år ved rivaroxaban (HR 0,88; 95% CI 0,74-1,03; P<0,001 for non-inferioritet og P = 0,117 for superioritet) uden en signifikant reduktion i iskæmiske hændelser. Raten for alvorlige blødninger var ens: 3,45 % per år ved warfarin og 3,60 % per år ved rivaroxaban (P=0,58). Rivaroxaban medførte en signifikant lavere rate for intrakranielle og fatale blødninger (intrakraniell blødning: 0,5 % per år ved rivaroxaban og 0,7 % per år ved warfarin; P=0,02), mens der omvendt sås en øgning i gastrointestinale blødninger. Der var en numerisk trend mod lavere rater for myokardieinfarkter ved rivaroxaban. Der var ingen signifikant forskel i mortalitet: 4,9 % per år ved warfarin og 4,7 % per år ved rivaroxaban (P=0,15).

På baggrund af ovenstående resultater konkluderede man, at rivaroxaban er en ligeværdig behandling til dosisjusteret warfarin til forebyggelse af apopleksi eller systemisk emboli uden at forøge risikoen for alvorlige blødninger.

I ROCKET-AF studiet havde 55% af patienterne tidligere apopleksi eller TCI. Randomisering kunne tidligst ske 15 dage efter apopleksi (svær apopleksi 3 måneder). Patienter med TCI kunne tidligst inkluderes efter 4 dage. Resultatet af subgruppeanalyse [373] af patienter med tidligere apopleksi/TCI fremgår af Tabel 5.

**Tabel 5. Subgruppeanalyse af patienter med tidligere apopleksi/TCI i ROCKET-AF studiet.**

Tidligere apopleksi/TCI		
	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Warfarin</b>
Antal patienter (% af totale antal)	3.754 (52,6 %)	3.714 (52,1 %)
Apopleksi % per år RR*	2,66 0,98 (0,79-1,21)	2,71
Iskæmisk apopleksi eller ukendt type % per år RR*	2,34 1,03 (0,82-1,30)	2,27
Hæmoragisk apopleksi % per år RR*	0,34 0,73 (0,42-1,26)	0,46
Intrakranielle blødninger % per år RR*	0,45 0,84 (0,50-1,41)	0,54

Der var ingen signifikant forskel i forekomsten af apopleksi mellem de to behandlingsgrupper.

Blødningskomplikationer forekom hyppigere i subgruppen med tidligere apopleksi eller TCI, men der var ingen forskel imellem de to behandlingsgrupper.

#### 6.1.2.10 Apixaban

Apixaban er en oral direkte hæmmer af faktor Xa. Apixaban har en halveringstid på 10-14 timer. Apixaban udskilles dels via galden i fæces, og ca. 25% udskilles renalt.

AVERROES studiet sammenlignede apixaban i dosis 5 mg x 2 dagligt (2,5 mg x 2 dagligt hos patienter med 2 eller flere af følgende kriterier opfyldt: alder  $\geq 80$  år, vægt  $< 60$  kg, serum kreatinin  $\geq 133$   $\mu\text{mol/L}$ ) med ASA i dosis 81-34 mg x 1 dagligt [383]. 5.599 patienter med non-valvulær atrieflimren med mindst en af de øvrige risikofaktorer for tromboemboli (CHADS<sub>2</sub> score  $\geq 1$ ), og som var uegnede og/eller uvillige til at få VKA behandling blev inkluderet. Studiet blev afbrudt efter 1,1 år (mediantid). For det primære endepunkt, apopleksi eller systemisk emboli, sås en reduktion fra 3,7 % per år ved ASA til 1,6 % per år ved apixaban (HR 0,45; 95% CI 0,32-0,62; P $< 0,001$ ). Der var ingen signifikant forskel for alvorlige og intrakranielle blødninger. For mortalitet sås en trend mod lavere rater i apixabangruppen: 4,4 % per år for ASA og 3,5% per år for apixaban (P=0,07).

På baggrund af ovenstående resultater konkluderede man, at hos non-valvulære patienter med atrieflimren og tromboemboliske risikofaktorer, er apixaban bedre end ASA til forebyggelse af apopleksi eller systemisk emboli uden at forøge risiko for blødninger.

I AVERROES studiet indgik også patienter med tidligere apopleksi/TCI. Som det ses af tabel 6, har patienter med atrieflimren og tidligere apopleksi/TCI behandlet med ASA en høj årlig risiko for apopleksi på 8,3 [378].

**Tabel 6. Subgruppeanalyse af patienter med tidligere apopleksi/TCI i AVERROES studiet**

Tidligere apopleksi/TCI		
	<b>Apixaban</b>	<b>Aspirin</b>
Antal patienter (% af totale antal)	390 (13,9 %)	374 (13,4 %)
Apopleksi % per år RR*	2,39 0,33 (0,16-1,67)	8,26
Iskæmisk apopleksi eller ukendt type % per år RR*	2,12 0,33 (0,15-0,69)	7,46
Hæmoragisk apopleksi % per år RR*	0,27 0,25 (0,03-2,25)	1,07
Intrakranielle blødninger % per år RR*	1,17 0,80 (0,22-2,99)	1,56

Blødningskomplikationer forekom hyppigere i subgruppen med tidligere apopleksi eller TCI, men der var ingen forskel imellem de to behandlingsgrupper. Intrakranielle blødninger forekom tillige med samme hyppighed i gruppen behandlet med apixaban som gruppen behandlet med ASA.

ARISTOTLE studiet sammenlignede apixaban i dosis 5 mg x 2 dagligt med dosisjusteret warfarin (Tabel 3) [384]. En dosis på 2,5 mg x 2 dagligt blev anvendt hos patienter med mindst to af følgende kriterier opfyldt: Alder = 80 år, vægt  $\leq$ 60 kg og serumkreatinin  $\geq$ 133  $\mu$ mol/L. 18.201 patienter med non-valvulær AF og mindst en øvrig risikofaktor for tromboemboli (CHADS<sub>2</sub> score  $\geq$  1) blev inkluderet. Den gennemsnitlige CHADS<sub>2</sub> score var 2.1 med en ligelig fordeling i CHADS<sub>2</sub>-grupperne 0-1, 2 og 3-6. Den mediane opfølgningstid var 1,8 år, og TTI var 62,2 % for warfarin-gruppen. Færre patienter i apixabangruppen end i warfarin-gruppen stoppede behandlingen før tid (25,3% vs. 27,5%).

Resultaterne viste en reduktion i raten for det primære endepunkt, apopleksi eller systemisk emboli, fra 1,60% per år ved warfarin til 1,27 % per år ved apixaban (HR 0,79; 95% CI 0,66-0,95; P<0,01 for superioritet). Raten for alvorlige blødninger var 3,09% per år ved warfarin sammenlignet med 2,13% per år ved apixaban (P<0,001). For intrakranielle blødninger var raterne også signifikant lavere ved apixaban (intrakraniell blødning: 0,33% per år ved apixaban versus 0,80% per år ved warfarin; (P<0,001). Raten for gastrointestinale blødninger var ens, og der var en numerisk, men non-signifikant lavere rate for myokardieinfarkter ved apixaban. For mortalitet sås en reduktion fra 3,94% ved warfarin til 3,52% apixaban (P=0,047). I prædefinerede subgruppeanalyser fandt man ingen interaktion mellem effekten af apixaban og TTI ved warfarin behandling.

På baggrund af ovenstående resultater konkluderede man, at apixaban sammenlignet med dosis justeret VKA, er bedre til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli, forårsager færre blødninger og nedsætter risikoen for død.

Som i RELY-studiet havde en femtedel af patienterne i ARISTOTLE-studiet tidligere apopleksi eller TCI. Randomisering kunne tidligst ske 8 dage efter apopleksi/TCI [385].

**Tabel 7. Subgruppeanalyse af patienter med tidligere apopleksi/TCI i ARISTOTLE studiet.**

Tidligere apopleksi/TCI		
	<b>Apixaban</b>	<b>Warfarin</b>
Antal patienter (% af totale antal)	1.748 (19,2%)	1.790 (19,7%)
Apopleksi % per år	2,26	3,17
RR*	0,71 (0,52-0,98)	
Iskæmisk apopleksi eller ukendt type % per år	1,92	2,23
RR*	0,86 (0,60-1,22)	
Hæmoragisk apopleksi % per år	0,40	1,00
RR*	0,40 (0,21-0,78)	
Intrakranielle blødninger % per år	0,55	1,49
RR*	0,37 (0,21-0,67)	

I subgruppen med tidligere apopleksi eller TCI (Tabel 7) var der færre tilfælde af apopleksi i gruppen behandlet med apixaban sammenlignet med gruppen behandlet med warfarin og færre intrakranielle blødninger, som i den samlede studiepopulation [385].

#### 6.1.2.11 Valg af antitrombotisk behandling ved atrieflimren

Valget af antitrombotisk behandling står mellem VKA og de nye orale antikoagulantia. Fra 2011 er de nye antikoagulantia blevet alternative behandlingsmuligheder i forhold til VKA. Dabigatran blev i efteråret 2011 godkendt til non-valvulær atrieflimren, rivaroxaban er godkendt og blev introduceret på markedet februar 2012 til non-valvulær atrieflimren. Endelig er apixaban godkendt til non-valvulær atrieflimren december 2012.

**Dabigatran** reducerer risikoen for apopleksi og systemisk emboli i forhold til warfarin ved dosis 150 mg x 2 med uændret blødningsrisiko, mens 110 mg x 2 har samme risiko for apopleksi og perifer systemisk emboli som VKA, men mindre risiko for større blødninger. Begge doseringer reducerer de alvorlige intrakranielle blødninger, også i subgruppen med tidligere apopleksi eller TCI.

Dabigatran er godkendt til forebyggelse af apopleksi og systemiske embolier hos voksne med non-valvulær AF med én eller flere af følgende risikofaktorer:

- Tidligere apopleksi, TCI eller systemisk emboli
- Venstre ventrikel uddrivningsfraktion < 40%
- Symptomatisk hjerteinsufficiens (NYHA II-IV)
- Alder  $\geq$  75 år
- Alder 65-74 år plus diabetes mellitus, iskæmisk hjertesygdom eller hypertension.

**Rivaroxaban** er fundet ligeværdig med VKA til forebyggelse af apopleksi hos atrieflimren patienter med høj tromboembolisk risiko. Risikoen for alvorlige blødninger er ens for rivaroxaban og VKA, men ligesom dabigatran og apixaban med færre intrakranielle blødninger end ved VKA.

Rivaroxaban er godkendt til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne med non-valvulær atrieflimren med én eller flere af følgende risikofaktorer:

- Tidligere apopleksi eller TCI
- Hjertesvigt
- Arteriel hypertension
- Alder  $\geq$  75 år
- Diabetes mellitus

**Apixabans** effekt er dokumenteret i en bred atrieflimren-population med forhøjet tromboembolirisiko overfor både ASA og VKA. Det reducerer i forhold til VKA risikoen for både apopleksi og mortalitet, og desuden reduceres risikoen for alvorlige blødninger. Apixaban reducerer apopleksirisikoen i forhold til ASA og medfører ikke flere alvorlige blødninger end ASA. Apixaban reducerer sammenlignet med VKA risikoen for intrakranielle blødninger også i subgruppen med tidligere apopleksi og TCI.

Apixaban er godkendt til forebyggelse af apopleksi og systematisk emboli hos voksne med non-valvulær atrieflimren med én eller flere af følgende risikofaktorer:

- Tidligere apopleksi eller TCI
- Symptomatisk hjertesvigt (NYHA-klasse  $\geq$  II)
- Arteriel hypertension
- Alder  $\geq$  75 år
- Diabetes mellitus

Nye orale antikoagulantia har således samme indikation som tromboseprofylakse hos patienter med atrieflimren. Det forventes ikke, at ét af præparaterne helt vil erstatte warfarin. Hvis warfarin behandling vælges, er det vigtigt, at en god kvalitet af behandlingen tilstræbes (tid i terapeutisk interval >70%). Ligeledes er det vigtigt ved valg af nye orale antikoagulantia at sikre god adherence pga. stoffernes korte halveringstid. Med rådighed over flere behandlingsmuligheder vil klinikerer kunne tilbyde en mere patientspecifik behandling. På langt sigt vil muligheden for at kunne tilbyde patienterne et specifikt behandlingsvalg og for at kunne skræddersy behandlingen på baggrund af farmakokinetik og -dynamik samt de praktiske behandlingskarakteristika og patientpræference, være en betydelig forbedring for behandlingen af patienter med atrieflimren.

