

Strokesjukvård

- vetenskapligt underlag 2009

Preliminär version

Artikelnr 2009-126-35

Publicerad www.socialstyrelsen.se, februari 2009

Innehåll

1. Prevention	6
Kardiovaskulär primärprevention	6
Primär prevention	6
Rökning hos hjärtkärlfriska patienter	7
Fysisk inaktivitet hos hjärtkärlfriska patienter	8
Matvanor hos hjärtkärlfriska patienter	10
Vinster med sunda matvanor	11
Alkoholkonsumtion hos hjärtkärlfriska patienter	15
Övervikt och fetma hos hjärtkärlfriska patienter	17
Förhöjt blodtryck hos hjärtkärlfriska patienter	21
Förhöjda blodfetter hos hjärtkärlfrisk patient	25
Sammanvägd riskskattning	28
Behandling med acetylsalicylsyra av hjärtkärlfriska patienter	32
Förmaksflimmer och fladder	34
Tromboemboliprofylax vid förmaksflimmer	35
Blödningsrisk	35
Förmaksflimmer och förmaksfladder – behandling med warfarin eller acetylsalicylsyra	37
Förmaksflimmer ”lone” hos patient utan annan riskfaktor för tromboembolisk komplikation - Tromboemboliprofylax med Warfarin	38
Praktisk hantering av oral antikoagulationsbehandling	38
Behandling med antikoagulantia	39
Peroral antikoagulation – självtestning och egenvård	39
Screening av asymtomatisk karotisstenos	40
2. De första insatserna – prehospitalt omhändertagande	42
Snabba insatser avgörande: Tid är hjärna!	42
Hinder för snabbt omhändertagande	42
Patientens fördröjning	42
Fördröjning på sjukhus	43
Åtgärder för att minska tidsfördröjning	43
Utbildningsprogram till allmänheten och hälsovårdspersonalen	45
Slutsats	46
Prehospitala och inhospitala vårdprogram, ”Rädda hjärnan 112”	47
Primärvårdens roll	50
Vid misstänkt akut stroke eller TIA	50
Vid misstänkt tidigare genomgången stroke och TIA	51
Vård av patienter med stroke i hemmet	51
Stroke hos multisjuka personer som bor i särskilda boenden	51
Bedömning av inremitteringsbehov på grund av stroke hos personer som bor i särskilda boenden	51
3. På sjukhuset - Initial klinisk bedömning och diagnostik	53
Initial klinisk bedömning och diagnostik	53
Anamnes	54

Status	54
Preliminär bedömning	55
Laboratorieprover	55
EKG	55
Datortomografi	56
Magnetresonanstomografi	57
Kärldiagnostik	59
Kärldiagnostik vid akut hjärninfarkt	59
Kärlutredning inför karotiskirurgi	59
Ekokardiografi	61
Lumbalpunktion	62
4. Behandling vid olika typer av stroke	63
Ischemisk stroke och TIA	63
Trombolys	63
Mekanisk trombektomi	69
Antitrombotisk behandling vid TIA och ischemiskt stroke	70
Antikoagulantibehandling under akutfas	71
Tidig handläggning och insättande av behandling efter TIA	71
Subaraknoidalblödning	73
Debutsymtom	73
Diagnostik och utredning	74
Behandling – förhindra reblödning	74
Behandling av neurologiska komplikationer till följd av ischemi	76
Hydrocefalus	76
Intracerebralt hematom	77
Kirurgisk behandling	77
Intracerebral blödning under pågående behandling med antikoagulantia (warfarin)	79
Ovanligare typer av stroke	80
Expansiv hjärninfarkt	80
Cerebellär infarkt	81
Dissektion	82
Sinustrombos	82
Iatrogena stroke	83
Andra etiologier till stroke, framför allt hos unga personer	84
Stroke hos barn	84
5. Akut vård	85
Strokeenhet- Definition och innehåll	85
Effekter av strokeenhetsvård	85
Olika typer av strokeenhetsvård	86
Vårdtid på strokeenhet	86
Akut strokeenhet med vårdtid mindre än sju dagar utan efterföljande rehabilitering	86
Intensiv monitorering på strokeenhet	87
Ålder, kön, hjärnskadans svårighetsgrad	87
Effekter av mobila stroketeam	87
Tidigarelagd understödd utskrivning från sjukhus till hemmet med multidisciplinärt hemrehabiliteringsteam	88
Multidisciplinärt hemrehabiliteringsteam för strokepatienter	88
Strokeenhetens innehåll	89
Insatser relaterade till funktionsnedsättningen efter stroke	98
6. Rehabilitering av vanliga funktionshinder	108
Minnesstörningar	108
Uppmärksamhetsfunktioner	108

