



SEKRETARIATET FOR REFERENCEPROGRAMMER • SfR

Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af SfR
April 2003

Ansvarlig for udgivelsen

Medlemmer af arbejdsgruppen

Klinikchef, dr.med. Palle Petersen, H:S Hvidovre Hospital (formand)
Overlæge Torben Alslev, Odense Universitetshospital
Overlæge, dr.med. Grethe Andersen, Århus Universitetshospital
Alment praktiserende læge Torben Bjerrehuus, Frederiksberg
Professor, overlæge, dr.med. Gudrun Boysen, H:S Bispebjerg Hospital
Klinisk sygeplejespecialist Doris Christensen, Århus Universitetshospital
Sekretariatschef, cand.jur. Lise Beha Erichsen, HjerneSagen (patientrepræsentant)
Overlæge Vagn Eskesen, H:S Rigshospitalet
Afdelingsergoterapeut Marianne Falkengaard, H:S Hvidovre Hospital
Adm. overlæge Hans-Henrik Hinge, Aalborg Sygehus Nord
Fysioterapeut Lene Hove, Århus Universitetshospital
Adm. overlæge, dr.med. Steen Husted, Århus Universitetshospital
Lektor, ph.d. Lise Randrup Jensen, Københavns Universitet
Forskningsleder, læge Søren Paaske Johnsen, Århus Universitetshospital og Aalborg Sygehus
Klinisk assistent, læge Elizabeth Kalowska, H:S Hvidovre Hospital
Konsulent, cand.oecon. Torben Larsen, Syddansk Universitet
Adm. overlæge, dr.med. Tom Skyhøj Olsen, Amtssygehuset i Gentofte
Neuropsykolog, dr.med. Palle Møller Pedersen, H:S Bispebjerg Hospital
Adm. overlæge, dr.med. Henrik Sillesen, Amtssygehuset i Gentofte
Klinisk oversygeplejerske Susanne Zielke, H:S Bispebjerg Hospital

Deltagere fra sekretariatet i dette referenceprogram

Overlæge, dr.med. Ole Hart Hansen (formand for Sfr), lægefaglig konsulent,
overlæge Inger Bak Andersen, sygeplejefaglig konsulent, klinisk sygepleje-
specialist, MPH Annette de Thurah, sekretariatsleder, cand.adm.pol.
Mads Gaub, lægesekretær Anette Lindblad.

Udgivet af

©Sekretariatet for Referenceprogrammer, Sfr
Kristianiagade 14, 4. tv.
2100 København Ø
Hjemmeside: www.sfr.dk
e-mail: sfr@dadl.dk
Tlf.: 3544 8402

ISBN-nr. 87-989017-3-7

Yderligere eksemplarer

Kan rekvireres i Sekretariatet for Referenceprogrammer eller ved henvendelse til Lægeforeningens forlag mod betaling af kr. 35,-.

Uafhængighed

SfR er et selvstændigt projekt, som finansieres af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, CEMTV.

CEMTV har ingen redaktionel indflydelse på indholdet i de enkelte referenceprogrammer.

Alle medlemmer af arbejdsgruppen har afgivet erklæring om, at de ikke har personlige økonomiske interesser inden for præparat- eller apparaturvirksomhed.

Indholdsfortegnelse

Forord 9

Introduktion 11

Resumé af anbefalinger 14

1. Indledning 15

- 1.1 Baggrund 15
- 1.2 Afgrænsning 16
- 1.3 Målgruppe 16

2. Præhospital behandling 17

- 2.1 Iltterapi 17
- 2.2 Antitrombotisk behandling 17
- 2.3 Neuroprotektiv behandling 18

3. Apopleksiafsnit 19

4. Udredning og akut behandling 20

- 4.1 Diagnostik 20
- 4.2 Klinisk vurdering 21
- 4.3 Cirkulationsforstyrrelser 22
 - 4.3.1 Blodtryksmåling 22
 - 4.3.2 Ekg/ekg-monitorering 23
 - 4.3.3 Henvisning til kardiologisk udredning 23
 - 4.3.4 Forebyggelse af dyb venetrombose 23
- 4.4 Forebyggelse af lungekomplikationer 25
- 4.5 Metaboliske forstyrrelser 25
- 4.6 Temperaturforhøjelse 26
- 4.7 Ernæringsproblemer 26
 - 4.7.1 Dysfagi 26
 - 4.7.1.1 Screening 27
 - 4.7.1.2 Behandling 27
 - 4.7.2 Underernæring 28
- 4.8 Blære- og tarmproblemer 29
 - 4.8.1 Vandladningsforstyrrelser 29
 - 4.8.2 Obstipation og fækal inkontinens 30
- 4.9 Undersøgelser og særlig udredning på speciel indikation 31

- 4.10 Tidlig mobilisering og start på genoptræning **31**
- 4.11 Sproglige, kognitive og personlighedsmæssige forstyrrelser **32**
- 4.12 Depression og patologisk grad **34**
 - 4.12.1 Depression **35**
 - 4.12.2 Patologisk grad **36**
 - 4.12.3 Effekt af antidepressiv behandling på rehabilitering **36**
 - 4.12.4 Alternative behandlingsstrategier mod depression **36**
- 4.13 Behandling med hypnotika og neuroleptika **37**

5. Behandling i øvrigt 38

- 5.1 Trombocythæmmende behandling **38**
- 5.2 Anden antitrombotisk behandling **38**
 - 5.2.1 Cerebral venetrombose **39**
 - 5.2.2 Trombolyse **40**
- 5.3 Cerebralt ødem **40**
- 5.4 Progredierende apopleksi **41**
- 5.5 Intracerebrale hæmatomer **41**
- 5.6 Behandling af dissektion af arteria carotis **42**

6. Sekundær forebyggelse 43

- 6.1 Antitrombotisk behandling **43**
 - 6.1.1 Trombocythæmmende behandling **43**
 - 6.1.1.1 Acetylsalicylsyre (ASA) **43**
 - 6.1.1.2 Dipyridamol **44**
 - 6.1.1.3 Clopidogrel **44**
 - 6.1.2 Antikoagulansbehandling **45**
 - 6.1.2.1 Hepariner **45**
 - 6.1.2.2 Vitamin K-antagonister **45**
- 6.2 Antihypertensiv behandling **46**
 - 6.2.1 ACE-hæmmere **47**
- 6.3 Kolesterol-sænkende behandling **48**
- 6.4 Hyperglykæmi **49**
- 6.5 Forebyggelse af apopleksi ved carotisstenose **49**
 - 6.5.1 Symptomatiske stenoser **50**
 - 6.5.2 Asymptomatiske stenoser **51**
 - 6.5.3 Perkutan transluminal angioplastik (PTA) **51**
 - 6.5.4 Udvalgelse og udredning af patienter **52**
- 6.6 Sekundær profylakse – livsstilsfaktorer **52**
 - 6.6.1 P-piller **53**
 - 6.6.2 Postmenopausal hormonbehandling og apopleksirisiko **53**

- 6.6.3 Rygeophør 54
- 6.6.4 Fysisk aktivitet 54
- 6.6.5 Nedsættelse af alkoholindtag 55
- 6.6.6 Kostomlægning 55

- 7. Sundhedsøkonomisk vurdering 56**
 - 7.1. Om sundhedsøkonomisk evaluering 56
 - 7.2. Udgifter til apopleksibehandling i Danmark (cost-of-illness) 56
 - 7.3. Apopleksiafsnit 58
 - 7.4. Om primær og sekundær forebyggelse 59
 - 7.5. Sammenfattende sundhedsøkonomisk konklusion 60

Bilag 1: Forslag til tjekliste 61

Bilag 2: Figur 1. Intravenøs alteplase versus placebo 62

Bilag 3: Antihypertensiv behandling efter akut apopleksi 63

Bilag 4: Standarder, indikatorer og prognostiske faktorer for apopleksi i Det Nationale Indikatorprojekt 64

Bilag 5: Litteratursøgning 65

Ord- og forkortelsesliste 66

Litteraturliste 71

Forord

Dansk Medicinsk Selskabs Sekretariat for Referenceprogrammer udsender hermed sit tredje referenceprogram. Sekretariatet blev oprettet i 2000 på opfordring fra Sundhedsstyrelsen med henblik på at støtte udarbejdelsen af evidensbaserede referenceprogrammer.

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

Det aktuelle referenceprogram er udarbejdet af en tværfaglig arbejdsgruppe under forsæde af klinikchef, dr.med. Palle Petersen. Arbejdsgruppen har ydet en meget stor arbejdsindsats med søgning, læsning og vurdering af litteratur inden for emnet apopleksi. Gruppen har især analyseret og drøftet den videnskabelige litteraturs evidens og relevans i en dansk sammenhæng.

Alle medlemmer af arbejdsgruppen skal hermed takkes for indsatsen. Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering takkes for økonomisk støtte til sekretariatet. Endelig skal der lyde en stor tak til professor Marit Kirkevold, Oslo, professor Bo Norrving, Lund samt seksjonsoverlege Bent Indredavik, Trondheim, som har udført peer review på referenceprogrammet.

Ole Hart Hansen

Formand for Sekretariatet for Referenceprogrammer

Introduktion

Metode

Referenceprogrammer er en måde at søge, sammenfatte og omsætte videnskabelige forskningsresultater til systematiske anbefalinger.

SfR har valgt at anvende den metode, som den skotske SIGN-institution, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, benytter¹. Metoden er beskrevet i detaljer på SfR's hjemmeside: www.sfr.dk.

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. Velgenemførte randomiserede studier har evidensniveau Ib etc., jf. nedenstående skematiske fremstilling. Systemet er velkendt, ikke kun fra SIGN, men også fra Eccles et al². Aktuelle danske version findes udførligt beskrevet i Medicinsk Kompendium³.

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse eller systematisk oversigt af RCT'er 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

1) SIGN50. A guideline developer's handbook. February 2001.

2) Eccles M, Freemantle N, Mason J: North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guide-lines for efficient drug use in primary care. *BMJ* 1998;316: 1232-5.

3) Matzen P: Evidensbaseret medicin, I: Lorentzen I, Bendixen G, Hansen NE, eds. Medicinsk Kompendium, København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1999: 15.

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 fuld-stændigheds 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.*

Arbejdsgrupperne støttes af sekretariatet, der stiller en lægefaglig og sygeplejefaglig konsulent til rådighed for hver arbejdsgruppe med henblik på at rådgive om litteratursøgning, sikre progression i arbejdsprocessen etc.

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

Implementering af referenceprogrammer

Et referenceprogram skal opfattes som en vejledning. Det er i sidste instans altid den enkelte læges eller sygeplejerskes 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.

Et udkast til referenceprogram for apopleksi blev præsenteret på en national høring den 2. oktober 2002. I lyset af de modtagne kommentarer blev referenceprogrammet revideret, inden det i november 2002 blev sendt til peer review hos tre internationalt anerkendte apopleksiekspertes.

Arbejdsgruppen afholdt sit sidste møde den 23. januar 2003 efter at have foretaget de sidste tilretninger. Referenceprogrammet vil være gyldigt til april 2005, hvor det vil blive taget op til revision, medmindre der på et tidligere tidspunkt fremkommer ny evidens, som nødvendiggør ændringer.

Ved implementering af referenceprogrammets anbefalinger bør man være opmærksom på de udmeldte indikatorer fra Det Nationale Indikatorprojekt (NIP), se *Bilag 4*.

Resumé af anbefalinger

Udredning		
B	Ved TCI eller akut apopleksi bør der foretages CT eller MR-scanning.	Ib
✓ D	Ved indlæggelsen bør apopleksiens sværhedsgrad bestemmes ved en standardiseret scoringsskala, fx Scandinavian Stroke Scale.	IV
C	Ved apopleksi bør der ved indlæggelsen udføres en kardiologisk anamnese, hjertestetoskopi, ekg og eventuelt ekg-monitorering gennem et døgn.	III
B	Temperaturen bør overvåges i den akutte fase af apopleksi, da temperaturforhøjelse måske kan forværre prognosen.	Ib
D	Ved akut apopleksi bør der ved indlæggelsen og inden oral føde- eller væskeindtagelse screenes for dysfagi.	IV
✓ D	Ernæringsrisikoen bør vurderes ved indlæggelsen.	IV
D	Der bør optages en vandladnings- og afføringsanamnese for at forebygge urinretention og/eller obstipation.	IV
C	Hos yngre patienter, hvor årsagen til apopleksien er uafklaret, bør der undersøges for mulig hyperkoagulabel tilstand (lupus antikoagulans, anticardiolipinantistoffer, homocystein) og bindevævslidelser ved vasculitis.	III
✓ D	Ved neurologisk forværring eller ophobede TCI-tilfælde bør der undersøges for mulige årsager såsom kardial embolikilde, blodtryksfald, dehydrering, aspiration, feber og infektioner.	IV
Den akutte behandling		
A	Blodtryksnedsættende medicin i den akutte fase af apopleksi har ikke en gavnlige effekt.	Ia
B*	Alle patienter bør mobiliseres, så snart almentilstanden tillader det.	Ib
A	ASA 150-300 mg efterfulgt af 75 mg dagl. bør gives ved akut apopleksi og TCI med start af behandling inden for 48 timer efter symptomdebut.	Ia
A	Antikoagulerende behandling efter akut iskæmisk apopleksi eller TCI kan ikke anbefales anvendt som rutine.	Ia
A	Intravenøs trombolyse med r-TPA anbefales til udvalgte patienter, såfremt det anvendes inden for tre timer efter debut af symptomer på akut iskæmisk apopleksi. Behandlingen bør registreres i SITS-MOST-protokollen.	Ia
D	Behandling af hyperglykæmi (blodsukker \geq 10 mmol/l) med glukose-insulin-kalium-infusion kan anbefales ved akut iskæmisk apopleksi.	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.	Ib
D	Kirurgisk fjernelse af intracerebrale hæmatomer kan kun anbefales, hvis de skønnes at være livstruende.	IV
D	Ved sproglige og kognitive forstyrrelser bør der foretages logopædiske og neuropsykologiske undersøgelser med henblik på prognose og planlægning af rehabilitering.	IV
Sekundær forebyggelse		
A	ASA i kombination med dipyridamol retard anbefales ved atherotrombotisk apopleksi/TCI.	Ib
A	Antikoagulansbehandling med vitamin K-antagonister bør overvejes ved TCI eller apopleksi og atrieflimren inden for 2 uger.	Ia
A	Ved hypertension efter iskæmisk eller hæmorrhagisk apopleksi eller TCI bør antihypertensiv behandling iværksættes (efter 1-2 uger).	Ib
A	Ved forhøjet S-kolesterol/LDL bør der instrueres i kolesterolsænkende diæt og overvejes statinbehandling med behandlingsmål total S-kolesterol $<$ 5 mmol/l og LDL-kolesterol $<$ 3 mmol/l.	Ib
A	Operativ behandling af symptomatisk carotisstenose $>$ 70% (NASCET) anbefales, medmindre patienten har svære sequelae efter tidligere apopleksi eller lider af intraktabel sygdom.	Ib
D	Brug af P-piller hos kvinder med tidligere apopleksi må bygge på et individuelt skøn.	IV
B	Postmenopausal hormonbehandling synes ikke at have nogen effekt på risikoen for sekundær apopleksi eller kardiovaskulær sygdom hos patienter med tidligere apopleksi.	Ila
✓ B	Ved apopleksi anbefales rygeophør.	Ila
D	Der anbefales regelmæssig fysisk aktivitet efter apopleksi i det omfang, det er muligt.	IV
✓ B	Ved apopleksi frarådes et højt alkoholindtag ($>$ 14/21 genstande pr. uge for henholdsvis kvinder og mænd).	Ila

1. Indledning

1.1 Baggrund

Apopleksi er et folkesundhedsproblem af væsentlig størrelse. Omkring 10.000-12.000 nye tilfælde af apopleksi forekommer hvert år i Danmark. 30.000-40.000 danskere lever med følger efter apopleksi, og dødeligheden er op til 20% alene den første måned. Sygdommen udgør den tredjehyppigste dødsårsag i den vestlige verden. Der er således tale om en hyppig tilstand med en betydelig dødelighed og hos de overlevende ofte med en betydelig invaliditet til følge.

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

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

På baggrund af ovenstående nedsatte Sekretariatet for Referenciprogrammer 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 (neuro-radiologisk) og akut behandling (AK-behandling, trombolyse m.m.).
- En redegørelse for sekundær profylakse med medicin, karkirurgi og livsstilsfaktorer.

Formålet med dette referenceprogram er via en systematisk gennemgang af litteraturen at fastslå evidensniveau 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 ikke specielt 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. 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 apoplekspatienter i den senere fase. Indtil der foreligger en dansk version af et sådant, henvises til SIGN (1).

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.

2. Præhospital behandling

Som hovedregel bør alle patienter, som mistænkes for at have akut apopleksi, straks indlægges på nærmeste hospital med specialiseret apopleksiafsnit (se kapitel 3).

Før indlæggelsen bør præhospital behandling iværksættes af praktiserende læger, vagtlæger og/eller ambulancepersonale.

2.1 Iltterapi

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

De hyppigste årsager til hypoksi er obstruktion af luftveje, hypoventilation, aspiration og atelektase. Apopleksipatienter med påvirket bevidsthedsniveau og svælgparese er i en særlig risiko for at komme til at lide af disse komplikationer. Patientobservation og sikring af frie luftveje er derfor påkrævet allerede i den præhospital fase (2).

Der er imidlertid ikke holdepunkt for, at rutinemæssigt ilttilskud via næsekateter til patienter med apopleksi forbedrer prognosen (3). Ilttilskud er således kun indiceret, hvis iltning af blodet synes utilstrækkelig eller truet.