#### 6.1.2.12 Tidspunkt for opstart af antikoagulationsbehandling

Det optimale tidspunkt for initiering af oral antikoagulationsbehandling efter TCI og apopleksi er ikke klart defineret. Tidlig initiering af behandlingen medfører risiko for symptomatisk hæmoragisk transformation. Tilgængelige data giver ikke evidens for, at behandling med lavmolekylært heparin i arterielle doser med opstart inden for 48 timer efter apopleksidebut har klinisk effekt i forhold til behandling med ASA eller placebo, men behandlingen øger blødningsrisikoen [62, 64, 386, 387]. Lavmolekylært heparin i profylaksen mod dyb venetrombose kan være indiceret tidligt i forløbet – og er ikke associeret med en øget blødningsrisiko. Ved lakunære infarkter kan VKA-behandling påbegyndes inden for 1 uge og ved større infarkter foreslås behandlingsstart udsat til 2. uge. Effekten af vitamin-K-antagonister indtræder først dage efter opstart, mens effekten af de nye orale antikoagulantia indtræder med det samme, og behandlingen med disse bør derfor formentlig først opstartes lidt senere end tilfældet for vitamin-K-antagonister; dog ikke senere end 2 uger efter index tilfældet. Ved TCI kan antikoagulationsbehandlingen starte uden forsinkelse. Det skal pointeres, at blødningsrisikoen i den subakutte fase ikke er undersøgt for de nye orale antikoagulantia.

- A Antikoagulationsbehandling med vitamin K-antagonister anbefales ved TCI og iskæmisk apopleksi og atrieflimren (Ia).**
  
- D Hos patienter i behandling med vitamin K-antagonister kan ASA behandling initieret i den akutte fase ophøre, når INR er i niveau (IV).**
  
- A Dabigatran 150 mg x 2 daglig anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI og atrieflimren (Ib).**
  
- A Dabigatran dosis på 110 mg x 2 daglig anvendes til patienter med øget blødningsrisiko (HAS-BLED >3), patienter i behandling med verapamil og/eller alder > 80 år (Ib).**



- A Rivaroxaban 20 mg daglig (15 mg daglig ved GFR <50 ml/min.) anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI og atrieflimren (Ib).**
- A Apixaban 5 mg x 2 daglig anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI og atrieflimren (Ib).**
- D ASA-behandling kan ikke anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI og atrieflimren som længerevarende sekundær profylakse, medmindre der er kontraindikation mod antikoagulansbehandling (IV).**
- D Hos patienter med atrieflimren og stabil iskæmisk hjertesygdom og/eller anden stabil aterosklerotisk karsygdom (perifert, i carotiderne eller aorta) anbefales ikke kombination af antikoagulansbehandling og trombocythæmmende behandling (IIb).**

#### **Lukning af venstre aurikel**

Blandt AF-patienter med høj risiko for en iskæmisk episode, hvor langtidsbehandling med orale antikoagulantia vurderes at give en uacceptabel høj blødningsrisiko eller ved kontraindikation for behandling med orale antikoagulantia kan en alternativ non-farmakologisk endovaskulær behandling med kateterbaseret lukning af venstre aurikel overvejes. Metoden har været kendt gennem 10 år, og der foreligger nu et prospektivt, randomiseret, enkeltblindet ”proof of concept” studie af 707 patienter, som viser, at aurikellukning er mindst lige så effektiv til forebyggelse af apopleksi som warfarinbehandling [388]. Metoden bygger på, at ca. 90% af alle embolier dannes i venstre aurikel, og at lukning ind til auriklet eliminerer tromberne fra cirkulationen. Der kan opstå procedurereleterede komplikationer til aurikellukning i form af, at det ”device”, der sættes ind i auriklet, falder ud eller laver hul på myokardievæggen, så der opstår perikardieeffusion. Ingen af disse komplikationer har medført en overdødelighed, og registerdata viser faldende komplikationsfrekvens ved brug af de nyeste lukkeanordninger samtidigt med en større erfaring blandt operatører. På grund af den umiddelbare procedurereleterede risiko skal patienten have en forventet restlevetid på mindst 2 år. Proceduren foregår på enkelte kardiologiske afdelinger i Danmark.

- B Endovaskulær, venstre aurikellukning kan anbefales til patienter med høj iskæmisk risiko for apopleksi og kontraindikation mod langtidsbehandling med orale antikoagulantia (IIb).**

#### 6.1.2.13 Kardio-embolisk apopleksi/TCI: Hjertheinsufficiens

Ved reduktion af venstre ventrikelfunktion (fx hos patienter med tidligere AMI) er der en øget tromboembolisk risiko på op til 4,5% årligt, højest ved lav uddrivningsfraktion (EF <35%) og kliniske tegn på hjertheinsufficiens og formentlig også hos TCI-/apopleksipatienter. Antikoagulansbehandling anbefales som forebyggende behandling blandt disse patienter, men behandlingens effekt i forhold til ASA er ikke dokumenteret.

**D Antikoagulansbehandling med warfarin anbefales ved kardioembolisk apopleksi på baggrund af reumatisk hjerteklapsygdom eller reduceret venstre ventrikelfunktion (EF ≤30-40%), fx efter AMI (IV).**

#### 6.1.2.14 Kardio-embolisk apopleksi/TCI: Mekaniske klapprotoser

I Danmark forekommer generelt kun to forskellige typer af kunstige hjerteklapper:

1. Tofligede protoser (fx St. Jude, ATS og CarboMedic)
2. Enkelt vippeskive-protese (fx Medtronic Hall)

I klinisk brug synes der ikke at være forskel i komplikationsraten mellem de to klaptyper [389]. Såvel tofligede som enkelt vippeskive-protoser har været forsøgt anvendt uden antitrombotisk behandling i aortaposition med en meget høj forekomst af tromboemboliske komplikationer til følge [390]. Der foreligger adskillige randomiserede og retrospektive undersøgelser af INR niveauet. INR 2,0–3,0 har vist sig at give adækvat profylakse mod tromboemboliske komplikationer med en samtidig ringe risiko for blødningskomplikationer for klapprotoser i aortaposition. Ved substituering af mitralklappen er det optimale niveau 2,5–3,5 [391-393].

Kombinationsterapi med trombocytfunctions hæmmer (ASA) er undersøgt i flere randomiserede undersøgelser og har vist sig at nedsætte den vaskulære mortalitet samt tromboembolier uden en samtidig signifikant øget risiko for livstruende blødninger, gældende både for klapprotoser i aorta- og mitralposition [394-400]. Der er evidens for supplerende ASA til patienter med mekanisk mitralklap samt aortaklappatienter med en øget risiko for tromboemboli [394]. Hos patienter med mekanisk aortaklap uden risikofaktorer skal fordelene ved ASA vurderes i forhold til patientens risiko for blødning inden ASA-behandling iværksættes.

**A Alle patienter med mekaniske hjerteklapper bør antikoaguleres livslangt med VKA (Ia).**

- A VKA bør kombineres med ASA 75 mg dgl. hos alle med mekanisk mitralklap samt hos patienter med mekanisk aortaklap og en øget risiko for tromboemboli, herunder patienter med tidligere tromboemboli (Ib).**
- B Moderne mekaniske klapper antikoaguleres med VKA til nedenstående INR-niveau (IIa):**  
**Aortaposition: 2,0-3,0**  
**Mitralposition: 2,5-3,5 (IIb).**

## 6.2 Antihypertensiv behandling

Hypertension er den vigtigste risikofaktor for apopleksi [401], og kendt hypertension eller nydiagnosticeret hypertension hos apopleksipatienten er en af de vigtigste risikofaktorer for recidivapopleksi [402]. Antihypertensiv behandling, som medfører 10-12 mmHg systolisk/5-6 mmHg diastolisk blodtryksreduktion, reducerer hos hypertensivere den relative risiko for førstegangsapopleksi med ca. 30%, og yderligere reduceres den relative risiko for koronar sygdom med ca. 15% [403].

Effekt på prognosen af blodtryks-sænkende behandling som sekundær profylakse efter apopleksi (såvel iskæmisk som hæmoragisk) er undersøgt i PROGRESS studiet [404], der rapporterede en relativ risikoreduktion på 28% (95% CI 17-38)  $p < 0,0001$  af om patienterne kunne kategoriseres som normotensive eller hypertensive. Et systematisk review [405] konkluderer, at blodtryks-sænkning hos personer med tidligere apopleksi med en række forskellige antihypertensiva reducerede risiko for fornyet apopleksi (OR 0,76 CI 95% 0,63-0,92) og AMI (OR 0,79 CI 95% 0,63-0,98); altså svarende til resultatet fra PROGRESS. En meta-analyse har sammenlignet effekten af blodtryks-sænkende midler til forebyggelse af kardiovaskulær sygdom i 147 randomiserede kontrollerede studier med den forventede effekt fra epidemiologiske studier [406]. Man fandt en 41% (95% CI:33%-48%) reduktion i risiko for apopleksi ved en blodtryksreduktion på 10 mmHg systolisk eller 5 mmHg diastolisk; i kohorte-studie meta-analysen fandtes en forventet reduktion på 36%, altså ikke statistisk forskelligt. Dette underbygger, at det er blodtryksreduktionen, der forebygger apopleksi og ikke mulige pleiotrofe effekter. Dog yder betablokkere en dårligere beskyttelse mod apopleksi end samtlige andre stofgrupper [407].

Den rapporterede effekt af blodtryksreduktion hos normotensive patienter i PROGRESS er bekræftet i en senere meta-analyse af blodtryks-sænkende behandling og sekundær profylakse, der rapporterede en risiko reduktion for apopleksi (OR 0,77 (95% CI 0,61-0,98) og for AMI (OR 0,80 (CI 95% 0,69-0,93) hos denne patientgruppe [408].

Hvad angår personer over 80 år, medfører blodtryks-sænkning også en bedre prognose i denne gruppe, idet en meta-analyse baseret på randomiserede kontrollerede studier rapporterer en reduktion af risiko for apopleksi på 25%  $p < 0,001$  [409]. Der foreligger ikke konklusiv evidens angående behandlingsmål, Dansk

Hypertensionsselskab anbefaler et behandlingsmål på <130/80 mmHg efter apopleksi eller TCI [410].

Det er fortsat uklart, hvornår efter det cerebrale insult den blodtryks-sænkende behandling bør iværksættes.

Ved TCI/let apopleksi er det sandsynliggjort, at en fuld behandlingspakke med fordel kan iværksættes inden for det første døgn [139, 140].

**A Blodtrykket bør sænkes hos patienter med tidligere apopleksi, uanset om patienten kan karakteriseres som hypertensiv og uanset patientens alder under hensyntagen til patientens samlede tilstand og karstatus. Denne behandling reducerer også patientens risiko for iskæmisk hjertesygdom. Det er blodtryks-sænkningen, der er afgørende for effekten og ikke præparatvalg (Ia).**

**A Der er ingen konklusiv evidens for effekt af blodtryks-sænkning ved subakut apopleksi, hvorfor behandling bør finde sted inden for rammerne af en randomiseret kontrolleret undersøgelse (Ib).**

### 6.3 Kolesterol-sænkende behandling

Der foreligger kun ét studie, hvor effekten af statinbehandling er undersøgt i en ren apopleksipopulation [411]. I dette studie inkluderedes 4731 patienter med apopleksi eller TCI inden for de sidste 1 til 6 måneder, uden kendt hjertesygdom, og hvis LDL kolesterolniveau var mellem 2,6 og 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 placebogruppen 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 atorvastatingruppen var der 218 iskæmiske apopleksier og 55 hæmorrhagiske apopleksier, i placebogruppen var der 274 iskæmiske apopleksier og 33 hæmorrhagiske. Senere subgruppe analyser viste, at risiko for intracerebral blødning var relateret til, om den primære apopleksi var hæmorrhagi samt til mandligt køn, stigende alder samt blodtryk [412]. 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 aterotrombotisk karsygdom eller diabetes samt total-kolesterol  $>3,5$  mmol/l indgik 3.280 patienter med iskæmisk apopleksi eller TCI [413]. 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 aterotrombotiske symptomer kunne der ikke påvises effekt mod recidiv apopleksi, men dog effekt på det kombinerede endemål [414].