Visuospatial dysfunktion	109
Störningar i problemlösnings- och exekutiv förmåga	110
Motorik	111
Träning av motorisk förmåga	111
Balansträning med kraftplatta och feedback	111
Spasticitet	112
Gångproblem – träning på gångbana och avlastning av kroppsvikt	113
Kommunikation	119
Afasi	119
Andra kommunikationsstörningar efter stroke	121
Dysartri	121
Andra problem som kan uppstå efter stroke	122
Emotionella reaktioner	122
Depression	122
Emotionalism	125
Smärta	127
Smärta i skuldran	127
De närstående	129
Det akuta skedet och på vårdavdelningen	129
Utskrivning och hemgång	131
Tidigt understödd utskrivning från strokeenhet och fortsatt rehabilitering i hemmet	131
Närstående	132
Praktisk träning och handledning	132
7. Sekundärprevention	135
Generella insatser mot hjärt-kärlsjukdom	135
Livsstilsråd	135
Antihypertensiva läkemedel	135
Statiner	136
Antitrombotisk behandling	138
Karotiskirurgi och annan kärlintervention	142
Karotiskirurgi	142
Antitrombotisk behandling efter karotiskirurgi	143
Endovaskulär behandling	143
Övrigt	144
Diabetes	144
Östrogener	145
Homocysteinsänkande vitaminbehandling	145
När kan sekundärpreventiv läkemedelsbehandling avslutas?	145
8. Fortsatta åtgärder i det långa perspektivet	146
Medicinska kontroller	146
Rehabilitering och rehabiliteringsmetoder	146
Arbetsrehabilitering	146
Rehabilitering för hemmaboende patienter med stroke inom ett år efter insjuknandet	146
Långtidsrehabilitering	147
Referenser	154
Bilaga, Evidensgradering	192

1. Prevention

Kardiovaskulär primärprevention

Faktadokument inom primärprevention har i Socialstyrelsens hjärt- och strokeriktlinjer hittills getts ut i skilda versioner. Vid uppdateringen av strokeriktlinjer 2008 görs nu en gemensamhetsversion, det vill säga primärprevention av kardiovaskulär sjukdom, där Socialstyrelsen utgår från hjärtriktlinjernas faktadokument inom generell primärprevention och vid förmaksflimmer som kompletteras med strokespecifika aspekter. Ett gemensamt faktadokument inom kardiovaskulär primärprevention motiveras av att bakomliggande orsaker, riskbedömning och behandlingsprinciper till allra största del är gemensamma och utfallsmåtten ofta är kombinerade sammanlängningsmått av kranskärslsjukdom, stroke och perifer kärlsjukdom.

Primär prevention

Med primär prevention menas åtgärder som avser att förhindra eller uppskjuta ett insjuknande hos friska individer. Det preventiva arbetet inom hälso- och sjukvården kan genomföras som riktade åtgärder mot till exempel vissa åldersgrupper eller integrerat i det dagliga sjukvårdsarbetet. Primär prevention handlar i hög grad om att i första ledet ha genomtänkta strategier. Man kan ha högriskstrategier där man förmår några få individer med hög risk att ändra sig mycket eller befolkningsstrategier där man förmår många individer att ändra sig åtminstone lite, eller strategier som kombinerar inriktningarna.

Sedan många år erbjuder flera landsting sina invånare i varierande åldersgrupper livsstilsinriktade hälsosamtal, då de får träffa en sjuksköterska för att tillsammans gå igenom levnadsvanor, ärftlighet och upplevd hälsa samtidigt som prover tas (till exempel kolesterol, BMI, blodtryck eller midjemått). Ofta använder man sig av någon form av hälsoprofil, som på ett åskådligt sätt visar på om det föreligger någon ökad risk för ohälsa eller sjukdom samtidigt som man får en uppfattning om de olika faktorernas inbördes relationer, alltså vilken eller vilka faktorer som betyder mest för individen.

Dessa hälsosamtal ska inte förväxlas med screening (sortera ut), som innebär att landstingen kallar invånarna till undersökning för att hitta sjukdomar eller förstadier till sjukdomar. Screening är ett exempel på en renodlad högriskstrategi. I hälsosamtalet däremot kombineras lågrisk- och högriskstrategier och huvudfokus ligger på en dialog om levnadsvanorna, som riktar sig till alla som bjuds in. Samtidigt fångas ju en del högriskindivider in i samband med hälsosamtalet, som en bonus.