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

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

2.2 Antitrombotisk behandling

Der findes omfattende dokumentation for gunstig effekt af behandling med acetylsalicylsyre (ASA) inden for 48 timer efter symptomdebut ved cerebralt infarkt (4; 5). Metaanalyserne omfatter randomiserede, kontrollerede undersøgelser af over 40.000 patienter, hvor behandling med ASA inden for 48 timer medførte reduktion af dødelighed og recidivfrekvens samt en forbedring af neurologisk status og funktionsniveau. Det er imidlertid ikke muligt gennem en subgruppeanalyse at vurdere effekten af ASA givet præhospitalt, ligesom det ikke er muligt at estimere risikoen ved at give ASA, før cerebral hæmorragi er udelukket ved fx CT.

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

2.3 Neuroprotektiv behandling

Flere præparater med påstået neuroprotektiv effekt ved såvel cerebralt infarkt som hæmorrhagi, som kunne være interessante allerede i den præhospitale fase, har været afprøvet i præliminære, små, randomiserede, kontrollerede studier gennem de senere år, men uden at det hidtil er lykkedes at skaffe dokumentation for en gunstig effekt (6; 7).

D Der er ingen evidens for effekt af neuroprotektiv behandling i præhospitalsfasen (IV).

3. Apopleksiafsnit

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

Effekten af behandling af patienter med apopleksi i specialiserede apopleksiafsnit kontra »almindelig« intern medicinsk eller neurologisk afdeling er blevet undersøgt i adskillige randomiserede, kontrollerede studier. En samlet vurdering af den videnskabelige dokumentation foreligger i form af en Cochrane-metaanalyse (8), hvor man fandt 23 undersøgelser omfattende 4.911 patienter, randomiseret til enten apopleksiafsnit eller ikke-specialiseret afdeling. Man fandt her, at behandlingen i specialiserede apopleksiafsnit medførte signifikant bedre overlevelse, bedre funktionsniveau ved udskrivelsen og færre udskrivelser til plejehjem. Risikoen for død var således reduceret fra 25,8% til 21,5%, for død eller plejehjem fra 46,5% til 40,0% og for død eller afhængighed fra 62,0% til 56,4%. Tillige viste undersøgelserne, at den gunstige effekt af behandling i apopleksiafsnit ikke var begrænset til en særlig undergruppe af apopleksipatienter.

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

4. Udredning og akut behandling

Formålet med den akutte behandling, udredning og observation er:

- Hurtig fastlæggelse af korrekt diagnose og tilbud om eventuelt akut behandling, jf. afsnit 4.1.
- Stabilisering eller eventuelt bedring af patientens tilstand. I forbindelse hermed vurderes og behandles:
 - sygdomsprogression, jf. afsnit 4.2.
 - cirkulationsforstyrrelser, jf. afsnit 4.3.
 - respirationsforstyrrelser, jf. afsnit 4.4.
 - metaboliske forstyrrelser, jf. afsnit 4.5.
 - temperaturforhøjelse, jf. afsnit 4.6.
 - ernæringsproblemer, jf. afsnit 4.7.
 - blære- og tarmfunktionsforstyrrelser, jf. afsnit 4.8.
- Afklaring af risikofaktorer, jf. afsnit 4.9.
- Sufficient pleje og observation, der forebygger kontrakturer, decubitus og dannelse af dyb venetrombose, jf. afsnit 4.10.

Når diagnosen er stillet, skal der gives mundtlig og skriftlig information til patient og pårørende. De nærmere regler om patientinformation findes i Lov nr. 482 af 1. juli 1998 om patienters retsstilling.

Udredning og behandling af patienter med akut apopleksi bør udføres efter fastlagte retningslinjer. Et forslag til checkliste kan ses i *Bilag 1*.

4.1 Diagnostik

CT og/eller MR-scanning udføres for at skelne mellem infarkt, hæmorragi eller anden intrakranial proces og for at vise lokalisationen af insultet. Ved CT og konventionel MR-scanning vil der hos omkring en fjerdedel af apopleksipatienterne ikke kunne påvises nogen cerebral læsion (9). Konventionel MR-scanning yder ikke væsentlig mere i diagnostisk øjemed end CT, bortset fra ved læsioner i hjernestammen og cerebellum, som fremstilles bedre med MR-scanning (9).

MR-teknik er CT overlegen med henblik på tidlig påvisning af infarkter ved anvendelse af diffusionsvægtede billeder og til påvisning af perfusionsdefekter ved anvendelse af perfusionsvægtede billeder (10-13). Hyppigheden af hæmorragisk transformation ved

infarkter ligger på omkring 40% vurderet ved CT og på 80% vurderet ved MR-scanning (11). MR-angiografi tillader fremstilling af de større ekstra- og intrakraniale arterier. MR-spektroskopi har forskningsmæssig interesse.

Transkraniel Doppler kan detektere embolier i arteria cerebri media og stenoser eller spasmer i intrakraniale arterier. Undersøgelsen anvendes primært i forskningsøjemed. (14; 15).

Single Photon Emission Computer Tomography (SPECT) anvendes til visuelt at erkende iskæmiske områders udbredning som værdifuld supplement til akut CT i visse tilfælde, hvor infarkt er vagt aftegnet (16).

Positions-emissionstomografi (PET) anvendes primært i forskningsøjemed.

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

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

4.2 Klinisk vurdering

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

- a) En detaljeret sygehistorie og oplysninger om risikofaktorer for apopleksi (kendt hjertesygdom, tidligere cerebrovaskulære tilfælde, hypertension, sukkersyge, lipidforhøjelse, rygning, alkoholforbrug, sygdomme, der påvirker blodets viskositet (fx polycytemi), claudicatio intermittens, koagulationsforstyrrelser og østrogenbehandling).
- b) En klinisk undersøgelse med angivelse af et mål for sygdommens sværhedsgrad (scoring). Der findes flere standardiserede skalaer. I Det Nationale Indikatorprojekt for apopleksi har man valgt Scandinavian Stroke Scale (SSS) på grund af god interobserverant overensstemmelse (17). 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 behandlingsplan
- 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).**

4.3 Cirkulationsforstyrrelser

4.3.1 Blodtryksmåling

Blodtrykket er ofte højt i den helt akutte fase hos patienter med apopleksi, men som regel falder blodtrykket i løbet af de følgende 4-8 timer, efterfulgt af et beskedent blodtryksfald over de følgende døgn (18; 19).

Efter ca. et døgn vil blodtrykket være stabiliseret, således at det hos de lette til moderate apopleksier ikke er forskelligt fra blodtryk målt efter syv dage (20).

Ved indlæggelsen skal BT måles mindst én gang i begge arme. Som hovedregel bør højt blodtryk ikke behandles akut (21). Et Cochrane-review (22) viste, at calciumantagonister og betablokkere signifikant reducerede blodtrykket hos de behandlede; men samlet var der ingen behandlingsgevinst, tværtimod blev der påvist en øget dødelighed i gruppen af patienter behandlet med betablokkere (23). Det er vigtigt at pointere, at hypertension hos patienter med dokumenteret hypertensiv encefalopati skal behandles efter vanlige retningslinjer. Oftalmologiske fund som blødning og eksudat kan anvendes ved identifikation. Også hos patienter med højtrykslungeødem kræves der akut behandling, som reducerer belastningen på hjertet.

Pludseligt blodtryksfald kan indikere komplicerende sygdom (fx myokardieinfarkt).

- ✓ **D I den akutte fase måles blodtrykket jævnlige (IV).**

A Blodtryksnedsættende medicin i den akutte fase af apopleksi har ikke en gavnlig effekt (Ia).

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

4.3.2 Ekg/ekg-monitorering

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

Disse kardiale årsager kan ofte afsløres ved klinisk kardiologisk undersøgelse, Holtermonitorering eller ekkokardiografi (transtorakal eller transøsofageal ekkokardiografi) (24-27).

Akut myokardieinfarkt (AMI) er registreret hos op mod 15% af patienter med akut apopleksi (28). Ekg – eller bedre: ekg-monitorering – kan afsløre komplicerende arytmier hos disse patienter og samtidig muliggøre diagnostik af atrieflimren, paroksyttisk såvel som kronisk.

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

4.3.3 Henvielse til kardiologisk udredning

Patienter med apopleksi bør gennemgå en kardiologisk udredning ved følgende tilstande (25):

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

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

4.3.4 Forebyggelse af dyb venetrombose

I den akutte fase er forekomsten af dyb venetrombose uden profylaktisk behandling 50% inden for de første to uger, og også blandt rehabiliteringspatienter er der påvist dyb venetrombose hos 33%. Ved høj alder, svær paresse eller paralyse, atrieflimren og andre medicinske komplikationer stiger risikoen. Dyb venetrombose er oftest asymptomatisk, men kan resultere i fatal lungeemboli (5% af akutte dødsfald) eller ikke-fatal lungeemboli (som ofte overses eller fejldiagnosticeres) (29; 30).

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

Forebyggelse af dyb venetrombose, dokumenteret ved hjælp af fibrinogen screening, 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 (30). I IST-undersøgelsen (31) 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 mdr. 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 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) (32). Cochrane-analysen må tages med et vist forbehold, da frekvensen af lungeemboli formentlig var underrapporteret, og da undersøgelserne ikke var designede med lungeemboli/dyb venetrombose som primært effektmål. Antitrombotisk behandling i de første to uger er også effektiv, idet en metaanalyse af otte RCT inkluderende 40.872 patienter viste en signifikant reduktion i symptomatisk lungeemboli (OR = 0,71; 95% CI: 0,53-0,96) (4). Effekten kan være underestimeret for både antikoagulationsbehandling og antitrombotisk behandling, da asymptomatiske lungeembolifælde ikke blev diagnosticeret.

Brug af støttestrømper er undersøgt i to små studier med i alt 123 patienter. Studierne kunne selvsagt ikke blindes og viste en tendens til, men ingen signifikant reduktion af dyb venetrombose (OR = 0,59% CI: 0,24-1,48) (33). Ny undersøgelse kan forventes offentliggjort i 2003.

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

- A Ved højrisiko, fx immobilisering, svær parese, paralyse eller andre medicinske komplikationer, anbefales profylaktisk behandling med lavmolekylært heparin (Ia).**

D Ved kontraindikationer mod antikoagulationsbehandling og højrisiko (se ovenfor) for dyb venetrombose anbefales støttestrømper (IV).

4.4 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 (34). 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 (35).

Hyppig vending af den immobiliserede patient fremmer luftskifte i alle dele af lungerne. En undersøgelse af lejrings betydning for hypoksi ved akut apopleksi viser, at ilttension 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 (36).

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 (37).

Lungefysioterapi med hostestøtte, stillingskift 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 (38). CPAP anvendes frem for *Positive Expiratory Pressure* (PEP) med begrundelse i de fysiologiske virkninger, bl.a. øget *Functional Reserve Capacity* (FRC) og nedsat respirationsmuskulararbejde (39). CPAP fremmer sekretmobilisering (40) og kan anvendes uden patientens bevidste medvirken.

Den forebyggende effekt af lungefysioterapi og maskebehandling er dokumenteret i forhold til postoperative patienter (35; 41), 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).**

4.5 Metaboliske forstyrrelser

I en systematisk oversigt af 26 kohorteundersøgelser (42) påvises det, at akut hyperglykæmi er prædiktør for øget mortalitet i hospi-

taliseringsperioden og øget risiko for dårligt funktionsniveau hos overlevende patienter uden diabetes.

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

Der foreligger ingen randomiserede studier med et tilstrækkeligt antal patienter til vurdering af, om en akut behandling af hyperglykæmi kan påvirke prognosen ved apopleksi.

D Behandling af hyperglykæmi (blodsukker ≥ 10 mmol/l) med glukose-insulin-kalium-infusion kan anbefales ved akut iskæmisk apopleksi (IV).

4.6 Temperaturforhøjelse

Da temperaturforhøjelse måske kan forværre apopleksipatientens prognose, bør temperaturen overvåges (43-45). Årsagen til temperaturforhøjelse bør findes og behandles.

I eksperimentelle dyrestudier har legemstemperatur vist sig at være tæt og direkte korreleret til graden af iskæmisk cerebral vævsskade. Flertallet af studier med mennesker tyder på, at sammenhængen også eksisterer hos personer med apopleksi (44). Korrelationen eksisterer formentlig ikke ud over de første få akutte døgn. Behandling med antipyretika i 48 timer, specielt med paracetamol, kan anvendes hos patienter, hvor legemstemperaturen er højere end $37,5^{\circ}\text{C}$ i 48 timer. Der foreligger ikke undersøgelser, der kan dokumentere effekten af reduktion af legemstemperaturen hos patienter med apopleksi (46).

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

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

4.7 Ernæringsproblemer

4.7.1 Dysfagi

Dysfagi forekommer hos 30-60% af alle patienter med akut apopleksi. Den medfører problemer med bearbejdning og transport af føde og væske i mund og svælg og øger risikoen for fejlsynkning til lungerne, eventuelt som *silent aspiration*. Hyppigheden af pneumoni og død er markant forøget (47-49).

4.7.1.1 Screening

En grundig klinisk vurdering kan afdække flertallet af patienter med dysfagi, men overser en stor del af de patienter, der aspirerer. Fiberendoskopi og videofluoroskopi anvendes i vurdering af synkefunktion og aspirationsrisiko, men er ressourcekrævende og kan være vanskelige at gennemføre i den akutte situation. Det vil derfor være ønskeligt at supplere den kliniske vurdering med en screeningsmetode, som er så enkel, at den kan udføres af de personer, der er omkring patienten de første timer efter indlæggelsen.

Et systematisk review om klinisk dysfagiscreening finder, at kun svælgsensibilitet og vandtest har en middelgod prædiktiv værdi for dysfagi og aspiration. Ved vandtesten undersøges patientens evne til at synke små portioner vand uden hosten eller ændret stemmekvalitet. En begrænsning ved testen er, at den ikke opfanger *silent aspirators* (49; 50).

To nye undersøgelser viser, at måling af iltmætning formentlig kan anvendes som simpelt screeningsværktøj i kombination med klinisk undersøgelse eller vandtest. Der er tale om to mindre, men i det store og hele velgennemførte studier (51; 52). Kliniske erfaringer med metoden er dog ikke beskrevet.

Det må konkluderes, at den endelige afklaring vedrørende den mest hensigtsmæssige screening for dysfagi endnu ikke foreligger.

D Ved akut apopleksi bør der ved indlæggelsen og inden oral føde- eller væskeindtagelse screenes for dysfagi (IV).

D Screeningen bør omfatte en formaliseret klinisk undersøgelse samt som minimum vandtest, eventuelt kombineret med oxymetri (IV).

4.7.1.2 Behandling

En Cochrane-analyse rettet mod dysfagi ved akut apopleksi kan ikke konkludere nogen sikker effekt af ernærings- og synketerapi, da de randomiserede undersøgelser var få og inkluderede et lille antal patienter (53).

I et systematisk review har man fundet, at screening kombineret med formaliseret dysfagi-program nedsætter risikoen for, at akutte apopleksi-patienter med dysfagi får pneumoni (absolut risikoreduktion = 6,9%, CI: 4,3-8,6) (54). Dysfagi-programmet omfatter systematisk vurdering, som udarbejdes af specialuddannet personale. Interventionen er tværfaglig og består af løbende vurderinger og stillingtagen til kostens indhold og konsistens, lejrning og stillinger i forbindelse med føde- og væskeindtagelse, synkemanøvrer og træning (55).

C Ved tegn på dysfagi bør udredningen foregå ved personale med specialviden (III).

C Ved dysfagi bør der tilbydes et tværfagligt, formaliseret interventionsprogram (III).

4.7.2 Underernæring

Underernæring forekommer ofte hos patienter, der indlægges med akut apopleksi, og der er risiko for, at ernæringstilstanden forværes under indlæggelsen på grund af øget stressmetabolisme, dysfagi, nedsat bevidsthedsniveau, lammelser, kognitive forstyrrelser, depression og almen utilpashed. Underernæring leder ofte til en dårligere restitution for patienten i form af øget risiko for infektion, lavere funktionsniveau og forlænget liggetid (56-59). Et randomiseret studie blandt apopleksipatienter uden dysfagi viste, at et kosttilskud kan medføre en forbedret protein- og energistatus, hvorimod der ikke kunne påvises en reduktion i dødeligheden (60).

Apopleksipatienter i ernæringsmæssig risiko (patienter med nedsat bevidsthed, dysfagi, *Body Mass Index* (BMI) på under 20 og/eller 10% vægttab inden for en måned) bør identificeres ved indlæggelsen med henblik på iværksættelse af ernæringsterapi. Det officielle danske redskab – Ernæringsrisikovurdering – består af en score, der kombinerer beregningen af ernæringstilstand med den aktuelle kliniske sygdom (61). Ved insufficient ernæringsindtag kan patienten ernæres via ernæringssonde. En Cochrane-analyse konkluderer på baggrund af få studier med få patienter, at perkutan endoskopisk gastrostomisonde (PEG) sammenlignet med nasogastrisk sonde kan forbedre dysfagipatientens ernæringsmæssige status (53). Kan PEG-sonde ikke lægges, vil det være god klinisk praksis at sikre patientens ernæring via en nasogastrisk sonde.

Et igangværende multicenterstudie om ernæring til patienter med akut apopleksi forventes at give yderligere data om, hvornår sondeernæring skal påbegyndes, og i hvilke situationer PEG-sonde skal foretrækkes frem for nasogastrisk sonde. Indtil resultaterne af dette studie foreligger, vil god klinisk praksis være, at nasogastrisk sonde lægges inden for 72 timer, og PEG-sonde lægges efter 2-4 uger ved insufficient ernæringsindtag. (*FOOD or Ordinary Diet*; www.dcn.ed.ac.uk/food).