Der er ingen randomiserede studier, der har afklaret, hvor tidligt statinbehandlingen skal initieres. I et pilot RCT studie [415] blandt patienter med kortikale infarkter fandtes flere infektioner og en grænsesignifikant øget mortalitet efter 90 dage, i FASTER [346] studiet ingen effekt eller bivirkning af akut behandling ( $<12$  timer) med simvastatin 40 mg dagligt. I en mindre kontrolleret undersøgelse blandt 89 patienter med hemisfæreinfarkt og forudgående statinbehandling blev der randomiseret til 3 døgn pause inden for 24 timer efter apopleksidebut eller skiftet til 20 mg atorvastatin dagligt [416]. 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. En cochrane metaanalyse har ikke kunne dokumentere hverken gavnlige eller skadelige effekter af statin-behandling startet inden for 48 timer efter iskæmisk apopleksi eller TCI [417].

En metanalyse fra 2010 har belyst effekten af mere intens versus mindre intens reduktion i LDL kolesterol hos patienter med koronar hjertesygdom. Der fandtes en signifikant reduktion i iskæmisk apopleksi og i alle apopleksier og en ikke-signifikant trend imod flere tilfælde af hæmoragisk apopleksi [418]. Dette har medført en ændring i behandlingsmål i de europæiske retningslinier for behandling af dyslipidæmi udarbejdet af det Europæiske kardiologiske selskab og det europæiske atherosclerose selskab [419].

**A Ved aterotrombotisk iskæmisk apopleksi eller TCI bør der instrueres i kolesterolsænkende diæt og startes statinbehandling med behandlingsmål LDL-kolesterol  $<1,8$  mmol/l og/eller 50 % reduktion i LDL-kolesterol, når behandlingsmålet LDL-kolesterol  $< 1,8$  mmol/l ikke kan nås (Ia).**

## 6.4 Hyperglykæmi

Risikoen for apopleksi er ca. fordoblet ved diabetes. Dette gælder både iskæmisk og hæmoragisk apopleksi og efter korrektion for andre risikofaktorer [420]. En metaanalyse af fem studier med i alt 32.649 patienter, undersøgende effekten af stram blodsukkerkontrol mod konventionel diabetesbehandling har vist reduktion i non-fatalt myokardieinfarkt, men har ikke kunnet vise nogen effekt på forekomsten af apopleksi eller vaskulær død [421]. En metaanalyse af 8 studier med patienter med type 2 diabetes fandt ingen forebyggende effekt på makrovaskulære episoder, heriblandt apopleksi, ved stram diabetes kontrol [422].

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

### **A Patienter med diabetes og apopleksi bør behandles efter samme principper som andre diabetespatienter (Ia).**

## 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 (oftest) embolisering fra trombosen. 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 [423] 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 (CEA). 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 [424] randomiserede 659 patienter med symptomatisk carotisstenose > 70 % ligesom i ECST. 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 end i ECST. Denne forskel kan skyldes forskellige metoder til beregning af stenosegraden: en 50% stenose i NASCET ville i ECST indgå som en 70% stenose.

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

Gennem analyse af de poolede data fra ECST og NASCET er der påvist variation i den kirurgiske og medicinske risiko hos en række subgrupper [425]. Hvor den kirurgiske risiko var ens uanset alder, steg den medicinske risiko med alderen, hvorfor CEA har større absolut risikoreduktion, jo ældre patienten er. Operation skal derfor ikke forholdes ældre med rimelig livsudsigt. Tilsvarende var den kirurgiske risiko ens, uanset hvor hurtigt efter 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 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. Risikoen for ny apopleksi er klart størst inden for de første timer/dage efter den primære iskæmiske hændelse [140].

I Danmark udføres årligt omkring 450 carotisendarterektomier fordelt på 5-6 centre. Det tilstræbes, at hver enkelt kirurg udfører ikke mindre end 15-20 indgreb om året, hvorfor CEA ikke skal beherskes af alle karkirurger. Tilsvarende gælder for anæstesiologen. Således tilbydes ikke aktuelt akut CEA udenfor dagtid på hverdage [426].

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

Patienter med meget tætte stenoser har en betydeligt øget operativ risiko, hvorfor de generelt ikke bør tilbydes operation [427].

- A Operativ behandling af symptomatisk carotisstenose > 50 % (NASCET) anbefales, medmindre patienten har svære sequelae efter apopleksi eller lider af intraktabel sygdom. Patienter med meget tætte ("trådfine") stenoser/nærøklusion bør ikke opereres (1b).**
- A Operativ behandling bør ske så hurtigt som muligt og helst inden for få dage efter 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 inden for 2 uger (1b).**

### 6.5.2 Asymptomatiske stenoser

I ACAS-studiet [428] randomiseredes patienter med asymptomatisk carotisstenose på 60% eller derover til bedste medicinske behandling alene eller CEA 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 [429]. 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 endnu mindre end den i ACST og ACAS påviste.

Det er meget sandsynligt, at andet end blot stenosegrad og symptomatologi har indflydelse på risikoen for embolisering fra plaques i carotis. Således tyder en del på, at plaques sammensætning har betydning for dets stabilitet. Hidtil er dog metoder til identifikation af risikopatienter ved vurdering af plaquesammensætning før operationen ikke tilstrækkeligt sensitive [430, 431].

Fælles for ovennævnte studier 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 carotisstenose støtter denne antagelse, jf. den betydelige risikoreduktion, der blev opnået i behandlingsgruppen sammenlignet med placebogruppen [432]. 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 [433]. 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 og stenting) eller carotid artery stenting (CAS) af aterosklerotisk forsnævring af kar anvendes i tiltagende grad, også ved behandling af carotisstenoser. CAVATAS [434] sammenlignede endovaskulær behandling med carotisendarterektomi (CES) hos patienter med symptomatisk carotisstenose på 70% eller derover med det formål at vurdere, hvorvidt endovaskulær behandling 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 som nerveskade var mindre i CAS-gruppen (0 versus 22 i CEA gruppen). Til gengæld var restenoseraten i den endovaskulært behandlede gruppe tre gange så høj som i endarterektomigruppen vurderet efter et år, uden at dette dog viste sig i form af nye neurologiske symptomer. Årsagen er formentlig, at kun 23% af patienterne blev stentet, mens 77% kun fik foretaget ballondilatation [435]. I SAPPHIRE-undersøgelsen randomiseredes 344 højrisikopatienter til CEA eller CAS. Inden for 1 år havde 12% af CAS 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 koronararteriesygdom, og kun et mindretal af effektmålene var apopleksi. Resultaterne efter 3 år var identiske: Der var 15 patienter med apopleksi i begge grupper, heraf 11 ipsilaterale i CAS og 9 ipsilaterale i CEA-gruppen. Det kombinerede kardiovaskulære sekundære endepunkt forekom også lige hyppigt i begge grupper: 41 i CAS og 45 i CEA-gruppen [436]. SAPPHIRE-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 CEA med CAS hos symptomatiske patienter med > 70% carotisstenose [437, 438]. EVA-3S undersøgelsen blev afbrudt før tid, idet 30 dages risikoen for død og/eller apopleksi var signifikant højere ved CAS sammenlignet med CEA (9,6% mod 3,5%

respektive). I SPACE undersøgelsen randomiseredes 1.183 patienter (det planlagte antal var 1.900 patienter), og her var den tilsvarende 30 dages risiko 6,8% ved CAS sammenlignet med 6,3% ved CEA. Non-inferiority hypotesen kunne ikke bekræftes, men studiet blev afbrudt før tid pga. manglende økonomi, hvilket gør det problematisk at drage valide konklusioner, specielt da det drejer sig om et såkaldt non-inferiority study. Det samme gælder til en vis grad EVA3S studiet [439].

En Cochrane meta-analyse indeholdende data fra 12 randomiserede undersøgelser sammenlignende CAS med CEA viste, at den perioperative risiko ved PTA og CAS var højere end ved CEA: OR 1.39 [ 95% CI: 1.05-1.84 ],  $p=0.02$ , når man anvendte fixed effect model. Anvendes derimod random-effect model, forsvandt signifikansen, og det i forvejen brede confidens interval øgedes yderligere. Man konkluderer derfor, at man ikke kan lægge stor vægt på resultaterne, og at data ikke er særligt robuste. I øvrigt kunne man ikke påvise nogen signifikant forskel på endovaskulær behandling og CEA, for så vidt angår risiko for apopleksi (alle typer), død eller myokardieinfarkt inden for 30 dage efter en procedure. I konklusionen anføres, at estimater af behandlingseffekten var både upræcise og vanskelige at tolke pga. væsentlig heterogenitet blandt de analyserede studier [440].

I konklusionen anføres, patienter over 68 år ser ud til at have de bedste resultater efter CEA, mens gruppen under 68 år klarer sig ligeså godt efter CAS som efter CEA.

CAS er et godt alternativ, hvis den operative risiko lokalt skønnes forøget, fx ved tidligere kirurgi, strålebehandling af regionen, ved tandemstenoser eller stenoser, der ligger højt. De nye amerikanske guidelines giver udtryk for samme holdning [144].

**B\* Carotisendarterektomi er førstevalgsbehandling til patienter med carotisstenose, som opfylder kriterierne for operativ behandling. Såfremt operation ikke er attraktiv, kan CAS eventuelt tilbydes (Ib).**

#### 6.5.4 Udvælgelse og udredning af patienter

Udvælgelse 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. Der bør foreligge en aktuell neurologisk vurdering forud for den karkirurgiske vurdering. Således sikres den bedst mulige udvælgelse af operationskandidater.

For at en carotisstenose regnes som symptomatisk, bør symptomerne have været til stede inden for de seneste tre til seks måneder. Efter 3 måneder er det tvivlsomt, om der er nogen effekt af indgreb, og efter 6 måneder betragtes stenosen som asymptomatisk, idet plaquerupturen, som menes at ligge til grund for symptomerne, da antages for længst 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. Også patienter som i relation til den iskæmiske event har fået foretaget trombolyselbehandling kan opereres subakut uden øget risiko [441].

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 med ultralyd (duplexscanning). Aortocervicografi er i vid udstrækning erstattet af CT-angiografi, som tilbydes patienter, hos hvem der ved ultralydsskanning er tvivl om stenosegrad og/eller afgrænsning af stenoses - dog kun såfremt patienten i øvrigt er kandidat til carotidendarterektomi.

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 alle.

**A Udredning af patienter med TCI eller apopleksi, herunder ultralydsundersøgelse og/eller CT af halskar, bør ske i løbet af højst 4 dage og helst inden for 24 timer, således at eventuel operation kan gennemføres så hurtigt som muligt hos relevante patienter (inden for 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 [442-444] 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) [444]. 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. [443] 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 [443]. 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 mangel på data vedrørende risikoen blandt kvinder med høj risiko for apopleksi [442].

Udover 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, hvoraf det største er et nyligt dansk follow-up studie baseret på data vedrørende ca. 1,6 millioner danske kvinder fulgt mellem 1995-2010. I studiet var brug af østrogenholdige former for antikonception forbundet med en øget risiko for iskæmisk apopleksi og myokardieinfarkt [445].

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 beskeden øget relativ risiko forbundet med brug af p-piller er uacceptabel.

**A Brug af p-piller, herunder især p-piller med højt østrogenindhold, er forbundet med en øget risiko for primær apopleksi hos præmenopausale kvinder. Den absolutte risiko er minimal for det store flertal, og generel anvendelse af p-piller frarådes ikke (2b).**

**A Brug af p-piller hos kvinder med tidligere apopleksi eller TCI frarådes (2c).**

**B Rene gestagenpræparater er ikke forbundet med en øget risiko og kan anvendes af kvinder med tidligere apopleksi eller TCI (2c).**

### 6.6.2 Postmenopausal hormonbehandling

Postmenopausal hormonbehandling og apopleksirisiko har frem til de allersæneste år alene været vurderet i observationelle studier [446], som ofte vil være påvirket af den ”sunde brugereffekt”, hvorved de, som får postmenopausal hormonbehandling, oplever færre apopleksitilfælde end ikke-brugere.