Det finns flera exempel från bland annat skandinavisk och kanadensisk primärvård, där kontrollerade studier visar att man uppnått goda resultat med det här angreppssättet, och förbättrat levnadsvanor och biologiska

riskmarkörer som kolesterol, övervikt, bukfetma, blodtryck eller nått en övergripande riskreduktion mätt med till exempel Framingham Riskscore eller liknande [1-3].

Rökning hos hjärtkärifriska patienter

Risker med att röka

Det saknas randomiserade kontrollerade studier av rökningens påverkan på insjuknande och död i hjärtinfarkt. Enligt samstämmiga observationsstudier, såväl tvärsnittsstudier som longitudinella kohortstudier och fallkontrollstudier, är risken ökad för rökare för insjuknande i hjärtinfarkt och stroke, kardiovaskulär död och total död. I genomsnitt har rökare 7–8 år kortare livslängd [4].

I en stor prospektiv studie från år 1950 till år 2000 bland drygt 34 000 brittiska manliga läkare var livslängden förkortad med tio år bland rökarna [5]. Utöver detta har rökarna 7–8 färre år av full hälsa [6]. Risken för stroke och hjärtinfarkt hos rökare i allmänhet sägs vara cirka två till tre gånger större än hos icke-rökare. INTERHEART är den största fallkontrollstudien som undersökt risken att insjukna i hjärtinfarkt, med 15 152 hjärtinfarktfall och 14 820 kontroller [7]. I studien ingick såväl män som kvinnor med varierande etnicitet från 52 länder representerande alla världsdelar. Oddskvoten för hjärtinfarkt bland rökarna var i denna studie jämfört med icke-rökarna 2,95 (99 procent KI 2,72–3,20). Risken är starkt dosberoende och risken för storrökare var niofaldig (OR 9,16, 99 procent KI 6,18–13,58).

Nytta med att sluta röka

Det saknas randomiserade kontrollerade studier av friska människors hälsovinster med att sluta röka. Observationsstudier ger dock stöd för vinsterna med rökstopp. Risken för hjärtinfarkt minskar redan första dygnet efter rökstoppet och är nästan halverad ett år senare [8]. Efter fem år är risken så gott som likvärdig med risken för den som aldrig rökt, när det gäller just hjärtinfarkt. En person som slutar röka före 50 års ålder kan reducera sin risk att avlida de 15 närmast påföljande åren med 50 procent, jämfört med om han eller hon fortsätter att röka [9].

Slutsats

Det saknas systematiska översikter av god kvalitet, som dels visar på riskerna med rökning, dels visar på nytta med att sluta röka. Flera stora prospektiva kohortstudier och fallkontrollstudier av god kvalitet har dock visat att rökning kraftigt ökar risken för insjuknande och död i hjärtinfarkt samt total död (mycket gott vetenskapligt underlag).

Rökstopp minskar kraftigt risken för insjuknande och död i hjärtinfarkt respektive total död (mycket gott vetenskapligt underlag).

Metoder för att uppnå rökstopp

En systematisk genomgång av studier visar att en kort rådgivning från allmänläkare till rökare om rökstopp ökar andelen rökfria patienter signifikant

[10]. Oddskvoten för rökfrihet var 1,74 (KI 1,48–2,05) vid en minimal intervention jämfört med ingen intervention. Råd om rökstopp är mycket kostnadseffektivt. Kostnaden per räddat levnadsår genom råd om rökstopp uppskattas till mellan 5 000 och 15 000 kronor [9]. Det är även effektivt att låta sjuksköterskor ge råd om rökstopp [11].

Läkemedelsstöd vid rökstopp

Systematiska översikter visar att nikotinläkemedel och bupropion hjälper många rökare att lyckas sluta. Användning av nikotinläkemedel ökar oddskvoten för rökstopp till 1,77 (KI 1,66–1,88) jämfört med råd om rökstopp utan läkemedelsstöd [12]. Kostnaden per räddat levnadsår med nikotinläkemedel uppskattas till mellan 30 000 och 80 000 kronor [9]. Bupropion ökar oddskvoten till 2,06 (KI 1,77–2,40) jämfört med råd om rökstopp utan läkemedelsstöd [13].

Efter att dessa systematiska översikter gjorts har ytterligare ett läkemedel för rökstopp godkänts i Sverige, nämligen vareniklin. I två randomiserade kontrollerade studier med 12 veckors behandling var signifikant fler patienter rökfria efter ett år bland dem som fått vareniklin jämfört med dem som fått placebo. Oddskvoten för rökstopp med vareniklin var 3,09 (KI 1,95–4,91) respektive 2,66 (KI 1,72–4,11) i de två studierna [14, 15].