✓ **D Ernæringsrisikoen bør vurderes ved indlæggelsen (IV).**

A Ved påvist risiko for underernæring bør der tilbydes et ernæringstilsud, der kan forøge såvel protein- som energistatus (Ib).

B* Ved dysfagi og insufficient ernæringsindtag bør ernæring tilføres via PEG-sonde (Ia).

D Nasogastrisk sonde lægges hurtigst muligt inden for 72 timer ved insufficient ernæringsindtag eller risiko herfor. Ved fortsat insufficient ernæringsindtag lægges PEG-sonde inden for 2-4 uger (IV).

4.8 Blære- og tarmproblemer

4.8.1 Vandladningsforstyrrelser

Urininkontinens forekommer hos ca. 50% af patienterne i den akutte fase (62), ligesom der i den akutte fase kan forekomme urinretention. Incidensen af urinretention er i et enkelt studie angivet til 29% i den akutte fase (63). Til sammenligning er prævalensen af vandladningsforstyrrelser ca. 5% blandt yngre og 20% blandt ældre kvinder uden neurologisk sygdom, mens de tilsvarende tal for mænd er henholdsvis 3% og 10% (62; 64).

Urinvejsinfektion er en væsentlig komplikation i den akutte fase, og prævalensen anslås at være ca. 25% (65). En undersøgelse peger på, at urininkontinens blandt andet er en prognostisk faktor for et fremtidigt dårligt funktionsniveau (66). Permanent kateter medfører en væsentlig risiko for urinvejsinfektion, og infektionsfrekvensen stiger for hver dag, kateteret ligger (67; 68). Ca. 80% af alle hospitalserhvervede urinvejsinfektioner opstår som følge af blærekateterisation (69). Blærescanning er en non-invasiv metode til måling af blærevolumen, og metoden kan anvendes til identificering af residualurin, inden stillingtagen til katerisation. I en undersøgelse af 182 ambulante ikke-neurologiske patienter fandt man, at blærescanning med et tredimensionelt ultralydsapparat korrekt identificerede residualurin hos 94% af patienterne (70). Der er således en vis dokumentation for, at ultralydsscanning kan anvendes som en ikke-invasiv, smertefri og nem metode til at vurdere *post voiding* residualurin (> 150 ml), og således kan nedsætte antallet af katerisationer og dermed risikoen for urinvejsinfektion og uretral traume ved katerisation, med det forbehold, at der ikke findes undersøgelser, der specifikt vurderer metodens validitet hos apopleksipatienter.

Forebyggelse af komplikationer samt undersøgelser, der vurderer behandlingsinterventioner i forbindelse med vandladningsforstyrrelser ved apopleksi, er dårligt belyst. Anbefalingerne i dette referenceprogram bygger således på en international konsensusrapport fra 1998 (68).

- ✓ **D Der bør optages en vandladningsanamnese, undersøgelse og klinisk vurdering ved alle former for vandladningsforstyrrelser med henblik på diagnostik og behandling (IV).**

- C* Der er evidens for, at blærescanning med et tredimensionelt ultralydsapparat kan anvendes som metode til identificering af residualurin (IIb).**

- ✓ **D Der bør anvendes steril intermitterende katerisation frem for permanent kateter ved urinretention (IV).**

4.8.2 Obstipation og fækal inkontinens

Obstipation bliver ofte sammenkædet med apopleksi, men der er i øjeblikket ingen studier, der viser, at apopleksi forårsager obstipation. Imidlertid er det velbeskrevet, at neurologiske forstyrrelser generelt kan medføre manglende kontrol, resulterende i problemer med tømning af tarmen eller med fækal inkontinens. En undersøgelse viser, at fækal inkontinens forekommer hos 40% af patienterne i akutfasen og oftest hos patienter med større blødninger, der involverer cortex. Undersøgelsen viser tillige, at 98% af patienterne samtidig er urininkontinente (66).

Ud fra en Cochrane-analyse omfattende syv RCT-studier, hvoraf et omhandler apopleksipatienter, er det ikke muligt at udlede anbefalinger vedrørende særlige programmer eller medikamentelle behandlinger til regulering af tarmfunktionen (71). Det er imidlertid opfattelsen, at god klinisk praksis vedrørende fækal inkontinens hos apopleksipatienter er indførelse af faste toilettider, afpasset efter patientens oprindelige afføringsvaner.

Fækal inkontinens ses ofte hos patienter med læsioner frontalt og ofte sammen med urininkontinens (66). En Cochrane-analyse konkluderer på baggrund af få undersøgelser med metodologiske svagheder, at effekten af bækkenbundsøvelser, optræning af sphinctermuskulaturen og biofeedbackbehandling hos patienter med fækal inkontinens er tvivlsom (72). Der findes internationalt udarbejdede scoresystemer til vurdering af obstipation og fækal inkontinens, men ingen er valideret til danske forhold (73; 74).

- B* Der er ikke evidens for at anbefale specifikke programmer eller medikamentel behandling for regulering af tarmfunktion (Ia).**

- ✓ **D Der bør optages en afføringsanamnese hos alle patienter med henblik på diagnostik og behandling (IV).**

- ✓ **D Indførelse af faste toilettider afpasset efter patientens oprindelige afføringsvaner kan regulere afføringsmønstrer (IV).**
- ✓ **D Suppositorier eller digital stimulation kan stimulere patientens afføringstrang (IV).**

4.9 Undersøgelser og særlig udredning på speciel indikation

Medfødt trombofili har ikke vist at have sammenhæng med iskæmisk apopleksi (75).

Hyperhomocysteinæmi har sammenhæng med iskæmisk apopleksi (76; 77), men der savnes studier, som dokumenterer effekt af vitaminbehandling (folinsyre, B₆-vitamin og B₁₂-vitamin) på risikoen for recidiv (77). Lupus antikoagulans og anticardiolipinantistoffer er associeret til iskæmisk apopleksi hos yngre og til bindevævslidelser med vasculitis (78). Behandling med vitamin K-antagonister kan påvirke trombosetendensen hos disse patienter.

- C Hos yngre patienter, hvor årsagen til apopleksien er uafklaret, bør der undersøges for mulig hyperkoagulabel tilstand (lupus antikoagulans, anticardiolipinantistoffer, homocystein) og bindevævslidelser med vasculitis (III).**

4.10 Tidlig mobilisering og start på genoptræning

Tidlig mobilisering er en integreret del af genoptræningen i den akutte fase og bygger på et tværfagligt samarbejde mellem terapeuter og plejepersonale.

Formålet med tidlig mobilisering er at forebygge sekundære komplikationer som følge af sengeleje, fx kontrakturer og liggesår. Ved sengeleje sikres hyppige stillingsskift kombineret med hensigtsmæssig lejrning (79).

Motoriske udfald hører til de hyppigst forekommende forstyrrelser efter apopleksi. De er undertiden kombineret med ændret cognition, perception eller psykisk adfærd og påvirker den apopleksiramtes evne til bevægelse og aktivitet.

Gennem tidlig start på genoptræning tilstræbes det at fremme bevægefunktioner og egenomsorg. I træningen prioriteres stimulation og inddragelse af sygeplejerske, bl.a. ved indøvelse af siddende og stående balance, forflytning, gang og daglige færdigheder (80; 81).

Kun få undersøgelser forholder man sig direkte til effekten af ovennævnte. I en oversigtsartikel vedrørende effekt af rehabilitering konkluderer man, at tidlig start på rehabilitering er associeret med bedre funktionelt resultat (82).

Omfang og effekt af den helt tidlige mobilisering og træning

belyses indirekte i flere effektstudier vedrørende apopleksiafsnit (83-85). I en randomiseret, kontrolleret undersøgelse, hvor apopleksipatienter af alle sværhedsgrader var inkluderet, blev 44% af patienterne på apopleksiafsnit mobiliseret inden for det første døgn mod kun 27% af patienterne på medicinsk afdeling. Alle effektmål (mortalitet, funktionsniveau mv.) viste tendens til fordel for apopleksiafsnit (84).

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 associeret med udskrivelse til eget hjem inden for seks uger (85). I en tredje undersøgelse fandt man, at apopleksiafsnit var karakteriseret ved en betydelig tidligere start på fysio- og ergoterapi, et mindre terapeutforbrug pr. patient, kortere indlæggelsestid og et bedre funktionsniveau med hensyn til uafhængighed i *Activities of Daily Living* (ADL) 16 uger efter apopleksien (83).

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

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

B* Genoptræning startes hurtigst muligt efter indlæggelse (Ib).

4.11 Sproglige, kognitive og personlighedsmæssige forstyrrelser

Apopleksipatienter har en høj hyppighed af sproglige og andre kognitive forstyrrelser, fx har mere end en tredjedel afasi ved indlæggelsen, og omkring en fjerdedel har neglect og manglende sygdomserkendelse (86). Især generel intellektuel reduktion og manglende sygdomserkendelse har stor betydning for patienternes evne til selvstændig livsførelse (86). For mange yngre patienter resulterer de kognitive vanskeligheder i en varig begrænsning af erhvervsevnen (87). Endvidere bliver livskvaliteten for såvel den ramte som for pårørende svært forringet af andre symptomer som fx afasi (88), og det må formodes, at ægtefællen bliver særlig belastet, hvis den ramte er personlighedsforandret. Vurdering af prognosen for sproglige og kognitive forstyrrelser hos den enkelte patient kræver en undersøgelse af disse forstyrrelsers sværhedsgrad. Disse undersøgelser er en specialopgave, som udføres bedst

af neuropsykologer og logopæder. Endvidere vil enkelte apopleksi-patienter med usædvanligt lokaliserede infarkter (fx vandskelsinfarkter) og hæmorragier have sjældent sete symptomer (som fx visuelle agnosier, amnestisk syndrom og dyseksekutive forstyrrelser), hvorfor en neuropsykologs deltagelse i teamets regelmæssige konferencer må anbefales.

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

Kognitive og sproglige forstyrrelser efter apopleksi viser et meget heterogent mønster, og der mangler stadig en del viden om fx betydningen af tidspunktet for træningens start, varighed og intensitet. Både randomiserede studier og metaanalyser er baseret på forskellige behandlingsstrategier og heterogene patientpopulationer. Rehabilitering af de kognitive følger efter apopleksi er således fortsat et område under udvikling. Det er fortsat nødvendigt også at bygge på studier af rehabilitering af patienter med andre ætiologier, fx hovedtraumer. Selvom evidensen ikke er stærk, kan det anbefales, at undervisning og vejledning om kommunikation ved afasi (89-93) og dysartri (94; 95) iværksættes inden for de første par uger efter apopleksiens debut. Ved svær dysartri og ved afasi med overvejende ekspressive vanskeligheder kan det være relevant at tilbyde kommunikationshjælpemidler.

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

Det er vigtigt, at genoptræning af kognitive forstyrrelser påbegyndes i den første fase efter indlæggelsen. Nogle forstyrrelser synes at kunne genoptrænes direkte, ved andre må man satse på at lære patienten brug af strategier og eventuelt kompenserende hjælpemidler. Ved neglect er det kun ved træning af skannestrategier til afsøgning af synsfeltet, at der er en vis evidens for effekten, og det skal bemærkes, at træningen kræver et bredere skannefelt end computerprogrammer kan tilbyde (92). Manglende sygdomsindsigt, som hyppigt ses hos de samme patienter, kan muligvis bedres gennem gruppeforløb. Hukommelse kan heller ikke trænes direkte (96), her bruges hukommelsestrategier, kalendere og særlige hukommelsesbøger, eventuelt kombineret med elektroniske signalgivere (92; 97; 98). Selvom reduceret opmærksomhed og

dyseksekutive (præfrontale) forstyrrelser ikke er de hyppigste hos apopleksipatienter, bør det bemærkes, at der er lovende resultater ved træning af disse områder hos hovedtraumepatienter (92), og når det gælder opmærksomhed, også hos apopleksipatienter (99). Endelig er det vigtigt at være opmærksom på en række mere sjældne kognitive forstyrrelser, hvor mere specialiserede procedurer bør forsøges. Som eksempel på sådanne forstyrrelser kan nævnes hemianopiske læseforstyrrelser (100).

D Ved visuel neglect bør der tilbydes træning i kompensering, fx i form af skannestrategier til bedre afsøgning af synsfeltet (IV).

D Ved manglende sygdomsindsigt bør der tilbydes behandling i forhold til dette, fx i form af gruppeforløb, som øger viden og bevidsthed om neglect (IV).

D Reduceret hukommelse kan ikke genoptrænes, men afhjælpes med hjælpemidler og strategier, fx brug af kalendere og særlige hukommelsesbøger (IV).

D Reduceret opmærksomhed og eksekutive dysfunktioner (vedrørende overordnet impuls- og handlekontrol) bør forsøges genoptrænet direkte (IV).

Såvel den ramte som pårørende kan have behov for støtte, hvis de er i akut krise. Det særlige ved denne kriseintervention er, at der som led i kriseinterventionen vil være behov for at kunne give oplysninger om karakteren af de sproglige og kognitive udfald, personlighedsforandringer, prognosen og det forventede forløb (101).

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

4.12 Depression og patologisk grad

Depression og/eller patologisk grad forekommer blandt ca. 50% af apopleksipatienterne i det første år (102). Ud over en forringet livskvalitet, en øget belastning for familien, øget behov for hjælp eller nedsat arbejdskapacitet kan disse problemer være en del af forklaringen på en signifikant højere selvmordsratio blandt apopleksipatienter (103). Depression efter apopleksi kan forringe den kognitive funktion og forsinke rehabiliteringen, og på længere sigt

ses en højere morbiditet og mortalitet. Selvom depressionssymptomerne ofte er milde til moderate, er depression således en alvorlig komplikation. Årsagen til depression efter apopleksi er en blanding af organiske og psykologiske faktorer, mens årsagen til patologisk gråd er en depletion af det centrale serotonin (102). Depression og/eller patologisk gråd efter apopleksi overses ofte eller behandles insufficient, hvilket medfører kroniske depressioner hos ca. halvdelen af patienterne (104).

4.12.1 Depression

To et år varende RCT-studier har belyst, hvorvidt depression/patologisk gråd kan forebygges. Det ene studie med suboptimal dosis af mianserin 60 mg dagl. viste ikke nogen forebyggende effekt (105), mens det andet studie viste, at både depression og patologisk gråd kan forebygges signifikant med sertralin 50 mg dagl. (106). Der er ikke klinisk praksis for at behandle udsatte patientgrupper med forebyggende antidepressiv medicin, og evidensen for dette blandt apopleksipatienter er ikke tilstrækkelig.

Der er fire RCT (107-110), som samstemmende viser en signifikant effekt af antidepressiv behandling til post apopleksi-depression i relativt kortvarige behandlingsforsøg (59-63% respons) sammenlignet med en placeboeffekt på (28-33%). Resultaterne af disse studier støttes af et Cochrane-review (111) om antidepressiv behandling af medicinsk syge patienter. Bivirkninger angives af 9-36% (107-110). Eventuelle forskelle i effekt mellem gruppen af nye antidepressiva – *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI) og gamle af typen tricykliske antidepressiva er ikke undersøgt, men generelt anbefales SSRI som første valg på grund af færre kardiovaskulære og antikolinerge bivirkninger og en mild bivirkningsprofil generelt.

Det optimale tidspunkt for start af antidepressiv behandling efter apopleksi er ikke belyst i RCT. Det anbefales generelt, at antidepressiv behandling gives i 6 mdr.

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

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

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

4.12.2 Patologisk gråd

Patologisk gråd (eller grådlabilitet) forekommer blandt ca. 15% af apopleksipatienterne og er en vigtig differentialdiagnose til depression. Ved denne tilstand er de emotionelle udladninger (oftest grådanfald) ude af proportion med den aktuelle emotionelle situation, og anfaldene kan komme spontant uden provokation eller som følge af let emotionel påvirkning. Tilstanden er for mange apopleksipatienter pinlig og frustrerende, og når det er virkelig slemt, kan grådanfaldene hindre genoptræning og almindeligt socialt samvær (102).

Fire RCT finder samstemmende, at patologisk gråd efter apopleksi kan behandles effektivt og hurtigt med antidepressiva af typen SSRI (112-114) og en lidt langsommere indsættende effekt med nortriptylin (115). Et studie påviste en profylaktisk effekt af SSRI-behandling, og dette studie viste også, at effekten holdt sig igennem hele det første år (106).

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

4.12.3 Effekt af antidepressiv behandling på rehabilitering

Fire RCT har belyst spørgsmålet (110; 116-118). Tre studier kunne ikke dokumentere effekt, mens et studie viste effekt af SSRI-behandling i modsætning til tricykliske antidepressiva (118). Herudover har et studie med psykostimulanten methylphenidat (amfetamin) i et treugers-forsøg vist en effekt både på hurtigere neurologisk funktionsforbedring og formindskelse af depressive symptomer (119). I et andet veludvalgt femugers-studie kunne man derimod ikke påvise en motorisk forbedring under amfetaminbehandling (120). På grund af potentielle psykiske bivirkninger og afhængighed har behandlingen ikke praktisk betydning.

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

4.12.4 Alternative behandlingsstrategier mod depression

Der foreligger ikke egentlige psykoterapistudier, men interventionsstudier med fokus på uddannelse, psykosocial intervention, information og socialrådgivning (121; 122). Der kunne ikke vises effekt af interventionen målt på depression, livskvalitet eller sygelighed, men et studie viste effekt på problemløsningsadfærd og harmoni i familien (121). Fra andre patientgrupper er der evidens for, at psykoterapi er lige så effektivt som medicinsk behandling,

og at en kombination af begge behandlinger formentlig er det bedste.

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).