WEST-undersøgelsen [447], en klinisk, randomiseret undersøgelse, viste, at østradiol-17  $\beta$ -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 [448] 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 [449, 450]. 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 [451]. Risikoen for apopleksi synes at være uafhængig af kvindens alder på tidspunkt for påbegyndelse af behandling samt af tid siden menopause [452].

**A Postmenopausal hormonbehandling med østrogen (+/-gestagen) anbefales ikke til patienter med iskæmisk apopleksi (1a).**

### 6.6.3 Rygeophør

Rygning er en velkendt risikofaktor for alle typer af apopleksi [453]. 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 [453]. Der ses ligeledes en øget risiko ved udsættelse for passiv rygning [454].

Observationelle studier, herunder både follow-up- 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 [455, 456].

Effekten af rygeophør på prognosen efter apopleksi, herunder overlevelsen, risikoen for sekundær apopleksi og funktionsniveauet, er ikke undersøgt i et randomiseret studie [453]. Resultaterne fra observationelle undersøgelser vedrørende rygnings prognostiske betydning efter apopleksi er endvidere ikke entydige [457],

hvilket formentlig blandt andet kan tilskrives metodemæssige problemer. Således kan patienter med særlig dårlig prognose og udtalt nedsat funktionsniveau eksempelvis være tvunget til rygeophør pga. hemiparese. På baggrund af den omfattende viden om rygningens biologiske effekter og rygning som risikofaktor for apopleksi er rygeophør blandt patienter med apopleksi ønskeligt [458]. Resultater fra et dansk follow-up-studie 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 [459].

#### **A Ved apopleksi anbefales rygeophør (2b).**

##### 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 [460]. 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 [461].

Der foreligger endnu ingen valide undersøgelser, herunder ingen randomiserede kliniske studier, vedrørende effekten af fysisk aktivitet på prognosen for patienter med apopleksi [462]. 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 [463].

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 gentagen detaljeret skriftlig og mundtlig instruktion i fysisk aktivitet undersøgt blandt mobile apopleksipatienter [464]. 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.

#### **B Der anbefales regelmæssig fysisk aktivitet efter apopleksi i det omfang, det er muligt (2b).**

##### 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 [465].

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. Det er dog velkendt, at et højt alkoholforbrug er associeret med udvikling af hypertension, aktivering af

koagulationssystemet, reduceret cerebralt blodgennemstrømning samt atrieflimren og kardiomyopati. Der er således solid evidens for, at et højt alkoholindtag ikke er tilrådeligt hos patienter med apopleksi.

**B Patienter med apopleksi og et højt alkoholindtag (>7/14 genstande pr. uge for henholdsvis kvinder og mænd) bør reducere indtaget eller evt. helt ophøre (2b).**

#### 6.6.6 Kostomlægning

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

Specifikke sammenhænge mellem forskellige fødevarer og risikoen for primær apopleksi er undersøgt i en række observationelle undersøgelser. Et højt indtag af frugt og grønt har således konsistent været forbundet med en nedsat risiko for primær apopleksi [200]. Et højt indtag af fisk og omega-3-flerumættede fedtsyrer synes ligeledes at være associeret med en nedsat risiko for primær apopleksi [466].

Betydningen af det samlede kostmønster er også undersøgt i follow-up studier 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 [467, 468]. 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 [469-471]. 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.

**C Ved apopleksi bør der motiveres til en kost med et højt indhold af frugt, grøntsager, fuldkornsprodukter og fisk samt begrænset indhold af salt og mættet fedt (2b).**

## 7 Adherence

Adherence, compliance, concordance er begreber, der omhandler patienters indtag af medicin som ordineret og patienters efterlevelse af sundhedspersonalets livsstilsrådgivning såvel som sundhedspersonalets efterlevelse af gældende retningslinjer for behandling og rådgivning. Begrebet persistence beskriver, hvorvidt en ordineret/iværksat behandling fortsat effektueres efter en given observationsperiode.

Patient-adherence med farmakologisk behandling kan undersøges ved måling af markører i blodet, elektronisk monitorering af åbning af pillglas, ved optælling af piller holdt op mod dato for indløsning af recept eller som selvrapporteret adherence. Adherence kan gøres op som antal gange eller dage uden medicin eller som andel af den ordinerede dosering. I litteraturen defineres non-adherence oftest som indtag < 80% af ordineret medicin. Der er dog påvist yderligere behandlingsgevinst i form af sænkning af LDL-kolesterol og blodtryk ved højere grad af adherence. Graden af patient-adherence varierer mellem studier fra 50% til 91% afhængig af studiepopulation og målemetode med stigende forekomst af non-adherence med tiden efter ordinationen og med højere grad af adherence i randomiserede, kontrollerede studier. Der er divergerende fund med hensyn til sammenhæng mellem graden af adherence og effekt af eksempelvis antihypertensiv behandling [472, 473]. Non-adherence er et multifaktorielt begreb med sammenhæng med faktorer relateret til sundhedssystemet som kommunikation, samarbejde og kontinuitet i patient-behandlerforholdet.

Asymptomatiske kroniske tilstande som fx hypertension er forbundet med non-adherence. Kognitive problemer, fysiske handicap, ung alder og komplekse behandlingsregimer og bivirkninger har også betydning. Endelig spiller udgifter til medicin og støtte fra omgivelserne en rolle for gennemførelsen af ordineret behandling [472, 474].

Sundhedspersonales adherence med gældende retningslinjer vil dels afhænge af deres kendskab til de pågældende retningslinjer dels af barrierer mod at efterkomme anbefalingerne (clinical inertia) [475].

Persistence kan måles som indløsning af recepter enten for et enkelt præparat eller for en behandling bestående af flere grupper af præparater. Der er ingen gold standard for måling af hverken adherence eller persistence.

Der findes flere observationsstudier af apopleksipatienters adherence. Patient-adherence var associeret til aktiv opsøgning af støtte hos familie og sundhedspersonale, realistisk forståelse af konsekvenserne af non-adherence og tro på, at medicinen gjorde mere gavn end skade [476]. I et ikke-randomiseret interventionsstudie med intensiv rådgivning af apopleksipatienter givet under indlæggelse og med skriftligt informationsmateriale og telefonopringninger efter udskrivelse opnåede man, at 83% vedligeholdte rygeophør, 78% fik sund kost og 70% var fysisk aktive som anbefalet 3 måneder efter udskrivelse [477]. Non-adherence med ordineret medicin var associeret til ung alder, skepsis overfor indtag af medicinen og ringe oplevelse af gavn af medicinen [476, 478], ustabile rutiner omkring indtag af medicin, glemsomhed eller intenderet non-adherence, manglende støtte fra sundhedspersonale, begrænset viden om hensigten med medicinen og manglende tro på gavn af medicinen [476].



Der foreligger 3 randomiserede, kontrollerede studier med apopleksipatienter, der havde til formål at styrke adherence med behandlingsmål i gældende guidelines med hensyn til hypertension [479-481], antitrombotisk behandling [481], kolesterolsænkende behandling [479], patient-adherence med antihypertensiv behandling [480] og med råd om rygeophør [479, 481]. I alle tre studier blev multimodale interventioner gennemført efter udskrivelse fra hospitalet i form af patientuddannelse, individuelt tilrettede behandlingsplaner, hyppig kontrol og vejledning, informationsmateriale og tæt kontakt til den praktiserende læge og til nære pårørende. Man opnåede ikke forskel mellem interventionsgrupper og kontrolgrupper i de nævnte endpoints, til dels forklaret af høj grad af målopfyldelse ved udskrivelse [479] og høj grad af patient-adherence i begge grupper [480].

Der foreligger ingen Cochrane reviews om interventioner, der skal styrke adherence hos apopleksipatienter. I et Cochrane review om interventioner, der havde til formål at styrke adherence med kolesterolsænkende medicin til primær og sekundær forebyggelse af hjertekarsygdom, fandt man 8 studier med data på 5.943 patienter. I tre af studierne fandt man signifikant øgning af adherence efter forenkling af behandlingen i form af færre medicinindtag per døgn, forbedret patientinformation og -uddannelse ved apotekernes udlevering eller forsendelse af videoer, pjecer og nyhedsbreve og ved remindere per mail eller telefon. Studiernes kvalitet var mangelfuld, og resultaterne skal tages med forhold [482].

Observationsstudier af sundhedspersonalets efterlevelse af gældende retningslinjer for forebyggende behandling af patienter efter apopleksi har vist, at læger er tilfredse med blodtryk, der er højere end de fastsatte mål, og at iværksættelse af forebyggende behandling under indlæggelse var afgørende for at nå behandlingsmålet et halvt år efter udskrivelse [483-485]. I et studie med 1-års follow up af 112 patienter med apopleksi eller TCI var behandlingsmålet nået hos 86% med hensyn til hypertension, 55% nåede målet for LDL-kolesterol, 35% af patienter med type 2 diabetes havde tilfredsstillende blodsukkerkontrol og mindre end halvdelen af diabetikere havde blodtryk <140/90 mm Hg [486]. I et dansk studie af 303 patienter var 39% behandlet til blodtryksmålet et år efter apopleksi, trods  $\geq 80\%$  selvrapporeret adherence med medicinen hos 98% af patienterne [480]. I et review er det vist, at højt blodtryk var ubehandlet efter apopleksi hos 29,5% efter 3 måneder i ét studie, hos 20% efter 9 måneder i et andet studie, og at mellem 30% og 75% nåede behandlingsmålet i andre studier [487]. Sandsynligheden for ordination af blodtryksænkende medicin var negativt associeret til ung alder og TCI frem for apopleksi, og kvindeligt køn og høj alder var negativt associeret til behandling af blodtryk til fastsatte mål [487].

Blandt 769 høj-risiko patienter med iskæmisk apopleksi havde en tredjedel forhøjede kolesterolværdier, og af dem var halvdelen ubehandlede. Blandt de behandlede nåede kun halvdelen behandlingsmål fastsat i nationale guidelines [488].

Indførelse af standardiserede fortrykte behandlingsprogrammer omhandlende blandt andet trombolyse, kolesterolsænkende behandling og rygestoprådgivning øgede andelen af patienter, der blev udskrevet fra

hospital med behandling svarende til gældende guidelines påvist ved før- og eftermålinger [489]. Der var ingen ændring i andelen af patienter, der fik rådgivning om rygeophør.

I 3 studier var persistence 1 år eller senere efter apopleksi eller TCI bedre for antitrombotisk/blodfortyndende behandling: 85% -88%, hypertension: 83% -91% og diabetes:78% - 85% end for hyperkolesterolæmi: 39%-70% [490-492]. I et studie af persistence med relevant antitrombotisk, blodtryks- og kolesterolsænkende samt vanddrivende medicin iværksat inden udskrivelse fandt man persistence svarende til henholdsvis 100%, 99%, 98% og 96% efter 3 måneder [477]. Den hyppigste årsag til, at patienter ikke fik en relevant behandling ved follow up var, at den ikke var iværksat under indlæggelse. I en undersøgelse af 2.888 patienter indlagt med iskæmisk apopleksi eller TCI var en fjerdedel holdt op at tage mindst 1 ordineret forebyggende præparat ved 3-måneders follow up. Vedligeholdelse af behandling var associeret til færre præparater, højere alder, mindre funktionstab og god forståelse af begrundelse for behandlingen [474]. I et studie baseret på NIP-data med 28.634 patienter med iskæmisk apopleksi varierede graden af persistence med blodfortyndende, antitrombotisk, blodtryks- og kolesterolsænkende medicin 12-18 måneder efter udskrivelse mellem 66% (thiazider hos mænd<65 år) og 92% (antitrombotisk medicin hos mænd i aldersgruppen 66-80 år). Alder >80 år var associeret til lav grad af persistence [493].