Slutsats

Råd om rökstopp vid sjukvårdskontakt är mycket kostnadseffektivt (evidensstyrka 1).

Utnyttjande av nikotinläkemedel eller bupropion ökar andelen patienter, som lyckas sluta röka (evidensstyrka 1).

Tillägg av vareniklin vid rådgivning om rökstopp ökar andelen patienter, som lyckas sluta röka (gott vetenskapligt underlag).

Fysisk inaktivitet hos hjärtkärlfriska patienter

Risker med fysisk inaktivitet

Det saknas randomiserade kontrollerade studier, som visar på skadliga effekter av fysisk inaktivitet bland friska. En mängd observationsstudier har dock visat att fysiskt inaktiva individer löper ökad risk att insjukna och dö i hjärtinfarkt samt ökad total dödlighet. Risken för hjärtinfarkt är fördubblad för den som är fysiskt inaktiv jämfört med den som är fysiskt aktiv (RR 1,9, KI 1,6–2,2) enligt en omfattande metaanalys av Powell av 43 välgjorda studier [16]. En utvidgad metaanalys några år senare av Berlin och Colditz visade på ännu större risker med fysisk inaktivitet. De studier som var metodologiskt mest välgjorda visade att typen och mängden av fysisk aktivitet inverkar starkt på människors hälsa, även med korrektion för confounding factors. Det indikerar att fysisk inaktivitet är en starkt oberoende riskfaktor [17].

Nyttan med fysisk aktivitet

Det saknas randomiserade primärpreventiva interventionsstudier som undersöker den fysiska aktivitetens effekt på risken för att insjukna eller dö i hjärtsjukdom respektive total död. Nyare metaanalyser av epidemiologiska studier visar dock att den som är fysiskt aktiv minskar risken för hjärtkärlsjukdomar. Detta gäller såväl män som kvinnor, yngre som äldre [18-20]. Det finns dessutom flera observationsstudier bland såväl män [21-23] som kvinnor [24-26] som visar att fysiskt inaktiva som blir fysiskt aktiva ungefär halverar risken att dö i förtid, huvudsakligen genom minskad risk att dö i hjärtkärlsjukdomar. På motsvarande sätt ökar risken för den, som tidigare varit fysiskt aktiv och som i stället blir inaktiv. Den fysiska aktiviteten behöver inte vara krävande. Fysisk aktivitet motsvarande 30 minuters rask promenad dagligen eller så gott som dagligen är tillräckligt för att minska risken för död i hjärtkärlsjukdom och total död med 20–30 procent [20, 27, 28]. Större mängd eller högre intensitet minskar risken ytterligare. Att aktivitetsvanorna förändras under livet gör att riskerna med fysisk inaktivitet underskattas och mycket tyder på att hälsovinster av fysisk aktivitet egentligen är större än vad som redovisas ovan [21, 29].

Slutsats

Systematiska översikter av god kvalitet visar att fysisk inaktivitet kraftigt ökar risken för insjuknande och död i hjärtinfarkt samt total död (mycket gott vetenskapligt underlag).

Systematiska översikter av god kvalitet visar också att den som är fysiskt aktiv kraftigt minskar risken för att insjukna och dö i hjärtkärlsjukdom samt total död (mycket gott vetenskapligt underlag).

Tidigare fysiskt inaktiva som blir fysiskt aktiva ungefär halverar risken för förtida död, huvudsakligen genom minskad risk för att dö i hjärtkärlsjukdomar (mycket gott vetenskapligt underlag).

Metoder för att få hjärtfriska patienter fysiskt aktiva

En systematisk genomgång av randomiserade kontrollerade studier som undersöker möjligheterna att få hjärtfriska patienter att bli mer fysiskt aktiva visade att den fysiska aktiviteten ökade med 31 procent (KI 12–50 procent) i elva poolade studier och maximal syreupptagningsförmåga ökade med 40 procent (KI 9–70 procent) i sju poolade studier där kondition användes som utfallsmått [30].

En systematisk litteraturoversikt gjord av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) visar att råd om fysisk aktivitet till hjärtfriska patienter leder till att den fysiska aktiviteten ökar med 12–50 procent under minst sex månader efter rådgivningstillfället [31]. En ökad frekvens och intensitet i rådgivningen genom upprepade kontakter under flera månader eller utnyttjande av teoribaserade beteendebaserade interventioner leder till ytterligare aktivitetsökning. Om rådgivningen kompletteras med till exempel recept på fysisk aktivitet, dagbok, stegräknare eller informationsbroschyrer, leder detta till att den fysiska aktivitetsnivån ökar med ytterligare 15–50 procent.