4.13 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 (123). Den akutte neuroprotektive effekt undersøges i øjeblikket (124).

D Da hypnotika og neuroleptika i den akutte fase af apopleksi antagelig har en negativ effekt på genoptræningsforløbet, tilrådes forsigtighed med ordination heraf (IV).

5. Behandling i øvrigt

5.1 Trombocythæmmende behandling

Kun ASA er undersøgt ved akut apopleksi. Mere end 40.000 patienter er blevet randomiseret i de foreliggende undersøgelser, og ved at give ASA inden for 48 timer efter symptomdebut og med en gennemsnitlig behandlingstid på tre uger opnåede man fem færre tilfælde med vaskulær død og fire færre tilfælde med ikke-letal apopleksi pr. 1.000 behandlede (4; 5; 125). Under behandlingen var der 1,9 flere tilfælde med hæmorrhagisk apopleksi mod 6,9 færre tilfælde af iskæmisk apopleksi pr. 1.000 behandlede. Der foreligger ikke dokumentation for anvendelse af andre trombocythæmmende stoffer (fx dipyridamol).

A ASA 150-300 mg efterfulgt af 75 mg dagl. bør gives ved akut apopleksi og TCI med start af behandling inden for 48 timer efter symptomdebut (Ia).

5.2 Anden antitrombotisk behandling

Hos patienter med akut iskæmisk apopleksi optræder AMI inden for de første få dage med en hyppighed på 10-15%. De fastlagte retningslinjer for behandling af AMI fremgår dels af »Referenceprogram for behandling af patienter med akut koronart syndrom uden ledsagende ST-segmentelevation i ekg'et (www.sfr.dk) og rapporten »Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme. Trombokardiologi« (www.cardio.dk).

Behandling af apopleksipatienter med AMI indebærer særlige problemer på grund af den øgede risiko for blødningskomplikationer i forbindelse med trombolyse- og antitrombotisk behandling. Behandlingen og observationen bør foregå i samarbejde mellem kardiolog og apopleksilæge.

Antikoagulerende behandling med ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylært heparin (LMWH), heparinoider, orale anti-koagulantia og direkte trombinhæmmere er undersøgt i randomiserede studier med næsten 30.000 patienter (32; 126; 127). Der er ikke fundet effekt af akut indsættende behandling på hverken død eller kombinationen af død og afhængighed. Der var i studierne samme risikoreduktion for iskæmisk apopleksi-*recidiv*, som 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 (32; 126-128).

Hos patienter med atrieflimren og akut iskæmisk apopleksi er effekten af akut indsættende behandling med LMWH undersøgt i forhold til ASA. Der er ikke fundet effekt af LMWH, men en tendens til flere blødningskomplikationer (129).

I en subgruppeanalyse af The International Stroke Trial (130) kunne der ikke påvises effekt af akut indsættende UFH-behandling.

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

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

5.2.1 Cerebral venetrombose

Der foreligger to små, randomiserede studier om effekten af UFH og LMWH ved cerebral sinustrombose. Studierne viser henholdsvis en signifikant og en grænsesignifikant behandlingseffekt (131; 132).

Da sygdommen er sjælden, er det vanskeligt at samle patientmateriale til et større randomiseret studie.

Patienter med cerebral venetrombose håndteres med hensyn til trombofiliudredning, initial heparinbehandling og varighed af behandling med orale antikoagulantia som andre patienter med venøs tromboemboli (133).

Flere mindre ikke-randomiserede undersøgelser har vurderet effekten af trombolyse – lokalt eller systemisk – på tilstanden; men de har været for små til at opnå konklusive resultater (134).

Heparin anses fortsat for standardbehandling. Varighed af behandlingen afhænger af individuel risikoprofil, men bør fortsætte til *International Normalised Ratio* (INR) har været i terapeutisk niveau (2-3) i minimum to dage. Ofte vil dette niveau være nået inden for 3-5 dage.

Den orale antikoagulansbehandling fortsættes sædvanligvis i 6-12 mdr., men længerevarende behandling kan være indiceret baseret på en individuel risikovurdering.

D Ved cerebral venetrombose antikoagulansbehandles med hepariner, og samtidig indledes behandling med oral antikoagulantia. Heparinbehandlingen ophører, når INR har været i terapeutisk niveau (2-3) i minimum to dage. Den

orale antikoagulationsbehandling fortsætter 3-6 mdr. eller længere, baseret på en individuel risikovurdering (IV).

5.2.2 Trombolyse

Ifølge et Cochrane-review fra 1999 forøger trombolytisk terapi til patienter med apopleksi dødeligheden (OR 1,31, 95% CI: 1,13-1,52) og risikoen for symptomatiske og fatale intrakraniale blødninger (OR 3,53, 95% CI: 2,79-4,45), når alle de foreliggende randomiserede studier, hvor trombolysebehandlingen er givet op til seks timer efter symptomdebut, analyseres under ét (135). Disse risici udlignes imidlertid ved, at andelen af døde eller invaliderede reduceres efter trombolytisk behandling (OR 0,83, 95% CI: 0,73-0,94). Samlet forøger trombolysebehandling således andelen af patienter, der enten overlever eller udskrives selvhjulpne.

Behandling med intravenøs *Recombinant Human Tissue Plasminogen Activator Complex* (r-TPA) inden for de første tre timer øger ikke dødeligheden, men medfører reduktion i risiko for død og afhængighed af andre (OR 0,56, 95% CI: 0,42 til 0,73) (jf. Bilag 2, Fig. 1) (136).

Denne behandling er godkendt til udvalgte patienter i USA, Canada, EU og af den danske Lægemiddelstyrelse. Behandlingen forudsætter, at CT eller MR-scanning har udelukket intrakranial blødning. Infarktets må ikke skønnes at involvere mere end en tredjedel af arteria cerebri medialis forsyningsområde, og andre patologiske processer, som fx tumor eller absces, skal være udelukket.

Der er etableret en protokol til registrering af patienter, der behandles med r-TPA inden for tre timer (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: a Multinational Multicenter Monitoring Study of Safety and Efficacy of Thrombolysis in Stroke (SITS-MOST, som kan findes på www.acutestroke.org).

A Intravenøs trombolyse med r-TPA anbefales til udvalgte patienter, såfremt det anvendes inden for tre timer efter debut af symptomer på akut iskæmisk apopleksi. Behandlingen bør registreres i SITS-MOST-protokollen (Ia).

5.3 Cerebralt ødem

Det er påvist, at det intrakraniale tryk kan 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 a demeure. Der er

ikke ført videnskabelig evidens for, at behandlingen har effekt på død eller afhængighed (137).

Glycerol 10%, som også er en hyperosmolær opløsning, kan gives intravenøst 250 ml ad gangen, eventuelt gentaget op til fire gange dagl. En metaanalyse har vist, at den akutte dødelighed derved reduceredes, hvorimod der ikke var effekt på dødeligheden efter 3-6 mdr. (138).

Hemikraniektomi med duraplastik giver mulighed for, at den ødematøse hjerne kan få plads, så herniering undgås. Denne behandling synes at kunne reducere den akutte dødelighed. Risikoen er overlevelse i svært invalideret tilstand (139). Der er ikke udført randomiserede, kontrollerede undersøgelser.

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

5.4 Progredierende apopleksi

Neurologisk forværring inden for de første tre døgn ses hos 20-35% af de akutte apopleksipatienter. Neurologisk forværring ses hyppigere ved intracerebrale blødninger end ved infarkter. Hyppigheden af neurologisk forværring er større hos patienter med svær neurologisk deficit end hos patienter med lettere apopleksi.

Der findes ingen RCT vedrørende behandlingen af progredierende apopleksi eller ophobede TCI-tilfælde. Undersøgelser vedrørende akut heparinbehandling af patienter med akut apopleksi har vist lige stor andel af neurologisk forværring i behandlings- og kontrolgrupper (32; 140).

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

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

5.5 Intracerebrale hæmatomer

Intracerebrale hæmatomer giver sammenlignet med infarkter sædvanligvis anledning til en dårligere prognose. Dette skyldes, at blødninger kan give anledning til en større vævslæsion. Neurokirurgisk behandling med udtømmelse af blodansamlingen kan i

visse tilfælde have effekt, men de fire randomiserede, kliniske studier, der hidtil er foretaget, har ikke dokumenteret, at indgrebet ændrer prognosen (141). Hæmatomer med en speciel lokalisation (frontallap, fortil i temporallap, i eller omkring fissura Sylvii, interhemisfærisk, i cerebellum) kan være forårsaget af et rumperet aneurisme. Herudover kan hæmatomer hos yngre (hyppigst under 50 år) uanset lokalisation være forårsaget af en rumperet arteriovenøs malformation eller et kavernøst angiom. I ikke-desolate tilfælde bør der i begge grupper foretages snarlig angiografi, og ved fund af aneurisme eller arteriovenøs malformation kan der være indikation for »akut« behandling (operation eller endovaskulær behandling) for at forhindre reblødning. Cerebellare hæmatomer kan på grund af pladsforholdene i fossa posterior hurtigt blive livstruende og anbefales kirurgisk behandlet ved klinisk forværring, hjernestammekompression (4. ventrikel) eller hydrocephalus (142; 143). Der foretages aktuelt en stor international multicenterundersøgelse, der sammenligner effekten af konservativ og kirurgisk behandling af intracerebrale hæmatomer (STICH). De første undersøgelsesresultater forventes i løbet af 2003/2004.

D Kirurgisk fjernelse af intracerebrale hæmatomer kan kun anbefales, hvis de skønnes at være livstruende (IV).

D Hæmatomer hos yngre eller med en speciel lokalisation kan nødvendiggøre en snarlig angiografi med henblik på en mulig vaskulær malformation (IV).

5.6 Behandling af dissektion af arteria carotis

Der er ikke udført randomiserede, kliniske studier. De tilgængelige kliniske serier tyder ikke på nogen forskel mellem trombocyt-hæmmende behandling og antikoagulationsbehandling (144).

D Ved dissektion af arteria carotis er der ikke fundet forskel på resultaterne af trombocyt-hæmmende behandling og antikoagulationsbehandling (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 behandelende hospitalsafdeling i samarbejde med den praktiserende læge, idet de færreste apopleksiafdelinger har et tilknyttet ambulatorium, hvor kontrol og medicinjustering kan foregå. Den opfølgende kontrol og behandling bør også omfatte reduktion af risikofaktorer ved rådgivning om livsstilsforhold.

6.1 Antitrombotisk behandling

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

6.1.1 Trombocythæmmende behandling

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

6.1.1.1 Acetylsalicylsyre (ASA)

Acetylsalicylsyre (ASA) hæmmer irreversibelt cyclooxygenase-1, hvorved dannelsen af tromboxan A₂ og dermed trombocyttaggregationen hæmmes. Forebyggende behandling med trombocythæmmende stoffer omfatter nu 18.270 patienter i 21 RCT (125), hvor ASA blev anvendt i de fleste undersøgelser og givet i doser fra 50-1.300 mg dagl. Studierne viser konsistente resultater, uden at en dosisafhængig effekt er påvist. Den trombocythæmmende behandling medfører en absolut risikoreduktion på 2,5% færre ikke-letale apopleksier, 0,6% færre ikke-letale AMI'er, i alt 3,6% færre vaskulære hændelser og 1,5% færre dødsfald over gennemsnitligt 29 mdr. Behandlingen giver en signifikant øget risiko for intra- (0,1%) og ekstrakraniale (0,5%) blødningsepisoder. Under hensyntagen til antal patientforløb, behandlingseffekt og risiko for bivirkninger i disse studier er der konsensus om at anbefale 75 mg ASA som daglig vedligeholdelsesdosis (125).

A ASA-behandling med initial dosis på 150-300 mg dagl. efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 75 mg dagl. livslangt er indiceret hos patienter med aterotrombotisk apopleksi og TCI (Ia).

6.1.1.2 Dipyridamol

Dipyridamol hæmmer optagelsen af adenosin i trombocytten, hvorved c-AMP øges og trombocytfunktionen hæmmes, og desuden opnås en kardilaterende virkning. Der er gennemført en stor (145) og flere små RCT med dipyridamol. I den store RCT, der inkluderede 6.602 patienter behandlet i to år, fandtes kombinationsbehandling med ASA 50 mg + dipyridamol retard (200 mg × 2 dagl.) signifikant mere effektivt som forebyggende behandling mod en ny apopleksi end ASA 50 mg dagl. (risikoen for recidivapopleksi faldt fra 12,49% til 9,51%) hhv. dipyridamol 200 mg × 2 dagl. (risikoen faldt fra 12,76% til 9,51%), og begge disse var hver for sig signifikant mere effektive end placebo (hyppigheden af recidivapopleksi 15,16%). Bivirkninger ved dipyridamolbehandling ses hos ca. 15% af patienterne i form af hovedpine eller gastrointestinale gener med diare.

A ASA i kombination med dipyridamol retard anbefales ved aterotrombotisk apopleksi/TCI (Ib).

6.1.1.3 Clopidogrel

Clopidogrel hæmmer ADP's binding til ADP-receptoren, hvorved trombocyttaggregationen hæmmes. Clopidogrel er en videreudvikling af stoffet ticlopidin. Ticlopidin fandtes i en RCT signifikant mere effektivt end ASA, men samtidigt fandtes en risiko for knoglemarvsdepression med neutropeni, hvorfor dette stof ikke længere bruges i praksis (146). Effekten af clopidogrel er undersøgt over for ASA i et studie (147), der i gennemsnit varede 1,9 år og inkluderede knap 20.000 patienter med AMI, apopleksi eller perifer arteriosklerotisk sygdom (PAD). Der fandtes en signifikant, men beskednen absolut risikoreduktion i forhold til ASA for alle vaskulære events på 0,51%.

A Clopidogrel 75 mg dagl. forebygger vaskulære hændelser lidt mere effektivt end ASA (Ia).

D Clopidogrel 75 mg dagl. kan anvendes ved ASA-intolerans og/eller allergi (IV).

D Ved bivirkninger til dipyridamol og recidiverende apopleksi kan skift til clopidogrel overvejes (IV).

6.1.2 Antikoagulansbehandling

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

6.1.2.1 Hepariner

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

6.1.2.2 Vitamin K-antagonister

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

Antikoagulansbehandling har ikke øget effekt sammenlignet med ASA ved langtidsforebyggelse hos patienter med ikke-kardioembolisk apopleksi eller TCI. Der er en signifikant øget blødningsrisiko forbundet med antikoagulansbehandling hos disse patienter (148-150).

Risikoen for en ny apopleksi hos patienter med atrieflimren og TCI/apopleksi reduceres fra 12% uden antitrombotisk behandling til 4% pr. år under antikoagulansbehandling. Incidensen af alvorligere blødningskomplikationer er relativ lav (2,8%) i forhold til 0,7% pr. år hos patienter uden antitrombotisk behandling (151; 152).

Det optimale tidspunkt for initiering af oral antikoagulansbehandling efter TCI og apopleksi er ikke klart defineret. Det kan ikke udelukkes, at tidlig initiering af behandlingen medfører risiko for hæmorrhagisk transformation. Tilgængelige data giver ikke evidens for, at lavmolekylært heparin indgivet inden for 30 timer efter apopleksidebut har effekt i forhold til behandling med Aspirin, når såvel effekt som blødningsrisiko blev lagt til grund for vurderingen (126; 128; 129).

Effekten af ASA (Aspirin) 300 mg dagl. til patienter med TCI eller apopleksi og atrieflimren var i en undersøgelse ikke signifikant forskellig fra placebo hvad angår vaskulære komplikationer eller ny apopleksi (152).

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 meget lav uddrivningsfraktion (*Ejection Fraction* [EF] < 35%), kliniske tegn på hjerteinsufficiens og formentlig også hos TCI-/apopleksipatienten (www.cardio.dk).

- A Antikoagulansbehandling med vitamin K-antagonister bør overvejes ved TCI eller apopleksi og atrieflimren inden for to uger (Ia).**
- A Antikoagulansbehandling er ikke indiceret til patienter med ikke-kardioembolisk apopleksi eller TCI (Ia).**
- B Antikoagulansbehandling med warfarin anbefales ved kardioembolisk apopleksi på baggrund af reumatisk hjerteklapsygdom eller reduceret venstre ventrikelfunktion (EF 30-40% eller lavere), fx efter AMI (IIa).**
- A ASA er ikke indiceret til patienter med apopleksi og atrieflimren, medmindre der er kontraindikationer for antikoagulansbehandling (Ia).**

6.2 Antihypertensiv behandling

Hypertension er den vigtigste risikofaktor for apopleksi (153), og kendt hypertension eller nydiagnosticeret hypertension hos apopleksipatienten er en af de vigtigste risikofaktorer for recidivapopleksi (154). 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% (23). Nye antihypertensiva (ACE-hæmmere og calcium-kanalblokkere) og gamle antihypertensiva (diuretika og betablokkere) synes lige effektive (23; 155).