- B Sundhedspersonalet bør sikre sig patientens og gerne nærtstående pårørendes forståelse af ordineret medicins gavn, virkning, bivirkninger, behandlingsvarighed samt betydningen af adherence og konsekvenser af non-adherence (IIb).**
- B Sundhedspersonalet bør sikre god gensidig kommunikation og samarbejde med patient og pårørende om løsning af problemer med indtag af medicin. Forenklede ordinationer bør tilstræbes eksempelvis i form af kombinationspræparater (IIb).**
- B Sundhedspersonalet bør afdække patientens holdninger til at tage medicin og drøfte metoder til sikring af faste rutiner omkring medicinindtag (IIb).**
- B Sundhedspersonalet bør - eventuelt understøttet af skriftligt informationsmateriale – vejlede patienter i ændring af livsstilsfaktorer (IIb).**
- B Sundhedspersonalet bør - eventuelt understøttet af standardiserede, fortrykte behandlingsprogrammer - sikre behandling til målene uanset patienters køn og alder. Der bør være særlig opmærksomhed på adherence med lipidsænkende medicin. Forebyggende behandling bør så vidt muligt iværksættes under indlæggelse, og det bør fremgå af udskrivningsbrev, om der er tale om livslang behandling (IIb).**

## 8 Litteraturliste

1. Teuschl Y, Brainin M. Stroke education: discrepancies among factors influencing prehospital delay and stroke knowledge. *Int J Stroke*. 2010;5:187-208.
2. Morgenstern LB, Gonzales NR, Maddox KE, et al. A randomized, controlled trial to teach middle school children to recognize stroke and call 911: the kids identifying and defeating stroke project. *Stroke*. 2007;38:2972-2978.
3. Wall HK, Beagan BM, O'Neill J, Foell KM, Boddie-Willis CL. Addressing stroke signs and symptoms through public education: the Stroke Heroes Act FAST campaign. *Prev Chronic Dis*. 2008;5:A49.
4. Muller-Nordhorn J, Nolte CH, Rosnagel K, et al. Knowledge about risk factors for stroke: a population-based survey with 28,090 participants. *Stroke*. 2006;37:946-950.
5. Payne GH, Fang J, Fogle CC, et al. Stroke awareness: surveillance, educational campaigns, and public health practice. *J Public Health Manag Pract*. 2010;16:345-358.
6. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2007;6:1063-1072.
7. O'Brien W, Crimmins D, Donaldson W, et al. FASTER (Face, Arm, Speech, Time, Emergency Response): experience of Central Coast Stroke Services implementation of a pre-hospital notification system for expedient management of acute stroke. *J Clin Neurosci*. 2012;19:241-245.
8. Quain DA, Parsons MW, Loudfoot AR, et al. Improving access to acute stroke therapies: a controlled trial of organised pre-hospital and emergency care. *Med J Aust*. 2008;189:429-433.
9. Abdullah AR, Smith EE, Biddinger PD, Kalenderian D, Schwamm LH. Advance hospital notification by EMS in acute stroke is associated with shorter door-to-computed tomography time and increased likelihood of administration of tissue-plasminogen activator. *Prehosp Emerg Care*. 2008;12:426-431.
10. Nor AM, Davis J, Sen B, et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol*. 2005;4:727-734.
11. Reiner-Deitemyer V, Teuschl Y, Matz K, et al. Helicopter transport of stroke patients and its influence on thrombolysis rates: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke*. 2011;42:1295-1300.
12. Olson MD, Rabinstein AA. Does helicopter emergency medical service transfer offer benefit to patients with stroke? *Stroke*. 2012;43:878-880.
13. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL, Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care G. Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol*. 2006;5:742-748.
14. Schwab S, Vatankeh B, Kukla C, et al. Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology*. 2007;69:898-903.
15. Sundhedsstyrelsen. Nationale retningslinier for intravenøs trombolysesehandling ved akut iskæmisk apopleksi. 2008.
16. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369:293-298.
17. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.
18. 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;359:1317-1329.
19. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD000213.
20. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-1703.
21. Saver JL, Gornbein J, Grotta J, et al. Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3- to 4.5-hour window: joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial. *Stroke*. 2009;40:2433-2437.

22. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol.* 2010;9:866-874.
23. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. 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;39:3316-3322.
24. Zivin JA, Fisher M, DeGirolami U, Hemenway CC, Stashak JA. Tissue plasminogen activator reduces neurological damage after cerebral embolism. *Science.* 1985;230:1289-1292.
25. Papadakis M, Buchan AM. Translational vehicles for neuroprotection. *Biochem Soc Trans.* 2006;34:1318-1322.
26. Qureshi AI, Ali Z, Suri MF, et al. Intra-arterial third-generation recombinant tissue plasminogen activator (reteplase) for acute ischemic stroke. *Neurosurgery.* 2001;49:41-48; discussion 48-50.
27. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke.* 1998;29:4-11.
28. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA.* 1999;282:2003-2011.
29. Castano C, Dorado L, Guerrero C, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke.* 2010;41:1836-1840.
30. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;380:1241-1249.
31. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet.* 2012;380:1231-1240.
32. Investigators IMSS. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke.* 2004;35:904-911.
33. Lee KY, Kim DI, Kim SH, et al. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25:1470-1475.
34. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke.* 1999;30:2598-2605.
35. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke.* 2008;39:1205-1212.
36. Flaherty ML, Woo D, Kissela B, et al. Combined IV and intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology.* 2005;64:386-388.
37. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2009;8:802-809.
38. Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, Amarenco P. Bridging therapy in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2012;43:1302-1308.
39. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke.* 2006;37:922-928.
40. Ostrem JL, Saver JL, Alger JR, et al. Acute basilar artery occlusion: diffusion-perfusion MRI characterization of tissue salvage in patients receiving intra-arterial stroke therapies. *Stroke.* 2004;35:e30-34.
41. Brandt T, von Kummer R, Muller-Kuppers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke.* 1996;27:875-881.
42. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:893-903.
43. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:904-913.

44. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:914-923.
45. National retningslinie for trombektomi/endovaskulær behandling ved akut iskæmisk stroke: Baggrund, selektion, behandling og opfølgning *Dansk Neurologisk og Radiologisk Selskab*. 2010.
46. Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke*. 2005;36:1441-1446.
47. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004;351:2170-2178.
48. Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke*. 2010;41:280-287.
49. Molina CA, Barreto AD, Tsivgoulis G, et al. Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial. *Ann Neurol*. 2009;66:28-38.
50. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
51. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000;31:1240-1249.
52. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000029.
53. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet neurology*. 2010;9:159-166.
54. Quinn TJ, Cameron AC, Dawson J, Lees KR, Walters MR. ABCD2 scores and prediction of noncerebrovascular diagnoses in an outpatient population: a case-control study. *Stroke*. 2009;40:749-753.
55. Sheehan OC, Merwick A, Kelly LA, et al. Diagnostic usefulness of the ABCD2 score to distinguish transient ischemic attack and minor ischemic stroke from noncerebrovascular events: the North Dublin TIA Study. *Stroke*. 2009;40:3449-3454.
56. Oppenheim C, Lamy C, Touze E, et al. Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1782-1787.
57. Calvet D, Touze E, Oppenheim C, Turc G, Meder JF, Mas JL. DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke*. 2009;40:187-192.
58. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007;6:953-960.
59. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370:1432-1442.
60. von Weitzel-Mudersbach P, Johnsen SP, Andersen G. Low risk of vascular events following urgent treatment of transient ischaemic attack: the Aarhus TIA study. *Eur J Neurol*. 2011;18:1285-1290.
61. 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;31:1770-1778.
62. Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet*. 2001;358:702-710.
63. 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;279:1265-1272.
64. 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;355:1205-1210.
65. 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;32:2333-2337.

66. Kakar V, Nagaria J, John Kirkpatrick P. The current status of decompressive craniectomy. *Br J Neurosurg*. 2009;23:147-157.
67. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. 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.
68. Berezcki D, Fekete I, Prado GF, Liu M. Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD001153.
69. Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol*. 2002;249:445-451.
70. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004:CD000024.
71. Roden-Jullig A, Britton M. Effectiveness of heparin treatment for progressing ischaemic stroke: before and after study. *J Intern Med*. 2000;248:287-291.
72. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke*. 1999;30:484-488.
73. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet*. 1991;338:597-600.
74. Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, Stam J. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD002005.
75. 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;32:2310-2317.
76. Sujith 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.
77. Stam J, Majoie CB, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke*. 2008;39:1487-1490.
78. Einhaupl K, Stam J, Boussier MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010;17:1229-1235.
79. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, et al. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke*. 2011;42:2825-2831.
80. Briganti F, Tortora F, Volpe A, Elefante A, De Notaris M, Panagiotopoulos K. Stent implantation for treatment of symptomatic spontaneous cervical internal carotid artery dissecting aneurysm. A case report. *Minim Invasive Neurosurg*. 2005;48:306-309.
81. Engelter ST, Brandt T, Debette S, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke*. 2007;38:2605-2611.
82. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD000255.
83. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1122-1127.
84. Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997;28:1-5.
85. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke*. 2004;35:1364-1367.
86. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013.
87. Kirillos RW, Tyagi AK, Ross SA, van Hille PT, Marks PV. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. *Neurosurgery*. 2001;49:1378-1386; discussion 1386-1377.
88. Broderick JP, Adams HP, Jr., Barsan W, 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;30:905-915.

89. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013.
90. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2004;113:371-378.
91. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:82-92.
92. Sorensen B, Johansen P, Nielsen GL, Sorensen JC, Ingerslev J. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:469-477.
93. Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD000197.
94. Govan L, Langhorne P, Weir CJ, Stroke Unit Trialists C. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: further analysis of a systematic review. *Stroke*. 2007;38:2536-2540.
95. Craig LE, Bernhardt J, Langhorne P, Wu O. Early mobilization after stroke: an example of an individual patient data meta-analysis of a complex intervention. *Stroke*. 2010;41:2632-2636.
96. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2529-2539.
97. Lindenstrom E BG, Christiansen L, Hansen B and Nielsen P. Reliability of Scandinavian Neurological Stroke Scale. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1:103-107.
98. Nedelchev K, Renz N, Karameshev A, et al. Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:254-259.
99. Bhatia R, Bal SS, Shobha N, et al. CT angiographic source images predict outcome and final infarct volume better than noncontrast CT in proximal vascular occlusions. *Stroke*. 2011;42:1575-1580.
100. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42:1775-1777.
101. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998;339:5-11.
102. Kucinski T. Unenhanced CT and acute stroke physiology. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005;15:397-407, xi-xii.
103. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009;40:3646-3678.
104. Lovblad KO, Baird AE. Computed tomography in acute ischemic stroke. *Neuroradiology*. 2010;52:175-187.
105. Hopyan J, Ciarallo A, Dowlatshahi D, et al. Certainty of stroke diagnosis: incremental benefit with CT perfusion over noncontrast CT and CT angiography. *Radiology*. 2010;255:142-153.
106. Allmendinger AM, Tang ER, Lui YW, Spektor V. Imaging of stroke: Part 1, Perfusion CT--overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:52-62.
107. Solling C, Hjort N, Ashkanian M, Ostergaard L, Andersen G. Safety and efficacy of MRI-based selection for recombinant tissue plasminogen activator treatment: responder analysis of outcome in the 3-hour time window. *Cerebrovascular diseases*. 2009;27:223-229.
108. Hjort N, Christensen S, Solling C, et al. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol*. 2005;58:462-465.
109. Albers GW, Lansberg MG, Norbash AM, et al. Yield of diffusion-weighted MRI for detection of potentially relevant findings in stroke patients. *Neurology*. 2000;54:1562-1567.
110. Chalela JA, Kang DW, Luby M, et al. Early magnetic resonance imaging findings in patients receiving tissue plasminogen activator predict outcome: Insights into the pathophysiology of acute stroke in the thrombolysis era. *Ann Neurol*. 2004;55:105-112.
111. Kang DW, Chalela JA, Dunn W, Warach S. MRI screening before standard tissue plasminogen activator therapy is feasible and safe. *Stroke*. 2005;36:1939-1943.
112. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000;47:462-469.

113. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, et al. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;75:177-185.
114. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke*. 2007;38:2640-2645.
115. Wechsler LR. Imaging evaluation of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:S12-15.
116. Wiener JI, King JT, Jr., Moore JR, Lewin JS. The value of diffusion-weighted imaging for prediction of lasting deficit in acute stroke: an analysis of 134 patients with acute neurologic deficits. *Neuroradiology*. 2001;43:435-441.
117. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009;65:724-732.
118. Lee KY, Latour LL, Luby M, Hsia AW, Merino JG, Warach S. Distal hyperintense vessels on FLAIR: an MRI marker for collateral circulation in acute stroke? *Neurology*. 2009;72:1134-1139.
119. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke*. 2011;42:1237-1243.
120. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2004;292:1823-1830.
121. Boulanger JM, Coutts SB, Eliasziw M, et al. Cerebral microhemorrhages predict new disabling or fatal strokes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2006;37:911-914.
122. Huang P, Chen CH, Lin WC, Lin RT, Khor GT, Liu CK. Clinical applications of susceptibility weighted imaging in patients with major stroke. *J Neurol*. 2012;259:1426-1432.
123. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;367:1503-1512.
124. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229:340-346.
125. Trattinig S, Matula C, Karnel F, Daha K, Tschabitscher M, Schwaighofer B. Difficulties in examination of the origin of the vertebral artery by duplex and colour-coded Doppler sonography: anatomical considerations. *Neuroradiology*. 1993;35:296-299.
126. Kuhl V, Tettenborn B, Eicke BM, Visbeck A, Meckes S. Color-coded duplex ultrasonography of the origin of the vertebral artery: normal values of flow velocities. *J Neuroimaging*. 2000;10:17-21.
127. Navarro JC, Lao AY, Sharma VK, Tsivgoulis G, Alexandrov AV. The accuracy of transcranial Doppler in the diagnosis of middle cerebral artery stenosis. *Cerebrovascular diseases*. 2007;23:325-330.
128. Demchuk AM, Christou I, Wein TH, et al. Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J Neuroimaging*. 2000;10:1-12.
129. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2009;40:3711-3717.
130. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 2000;283:2122-2127.
131. Gonzalez NR, Boscardin WJ, Glenn T, Vinuela F, Martin NA. Vasospasm probability index: a combination of transcranial doppler velocities, cerebral blood flow, and clinical risk factors to predict cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007;107:1101-1112.
132. Van H, Poommipanit P, Shalaby M, Gevorgyan R, Tseng CH, Tobis J. Sensitivity of transcranial Doppler versus intracardiac echocardiography in the detection of right-to-left shunt. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:343-348.
133. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke*. 1991;22:527-530.
134. Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes LG. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke*. 1997;28:1401-1405.
135. 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;106:142-147.



136. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*. 2004;43:18-24.
137. Geeganage C, Bath PM. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008:CD000039.
138. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011;377:741-750.
139. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet neurology*. 2007;6:953-960.
140. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370:1432-1442.
141. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen G. Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci*. 2005;234:99-103.
142. Schaer BA, Zellweger MJ, Cron TA, Kaiser CA, Osswald S. Value of routine holter monitoring for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemic events. *Stroke*. 2004;35:e68-70.
143. Wallmann D, Tuller D, Wustmann K, et al. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy. *Stroke*. 2007;38:2292-2294.
144. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, et al. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke*. 2010;41:256-260.
145. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*. 2012;43:2689-2694.
146. Gumbinger C, Krumsdorf U, Veltkamp R, Hacke W, Ringleb P. Continuous monitoring versus HOLTER ECG for detection of atrial fibrillation in patients with stroke. *Eur J Neurol*. 2012;19:253-257.
147. Stahrenberg R, Weber-Kruger M, Seegers J, et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke*. 2010;41:2884-2888.
148. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*. 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-74.
149. Marazzi G, Iellamo F, Volterrani M, et al. Comparison of Microlife BP A200 Plus and Omron M6 blood pressure monitors to detect atrial fibrillation in hypertensive patients. *Adv Ther*. 2012;29:64-70.
150. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119:132S-175S.
151. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke*. 2001;32:262-267.
152. Dennis M, Mordi N, Graham C, Sandercock P. The timing, extent, progression and regression of deep vein thrombosis in immobile stroke patients: observational data from the CLOTS multicenter randomized trials. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9:2193-2200.
153. 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;349:1569-1581.
154. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013.
155. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1958-1965.
156. Naccarato M, Chiodo Grandi F, Dennis M, Sandercock PA. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010:CD001922.
157. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:553-562.

158. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, 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.
159. Warlow C, Dennis M, Gijn VJ. Stroke: A Practical Guide to Management [dissertation]. 2001.
160. 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;84:1535-1538.
161. Rowat AM, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Patient positioning influences oxygen saturation in the acute phase of stroke. *Cerebrovascular diseases*. 2001;12:66-72.
162. 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;354:1851-1858.
163. Larsen UT, Juhl B, Gotzsche CO, Hein-Sorensen O, de Fine Olivarius B. Respiratory problems in patients with muscular dystrophy. *Ugeskr Laeger* 1988;150:1083-1087.
164. Denehy L, Berney S. The use of positive pressure devices by physiotherapists. *Eur Respir J*. 2001;17:821-829.
165. Klefbeck B, Svartengren K, Camner P, 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;27:469-484.
166. Lie C, Kehlet H, Rosenberg J. Lung physiotherapy as prophylaxis against atelectasis and pneumonia after abdominal surgery. *Ugeskr Laeger*. 1998;160:3540-3544.
167. Kiers L, Davis SM, Larkins R, et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:263-270.
168. van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke*. 1993;24:1129-1132.
169. Christensen H, Boysen G. Blood glucose increases early after stroke onset: a study on serial measurements of blood glucose in acute stroke. *Eur J Neurol*. 2002;9:297-301.
170. Bellolio MF, Gilmore RM, Stead LG. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011:CD005346.
171. Huff JS. Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am*. 2002;20:583-595.
172. Boysen G, Christensen H. Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke*. 2001;32:413-417.
173. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke*. 2000;31:410-414.
174. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet*. 1996;347:422-425.
175. Wang Y, Lim LL, Levi C, Heller RF, Fisher J. Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke*. 2000;31:404-409.
176. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, et al. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet neurology*. 2009;8:434-440.
177. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*. 2005;36:2756-2763.
178. NIP: Regional auditrapport Region Midtjylland og Region Hovedstaden. *Apopleksi*. 2008:1-48.
179. Smithard DG, Smeeton NC, Wolfe CD. Long-term outcome after stroke: does dysphagia matter? *Age Ageing*. 2007;36:90-94.
180. Ramsey D, Smithard D, Kalra L. Silent aspiration: what do we know? *Dysphagia*. 2005;20:218-225.
181. Paciaroni M, Mazzotta G, Corea F, et al. Dysphagia following Stroke. *Eur Neurol*. 2004;51:162-167.
182. Singh S, Hamdy S. Dysphagia in stroke patients. *Postgrad Med J*. 2006;82:383-391.
183. Daniels SK, Anderson JA, Willson PC. Valid items for screening dysphagia risk in patients with stroke: a systematic review. *Stroke*. 2012;43:892-897.
184. Schepp SK, Tirschwell DL, Miller RM, Longstreth WT, Jr. Swallowing screens after acute stroke: a systematic review. *Stroke*. 2012;43:869-871.

185. Bours GJ, Speyer R, Lemmens J, Limburg M, de Wit R. Bedside screening tests vs. videofluoroscopy or fibreoptic endoscopic evaluation of swallowing to detect dysphagia in patients with neurological disorders: systematic review. *J Adv Nurs*. 2009;65:477-493.
186. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, et al. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke*. 2007;38:2948-2952.
187. Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet neurology*. 2006;5:31-37.
188. 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.
189. Ha L, Hauge T, Spenning AB, Iversen PO. Individual, nutritional support prevents undernutrition, increases muscle strength and improves QoL among elderly at nutritional risk hospitalized for acute stroke: a randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2010;29:567-573.
190. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke*. 2003;34:1450-1456.
191. Foley N, Finestone H, Woodbury MG, Teasell R, Greene Finestone L. Energy and protein intakes of acute stroke patients. *J Nutr Health Aging*. 2006;10:171-175.
192. Jonsson 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.
193. Westergren A, Lindholm C, Mattsson A, Ulander K. Minimal eating observation form: reliability and validity. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:6-12.
194. Ingeman A, Pedersen L, Hundborg HH, et al. Quality of care and mortality among patients with stroke: a nationwide follow-up study. *Med Care*. 2008;46:63-69.
195. Svendsen ML, Johnsen SP, Ehlers LH, Andersen G. Quality of care and length of stay (LOS) among patients with stroke. *Nordic Stroke (Abstract)*. 2007.
196. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22:415-421.
197. Sundhedsstyrelsen. Vejledning til læger, sygeplejersker, social og sundhedsassistenter, sygehjælpere og kliniske diætister - Screening og behandling af patienter i ernæringsmæssig risiko. 2005:1-35.
198. Hesso I, Bekker Jeppesen P. Klinisk ernæring. Kbh.: Munksgaard Danmark; 2011.
199. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365:764-772.
200. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006;367:320-326.
201. Pettersen R, Wyller TB. Prognostic significance of micturition disturbances after acute stroke. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1878-1884.
202. Werner GT, Gadomski M, Scheinert B. [The significance of urinary tract infections in patients with cerebrovascular diseases during clinical rehabilitation]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 1998;37:64-67.
203. Dromerick AW, Edwards DF. Relation of postvoid residual to urinary tract infection during stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84:1369-1372.
204. Wagenlehner FM, Naber KG. Hospital-acquired urinary tract infections. *J Hosp Infect*. 2000;46:171-181.
205. Saint S, Lipsky BA. Preventing catheter-related bacteriuria: should we? Can we? How? *Arch Intern Med*. 1999;159:800-808.
206. Pettersen R, Stien R, Wyller TB. Post-stroke urinary incontinence with impaired awareness of the need to void: clinical and urodynamic features. *BJU Int*. 2007;99:1073-1077.
207. Barrett J. Bladder and bowel problems after a stroke. *Rev Clin Geront*. 2002;12:253-267.
208. Brittain K, Perry S, Shaw C, Matthews R, Jagger C, Potter J. Isolated urinary, fecal, and double incontinence: Prevalence and degree of soiling in stroke survivors. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1915-1919.
209. Teng CH, Huang YH, Kuo BJ, Bih LI. Application of portable ultrasound scanners in the measurement of post-void residual urine. *J Nurs Res*. 2005;13:216-224.
210. Meyhoff HH, Hald T, Nordling J, Andersen JT, Bilde T, Walter S. A new patient weighted symptom score system (DAN-PSS-1). Clinical assessment of indications and outcomes of transurethral prostatectomy for uncomplicated benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol*. 1993;27:493-499.

211. Tibaek S, Jensen R, Klarskov P, Iversen HK, Gard G. The Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSS-1) questionnaire is reliable in stroke patients. *Neurourol Urodyn*. 2006;25:319-323.
212. Tibaek S, Dehlendorff C. Validity of the Danish Prostate Symptom Score questionnaire in stroke. *Acta Neurol Scand*. 2009;120:411-417.
213. Tibaek S, Dehlendorff C. Is Barthel Index a relevant measure for measuring prevalence of urinary incontinence in stroke patients? *Neurourol Urodyn*. 2012;31:44-49.
214. Thomas LH, Cross S, Barrett J, et al. Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008:CD004462.
215. 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. *Neurourol Urodyn*. 2005;24:348-357.
216. Tibaek S, Gard G, Jensen R. Is there a long-lasting effect of pelvic floor muscle training in women with urinary incontinence after ischemic stroke? A 6-month follow-up study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18:281-287.
217. Thomas LH, Watkins CL, French B, et al. Study protocol: ICONS: identifying continence options after stroke: a randomised trial. *Trials*. 2011;12:131.
218. Bracci F, Badiali D, Pezzotti P, et al. Chronic constipation in hemiplegic patients. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3967-3972.
219. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, Schiller LR, Schoenfeld P, Talley NJ. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol*. 2005;100 Suppl 1:S5-S21.
220. Winge K, Rasmussen D, Werdelin LM. Constipation in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:13-19.
221. Harari D, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CD. New-onset fecal incontinence after stroke: prevalence, natural history, risk factors, and impact. *Stroke*. 2003;34:144-150.
222. Harari D, Norton C, Lockwood L, Swift C. Treatment of constipation and fecal incontinence in stroke patients: randomized controlled trial. *Stroke*. 2004;35:2549-2555.
223. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke*. 2002;33:862-875.
224. Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*. 2011;378:584-594.
225. McCrae KR, Feinstein DI, Cines DB. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrom. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, editors. *[dissertation]*. 2001.
226. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004;291:576-584.
227. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular diseases*. 2008;25:457-507.
228. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655-1711.
229. Diener H-C, Putzki N, Berlit P. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme; 2005.
230. National Collaborating Centre for Chronic C. Stroke : national clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). London: Royal College of Physicians; 2008.
231. National Stroke F. Clinical guidelines for stroke management 2010. Melbourne: National Stroke Foundation; 2010.
232. Scottish Intercollegiate Guidelines N. Management of patients with stroke or TIA : assessment, investigation, immediate management and secondary prevention : a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008.