Slutsats

Råd till hjärtfriska patienter om fysisk aktivitet leder till ökad fysisk aktivitet (evidensstyrka 1).

Effekten av rådgivningen kan förstärkas genom utökad rådgivning eller utnyttjande av teoribaserade beteendemodeller (evidensstyrka 3).

Om rådgivningen kompletteras med till exempel recept på fysisk aktivitet, dagbok, stegräknare eller informationsbroschyrer ökar den fysiska aktivitetsnivån ytterligare (evidensstyrka 3).

Matvanor hos hjärtkärifriska patienter

Risker med osunda matvanor

Det saknas randomiserade kontrollerade studier som visar på att viss kost ökar risken att insjukna eller dö i hjärtkärlsjukdomar. Det finns däremot observationsstudier som visar att det finns ett samband mellan matvanorna och risken att insjukna eller dö i hjärtkärlsjukdomar. Att värdera effekterna av matvanor är betydligt mer komplext än att studera effekterna av exempelvis rökning eller fysisk inaktivitet, eftersom maten innehåller en mängd olika näringsämnen och en mängd olika livsmedel, som kan konsumeras i en mängd olika kombinationer, och som bildar en mängd olika kostmönster. Hjärtkärlforskningen har framför allt varit inriktad på att studera effekterna av fettmängd, fettkvalitet, fibrer, antioxidanter och salt.

Fettmängd och fettkvalitet

Mycket tyder på att mängden fett i maten har liten betydelse, under förutsättning att energibalansen är bra. En stor prospektiv randomiserad kontrollerad primärpreventiv interventionsstudie på 48 835 kvinnor i USA visade att råd om en energibalanserad kost som bland annat kännetecknades av låg andel fett inte minskade risken för hjärtkärlsjukdomar [32]. Observationsstudier har däremot visat på ett samband mellan fettkvalitet och risken för hjärtkärlsjukdomar. Ett högt intag av "hårda" fetter (mättade fettsyror och transfettsyror) ökar risken för hjärtdöd [33-35]. Dessa iakttagelser stöds av mekanistiska studier av effekterna på LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, vägg tjocklek, insulinkänslighet, trombogenicitet, endotelfunktion, blodtryck och inflammationsbenägenhet [36-45].

Salt

Det finns ingen randomiserad kontrollerad studie, som visar att hög saltkonsumtion leder till ökat insjuknande i hjärtkärlsjukdom. Observationsstudier ger dock stöd för att högt saltintag kan bidra till förhöjt blodtryck [46].

Livsmedel

Fet mjölk och feta mjölkprodukter lämnar ett stort bidrag av mättat fett och kolesterol i kosten. Dessa livsmedel har visat sig höja kolesterolvärdena i blodet och försämra insulinkänsligheten [38, 40, 47]. Observationsstudier

har dock visat motstridiga resultat när man har relaterat konsumtionen av mjölkprodukter till den metabola riskprofilen och hjärtkärlsjukdomarna.

Slutsats

Minskad *mängd* fett i en energibalanserad kost tycks inte minska risken för hjärtkärlsjukdomar hos kvinnor (gott vetenskapligt underlag).

Högt intag av mättat fett och partiellt härdade fettsyror (transfetter) ökar risken för hjärtkärlsjukdomar (visst vetenskapligt underlag).

Ett högt saltintag kan höja blodtrycket (gott vetenskapligt underlag) men det saknas vetenskapligt underlag som visar att risken för insjuknande och död i hjärtsjukdom ökar.

Vinster med sunda matvanor

Fettkvalitet

En systematisk översikt av Hooper omfattade 27 randomiserade kontrollerade koststudier inriktade på att minska eller modifiera fettintaget. Studierna genomfördes på personer med eller utan tidigare hjärtkärlsjukdom och visade en signifikant minskning av risken att insjukna i hjärtkärlsjukdom i de studier som pågick i minst två år (RRR 0,76, KI 0,65–0,90) men ingen signifikant minskad dödlighet [48].

Slutsats

Systematiska översikter av god kvalitet visar att risken att insjukna i hjärtkärlsjukdomar minskar vid ett ökat intag av omättade fettsyror på bekostnad av mättade fettsyror (evidensstyrka 3).

Kostfiber

Observationsstudier har visat att ett högt intag av kostfiber och en hög andel fullkornsprodukter i kosten minskar risken att insjukna i kranskärslssjukdomar [49-51]. En metaanalys har visat att varje ökning om 10 gram kostfiber per dag minskar risken för kranskärslssjukdom (RR 0,86, KI 0,78–0,96) och död i kranskärslssjukdom (RR 0,73, KI 0,61–0,87). Metaanalysen omfattade tio prospektiva kohortstudier med uppföljningstid mellan sex och tio år omfattande totalt 336 000 personer [49].