Der er tre RCT, hvori man har undersøgt behandling med antihypertensiva til apopleksipatienter: PATS (156), HOPE (157) og PROGRESS (158) inkluderende i alt ca. 12.000 patientforløb uanset det basale blodtryk og anden blodtryksnænkende behandling. I PATS var 16% af patienterne normotensive (< 140/90), i HOPE var 11% apopleksipatienter og fordelingen af normotensive heriblandt ikke angivet, mens 52% af patienterne i PROGRESS var normotensive (< 160/90). I alle tre studier var det defor den blodtryksnænkende effekt, der blev vurderet og ikke den antihypertensive virkning per se. PATS inkluderede kun kinesiske centre, og kun præliminære data er publicerede. I alle tre studier var det primære effekt mål forekomsten af apopleksi, AMI og vaskulær død hver for sig og som kombineret endemål. Patienterne blev fulgt i tre år (PATS), fire år (HOPE) og 3,9 år (PROGRESS), og opfølgningen var komplet for 75-85% vedkommende. De overordnede resultater er i indbyrdes overensstemmelse og viser en relativ reduktion af recidivapopleksi på 28-32%. En subanalyse af HOPE med hensyn til

risikoreduktionen for recidivapopleksi blandt apopleksipatienterne var imidlertid ikke signifikant, ligesom både HOPE og PROGRESS ikke viste en signifikant effekt af ACE-hæmmere i monoterapi mod recidivapopleksi. Monoterapi med thiaziddiuretika (indapamid) viste en signifikant absolut risikoreduktion for recidivapopleksi på 2,1% over tre år i PATS. Endelig viste PROGRESS, at kombinationen af perindopril 4 mg dagl. + indapamid 2,5 mg dagl. var signifikant effektiv med en absolut risikoreduktion for ny apopleksi på 5,9% over 3,9 år, uanset om patienterne var normotensive eller ej. Normotensivt blodtryk var i PROGRESS højere end vi i dag definerer det, men studiet viste, at der også var en signifikant effekt af blodtryksænkende behandling blandt normotensive. Det er fortsat uafklaret, om effekten af behandlingen til apopleksipatienter kan relateres til det primære blodtryksniveau, til graden af blodtryksfald eller en uafhængig heraf endotel stabiliserende effekt ved brug af ACE-hæmmere. For det kombinerede endemål vaskulær død, AMI eller apopleksi viste både PROGRESS samlet og HOPE en relativ risikoreduktion på 26% (*Bilag 3, Tabel 1 og Tabel 2*).

6.2.1 ACE-hæmmere

Studierne med ACE-hæmmere (157; 158) blev påbegyndt 2-4 uger eller senere efter apopleksi-/TCI-episoden. Behandlingen blev optrappet over 6-8 uger og var generelt godt tålt med reversible bivirkninger hos maksimalt 10% i form af tør hoste eller svimmelhed. Gennemsnitsalderen i studierne var lavere end i uselekerede apopleksipopulationer (63-66 år). Der påvistes en dosis-respons-sammenhæng for ACE-hæmmeren ramipril (157). Perindopril var effektiv sammen med et diuretikum, indapamide (2,5 mg dagl.) (158). Perindopril i monoterapi viste en tendens til effekt på primære effektmål. Patienter med type 2-diabetes synes at have en særlig god effekt af ACE-hæmmere uanset blodtryksniveau (ramipril).

- A Ved hypertension efter iskæmisk eller hæmorrhagisk apopleksi eller TCI bør antihypertensiv behandling iværksættes (efter 1-2 uger) (Ib).**
- A Kombinationsbehandling med ACE-hæmmer + diuretika er mere effektivt til forebyggelse af recidivapopleksi end ACE-hæmmer i monoterapi (Ib).**
- A Ved type 2-diabetes bør der tilbydes livslang ACE-hæmmerbehandling uanset blodtryksniveau (Ib).**

6.3 Kolesterol-sænkende behandling

Der har indtil for ganske nylig ikke foreligget større publicerede undersøgelser af kolesterol-sænkende behandling hos patienter med iskæmisk apopleksi eller TCI (159). I en række studier blandt hjertepatienter har statinbehandling dog været associeret med en lavere forekomst af apopleksi.

I en nyligt publiceret randomiseret klinisk undersøgelse af statinbehandling blandt 20.536 patienter med aterosklerotisk karsygdom eller diabetes samt total-kolesterol > 3,5 mmol/l, indgik imidlertid også 3.280 patienter med iskæmisk apopleksi eller TCI (160). Deltagerne blev randomiseret til simvastatin 40 mg dagl. eller placebo og blev i gennemsnit fulgt i fem år. Behandling med simvastatin førte i gennemsnit til en reduktion i total-kolesterol på 1,2 mmol/l over den femårige observationsperiode. Gennemsnitlig kompliance i den aktivt behandlede gruppe var 85%, mens i gennemsnit 17% af deltagerne i placebogruppen var i behandling med et statinpræparat.

Behandling med simvastatin var i undersøgelsen som helhed associeret med en relativ risikoreduktion for det kombinerede endepunkt ikke-letalt myokardieinfarkt, ikke-letal apopleksi, vaskulær død eller revaskularisering på 0,76 (95% CI: 0,72-0,81). Den absolutte risikoreduktion var 5,4% (fra 25,2% til 19,8%) for det kombinerede endepunkt og 1,5% (fra 9,1% til 7,6%) for vaskulær død alene. Effekten af simvastatin var uafhængig af basis-kolesterolniveau. En lignende risikoreduktion fandtes i undergruppen af patienter med tidligere apopleksi eller TCI, uanset om disse patienter også havde iskæmisk hjertesygdom eller ej. Behandling med simvastatin betød ikke nogen øget risiko for intracerebral hæmorrhagi i undersøgelsen (160). I undersøgelsen indgik 1.822 patienter med apopleksi eller TCI uden kendt hjertesygdom. Hos denne gruppe var den absolutte risikoreduktion for det kombinerede endepunkt over fem år kun 1,8%, og hertil kommer, at den absolutte risiko for apopleksi aftager ved lavere kolesterolværdier, fx < 5 mmol/l.

I PROSPER-undersøgelsen (161), der inkluderede 5.804 ældre patienter med manifesteret vaskulær sygdom eller risiko herfor, var der signifikant effekt af statinbehandling i gennemsnitlig 3,2 år på risikoen for myokardieinfarkt og hjertedød, men ikke på risikoen for apopleksi.

En række andre randomiserede undersøgelser af statinbehandling til patienter med apopleksi eller TCI forventes i de kommende år at give yderligere detaljerede data vedrørende kolesterol-sænkende behandling til denne patientgruppe.

A Ved forhøjet S-kolesterol/LDL bør der instrueres i kolesterol-sænkende diæt og overvejes statinbehandling med behandlingsmål total S-kolesterol < 5 mmol/l og LDL-kolesterol < 3 mmol/l) (Ib).

A Selvom total S-kolesterol allerede er < 5mmol/l og/eller LDL-kolesterol < 3 mmol/l, kan kolesterolsænkende behandling være indiceret, såfremt patienten har en høj risiko for nye iskæmiske tilfælde i hjernen eller i hjertet, fx hos yngre patienter uden anden påviselig årsag til apopleksi/TCl. Beslutningen må baseres på en individuel risikovurdering (Ib).

6.4 Hyperglykæmi

Risikoen for iskæmisk apopleksi ved diabetes mellitus, selv når der korrigeres for hypertension, som ofte forekommer samtidigt, er ca. fordoblet. Diabetes mellitus er også en risikofaktor for apopleksirecidiv (162). Tre undersøgelser belyser spørgsmålet om, hvorvidt en stram blodsukkerkontrol kan reducere hyppigheden af komplikationer til diabetes mellitus, herunder også apopleksi og vaskulær mortalitet (163-165). I en lille gruppe overvægtige type 2-diabetes-patienter (700 patienter) blev metformin testet i forhold til anden behandling, og her viste der sig at være en reduktion i antallet af diabetesrelaterede effektmål, alle dødsårsager og apopleksi.

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

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

6.5 Forebyggelse af apopleksi ved carotisstenose

Aterosklerotiske aflejringer i arteria carotis (stenose) er en kendt risikofaktor for apopleksi. Genesen antages at være den samme som ved akut koronart syndrom: ruptur af det aterosklerotiske plaque med efterfølgende trombose, der enten resulterer i akut okklusion af arteria carotis eller embolisering fra tromben. Profylaktisk fjernelse af carotisstenose (endarterektomi) med det formål at eliminere embolikilden kan nedsætte risikoen for apopleksi hos nogen. Svær carotisstenose kombineret med ringe kollateral blodforsyning (dårligt udviklet circulus Willisi og/eller udbredt aterosklerose i de øvrige kar, der forsyner hjernen) kan medføre cerebral hypoperfusion. Tilstanden er dog relativt sjælden, og før ope-

rativ 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 (166) randomiseredes i alt 2.518 patienter med forudgående symptomer på cerebral iskæmi, TCI eller apopleksi til bedste medicinske behandling eller bedste medicinske behandling samt carotisendarterektomi. Hos patienter med stenosegrad på 70% eller derover blev risikoen for ny ipsilateral apopleksi, der varede 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. NASCET-studiet (167) randomiserede 659 patienter med symptomatisk carotisstenose > 70% ligesom i ECST-studiet. Behandlingsgruppen (endarterektomi) opnåede signifikant risikoreduktion sammenlignet med kontrolgruppen. Risikoen for ny ipsilateral apopleksi blev nedsat fra 26% til 9%, NNT = 6, og risikoen for invaliderende apopleksi, uanset side, og død blev nedsat fra 18% til 8%, NNT = 10.

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

Langtidsresultaterne af såvel ECST- som NASCET-undersøgelserne har dokumenteret, at den opnåede profylaktiske effekt af carotisendarterektomi tilsyneladende er varig, i hvert fald i op til otte år. Senere analyser af såvel NASCET som ECST har vist, at nogle patienter med moderat stenose (50-69%) ligeledes kan have gavn af carotisendarterektomi, om end NNT er større.

Patienter med moderat stenose (50-69%) bør kun undtagelsesvis tilbydes operation, fx patienter med gentagne symptomer på trods af relevant medicinsk behandling. Patienter med < 50% stenose skal ikke opereres eller tilbydes perkutan transluminal angioplastik (PTA).

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

B* I udvalgte tilfælde kan der tilbydes operation ved moderat stenose (50-69%), fx ved ophobede iskæmiske anfald, der ikke ophører ved relevant medicinsk behandling (Ib).

6.5.2 Asymptomatiske stenoser

I ACAS-studiet (168) randomiseredes patienter med asymptomatisk carotisstenose på 60% eller derover til bedste medicinske behandling med eller uden carotisendarterektomi. Risikoen for apopleksi blev set over en femårig periode nedsat med 50% ved operation, men den absolutte risikoreduktion var kun 5% fra godt 10% til 5% (1% pr. år). NNT = 20. Der pågår en stor europæisk undersøgelse, ACST, som forventes afsluttet inden for de nærmeste år. Nyere data tyder på, at ved at selekttere asymptomatiske patienter med andre kriterier end stenosegraden, kan man identificere en højrisikogruppe blandt patienterne med asymptomatisk carotisstenose.

I Danmark udføres for tiden ikke operation for asymptomatisk carotisstenose på grund af den relativt lave risiko, der generelt er forbundet med påvisning af asymptomatisk stenose.

6.5.3 Perkutan transluminal angioplastik (PTA)

Endovaskulær behandling (ballonudvidelse) af aterosklerotisk forsnævring af kar anvendes i tiltagende grad, også ved behandling af carotisstenoser. CAVATAS (169) sammenlignede PTA med carotisendarterektomi hos patienter med symptomatisk carotisstenose på 70% eller derover med det formål at vurdere, hvorvidt PTA kunne gennemføres med samme morbiditet og have den samme profylaktiske effekt på kort sigt. Undersøgelsen bekræftede hypotesen, idet der ingen forskel var i frekvensen af alvorlige komplikationer (peroperativ apopleksi eller død), mens antallet af lokale komplikationer var mindre i PTA-gruppen (sårkomplikationer). Til gengæld var restenoseraten i PTA-gruppen tre gange så høj som i endarterektomigruppen vurderet efter et år, uden at dette dog viste sig i form af nye neurologiske symptomer. Forud for CAVATAS blev en lignende undersøgelse afbrudt tidligt i forløbet (efter kun 27 randomiserede patienter), idet der i PTA-gruppen var uacceptabelt mange komplikationer (170).

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

B* PTA-behandling kan ikke anbefales til patienter med carotisstenose, som ellers opfylder kriterierne for operativ behandling. Såfremt operation ikke er attraktivt, kan PTA eventuelt tilbydes (Ib).

6.5.4 Udvalgelse og udredning af patienter

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

For at en carotisstenose regnes som symptomatisk, bør symptomerne have været til stede inden for de seneste seks mdr. Efter seks mdr. betragtes stenosen som asymptomatisk, idet plaquerupturen, som menes at ligge til grund for symptomerne, antages at være helet. Operation har tidligere ikke været anbefalet før tidligst seks uger efter apopleksi. Nyere undersøgelser kan ikke bekræfte nogen øget risiko ved operation tidligere, hvorfor operation bør udføres, når udredningsprogrammet er færdigt, og patienten er neurologisk stabil/restitueret (mindre end 3-6 uger).

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. I øvrigt er stetoskopisk mislyd uspecifik, idet mange stenoser ikke medfører mislyd, og mange kar uden stenose har mislyd. Næsten alle patienter kan udredes alene med ultralyd-duplexscanning, som er førstevalg, foruden CT. Arteriografi skal i denne sammenhæng kun udføres, hvis ultralydscanning er inkonklusiv, eller hvis patienten kunne være kandidat til carotisendarterektomi. Arteriografi er dog ikke en forudsætning for operativ behandling.

Påvisning af carotisstenose hos en hvilken som helst patient bør under alle omstændigheder lede tanken hen på, at patienter lider af aterosklerose, og forebyggende tiltag herfor bør tilbydes til alle. (se afsnit 6.1 til 6.4).

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 førstegangsapopleksi. 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 apopleksi, der er forbundet med brug af p-piller, er vurderet i observationelle studier, eftersom der ikke findes randomiserede studier. En metaanalyse (171) fandt, at den relative risiko for iskæmisk apopleksi ved brug af p-piller var 2,75 (95% CI: 2,24-3,38). For tredjegerations-p-piller med lavt østrogenindhold var relativ risiko 1,65 (95% CI: 1,49-1,82). Den relative risiko for cerebral venøs trombose var ligeledes signifikant forøget.

Den forøgede risiko forblev uændret efter kontrol for hypertension og rygning. Brug af p-piller øgede den absolutte årlige risiko for apopleksi fra 4,4 til 8,5 pr. 100.000 kvinder.

En dansk casekontrolundersøgelse (172) har vist faldende apopleksirisiko med faldende østrogenindhold. Med 20 mg etinyl-estradiol var relativ risiko 1,7 (1,0-3,1), mens relativ risiko var 1 ved brug udelukkende af progestin. En hollandsk casekontrolundersøgelse (173) fandt tilsvarende, at risiko for apopleksi var øget to gange for tredjegerations-p-piller med 30 µg etinyl-estradiol.

B Brug af p-piller, herunder formentlig især p-piller med højt østrogenindhold, er forbundet med en øget risiko for primær apopleksi hos kvinder i alderen 15-49 år (IIa).

D Brug af p-piller hos kvinder med tidligere apopleksi må bygge på et individuelt skøn (IV).

6.6.2 Postmenopausal hormonbehandling og apopleksirisiko

Postmenopausal hormonbehandling og apopleksirisiko har frem til de allerseneste år været vurderet ved observationelle studier (174), som ofte vil være påvirket af den »sunde brugereffekt«, hvorved de, som bruger postmenopausale hormoner, oplever færre apopleksitilfælde end ikke-brugere.

WEST-undersøgelsen (175), en klinisk, randomiseret undersøgelse viste, at østradiol-17β-behandling alene ikke havde effekt på forekomst af apopleksi og død hos kvinder, der tidligere havde haft apopleksi. Der var heller ikke forskel på forekomst af dyb venøs trombose og lungeemboli.

HERS-undersøgelsen (176) af kombinationsbehandling med østrogen og progesteron til patienter med koronar karsygdom viste ingen effekt på forekomsten af apopleksi.

Endelig viste den hidtil største klinisk, randomiserede undersøgelse, Women's Health Initiative, at behandling med et kombineret østrogen-gestagen-præparat var forbundet med en øget risiko for apopleksi, iskæmisk hjertesygdom, venøs tromboemboli og

lungeemboli sammenlignet med placebo hos raske postmenopausale kvinder (177).

B Postmenopausal hormonbehandling synes ikke at have nogen effekt på risikoen for sekundær apopleksi eller kardiovaskulær sygdom hos patienter med tidligere apopleksi og er muligvis forbundet med en øget risiko for primær apopleksi og kardiovaskulær sygdom hos raske kvinder (IIa).

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

6.6.3 Rygeophør

Rygning er en velkendt risikofaktor for alle typer af apopleksi (178). 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 (178). Observationelle studier, herunder både followup- og casekontrolstudier har vist, at rygeophør medfører et betydeligt fald i risikoen for apopleksi allerede i løbet af få år. Eksrygere har således en relativ risiko for apopleksi på 1,5 (95% CI: 1,3-1,7) sammenlignet med personer, som aldrig har røget (179; 180)

Effekten af rygeophør på prognosen efter apopleksi, herunder overlevelsen, risikoen for sekundær apopleksi og funktionsniveau, er ikke undersøgt i et randomiseret studie (178). Resultaterne fra observationelle undersøgelser vedrørende rygningens prognostiske betydninger efter apopleksi er endvidere ikke entydige (181), hvilket formentlig bl.a. kan tilskrives metodemæssige problemer. Således kan patienter med særlig dårlig prognose og udtalt nedsat funktionsniveau være tvunget til rygeophør på grund af hemiparese.

På baggrund af den omfattende viden om rygningens biologiske effekter og rygning som risikofaktor for apopleksi er rygeophør blandt patienter med apopleksi ønskeligt (182).

✓ **B Ved apopleksi anbefales rygeophør (IIa).**

6.6.4 Fysisk aktivitet

I en række followupstudier vises det, at fysisk aktivitet (gang, cykling, husligt arbejde m.m.) medfører en nedsat risiko for primær apopleksi (183). Den nedsatte risiko synes at gælde for både mænd og kvinder samt yngre og ældre. Intensiv aktivitet synes ikke at være nødvendig for at opnå en risikoreduktion.