233. Scottish Intercollegiate Guidelines N. Management of patients with stroke : rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning : a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.
234. Levack WM, Taylor K, Siegert RJ, Dean SG, McPherson KM, Weatherall M. Is goal planning in rehabilitation effective? A systematic review. *Clin Rehabil.* 2006;20:739-755.
235. Kompetencecenter Vest, Datadefinitioner for Dansk Apopleksiregister. Dansk Apopleksiregister; 2012 [(cited 2012 Nov 13)]; Available from: [www.kcks-vest.dk](http://www.kcks-vest.dk)
236. Sundhedsstyrelsen. Forløbsprogram for rehabilitering af voksne med erhvervet hjerneskade. 2011.
237. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet neurology.* 2006;5:603-612.
238. 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;39:390-396.
239. van Wijk R, Cumming T, Churilov L, Donnan G, Bernhardt J. An early mobilization protocol successfully delivers more and earlier therapy to acute stroke patients: further results from phase II of AVERT. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26:20-26.
240. Kress JP. Clinical trials of early mobilization of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2009;37:S442-447.
241. Bernhardt J, Thuy MN, Collier JM, Legg LA. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane database of systematic reviews.* 2009:CD006187.
242. Craig LE, Bernhardt J, Langhorne P, Wu O. Early mobilization after stroke: an example of an individual patient data meta-analysis of a complex intervention. *Stroke.* 2010;41:2632-2636.
243. Cuesy PG, Sotomayor PL, Pina JO. Reduction in the incidence of poststroke nosocomial pneumonia by using the "turn-mob" program. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;19:23-28.
244. Cumming TB, Tyedin K, Churilov L, Morris ME, Bernhardt J. The effect of physical activity on cognitive function after stroke: a systematic review. *Int Psychogeriatr.* 2011:1-11.
245. Tyedin K, Cumming TB, Bernhardt J. Quality of life: an important outcome measure in a trial of very early mobilisation after stroke. *Disabil Rehabil.* 2010;32:875-884.
246. Ingeman A, Andersen G, Hundborg HH, Svendsen ML, Johnsen SP. Processes of care and medical complications in patients with stroke. *Stroke.* 2011;42:167-172.
247. Carr JH, Shepherd RB. Enhancing physical activity and brain reorganization after stroke. *Neurol Res Int.* 2011;2011:515938.
248. Graham JV, Eustace C, Brock K, Swain E, Irwin-Carruthers S. The Bobath concept in contemporary clinical practice. *Top Stroke Rehabil.* 2009;16:57-68.
249. Meadows L, Raine S, Lynch-Ellerington M. Bobath concept : theory and clinical practice in neurological rehabilitation. Chichester, U.K.; Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2009.
250. 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 of systematic reviews.* 2007:CD001920.
251. 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:S101-S114.
252. Kwakkel G, Kollen B, Twisk J. Impact of time on improvement of outcome after stroke. *Stroke.* 2006;37:2348-2353.
253. Maulden SA, Gassaway J, Horn SD, Smout RJ, DeJong G. Timing of initiation of rehabilitation after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:S34-S40.
254. De Wit L, Putman K, Lincoln N, et al. Stroke rehabilitation in Europe: what do physiotherapists and occupational therapists actually do? *Stroke.* 2006;37:1483-1489.
255. Cifu DX, Stewart DG. Factors affecting functional outcome after stroke: a critical review of rehabilitation interventions. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80:S35-39.
256. 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;89:441-448.
257. Sundhedsstyrelsen. Hjerneskaderehabilitering - en medicinsk teknologivurdering. København 2011 Contract No.: Report No.: 2011;13 (1).

258. 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;30:917-923.
259. 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;29:586-590.
260. 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;63:21-24.
261. Kristensen HK, Persson D, Nygren C, Boll M, Matzen P. Evaluation of evidence within occupational therapy in stroke rehabilitation. *Scand J Occup Ther*. 2011;18:11-25.
262. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet*. 2011;377:1693-1702.
263. Legg L, Drummond A, Leonardi-Bee J, et al. Occupational therapy for patients with problems in personal activities of daily living after stroke: systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2007;335:922.
264. Møller Pedersen P, Skyhøj Olsen T. Kognitive forstyrrelser ved apopleksi - hyppighed, betydning og genoptræning. *Med Arb*. 1999:63-75.
265. Black-Schaffer RM, Osberg JS. Return to work after stroke: development of a predictive model. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990;71:285-290.
266. Bays CL. Quality of life of stroke survivors: a research synthesis. *J Neurosci Nurs*. 2001;33:310-316.
267. Sundhedsstyrelsen. Hjerneskaderehabilitering – en medicinsk teknologivurdering; Hovedrapport. 2011.
268. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke*. 2003;34:987-993.
269. Cappa SF, Benke T, Clarke S, Rossi B, Stemmer B, van Heugten CM. EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2003;10:11-23.
270. Cappa SF, Benke T, Clarke S, Rossi B, Stemmer B, van Heugten CM. EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2005;12:665-680.
271. Cherney LR, Patterson JP, Raymer A, Frymark T, Schooling T. Evidence-based systematic review: effects of intensity of treatment and constraint-induced language therapy for individuals with stroke-induced aphasia. *J Speech Lang Hear Res*. 2008;51:1282-1299.
272. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81:1596-1615.
273. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:1681-1692.
274. Robey RR. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res*. 1998;41:172-187.
275. Rohling ML, Faust ME, Beverly B, Demakis G. Effectiveness of cognitive rehabilitation following acquired brain injury: a meta-analytic re-examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) systematic reviews. *Neuropsychology*. 2009;23:20-39.
276. Wisenburn B, Mahoney K. A meta-analysis of word-finding treatments for aphasia. *Aphasiology* 2009;23:1338-1352.
277. Bakheit AM, Shaw S, Barrett L, et al. A prospective, randomized, parallel group, controlled study of the effect of intensity of speech and language therapy on early recovery from poststroke aphasia. *Clin Rehabil*. 2007;21:885-894.
278. Meinzer M, Streiftau S, Rockstroh B. Intensive language training in the rehabilitation of chronic aphasia: efficient training by laypersons. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13:846-853.
279. Legg C, Young L, Bryer A. Training sixth-year medical students in obtaining case-history information from adults with aphasia. *Aphasiology*. 2005;19:559-575.
280. Simmons-Mackie N, Raymer A, Armstrong E, Holland A, Cherney LR. Communication partner training in aphasia: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91:1814-1837.
281. Faroqi-Shah Y, Frymark T, Mullen R, Wang B. Effect of treatment for bilingual individuals with aphasia: A systematic review of the evidence. *Journal of Neurolinguistics*. 2010;23:319-341.
282. Kohnert K. Cross-language generalization following treatment in bilingual speakers with aphasia: a review. *Semin Speech Lang*. 2009;30:174-186.
283. Sellars C, Hughes T, Langhorne P. Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD002088.

284. Yorkston KM. Treatment efficacy: dysarthria. *J Speech Hear Res.* 1996;39:S46-57.
285. Niemeier JP, Cifu DX, Kishore R. The lighthouse strategy: Improving the functional status of patients with unilateral neglect after stroke and brain injury using a visual imagery intervention. *Top Stroke Rehabil.* 2001;8:10-18.
286. Angeli V, Benassi MG, Ladavas E. Recovery of oculo-motor bias in neglect patients after prism adaptation. *Neuropsychologia.* 2004;42:1223-1234.
287. Frassinetti F, Angeli V, Meneghello F, Avanzi S, Ladavas E. Long-lasting amelioration of visuospatial neglect by prism adaptation. *Brain.* 2002;125:608-623.
288. Greener J, Enderby P, Whurr R. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD000425.
289. Nys GM, de Haan EH, Kunneman A, de Kort PL, Dijkerman HC. Acute neglect rehabilitation using repetitive prism adaptation: a randomized placebo-controlled trial. *Restor Neurol Neurosci.* 2008;26:1-12.
290. Rossetti Y, Rode G, Pisella L, et al. Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect. *Nature.* 1998;395:166-169.
291. Serino A, Barbiani M, Rinaldesi ML, Ladavas E. Effectiveness of prism adaptation in neglect rehabilitation: a controlled trial study. *Stroke.* 2009;40:1392-1398.
292. Bowen A, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD003586.
293. Majid MJ, Lincoln NB, Weyman N. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane database of systematic reviews.* 2000:CD002293.
294. Tate RL. Beyond one-bun, two-shoe: recent advances in the psychological rehabilitation of memory disorders after acquired brain injury. *Brain Inj.* 1997;11:907-918.
295. 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;70:477-482.
296. Rees L, Marshall S, Hartridge C, Mackie D, Weiser M. Cognitive interventions post acquired brain injury. *Brain Inj.* 2007;21:161-200.
297. Park NW, Ingles JL. Effectiveness of attention rehabilitation after an acquired brain injury: a meta-analysis. *Neuropsychology.* 2001;15:199-210.
298. Leff AP, Scott SK, Crewes H, et al. Impaired reading in patients with right hemianopia. *Ann Neurol.* 2000;47:171-178.
299. Sorensen S, Pinquart M, Duberstein P. How effective are interventions with caregivers? An updated meta-analysis. *Gerontologist.* 2002;42:356-372.
300. McKinney M, Blake H, Treece KA, Lincoln NB, Playford ED, Gladman JR. Evaluation of cognitive assessment in stroke rehabilitation. *Clin Rehabil.* 2002;16:129-136.
301. Almeida OP, Waterreus A, Hankey GJ. Preventing depression after stroke: Results from a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1104-1109.
302. Palomaki H, Kaste M, Berg A, 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;66:490-494.
303. Rasmussen A. Depression efter apopleksi [dissertation]. *Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet.* 2000.
304. Anderson CS, Hackett ML, House AO. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD003689.
305. Mikami K, Jorge RE, Adams HP, Jr., et al. Effect of antidepressants on the course of disability following stroke. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19:1007-1015.
306. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke.* 1994;25:1099-1104.
307. 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.
308. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, 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;157:351-359.

309. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 2000;31:1829-1832.
310. Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression--a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol*. 2003;250:347-351.
311. Hackett ML, Anderson CS, House AO. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD003437.
312. Chen Y, Guo JJ, Zhan S, Patel NC. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2006;40:2115-2122.
313. Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, et al. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;173:73-78.
314. Andersen G. Post-stroke depression and pathological crying: a population-based study: Ellermann Care Com; 1998.
315. Andersen G, Vestergaard K, Riis JO. Citalopram for post-stroke pathological crying. *Lancet*. 1993;342:837-839.
316. Brown KW, Sloan RL, Pentland B. Fluoxetine as a treatment for post-stroke emotionalism. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;98:455-458.
317. 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;14:681-685.
318. 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;150:286-293.
319. Hackett ML, Yang M, Anderson CS, Horrocks JA, House A. Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD003690.
320. Moller M, Andersen G, Gjedde A. Serotonin 5HT1A receptor availability and pathological crying after stroke. *Acta Neurol Scand*. 2007;116:83-90.
321. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10:123-130.
322. Dam M, Tonin P, De Boni A, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke*. 1996;27:1211-1214.
323. 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;79:1047-1050.
324. Sonde L, Nordstrom M, Nilsson CG, Lokk J, Viitanen M. A double-blind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and physiotherapy after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12:253-257.
325. Salter K, Foley N, Teasell R. Social support interventions and mood status post stroke: a review. *Int J Nurs Stud*. 2010;47:616-625.
326. Sondergaard 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;75:244-248.
327. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 2004;55:398-405.
328. Goldstein LB. Potential effects of common drugs on stroke recovery. *Arch Neurol*. 1998;55:454-456.
329. 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. a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21:120-127.
330. American Psychiatric A. Delirium, dementia and amnesic and other cognitive disorders. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. 4th edition ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. p. 135-180.
331. Oldenbeuving AW, de Kort PL, Jansen BP, Algra A, Kappelle LJ, Roks G. Delirium in the acute phase after stroke: incidence, risk factors, and outcome. *Neurology*. 2011;76:993-999.
332. Dahl MH, Ronning OM, Thommessen B. Delirium in acute stroke--prevalence and risk factors. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010:39-43.