I en systematisk genomgång fann Andersson m.fl. fem respektive sex epidemiologiska studier rörande fullkornsprodukter respektive kostfiber med kranskärslssjukdom som utfallsmått [51]. Studierna visade att ett högt intag av fullkornsprodukter minskade risken för insjuknande i kranskärslssjukdomar (RR 0,71, KI 0,48–0,94). Även ett högt intag av kostfiber minskade risken för insjuknande i kranskärslssjukdomar (RR 0,73, KI 0,65–0,83). De observerade vinsterna får stöd i mekanistiska studier.

Slutsats

Ett högt intag av kostfiber minskar risken för insjuknande och död i kranskärslssjukdom (visst vetenskapligt underlag).

Ett högt intag av fullkornsprodukter minskar risken för insjuknande i hjärtsjukdom (visst vetenskapligt underlag).

Glykemiskt index

Glykemiskt index är ett mått på kolhydraters inverkan på blodsockernivån. Livsmedel med lågt glykemiskt index ger en liten stegring av blodsockret. Det finns några observationsstudier bland kvinnor, som visar på ett samband mellan lågt glykemiskt index och minskad risk för insjuknande i kranskärlsjukdom och stroke [52, 53]. Det kan dock vara svårt att särskilja de eventuella effekterna av glykemiskt index från effekterna av fullkorn och kostfiber, eftersom livsmedel med lågt glykemiskt index ofta har högt innehåll av fullkorn och kostfiber.

I en systematisk genomgång av studier som undersökte glykemiskt index inverkan på kranskärlssjukdom och på riskfaktorer för kranskärlssjukdom hittades femton kontrollerade randomiserade studier [54]. Det var korttidsstudier av relativt låg kvalitet och ingen av studierna berörde effekterna på kranskärlssjukdomar. Man fann ett begränsat och svagt stöd för en blygsam sänkning av total kolesterol och HbA1c av en kost med lågt glykemiskt index, men ingen effekt på LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider, fasteblodsocker, fasteinsulin eller kroppsvikt.

Slutsats

Det saknas för närvarande vetenskapligt underlag som visar att livsmedel med lågt glykemiskt index minskar insjuknande och död i kranskärlssjukdom.

Salt

I en genomgång av 32 studier avseende saltrestriktion sågs en säkerställd sänkning av såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck med 4,8/1,9 mm Hg hos hypertoniker och 2,5/1,1 mm Hg hos normotoniker [55]. I en systematisk översikt 2004 av elva randomiserade saltrestriktionsstudier, som syftade till att förebygga hjärtsjukdomar sågs dock ingen minskning i hjärtsjukdomar eller total dödlighet [56].

Efter dessa systematiska genomgångar har två randomiserade kontrollerade saltrestriktionsstudier med lång uppföljningstid publicerats [57]. Dessa studier omfattade drygt 3 100 patienter med diastoliskt blodtryck 80–89 mm Hg (TOHP I), respektive systoliskt blodtryck <140 mm Hg i kombination med diastoliskt blodtryck 83–89 mm Hg (TOHP II). Saltintaget minskade med 2,6 respektive 2,0 gram per dag. Tio till femton år efter studiestarten var antalet kardiovaskulära händelser (hjärtinfarkt, stroke, koronar revaskularisering eller kardiovaskulär död) 30 procent lägre i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgruppen (RR 0,70, KI 0,53–0,94), sedan man justerat resultaten för ålder, kön, etnicitet, vikt och utgångsvärde för saltutskötsel.

Slutsats

Minskat saltintag sänker blodtrycket hos såväl normotoniker som hypertotoniker (evidensstyrka 1).

Minskat saltintag kan leda till minskat insjuknade och död i hjärtsjukdom (visst vetenskapligt underlag).

Kosttillskott

En kost med högt innehåll av vitamin E och betakaroten har i observationsstudier visat sig leda till en minskad risk för hjärtsjukdom. Dock har resultaten av *tillskott* med E-vitamin och betakaroten inte visat på samma goda effekter, enligt randomiserade kliniska interventionsstudier [58, 59].

I en metaanalys av fyra studier som undersökt tillägg med betakaroten ökade tvärtom risken för död i hjärtsjukdom [60]. Inte heller tillskott av vitamin B6 och B12 för att reducera förhöjda homocysteinnivåer, som associerats med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, har lett till någon riskreduktion i kliniska randomiserade studier [61-63]. Ett undantag har dock noterats: folsyra tycks minska risken för stroke. En meta-analys av åtta randomiserade placebo-kontrollerade studier fann att folsyratillskott minskade risken för stroke (RR 0,82 KI 0,68–1,00, $p=0,045$), framför allt i fyra studier som pågick mer än 3 år (RR 0,71 KI 0,57–0,87, $p=0,001$) [64].