Der foreligger endnu ingen valide undersøgelser vedrørende fysisk aktivitet som prognostisk faktor hos patienter med apopleksi.

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

6.6.5 Nedsættelse af alkoholindtag

Et højt alkoholindtag eller ligefrem alkoholmisbrug er i en række observationelle studier fundet at have en sammenhæng med en øget forekomst af primær apopleksi (162; 184).

Hos patienter med apopleksi er et højt alkoholindtag forbundet med en øget risiko for sekundær apopleksi, men der foreligger endnu ikke undersøgelser af effekten af en reduktion i alkoholindtag (181; 185).

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

6.6.6 Kostomlægning

I observationelle undersøgelser er et højt indtag af frugt og grønt forbundet med en nedsat risiko for apopleksi. I et nyligt publiceret followupstudie med amerikanske sygeplejersker, læger og andet sundhedspersonale havde personer, som i gennemsnit spiste ca. fire stykker frugt dagligt således en relativ risiko for primær apopleksi på 0,69 (95% sikkerhedsgrænser: 0,52-0,91) i forhold til personer, som i gennemsnit spiste mindre end et stykke frugt dagligt (185; 186). Et højt indtag af fisk og omega-3-flerumættede fedtsyrer har ligeledes muligvis sammenhæng med en nedsat risiko for primær apopleksi (187).

En kost rig på frugt og grøntsager samt fedtfattige mejeriprodukter, men med begrænset indhold af total fedt, mættet fedt og kolesterol samt salt har endvidere i randomiserede undersøgelser vist sig at kunne sænke blodtrykket (188; 189). 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 betydningen af kostomlægning hos patienter med apopleksi.

D Ved apopleksi bør der motiveres til fedtfattig kost og øget indtagelse af frugt, grøntsager og fisk (IV).

7. Sundhedsøkonomisk vurdering

7.1 Om sundhedsøkonomisk evaluering

En sundhedsøkonomisk evaluering opgør omkostninger og effekter (nytte) ved en intervention. På omkostningssiden er det ofte grænseomkostningerne, der skal indgå (ændringen i de totale omkostninger som følge af en ændring i den samlede effekt). Hyppige eksempler på effekten af sundhedsydelse er antal ekstra vundne leveår, antal reddede liv og forbedret livskvalitet eller lavere sygelighed. Ud fra et givet budget er det dernæst muligt at beregne omkostninger pr. effekt. På den baggrund skulle beslutningstagere få vejledning i retning af et valg af intervention, som i overensstemmelse med almindelig nyttemoral gavner flest muligt mest muligt.

7.2 Udgifter til apopleksibehandling i Danmark (cost-of-illness)

Udtræk fra Landspatientregisteret (LPR) viser, at der i 1999 var 10.400 nydiagnosticerede tilfælde af apopleksier i Danmark svarende til to pr. 1.000 indbyggere. Det er en lidt lavere incidens end andre vesteuropæiske lande, som har opgjort deres incidens til 2,4 (190). En dansk undersøgelse har vist, at op til 10% af patienterne med nyopdagede apopleksitilfælde ikke indlægges på sygehus i den akutte fase og dermed heller ikke registreres i LPR (190). På den baggrund er det bedste estimat på den danske incidens 2,2 pr. 1.000 indbyggere svarende til 11.000 tilfælde pr. år. Når det stadig er i underkanten i forhold til de lande, vi gerne sammenligner os med, hænger det sammen med den relativt lave danske middellevetid. Apopleksi rammer i særlig grad de ældre, som der er relativt færre af i Danmark.

Til evaluering af sygehusvæsenets omkostninger ved behandling af apopleksi kan der tages udgangspunkt i den officielle DRG-vægt for afregning mellem amterne. Den aktuelle DRG-afregningspris er 54.470 kr. baseret på en gennemsnitlig liggetid på 15 dage. Denne enhedsomkostning beror imidlertid på en snæver afgrænsning af sygehusfunktionen i forhold til træning og rehabilitering. I en dansk ph.d.-afhandling (191) er de samlede behandlingsomkostninger i sygehusvæsenet og socialsektoren det første år efter udbruddet af apopleksi opgjort til 160.000 2001-kr. pr. tilfælde. Det svarer til niveauet i en tilsvarende nyere svensk opgørelse (192).

På det grundlag kan de samlede, direkte udgifter til sygehusvæsenet, primær- og socialsektoren anslås til $11.000 \times 160.000 = 1,8$ mia. 2001-kr., hvoraf ca. 25% falder uden for sundhedsvæsenet i

socialsektoren til plejehjem, dagcentre, hjemmehjælp og -sygepleje, transport mv. (191). Den samlede bestand af danskere med følger efter apopleksi oplyses i referenceprogrammets indledning at være ca. tre gange incidensen på 11.000 (30.000-40.000). Det svarer i øvrigt til, at middellevetiden for patienter behandlet på apopleksi-afsnit kan ekstrapoleres til ca. tre år ud fra femårsoverlevelsen (193). På det grundlag må førsteårsomkostningen forhøjes med minimum to års ekstra socialudgifter svarende til $2 \times 25\% = 50\%$ eller ca. 0,9 mia. kr. for at få de samlede direkte omkostninger. Her ved anslås den samlede direkte apopleksiomkostning til i alt ca. 2,7 mia. kr. med stort set samme belastning af socialsektoren som af sundhedsvæsenet. Det svarer til, at de direkte udgifterne til apopleksionsorg i Danmark svarer til 4% af sundhedsvæsenets samlede udgifter. Et resultat på linje med en hollandsk opgørelse (194).

Der er endvidere en væsentlig indirekte omkostning for samfundet forbundet med det produktionstab, som følger af, at 15% af de nye apopleksier opstår hos personer under 60 år med en medianalder omkring 50 år (190). For denne undergruppe er dødeligheden det første år knapt 15% eller halvdelen af det totale gennemsnit for patienter med apopleksi (190). På det grundlag må antal døde af apopleksi under 60 år anslås til ca. 250 årligt (15% af 15% af 11.000). Det må endvidere anslås (190), at der er mindst lige så mange i den gruppe, som må førtidspensioneres på grund af deres handicap. Alt i alt kan det anslås, at 500 50-årige ramt af apopleksi pr. år, som tidligst ville være gået på pension som 60-årige, mister deres erhvervsevne. Det repræsenterer en indirekte samfundsomkostning ved apopleksi, som må indgå i den samlede samfundsøkonomiske vurdering. Ved sammenvæjningen kunne der i overensstemmelse med andre sundhedsøkonomiske vurderinger anvendes en diskonteringsfaktor på 5% til dækning af såvel tidspræference som tab af erhvervsevne af andre grunde end apopleksi. Således svarer 500 personer i ti år med en diskonteringsfaktor på 5% til i alt 3.000 erhvervsår. Det vil kræve en særskilt undersøgelse at tillægge dette tab af erhvervsevne en bestemt kroneværdi.

Det danske samfunds samlede direkte omkostninger til apopleksi må på den baggrund anslås til 2,7 mia. kr. i 2001 eller 250.000 kr. pr. nyopdaget apopleksi. Det er på linje med et hollandsk overslag over livstidsomkostningerne pr. nyopstået apopleksi (195), såfremt de indirekte omkostninger opgøres til 20-25%. Det er imidlertid væsentligt mindre end et tilsvarende dansk overslag på 8 mia. kr. (190), som er baseret på en udredning fra den svenske socialstyrelse (196). Den svenske opgørelse bygger imidlertid på et plejehjemsforbrug, som ikke helt svarer til aktuelle danske forhold. Endvidere prissættes de indirekte sociale

omkostninger (tab af erhvervsevne) i den svenske socialstyrelses opgørelse til knap 30% af de direkte omkostninger. Forskellen mellem nærværende overslag og CEMTV's overslag beror således på en blanding af rent opgørelsestekniske forskelle, faktuelle forskelle i brugen af bl.a. plejehjemspladser og en generel usikkerhedsmargen ved sådanne opgørelser.

7.3 Apopleksiafsnit

Et hovedtræk i udviklingen i behandlingen af apopleksi det seneste tiår har været oprettelsen af særlige apopleksiafsnit, som det blev anbefalet i Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for Apopleksi fra 1994. Effekten af behandling på særlige apopleksiafsnit vurderes i en Cochrane-metaanalyse at give en signifikant bedre overlevelse, bedre funktionsniveau ved udskrivelsen og færre patienter udskrevet til plejehjem.

Organisatorisk set må apopleksiafsnit på 12-15 senge ses som en pragmatisk balance mellem modstridende hensyn: den meget vigtige tværfaglige koordinering vanskeliggøres på større afsnit, mens de faste afsnitsomkostninger bliver relativt store på mindre afsnit. Driftsøkonomisk er det karakteristisk for apopleksiafsnit, at plejenormeringen pr. seng er væsentligt større end på almindelige medicinske afsnit. Der bruges også flere fysio- og ergoterapeuter, neuropsykologer, logopæder og socialrådgivere.

Den tidlige mobilisering og træning på apopleksiafsnit giver imidlertid en betydelig rationaliseringsgevinst i form af kortere indlæggelsestid. I løbet af 1990'erne, hvor dækningen med apopleksiafsnit voksede fra næsten ingen til at behandle to ud af tre apopleksipatienter, faldt indlæggelsestiden fra 33 dage til 23 dage eller 30% (190). I den internationale forskningslitteratur antages denne rationaliseringsgevinst sammen med besparelser på sociale plejeforanstaltninger at kunne finansiere den mere intensive drift af de nye apopleksiafsnit på sygehusene (192; 197), samtidig med at patienternes livskvalitet forbedres.

På baggrund af ovennævnte skulle der være basis for, at der i de kommende år sker en fortsat opkvalificering af apopleksibehandlingen for den sidste tredjedel af apopleksipatienterne ved overflytning fra internmedicinske afsnit til særlige apopleksiafsnit. De praktiske erfaringer med nyoprettelse af apopleksiafsnit kan imidlertid næppe bekræfte tesen om, at de hermed forbundne merudgifter kan finansieres ved tilsvarende besparelser på frigjorte medicinske senge. Eksempelvis fremgår det af budgetmaterialet[♦] til

♦) Udmøntning af strukturplan for rehabilitering af patienter med følger efter apopleksi, Fyns Amt, 7. maj 2001.

en igangværende fynsk samling af apopleksibehandlingen i Odense og Svendborg, at der alene i sygehusvæsenet budgetteres med ekstraudgifter pr. omlagt forløb af størrelsesordenen 10.000 kr. alene til opnormeringer af pleje- og terapipersonale. Hvis det bliver normen for opkvalificering af behandlingen for den sidste tredjedel af årligt 11.000 apopleksipatienter, så drejer det sig på landsbasis om en årlig merdriftsudgift af størrelsesordenen 35 mio. kr.

Den merudgift på 35 mio. kr. skal sammenholdes med gevinster som bedre overlevelse, bedre funktionsniveau ved udskrivelsen og færre udskrivelser til plejehjem. Disse gevinster kan ud fra nøgletallene i kapitel 3 konkretiseres til en forventning om, at der kommer ca. 2% af alle forløb mindre på plejehjem og i øvrigt sker en reduktion i behovet for hjemmehjælp i mindst et par år efter udskrivningen. Det må imidlertid anses for et praktisk implementeringsproblem mellem amter og kommuner, at merdriftsudgifterne påhviler sygehusvæsenet, hvorimod besparelserne på plejehjem og hjemmehjælp tilfalder kommunerne.

De seneste år er der i øvrigt offentliggjort forskellige forsøg med hjemmetræning af patienter med apopleksi, som en udvidelse af det eksisterende koncept for et apopleksiafsnit. CEMTV støtter p.t. to projekter om hjemmetræning af patienter med apopleksi.

7.4 Om primær og sekundær forebyggelse

Hypertension og rygning er de største risikofaktorer for apopleksi hos danskere over 30 år (198). Effekten af behandling af hypertensive apopleksipatienter med antihypertensiva er i flere større internationale studier (PROGRESS, PATS og HOPE) opgjort til en relativ reduktion af risikoen for recidivapopleksi på ca. 30% (*Bilag 3, Tabel 2*). Alt efter den tilgrundliggende recidivrisiko indebærer det, at der skal behandles fra 27 til 67 patienter med antihypertensiva i ca. tre år for at undgå en recidivapopleksi (*Bilag 3, Tabel 1 og Tabel 2*).

De hermed forbundne direkte omkostninger til antihypertensiva, lægekonsultationer og transport for i gennemsnit 45 patienter a 4.000 kr. pr. år (199) i 3,5 år (*Bilag 3, Tabel 1*) må anslås til mindst 600.000 kr. Der foreligger ingen specialundersøgelse af antal indvundne leveår ved recidivforebyggelse med antihypertensiva. Såfremt det optimistisk antages, at overlevelsen for recidiver er lige så god som for nye apopleksier, kan middellevetiden for recidiver på basis af 1-5-års-overlevelsen (193) interpoleres til ca. 3 år. På den baggrund kan udgiften pr. ekstra indvundet leveår beregnes til ca. 200.000 kr. Det omkostningsniveau specielt for antihypertensionsbehandling svarer i øvrigt til marginalomkost-

ningerne på apopleksiafsnit for indvinding af et ekstra leveår for patienter med apopleksi, jf. en dansk-engelsk undersøgelse (200).

Til relativering af en pris på 200.000 kr. pr. indvundet leveår ved recidivforebyggelse med antihypertensiva er den tilsvarende pris ved rygeafvænnning via en kombination af rådgivning og nikotinsubstitution anslået til ca. 20.000 kr. i »Referenceprogram for behandling af patienter med akut koronart syndrom uden ledsagende ST-segmentelevation i ekg'et« (www.sfr.dk).

En hollandsk cost-effectiveness-undersøgelse af statinbehandling (201) viser stor effektivitetsvariation med patientens alder: fra 60.000 kr. pr. vundet leveår for patienter under 30 år til 375.000 kr. for patienter over 80 år. En hollandsk konsensuskonference nåede på det grundlag frem til at anbefale en midtergrænse på godt 18.000 euro eller 130.000 kr. pr. vundet leveår, som beslutningskriterium for eller imod et sådant forebyggelsestilbud. Det kan eventuelt også være vejledende for de danske rekommandationer om sekundær forebyggelse, hvor nærmere overvejelser anbefales.

7.5 Sammenfattende sundhedsøkonomisk konklusion

På basis af incidenstal og et nyere dansk forløbsstudie anslås de samlede direkte udgifter til apopleksionsorg til 2,7 mia. kr. i 2001. Usikkerheden om specielt udgiftsniveauet udover det første behandlingsår betyder, at dette overslag over de samlede forløbsomkostninger bør fortolkes med varsomhed.

Et hovedelement i udviklingen af behandlingsregimet det seneste tiår har været oprettelsen af specielle apopleksiafsnit med 12-15 senge. Fra en sundhedsøkonomisk synsvinkel forekommer denne udvikling at give patienterne en højere livskvalitet (mindre dødelighed og afhængighed) uden at belaste samfundsøkonomien, jf. kapitel 3.

Opkvalificering af behandlingen til særlige apopleksiafsnit indebærer i praksis merdrifts-udgifter i sygehusvæsenet af størrelsesordenen 10.000 kr. pr. forløb. Med den norm vil opkvalificering af behandlingen til apopleksiafsnit for den sidste tredjedel af patienterne på landsbasis give merdriftsudgifter i sygehusvæsenet på ca. 35 mio. kr. Det er et politisk/administrativt problem, at de hermed forbundne forventede besparelser på plejehjem og hjemme-hjælp falder i kommunerne.

Ud fra det foreliggende materiale må det vurderes, at den sekundære forebyggelse af apopleksirecidiver, fx via antihypertensionsbehandling, ikke har samme omkostningseffektivitet som primære forebyggelsestiltag, fx rygestop.

Bilag 1

Forslag til tjekliste

Akut apopleksi - huskeseddel		
	✓= vurderet	Kommentar
Respirationsfrekvens		
Iltmætning af blodet		
Blodtryk begge arme		
Puls regelmæssig?		
Temperatur		
Klinisk scoring (SSS)		
Ekg		
Laboratorieprøver (standard)		
CT - MR-scanning		
Røntgen af thorax		
Vandtest - dysfagi		
Vægt		
Kontrol af væskebalance		
Dyb venetrombose profylakse		
Information - mundtlig		
- skriftlig		
Medicin		

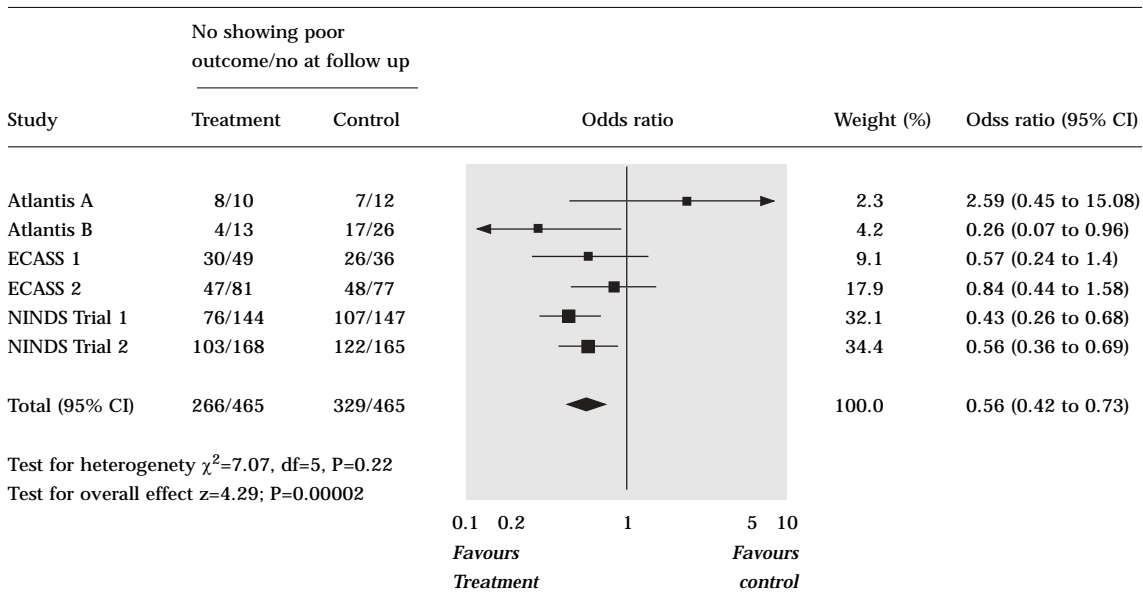
SSS: Scandinavian Stroke Scale

Laboratorieprøver standard: Hæmoglobin, erytrocytvolumen-fraktion, trombocytter, leukocytter, blodsukker, kreatinin, natrium, kalium, albumin, ALAT, INR, CRP, lipid- og lipoproteinstatus, TSH, Ca²⁺, urin-ABS

Bilag 2

Figur 1. Intravenøs alteplase versus placebo

Sammenligning af intravenøs alteplase (r-TPA) versus placebo givet til patienter med akut iskæmisk apopleksi inden for tre timer efter symptomdebut. Behandlingsmålet er »poor outcome« ved undersøgelsesernes sluttidspunkter (136).