333. McManus J, Pathansali R, Hassan H, et al. The course of delirium in acute stroke. *Age Ageing*. 2009;38:385-389.
334. Melkas S, Laurila JV, Vataja R, et al. Post-stroke delirium in relation to dementia and long-term mortality. *International journal of geriatric psychiatry*. 2012;27:401-408.
335. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113:941-948.
336. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res*. 1988;23:89-97.
337. McManus J, Pathansali R, Stewart R, Macdonald A, Jackson S. Delirium post-stroke. *Age Ageing*. 2007;36:613-618.
338. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999;340:669-676.
339. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007:CD005594.
340. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860.
341. 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.
342. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329-1339.
343. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-337.
344. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717.
345. Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, et al. Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: a substudy of the CHARISMA trial. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2011;6:3-9.
346. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet neurology*. 2007;6:961-969.
347. von Weitzel-Mudersbach P, Johnsen SP, Andersen G. Low risk of vascular events following urgent treatment of transient ischaemic attack: the Aarhus TIA study. *Eur J Neurol*. 2011;18:1285-1290.
348. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011;365:993-1003.
349. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1305-1316.
350. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
351. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007:CD001820.
352. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238-1251.
353. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
354. 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 of systematic reviews*. 2006:CD001342.
355. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane database of systematic reviews*. 2000:CD000248.

356. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-1451.
357. Sandercock PA, Gibson LM, Liu M. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane database of systematic reviews*. 2009:CD000248.
358. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
359. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-1457.
360. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med*. 1998;128:639-647.
361. Conway DS, Lip GY. Comparison of outcomes of patients with symptomatic peripheral artery disease with and without atrial fibrillation (the West Birmingham Atrial Fibrillation Project). *Am J Cardiol*. 2004;93:1422-1425, A1410.
362. Zabalgaitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1622-1626.
363. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. 2008;99:295-304.
364. Dagues N, Nieuwlaat R, Vardas PE, et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:572-577.
365. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005;112:1687-1691.
366. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, Truelsen T, Jensen GB. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol*. 2004;94:889-894.
367. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke*. 1999;30:1223-1229.
368. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003;290:1049-1056.
369. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
370. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69:546-554.
371. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Qjm*. 2007;100:599-607.
372. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet neurology*. 2010;9:1157-1163.
373. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet neurology*. 2012;11:315-322.
374. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-1100.
375. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993;342:1255-1262.

376. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke*. 2004;35:948-951.
377. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004:CD000185.
378. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet neurology*. 2012;11:225-231.
379. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-2078.
380. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
381. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975-983.
382. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
383. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-817.
384. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
385. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet neurology*. 2012;11:503-511.
386. 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;279:1265-1272.
387. Micheli S, Agnelli G, Caso V, Paciaroni M. Clinical benefit of early anticoagulation in cardioembolic stroke. *Cerebrovascular diseases*. 2008;25:289-296.
388. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534-542.
389. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*. 2001;119:220S-227S.
390. Andersen V, Alstrup P. Langtidsprognosen for patienter med mekaniske aortaklapper uden anticoagulation. *Ugeskr Laeger*. 1993;155:1050-1053.
391. Acar J, Iung B, Boissel JP, et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation*. 1996;94:2107-2112.
392. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995;333:11-17.
393. Horstkotte D, Schulte HD, Bircks W, Strauer BE. Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude Medical prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:1136-1145.
394. Douketis JD. Combination warfarin-ASA therapy: which patients should receive it, which patients should not, and why? *Thrombosis research*. 2011;127:513-517.
395. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:73-92.
396. Hayashi J, Nakazawa S, Oguma F, Miyamura H, Eguchi S. Combined warfarin and antiplatelet therapy after St. Jude Medical valve replacement for mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:672-677.

397. Laffort P, Roudaut R, Roques X, et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:739-746.
398. Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:910-916.
399. Nagarajan DV, Lewis PS, Botha P, Dunning J. Is addition of anti-platelet therapy to warfarin beneficial to patients with prosthetic heart valves? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3:450-455.
400. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med*. 1993;329:524-529.
401. MacMahon S, Peto R, Cutler 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;335:765-774.
402. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology*. 1997;48:891-895.
403. Neal B, MacMahon S, Chapman N. 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;356:1955-1964.
404. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041.
405. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2741-2748.
406. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
407. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:1545-1553.
408. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:913-922.
409. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010;28:1366-1372.
410. Bang LE, Bruun NE, Lodberg Christensen K, Ibsen H, Lysbo Svendsen T. Hypertensio arterialis - behandlingsvejledning. *Dansk Hypertensionsselskab*. 2009.
411. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-559.
412. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2008;70:2364-2370.
413. 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.
414. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. 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;363:757-767.
415. Montaner J, Chacon P, Krupinski J, et al. Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial. *Eur J Neurol*. 2008;15:82-90.
416. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007;69:904-910.
417. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. Statins for acute ischemic stroke. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011:CD007551.

418. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.
419. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-1818.
420. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-2222.
421. Tkac I. Effect of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: Overview and metaanalysis of five trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86 Suppl 1:S57-62.
422. Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:596-603.
423. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379-1387.
424. 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;325:445-453.
425. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363:915-924.
426. Holt PJ, Poloniecki JD, Loftus IM, Thompson MM. Meta-analysis and systematic review of the relationship between hospital volume and outcome following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:645-651.
427. Giannoukas AD, Labropoulos N, Smith FC, Venables GS, Beard JD. Management of the near total internal carotid artery occlusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29:250-255.
428. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273:1421-1428.
429. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-1502.
430. Makris GC, Nicolaidis AN, Geroulakos G. Histological analysis of the carotid plaque post-endarterectomy: a waste of time or a wasted piece of information? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42:13-14.
431. Rathenborg LK. Comments regarding 'histological analysis of the carotid plaque post-endarterectomy: a waste of time or wasted piece of information?'. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42:15.
432. Silleesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2008;39:3297-3302.
433. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 2009;361:980-989.
434. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1729-1737.
435. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg*. 1998;28:326-334.
436. 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;358:1572-1579.
437. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355:1660-1671.
438. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368:1239-1247.
439. Fiehler J, Bakke SJ, Clifton A, et al. Plea of the defence-critical comments on the interpretation of EVA3S, SPACE and ICSS. *Neuroradiology*. 2010;52:601-610.

440. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007:CD000515.
441. Bartoli MA, Squarcioni C, Nicoli F, et al. Early carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:512-518.
442. 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;40:1059-1062.
443. Chan WS, Ray J, Wai EK, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med*. 2004;164:741-747.
444. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;284:72-78.
445. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366:2257-2266.
446. Paganini-Hill A. Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect? *Maturitas*. 2001;38:243-261.
447. 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;345:1243-1249.
448. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. 2001;103:638-642.
449. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-1712.
450. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2673-2684.
451. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, 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;288:321-333.
452. Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women's Health Initiative trials. *Climacteric*. 2012;15:229-234.
453. Hankey GJ. Smoking and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:207-211.
454. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *J Public Health (Oxf)*. 2011;33:496-502.
455. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*. 1993;269:232-236.
456. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*. 1995;274:155-160.
457. Boysen G, Truelsen T. Prevention of recurrent stroke. *Neurol Sci*. 2000;21:67-72.
458. Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, 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;30:1991-1994.
459. Bak S, Sindrup SH, Alslev T, Kristensen O, Christensen K, Gaist D. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke*. 2002;33:2263-2269.
460. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol*. 2004;33:787-798.
461. Krarup LH, Truelsen T, Gluud C, et al. Prestroke physical activity is associated with severity and long-term outcome from first-ever stroke. *Neurology*. 2008;71:1313-1318.
462. Meek C, Pollock A, Potter J, Langhorne P. A systematic review of exercise trials post stroke. *Clin Rehabil*. 2003;17:6-13.
463. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke*. 2004;35:1230-1240.

464. Boysen G, Krarup LH, Zeng X, et al. ExStroke Pilot Trial of the effect of repeated instructions to improve physical activity after ischaemic stroke: a multinational randomised controlled clinical trial. *BMJ*. 2009;339:b2810.
465. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:579-588.
466. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA*. 2001;285:304-312.
467. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 2009;119:1093-1100.
468. Fung TT, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke*. 2004;35:2014-2019.
469. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336:1117-1124.
470. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004:CD004937.
471. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, 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.
472. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-3035.
473. Wetzels GE, Nelemans P, Schouten JS, Prins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22:1849-1855.
474. Bushnell CD, Zimmer LO, Pan W, et al. Persistence with stroke prevention medications 3 months after hospitalization. *Archives of neurology*. 2010;67:1456-1463.
475. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135:825-834.
476. Chambers JA, O'Carroll RE, Hamilton B, et al. Adherence to medication in stroke survivors: a qualitative comparison of low and high adherers. *Br J Health Psychol*. 2011;16:592-609.
477. Ovbiagele B, Saver JL, Fredieu A, et al. In-hospital initiation of secondary stroke prevention therapies yields high rates of adherence at follow-up. *Stroke*. 2004;35:2879-2883.
478. O'Carroll R, Whittaker J, Hamilton B, Johnston M, Sudlow C, Dennis M. Predictors of adherence to secondary preventive medication in stroke patients. *Ann Behav Med*. 2011;41:383-390.
479. Allen K, Hazelett S, Jarjoura D, et al. A randomized trial testing the superiority of a postdischarge care management model for stroke survivors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:443-452.
480. Hornnes N, Larsen K, Boysen G. Blood pressure 1 year after stroke: the need to optimize secondary prevention. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20:16-23.
481. Wolfe CD, Redfern J, Rudd AG, Grieve AP, Heuschmann PU, McKeivitt C. Cluster randomized controlled trial of a patient and general practitioner intervention to improve the management of multiple risk factors after stroke: stop stroke. *Stroke*. 2010;41:2470-2476.
482. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010:CD004371.
483. Hyman DJ, Pavlik VN. Self-reported hypertension treatment practices among primary care physicians: blood pressure thresholds, drug choices, and the role of guidelines and evidence-based medicine. *Arch Intern Med*. 2000;160:2281-2286.
484. Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162:413-420.
485. Touze E, Coste J, Voicu M, et al. Importance of in-hospital initiation of therapies and therapeutic inertia in secondary stroke prevention: IMplementation of Prevention After a Cerebrovascular event (IMPACT) Study. *Stroke*. 2008;39:1834-1843.
486. Mouradian MS, Majumdar SR, Senthilselvan A, Khan K, Shuaib A. How well are hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and smoking managed after a stroke or transient ischemic attack? *Stroke*. 2002;33:1656-1659.

487. Lager K, Mistri AK. Current status of blood pressure management after stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:1587-1598.
488. Ovbiagele B, Saver JL, Bang H, et al. Statin treatment and adherence to national cholesterol guidelines after ischemic stroke. *Neurology.* 2006;66:1164-1170.
489. The impact of standardized stroke orders on adherence to best practices. *Neurology.* 2005;65:360-365.
490. Nolte CH, Jungehulsing GJ, Rossnagel K, et al. Vascular risk factor awareness before and pharmacological treatment before and after stroke and TIA. *Eur J Neurol.* 2009;16:678-683.
491. Sappok T, Faulstich A, Stuckert E, Kruck H, Marx P, Koennecke HC. Compliance with secondary prevention of ischemic stroke: a prospective evaluation. *Stroke.* 2001;32:1884-1889.
492. Wettermark B, Persson A, von Euler M. Secondary prevention in a large stroke population: a study of patients' purchase of recommended drugs. *Stroke.* 2008;39:2880-2885.
493. Palnum KH, Mehnert F, Andersen G, et al. Medical prophylaxis following hospitalization for ischemic stroke: age- and sex-related differences and relation to mortality. *Cerebrovascular diseases.* 2010;30:556-566.