I en stor systematisk genomgång av ökat intag av omega-3-fettsyror inkluderades 48 randomiserade kliniska studier och 41 kohortstudier. Ingen riskminskning kunde påvisas vare sig för total dödlighet eller för kardiovaskulära händelser [65].

Slutsats

Kosttillskott till friska i primärpreventivt syfte med vitamin E, betakaroten eller omega-3-fettsyror minskar inte risken för kardiovaskulär sjukdom (evidensstyrka 1).

Kosttillskott med en kombination av vitaminerna B6 och B12 till friska med höga homocysteinnivåer minskar inte risken för kranskärlsjukdom (mycket gott vetenskapligt underlag).

Frukt och grönsaker

Observationsstudier har visat att ett högt intag av frukt och grönsaker minskar risken för såväl kranskärlssjukdomar som stroke [66-68]. INTERHEART är den största fallkontrollstudie, som gjorts, avseende risken att insjukna i hjärtinfarkt, med 15 152 hjärtinfarktsfall och 14 820 kontroller [7]. I studien ingår såväl män som kvinnor med varierande etnicitet från 52 länder representerande alla världsdelar. Oddskvoten för hjärtinfarkt bland dem som dagligen åt frukt och grönsaker var i denna studie 0,70 (99 procent KI 0,64–0,77) jämfört med dem som inte åt frukt och grönsaker dagligen. Data från primärpreventiva interventionsstudier saknas. I en metaanalys av kohortstudier av frukt och grönsaksintag relaterat till stokerisk fann författarna att ett högt intag (≥ 5 portioner motsvarande 70 g per dag) av vardera frukt och grönsaker minskade stokerisken med en fjärdedel (RR 0,74, KI 0,69–0,79)

jämfört med inget frukt/grönsaks-intag [69]. Frukt och grönsaker har lågt innehåll av fett och innehåller utöver kostfiber också mycket vitaminer, mineraler och antioxidanter. Orsakerna till de gynnsamma effekterna är dock ofullständigt kända.

Slutsats

Ett högt intag av frukt och grönsaker bland friska minskar risken för krans-kärlssjukdomar (gott vetenskapligt underlag).

Fisk

Det saknas primärpreventiva randomiserade studier av fiskkonsumtionens effekt på hjärtkärlsjukdomar. I en systematisk genomgång fann He m.fl. elva prospektiva kohortstudier av hög kvalitet, som visade att de som regelbundet åt fisk en gång per vecka minskat risken att dö i krans-kärlssjukdomar med 15 procent (RR 0,85, KI 0,76–0,96) [70]. Man fann också ett dos-responsförhållande, vilket betyder att för varje ökning av fiskintaget om 20 gram per dag minskade risken med ytterligare 7 procent. För dem som åt fisk minst fem gånger per vecka var den relativa risken att dö i krans-kärlssjukdomar 0,62 (KI 0,46–0,82). I en systematisk genomgång fann He m.fl. 9 oberoende kohorter i 8 studier av hög kvalitet, som visade att risken att drabbas av stroke hos de som åt fisk ≥ 5 gånger per vecka minskade med en tredjedel (RR 0,69, KI 0,54–0,88) jämfört med de som aldrig eller mycket sällan (< 1 gång/månad) åt fisk. Motsvarande riskminskning vid fiskintag 1 gång per vecka var 13 procent (RR 0,87, KI 0,77–0,98).

Slutsats

Hög konsumtion av fisk bland friska minskar risken för strokeinsjuknande och död i krans-kärlssjukdom (visst vetenskapligt underlag).

Nötter

Det saknas primärpreventiva randomiserade studier av nötkonsumtionens effekt på hjärtkärlsjukdomar. Vid en genomgång av fem stora prospektiva kohortstudier avseende nötter fann man att ett högt intag av nötter minskade risken att insjukna i krans-kärlssjukdomar med mellan 25 och 57 procent [71]. Fynden stöds av kortare randomiserade studier, som visar att nötter har gynnsamma effekter på lipidprofilen.

Slutsats

Hög konsumtion av nötter minskar risken för insjuknande i krans-kärlssjukdom bland friska (gott vetenskapligt underlag).