Bilag 3

Antihypertensiv behandling efter akut apopleksi

Tabel 1: Karakteristika fra randomiserede kontrollerede studier vedrørende antihypertensiv behandling og apopleksi (156-158).

	PROGRESS (158) Monoterapi	PROGRESS (158) Komb.terapi ¹	PROGRESS (158) Mono/komb.terapi	PATS (156)	HOPE (157)
Antal personer	2.561	3.544	6.105	5.665	9.297 ²
Aktiv/placebo	1.281/1.280	1.770/1.774	3.051/3.054	2.841/2.824	4.645/4.652
Multicenterstudie	172 centre i 10 lande	172 centre i 10 lande	172 centre i 10 lande	44 centre i Kina	267 centre i 19 lande
Alder, år gennemsnit (SD)	65 (10)	63 (9)	64 (10)	60 (8)	66 (7)
% mænd/kvinder	68/32	71/29	70/30	72/28	73/27
% med apopleksi eller TCI	100	100	100	100	11
BT-kriterier (SBT/DBT ³ mmHg)	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Baseline BT (SD) (SBT/DBT mmHg)	144 (19)/84 (11)	149 (19)/87 (11)	147 (19)/86 (11)	154 (24)/93 (13)	9 (20)/79 (11)
Aktiv behandling	Perindopril	Perindopril+ Indapamid	Perindopril +/- Indapamid	Indapamid	Ramipril
Followup (år)	3,9	3,9	3,9	3,0	4,0

1) Kombinationsterapi, 2) karakteristika baseres på hele populationen, 3) systolisk blodtryk/diastolisk blodtryk.

Tabel 2: Effekt af antihypertensiv behandling, hvor primærhændelse var total apopleksi (fatal og non-fatal). Udregnede estimater for ARR og NNT er baseret på de oplyste tal fra studierne.

Studie	Hændelse/ aktive	Hændelse/ placebo	BT reduktion SBT/DBT	RRR ¹ (%) (95% CI)	ARR ² (%)	NNT ³
PROGRESS (158)						
Monoterapi	157/1.281	165/1.280	4,9/2,8	5 (19-23)	0,6	166
Komb.terapi	150/1.770	255/1.774	12,3/5,0	43 (30-54)	5,9	17
Hypertensive	163/1.464	235/1.452	9,5/3,9	32 (17-44)	5,0	20
vNormotensive	144/1.587	185/1.602	8,8/4,2	27 (8-42)	2,5	40
Samlet	307/3.051	420/3.054	9/4	28 (17-38)	3,7	27
Heraf blødning	37/3.031	74/3.054	9/4	50 (26-67)	1,2	83
PATS (158)						
Samlet	159/2.841	217/2.824	5/2	29 (12-42)	2,1	48
HOPE (157)						
samlet*	156/4.645	226/4.652	3,8/2,8	32 (16-44)	1,5	67
apopleksi/TCI	-/500	-/513	-	10 (20-40)	-	-

1) Relativ risikoreduktion, 2) absolut risikoreduktion, 3) number needed to treat, *) høriskopatienter.

Bilag 4

Standarder, indikatorer og prognostiske faktorer for apopleksi i Det Nationale Indikatorprojekt

Indikatorområder	Indikatorer	Type	Standard	Tidsramme	Prognostiske faktorer*
Organisering af behandling og rehabilitering i en apopleksienhed	Andel patienter, der indlægges i en apopleksienhed	Proces	Mindst 90% med akut apopleksi indlægges i en apopleksienhed	Senest 2. indlæggelsesdøgn	
Medikamentel sekundær profylakse	Andel patienter med akut iskæmisk apopleksi uden atrieflimren, der sættes i trombocythæmmerbehandling	Proces	Mindst 95% med akut iskæmisk apopleksi uden atrieflimren sættes i behandling med trombocythæmmer	Senest 2. indlæggelsesdøgn	
	Andel patienter med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren, der sættes i antikoagulationsbehandling	Proces	Mindst 60% med akut iskæmisk apopleksi og atrieflimren sættes i antikoagulationsbehandling	Senest 14 dage efter indlæggelsen	
Diagnosticering ved CT/MR-scanning	Andel patienter, der får udført CT/MR-scanning	Proces	Mindst 90% får udført CT/MR-scanning	Senest 2. indlæggelsesdøgn	
Vurdering ved fysioterapeut	Andel patienter, der af fysioterapeut vurderes med henblik på rehabilitering	Proces	Mindst 90% vurderes med henblik på rehabilitering	Senest 2. indlæggelsesdøgn	
Vurdering ved ergoterapeut	Andel patienter, der af ergoterapeut vurderes med henblik på rehabilitering	Proces	Mindst 90% vurderes med henblik på rehabilitering	Senest 2. indlæggelsesdøgn	
Vurdering af ernæringsrisiko	Andel patienter, der får vurderet ernæringsrisiko	Proces	Mindst 90% får vurderet ernæringsrisiko	Senest 2. indlæggelsesdøgn	
Letalitet	Andel patienter, der dør inden for den første måned efter apopleksiens opståen	Resultat	Maks. 20% må dø inden for den første måned efter apopleksiens opståen	30 dage, 3, 6, 12 mdr. efter apopleksiens opståen	

*) Ved sammenligninger over tid eller mellem afdelinger vil der blive korrigeret for evt. forskelle i fordeling af en række prognostiske faktorer. Se beskrivelsen af disse på side 13 i Det Nationale Indikatorprojekts Apopleksirapport.

Bilag 5

Litteratursøgning

Litteratursøgning og gennemgang af den fundne litteratur er foretaget systematisk. Nærmere detaljer om litteratursøgning og systematisk litteraturgennemgang kan læses i Sfr's »Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer«. Kan downloades fra Sfr's hjemmeside www.sfr.dk eller rekvireres i sekretariatet.

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

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

Ord- og forkortelsesliste

Ordforklaring for udvalgte fagudtryk, statistiske begreber og forkortelser.

Absolut risikoreduktion:	Den absolutte aritmetiske forskel i raterne for dårlige endelige resultater (<i>bad outcomes</i> fx død) mellem behandlede og kontrolpersoner i en undersøgelse.
ADL:	<i>Activities of daily living</i> . Mål for en persons evne til at klare praktiske færdigheder i dagligdagen.
Afasi:	Sprogforstyrrelser.
AK-behandling:	Antikoagulerende behandling, dvs. blodfortyndende behandling, hvor blodets evne til at størkne nedsættes.
Anamnese:	Patientens sygehistorie.
Apoplexia cerebri (apopleksi):	Omfatter såvel blodprop i hjernen (ca. 85% af tilfældene) som blødninger i hjernen. Pludseligt opstået forstyrrelse af hjernefunktioner på grund af svigtende blodtilførsel til hjernen eller blødning i hjernen.
Arteria carotis:	Halspulsåre.
Aspiration:	Indånding af væske e.l.
Atelektase:	Ufuldstændig udfoldelse af lungevæv.
Basilaristrombose:	Blodprop i hjernestammen.
Bias:	Forudindtagethed, partiskhed, skævhed. En proces under planlægning, udførelse eller analyse af en undersøgelse der medfører, at resultater eller konklusioner på en systematisk måde afviger fra sandheden.
Carotisstenose:	Forsnævring af halspulsåre.
Casekontrolundersøgelse:	En bagudskuende (retrospektiv) undersøgelse, der inddeler personer i grupper, der hhv. har sygdommen (cases) og ikke har sygdommen (kontrolpersoner). Undersøgelsen analyserer retrospektivt hvilken

andel af hver gruppe, der var udsat for de samme risikofaktorer. Fundene udtrykkes som odds ratio (OR) – se dette.

Cerebro-:	Vedrørende hjernen.
Cochrane-review:	Oversigtsartikel/metaanalyse opbygget efter Cochrane-samarbejdets principper.
CT:	Computertomografi. Billeddiagnostisk undersøgelsesform, hvor røntgenstrålers rotation opfattes af et stort antal følsomme detektorer. Når røntgenstråler rammer (skanner) forskellige typer af fx væv, rekonstrueres et tilsvarende billede af vævene.
Dipyridamol:	Medikament, der kan forebygge blodprop- per.
Dissektion:	Opsplitning af lagene i karvæg med ind- trængen af blod.
Dysfagi:	Synkebesvær.
EF:	<i>Ejection Fraction</i> . Hjertets uddrivnings- fraktion.
Ekg:	Elektrokardiogram. Måling af hjerterytme.
Eksekutive dysfunktioner:	Vanskeligheder med at styre og planlægge tanker, følelser og bevægelser m.m.
Encefalopati:	Hjernelidelse.
FRC	<i>Functional Reserve Capacity</i> . Den mængde luft, som er tilbage i lungerne efter en ud- ånding.
Glycerol:	Sukkerstof.
Heparin:	Præparat, der modvirker blodets størkning.
Hyperglykæmi:	Øget indhold af sukker i blodet.
Hypnotika:	Sovemidler.
Hypoksi:	Iltmangel.
Hypoventilation:	For ringe udskiftning af luft i lungerne.
Incidens:	Antal nye tilfælde af en sygdom, som op- står i en afgrænset befolkning i en given periode (oftest et år).
Inkontinens:	Manglende evne til at kontrollere udtøm- ning (vandladning/afføring).

INR:	<i>International Normalised Ratio</i> . Som mål for blodfortyndende behandling.
Insult:	Anfald.
Intracerebralt:	I hjernen.
Iskæmisk:	Iltmangel i væv.
Kateter:	Rør til indførsel i hulrum, fx via urinrøret til urinblæren.
Kohorteundersøgelse:	Omfatter identifikationen af to grupper (kohorter) af patienter, hvor en gruppe har været udsat for en given eksponering (fx rygning) og den anden ikke (fx ikkerygere). Grupperne følges fremad i tid (prospektivt) til et defineret mål (fx død, given sygdom).
Kolesterol:	Fedtstof (lipid), der aflejres som fortykkelser i blodårerne.
Logopæd:	Talepædagog.
Mannitol:	Sukkerstof, vanddrivende lægemiddel.
Metaanalyse:	Med statistiske metoder sammenfattes resultaterne fra flere uafhængige undersøgelser med det formål at skaffe sig et overblik. De i metaanalysen anvendte artikler udvælges efter gennemskuelige kriterier og er ikke blot udtryk for forfatterens præferencer.
Mortalitet:	Dødelighed.
MR-scanning:	Magnetisk resonansscanning. Billeddiagnostisk undersøgelse, hvor radiobølgers påvirkning af magnetfeltet bruges til at aftegne et billede af organer.
Neglect:	Manglende evne til at registrere den ene del af kroppen.
Neuroleptika:	Medikamenter, der indvirker på nervesystemet.
Obstipation:	Forstoppelse.
Odds ratio (OR):	Defineres som forholdet mellem sygdom og ikke sygdom hos en gruppe udsat for en given risikofaktor.
Oral:	Gennem munden.

Oxymetri:	Måling af blodets iltmætning.
Parese:	Lammelse.
Profylaktisk:	Forebyggende.
Progradedierende:	Fremadskridende.
Prospektiv:	Fremadskuende.
Protokol:	Her: beskrivelse af videnskabelig problemstilling eller projekt.
Prævalens:	Den del af en afgrænset befolkning, der på et givet tidspunkt har en bestemt sygdom.
Randomiseret, kontrolleret undersøgelse:	Lodtrækningsforsøg. Rationelt tilrettelagt klinisk undersøgelse med det formål at undersøge effekten af en behandlingsform. For at undgå subjektive fejl udføres forsøgene ofte »dobbeltblindet«, således at hverken patienten eller lægen kender den givne behandling. Det er afgørende, at behandlingerne tildeles tilfældigt (randomiseret) mellem de behandlede patienter.
Randomisering:	Tilfældig tildeling.
Relativ risikoreduktion:	Den forholdsmæssige reduktion af raterne for de endelige dårlige resultater (bad outcome, fx død mellem de behandlede patienter og kontrolpersoner i en undersøgelse. Beregnes $(EER-CER)/CER$ – se tekst for relativ risiko.
Relativ risiko:	Forholdet mellem risikoen i den behandlede gruppe ($EER = \text{Experimental Event Rate}$) og risikoen i kontrolgruppen ($CER = \text{Control Event Rate}$) – anvendes i randomiserede undersøgelser og kohorteundersøgelser: $RR = EER/CER$.
Respirationsveje:	Luftveje.
Retrospektiv:	Bagudskuende.
Review:	Oversigtsartikel.
Scoringsskala:	Målestok for fx sværhedsgrad, alvorlighed af sygdom/sygdomstegn.
Screening:	(Befolknings)undersøgelse m.h.p. visse sygdomme eller symptomer.
Sikkerhedsinterval (CI):	Angiver størrelsen af måleusikkerheden.

	Almindeligvis anføres et 95% sikkerhedsinterval (95% CI), hvilket er det område inden for hvilket, man kan være 95% sikker på, at den sande værdi for hele populationen ligger.
Silent aspiration:	Lydløs fejlsynkning til lungerne uden den hostereaktion, som normalt udløses ved fejlsynkning.
SSRI:	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> . Fælles betegnelse for nyere præparater med antidepressiv virkning.
Subaraknoidalblødning:	Blødning lokaliseret mellem hjernehinde og hjerne.
Subduralt hæmatom:	Blodansamling mellem hjernehinderne.
Suppositorier:	Stikpiller.
Systematisk review:	En oversigtsartikel omhandlende en given medicinsk problemstilling, hvor der er anvendt klart definerede kriterier for literatursøgning og den kritiske litteraturgennemgang, og som anvender passende statistiske metoder til at kombinere resultaterne fra de udvalgte studier.
TCI:	Transitorisk cerebral iskæmi. Cirkulationsforstyrrelse af blodforsyningen til hjernen af kortere varighed (maks. 24 timer).
Trombocythæmmende:	Hæmmer blodpladers sammenklumpning.
Trombolyse:	Opløsning af blodpropper vha. blodfortyndende medicin (naturligt forekommende enzymer).
Vasculitis:	Betændelsestilstand i karvæggen.
Vaskulære:	Vedrørende blodkarrene.
Venetrombose:	Ofte i forekomsten »dyb venetrombose«: blodprop i venerne især i benene.
Warfarin:	Medikament, der nedsætter blodets koagulationsevne.
Ødem:	Væskeansamling eller hævelse.

Litteraturliste

1. Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. SIGN. www.sign.ac.uk. 2002.
2. Adams HP, Jr., Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1994; 90(3):1588-601.
3. Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999; 30(10):2033-7.
4. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2).
5. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000; 31(6):1240-9.
6. Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HC, Kaste M et al. Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. GAIN International Investigators. *Lancet* 2000; 355(9219):1949-54.
7. Gladstone DJ, Black SE, Hakim AM. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. *Stroke* 2002; 33(8):2123-36.
8. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2).
9. Lindgren A, Norrving B, Rudling O, Johansson BB. Comparison of clinical and neuroradiological findings in first-ever stroke. A population-based study. *Stroke* 1994; 25(7):1371-7.
10. Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, Starkman S, Saver JL. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 2000; 31(5):1081-9.
11. Mayer TE, Schulte-Altedorneburg G, Droste DW, Bruckmann H. Serial CT and MRI of ischaemic cerebral infarcts: frequency and clinical impact of haemorrhagic transformation. *Neuroradiology* 2000; 42(4):233-9.
12. Urbach H, Flacke S, Keller E, Textor J, Berlis A, Hartmann A et al. Detectability and detection rate of acute cerebral hemisphere infarcts on CT and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2000; 42(10):722-7.

13. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, Li T et al. Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke* 1999; 30(10):2059-65.
14. Hennerici MG, Meairs SP. Cerebrovascular ultrasound. *Curr Opin Neurol* 1999; 12(1):57-63.
15. Egido JA, Sanchez C. Neurosonology in cerebral ischemia: future application of transcranial Doppler in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 Suppl 1:15-9.
16. Barthel H, Hesse S, Dannenberg C, Rossler A, Schneider D, Knapp WH et al. Prospective value of perfusion and X-ray attenuation imaging with single-photon emission and transmission computed tomography in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2001; 32(7):1588-97.
17. Lindenstrom E, Boysen G, Christiansen L, Hansen B, Nielsen P. Reliability of Scandinavian Neurological Stroke Scale. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1:103-7.
18. Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes LG. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke* 1997; 28(7):1401-5.
19. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* 1991; 22(4):527-30.
20. 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(3):142-7.
21. Andersen G. Skal blodtrykket behandles i den akutte fase af apopleksi? *Ugeskr Læger* 2002; 164(11):1477-9.
22. Vasoactive drugs for acute stroke. The Blood pressure in acute stroke Collaboration (BASC). *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4).
23. 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(9246):1955-64.
24. Hornig CR, Haberbosch W, Lammers C, Waldecker B, Dorndorf W. Specific cardiological evaluation after focal cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand* 1996; 93(4):297-302.
25. Egeblad H, Andersen K, Hartiala J, Lindgren A, Marttila R, Petersen P et al. Role of echocardiography in systemic arterial embolism. A review with recommendations. *Scand Cardiovasc J* 1998; 32(6):323-42.
26. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; 31(10):2407-13.
27. Brickner ME. Cardioembolic stroke. *Am J Med* 1996; 100(4):465-74.
28. James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ* 2000; 320(7248):1502-4.

29. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001; 32(1):262-7.
30. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Jr. et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl):132S-75S.
31. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349:1569-81.
32. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2).
33. Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(1).
34. Warlow C, Denniss M, Gijn van J. *Stroke: A Practical Guide to Management*. Oxford: Blackwell Science; 2001.
35. Fagevik OM, Hahn I, Nordgren S, Lonroth H, Lundholm K. Randomized controlled trial of prophylactic chest physiotherapy in major abdominal surgery. *Br J Surg* 1997; 84(11):1535-8.
36. Rowat AM, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Patient positioning influences oxygen saturation in the acute phase of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12(1):66-72.
37. 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(9193):1851-8.
38. Larsen UT, Juhl B, Gotzsche CO, Hein-Sorensen O, de Fine OB. Respiratoriske problemer hos patienter med muskelsvind. *Ugeskr Læger* 1988; 150(18):1083-7.
39. Denehy L, Berney S. The use of positive pressure devices by physiotherapists. *Eur Respir J* 2001; 17(4):821-9.
40. Klefbeck B, Svartengren K, Camner P, Philipson K, Svartengren M, Sejersen T et al. Lung clearance in children with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy with and without CPAP (continuous positive airway pressure). *Exp Lung Res* 2001; 27(6): 469-84.
41. Lie C, Kehlet F, Rosenberg J. Lungefysioterapi som profylakse mod atelektase og pneumoni efter abdominal kirurgi. *Ugeskr Læger* 1998; 24:3540-4.
42. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32(10):2426-32.
43. Wang Y, Lim LL, Levi C, Heller RF, Fisher J. Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke* 2000; 31(2):404-9.
44. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000; 31(2):410-4.

45. Boysen G, Christensen H. Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke* 2001; 32(2):413-7.
46. Correia M, Silva M, Veloso M. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2).
47. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN. Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988; 38(9):1359-62.
48. Perry L, Love CP. Screening for dysphagia and aspiration in acute stroke: a systematic review. *Dysphagia* 2001; 16(1):7-18.
49. Martino R, Pron G, Diamant N. Screening for oropharyngeal dysphagia in stroke: insufficient evidence for guidelines. *Dysphagia* 2000; 15(1):19-30.
50. Kidd D, Lawson J, Nesbitt R, MacMahon J. Aspiration in acute stroke: a clinical study with videofluoroscopy. *Q.J Med* 1993; 86(12):825-9.
51. Lim SH, Lieu PK, Phua SY, Seshadri R, Venketasubramanian N, Lee SH et al. Accuracy of bedside clinical methods compared with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) in determining the risk of aspiration in acute stroke patients. *Dysphagia* 2001; 16(1):1-6.
52. Smith HA, Lee SH, O'Neill PA, Connolly MJ. The combination of bedside swallowing assessment and oxygen saturation monitoring of swallowing in acute stroke: a safe and humane screening tool. *Age Ageing* 2000; 29(6):495-9.
53. Bath PM, Bath FJ, Smithard DG. – Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2).
54. Doggett DL, Tappe KA, Mitchell MD, Chapell R, Coates V, Turkelson CM. Prevention of pneumonia in elderly stroke patients by systematic diagnosis and treatment of dysphagia: an evidence-based comprehensive analysis of the literature. *Dysphagia* 2001; 16(4):279-95.
55. Odderson IR, Keaton JC, McKenna BS. Swallow management in patients on an acute stroke pathway: quality is cost effective. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995; 76(12):1130-3.
56. Unosson M, Ek AC, Bjurulf P, von Schenck H, Larsson J. Feeding dependence and nutritional status after acute stroke. *Stroke* 1994; 25(2):366-71.
57. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW. Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77(4):340-5.
58. Davalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996; 27(6):1028-32.
59. Choi-Kwon S, Yang YH, Kim EK, Jeon MY, Kim JS. Nutritional status in acute stroke: undernutrition versus overnutrition in different stroke subtypes. *Acta Neurol Scand* 1998; 98(3):187-92.
60. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden CM. A randomized, controlled, a single-blind trial of nutritional supplementation after acute stroke. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22(5):315-9.

61. Pedersen N, Ovesen L. Anbefalinger for den danske institutionskost. Økonomaskolen i København og Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri, Veterinær- og Fødevedirektoratet, Søborg 1999.
62. Brittain KR, Peet SM, Castleden CM. Stroke and incontinence. *Stroke* 1998; 29(2):524-8.
63. Kong KH, Young S. Incidence and outcome of poststroke urinary retention: a prospective study. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2000; 81(11):1464-7.
64. Jensen G, Schiødt AV, Sanders SC, Nordenbo AM, Fischer-Rasmussen W, Lose G et al. Vandladningsforstyrrelser ved neurologisk sygdom. Vejledning til neurologer. Klaringsrapport nr. 11. Lægeforeningens forlag, 2001.
65. Werner GT, Gadomski M, Scheinert B. [The significance of urinary tract infections in patients with cerebrovascular diseases during clinical rehabilitation]. *Rehabilitation (Stuttg)* 1998; 37(2):64-7.
66. Nakayama H, Jorgensen HS, Pedersen PM, Raaschou HO, Olsen TS. Prevalence and risk factors of incontinence after stroke. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997; 28(1):58-62.
67. Saint S, Lipsky BA. Preventing catheter-related bacteriuria: should we? Can we? How? *Arch Intern Med* 1999; 159(8):800-8.
68. Fonda D, et al. Management of incontinence in older people. In: Abrams P, et al, editors. *Incontinence. 1st International Consultation on Incontinence.* Monaco: 1998.
69. Wagenlehner FM, Naber KG. Hospital-acquired urinary tract infections. *J Hosp Infect* 2000; 46(3):171-81.
70. Marks LS, Dorey FJ, Macairan ML, Park C, deKernion JB. Three-dimensional ultrasound device for rapid determination of bladder volume. *Urology* 1997; 50(3):341-8.
71. Wiesel PH, Norton C, Brazzelli M. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4).
72. Norton C, Hosker G, Brazzelli M. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2).
73. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(1):77-97.
74. Agachan F, Chen T, Pfeifer J, Reissman P, Wexner SD. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(6):681-5.
75. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002; 33(3):862-75.
76. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31(5):1069-75.
77. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples

- N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001; 32(8):1793-9.
78. McCrae KR, Feinstein DI, Cines DB. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrom. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VI, editors. *Hemostasis and Thrombosis*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 1339-53.
 79. Gresham GE. Post-stroke rehabilitation: clinical practice guideline. Galtensberg; Maryland Aspen Publishers Inc; 1996.
 80. Carr J, Shepherd R. *Neurological rehabilitation: Optimising motor performance*. Oxford: Butterworth Heinenmann; 1998.
 81. Davies P. *Vejen frem. Tidlig rehabilitering efter traumatisk hjerne-skade eller anden alvorlig hjerneskaade*. FADL's Forlag. København 2000.
 82. Cifu DX, Stewart DG. Factors affecting functional outcome after stroke: a critical review of rehabilitation interventions. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80(5 Suppl 1):S35-S39.
 83. 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(1):21-4.
 84. 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(3):586-90.
 85. 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(5):917-23.
 86. Pedersen P, Olsen T. Kognitive forstyrrelser ved apopleksi - hyppighed, betydning og genoptræning, in: Almin G (ed) *Medicinsk Årbog 1999* ed. København: Munksgaards; 1999.
 87. Black-Schaffer RM, Osberg JS. Return to work after stroke: development of a predictive model. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71(5): 285-90.
 88. Bays CL. Quality of life of stroke survivors: a research synthesis. *J Neurosci.Nurs* 2001; 33(6):310-6.
 89. Robey RR. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998; 41(1):172-87.
 90. Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P et al. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001; 32(7):1621-6.
 91. Greener J, Enderby P, Whurr R. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2).
 92. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81(12):1596-615.
 93. Carlomagno S, Pandolfi M, Labruna L, Colombo A, Razzano C. Recovery from moderate aphasia in the first year poststroke: effect of type of therapy. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82(8):1073-80.

94. Yorkston KM. Treatment efficacy: dysarthria. *J Speech Hear Res* 1996; 39(5):S46-S57.
95. Sellars C, Hughes T, Langhorne P. Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2).
96. Majid MJ, Lincoln NB, Weyman N. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3).
97. 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(4):477-82.
98. Tate RL. Beyond one-bun, two-shoe: recent advances in the psychological rehabilitation of memory disorders after acquired brain injury. *Brain Inj*. 1997; 11(12):907-18.
99. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4).
100. Leff AP, Scott SK, Crewes H, Hodgson TL, Cowey A, Howard D et al. Impaired reading in patients with right hemianopia. *Ann Neurol*. 2000; 47(2):171-8.
101. McKinney M, Blake H, Treece KA, Lincoln NB, Playford ED, Gladman JR. Evaluation of cognitive assessment in stroke rehabilitation. *Clin Rehabil* 2002; 16(2):129-36.
102. Andersen G. Post-stroke depression and pathological crying: a populationbased study. University of Aarhus, Thesis 1998.
103. Stenager EN, Madsen C, Stenager E, Boldsen J. Suicide in patients with stroke: epidemiological study. *BMJ* 1998; 316(7139):1206.
104. Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993; 24(7):976-82.
105. Palomaki H, Kaste M, Berg A, Lonnqvist R, Lonnqvist J, Lehtihalmes M et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(4):490-4.
106. Rasmussen A. Depression efter apopleksi. Ph.d.-afhandling. Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet 2000.
107. Lipsey JR, Robinson RG, Pearson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1984; 1(8372):297-300.
108. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of post-stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; 25(6):1099-104.
109. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000; 31(8):1829-32.
110. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000; 157(3):351-9.

111. Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in medical illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4).
112. Andersen G, Vestergaard K, Riis JO. Citalopram for post-stroke pathological crying. *Lancet* 1993; 342(8875):837-9.
113. Brown KW, Sloan RL, Pentland B. Fluoxetine as a treatment for post-stroke emotionalism. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98(6):455-8.
114. 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(8):681-5.
115. 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(2):286-93.
116. Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di Ponte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol* 1986; 43(8):763-5.
117. Miyai I, Reding MJ. Effects of antidepressants on functional recovery following stroke: a double-blind study. *J Neuro Rehab* 1998; 12:5-13.
118. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in post-stroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996; 27(7):1211-4.
119. 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(9):1047-50.
120. 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(3):253-7.
121. Evans RL, Matlock AL, Bishop DS, Stranahan S, Pederson C. Family intervention after stroke: does counseling or education help? *Stroke* 1988; 19(10):1243-9.
122. Friedland JF, McColl M. Social support intervention after stroke: results of a randomized trial. *Arch Phys.Med Rehabil.* 1992; 73(6):573-81.
123. Goldstein LB. Potential effects of common drugs on stroke recovery. *Arch Neurol.* 1998; 55(4):454-6.
124. Lodder J, Luijckx G, van Raak L, Kessels F. – Diazepam treatment to increase the cerebral GABAergic activity in acute stroke: a feasibility study in 104 patients. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(6):437-40.
125. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329):71-86.
126. Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9283):702-10.
127. 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(7):1770-8.
128. 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(16):1265-72.
 129. 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(9211):1205-10.
 130. 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(10):2333-7.
 131. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338(8767):597-600.
 132. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anti-coagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30(3):484-8.
 133. Trombokardiologirapporten. www.cardio.dk. Dansk Cardiologisk Selskab 2002.
 134. Wasay M, Bakshi R, Kojan S, Bobustuc G, Dubey N, Unwin DH. Non-randomized comparison of local urokinase thrombolysis versus systemic heparin anticoagulation for superior sagittal sinus thrombosis. *Stroke* 2001; 32(10):2310-7.
 135. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2).
 136. Saver JL, Kidwell CS, Starkman S. Commentary: Thrombolysis in stroke: it works! *BMJ* 2002; 324:727-9.
 137. Berezcki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I. Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(1).
 138. Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol*. 2002; 249(4):445-51.
 139. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O et al. Early hemispherectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29(9):1888-93.
 140. Roden-Jullig A, Britton M. Effectiveness of heparin treatment for progressing ischaemic stroke: before and after study. *J Intern Med* 2000; 248(4):287-91.
 141. Prasad K, Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2).
 142. Kirolos RW, Tyagi AK, Ross SA, van Hille PT, Marks PV. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. *Neurosurgery* 2001; 49(6):1378-86.

143. Broderick JP, Adams HP, Jr., Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30(4):905-15.
144. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4).
145. 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(1-2):1-13.
146. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Jr., Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989; 321(8):501-7.
147. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348(9038):1329-39.
148. Algra A, de Schryver EL, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4).
149. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2).
150. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345(20):1444-51.
151. Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2).
152. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342(8882):1255-62.
153. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335(8692):765-74.
154. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1997; 48(4):891-5.
155. Hildebrandt P, tuxen C. Er de nye antihypertensiva bedre end de gamle? *Ugeskr Læger* 2002; 164:18-21.
156. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108(9):710-7.
157. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of

- an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-53.
158. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358(9287):1033-41.
 159. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(2):85-92.
 160. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326):7-22.
 161. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346):1623-30.
 162. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994; 44(4):626-34.
 163. Knatterud GL, Klimt CR, Levin ME, Jacobson ME, Goldner MG. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VII. Mortality and selected nonfatal events with insulin treatment. *JAMA* 1978; 240(1):37-42.
 164. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):837-53.
 165. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):854-65.
 166. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337(8752):1235-43.
 167. 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(7):445-53.
 168. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273(18):1421-8.
 169. 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(9270):1729-37.

170. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, Lennard N et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg* 1998; 28(2):326-34.
171. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284(1):72-8.
172. Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65(3):197-205.
173. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der GY et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33(5):1202-8.
174. Paganini-Hill A. Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect? *Maturitas* 2001; 38(3):243-61.
175. 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(17):1243-9.
176. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103(5):638-42.
177. 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(3):321-33.
178. Hankey GJ. Smoking and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6(4):207-11.
179. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993; 269(2):232-6.
180. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995; 274(2):155-60.
181. Boysen G, Truelsen T. Prevention of recurrent stroke. *Neurol Sci* 2000; 21(2):67-72.
182. Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, Goldstein LB, Gorelick PB, Kelly-Hayes M et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1999; 30(9):1991-4.
183. Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity and the prevention of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6(4):213-6.
184. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction* 2001; 96(12):1743-56.
185. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282(13):1233-9.

186. Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995; 273(14):1113-7.
187. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001; 285(3):304-12.
188. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336(16):1117-24.
189. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344(1):3-10.
190. CEMTV. Evaluering af apopleksibehandling i Danmark 1990-2000 – med fokus på organisation og struktur. Sundhedsstyrelsen 2002.
191. Porsdal V. Økonomivurdering af apoplexia cerebri. Ph.D. Københavns Universitet 1999.
192. Claesson L, Gosman-Hedstrom G, Johannesson M, Fagerberg B, Blomstrand C. Resource utilization and costs of stroke unit care integrated in a care continuum: A 1-year controlled, prospective, randomized study in elderly patients: the Goteborg 70+ Stroke Study. *Stroke* 2000; 31(11):2569-77.
193. Jorgensen HS, Kammergaard LP, Nakayama H, Raaschou HO, Larsen KJ, Hubbe P et al. Behandling og rehabilitering på apopleksiafsnit øger 5-års overlevelsen. *Ugeskr Læger* 2000; 162(24):3450-2.
194. Stroke prevention by the practitioner. *Cerebrovasc.Dis.* 1999; 9 Suppl 4:1-70.
195. Niessen LW, Dippel DW, Limburg M. [Calculation of costs of stroke, cost effectiveness of stroke units and secondary prevention in patients after a stroke, as recommended by revised CBO practice guideline "Stroke"]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(41):1959-64.
196. Socialstyrelsen, Stockholm 2002. Nationale riktlinier för stroke-sjukvård – Version för beslutsfattare. <http://www.sos.se/fulltext/0000-029> 2002.
197. Indredavik B. Stroke unit treatment Thesis. Norwegian University of Science and Technology 2000.
198. Boysen G. Apopleksi. *Ugeskr Læger* 1997; 159(4):403-5.
199. Jonsson BG. Cost-benefit of treating hypertension. *J Hypertens Suppl* 1994; 12(10):S65-S70.
200. Grieve R, Porsdal V, Hutton J, Wolfe C. A comparison of the cost-effectiveness of stroke care provided in London and Copenhagen. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16(2):684-95.
201. van Hout BA, Simoons ML. – Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors; whom to treat? *Eur Heart J* 2001; 22(9):751-61.