Kostmönster

Det saknas primärpreventiva randomiserade kontrollerade försök, som studerar effekterna av ett helt kostmönster med exempelvis lågt innehåll av mättade fetter och transfetter samt högt innehåll av fullkorn, kostfiber, frukt,

grönsaker, fisk och nötter med hjärtkärlsjukdom som utfallsmått. I ett kortare (åtta veckor) randomiserat försök sjönk försökspersonernas blodtryck med i genomsnitt 5,5/3,0 mm Hg när de åt en isokalorisk och ej saltreducerad kost bestående av mycket frukt och grönsaker samt magra mejeriprodukter med låg andel mättat fett [72].

I den så kallade Lyonstudien, som var en sekundärpreventiv studie, minskade incidensen av dödliga och icke-dödliga hjärtinfarkter med 72 procent (RR 0,28, KI 0,15–0,53) efter fyra år för den grupp, som under 27 månader rekommenderats en kost med ökat intag av rapsbaserat margarin, ökad konsumtion av frukt, grönsaker, fisk, fågel och bröd på bekostnad av smör, grädde och kött [73]. Dessa skillnader uppnåddes utan att det vid försökets slut förelåg någon skillnad mellan interventions- och kontrollgruppens total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider, blodtryck eller BMI.

Resultaten i denna studie stöds av kohortstudier och fallkontrollstudier, där samma typ av kostmönster som i Lyonstudien inneburit minskad risk för kranskärlssjukdomar [74–76]. De ovan beskrivna kostmönstren beskrivs ofta som ”medelhavskost”, men definitionen av medelhavskost varierar något mellan olika studier. De kostrekommendationer som ges i Nordiska näringsrekommendationer (NNR) ligger mycket nära de kostmönster som förekommer i studier med medelhavsinspirerad kost [77].

Slutsats

Ett kostmönster med mycket frukt och grönsaker, fiberrika fullkornsprodukter, mycket fisk och livsmedel med hög andel omättade fettsyror på bekostnad av livsmedel med hög andel mättat fett och transfett, minskar risken för kranskärlssjukdom (visst vetenskapligt underlag).

Metoder för att få patienter att ändra matvanor

En systematisk genomgång av primärpreventiva randomiserade kontrollerade studier av kostråd till friska i syfte att minska risken för hjärtkärlsjukdomar har visat att det är möjligt att få friska att ändra matvanor [78]. I de 23 studier som ingick i översikten ökade intaget av frukt, grönsaker och kostfiber samt minskade intaget av totalfett och mättat fett signifikant bland dem som fått kostråd jämfört med inga råd alls. Kostförbättringarna åtföljdes av signifikanta sänkningar av total kolesterol, LDL-kolesterol samt systoliskt och diastoliskt blodtryck.

Slutsats

Det finns effektiva metoder för att få patienter att förbättra sina matvanor (evidensstyrka 1).

Alkoholkonsumtion hos hjärtkärlfriska patienter

Effekter av alkoholkonsumtion

Det saknas randomiserade studier som visar på risken att insjukna eller dö i hjärtkärlsjukdom till följd av alkoholkonsumtion. Den kunskap man har om

alkoholens effekter bygger på observationsstudier. I en systematisk genomgång av Corrao et al. avseende alkoholens betydelse för kranskärslsjukdom hittades 196 artiklar. Av dessa inkluderades 43 kohortstudier och 8 fallkontrollstudier med förutbestämda kvalitetskrav i en metaanalys [79].

Analysen visade att den relativa risken för kranskärslsjukdomar minskade med en alkoholkonsumtion mellan 0 och 20 gram per dag motsvarande drygt ett standardglas (RR 0,80, KI 0,78–0,83). Ett standardglas innehåller 15 gram alkohol och motsvarar ungefär ett glas lättvin, 33 cl starköl, 45 cl folköl eller 4 cl starksprit. Vid en konsumtion över 88 gram per dag sågs en ökad risk för kranskärslsjukdomar (RR 1,05, KI 1,00–1,11). Kvinnor var känsligare än män med en observerat lägre risk vid alkoholkonsumtion motsvarande knappt ett standardglas per dag (10 gram/dag) och en ökad risk över 51 gram per dag. Man kunde inte påvisa att typen av alkohol (sprit, vin eller öl) hade någon betydelse sedan man tagit hänsyn till dryckesmönster.

I USA och Nordeuropa krävdes ett lägre genomsnittsintag för att nå den potentiella skyddseffekten vid låg konsumtion respektive den ökade risken vid hög konsumtion, jämfört med medelhavsländerna. En möjlig orsak kan vara ett dryckesmönster med koncentrerat drickande vid veckoslut i USA och Nordeuropa.

Tolkningen av observationsstudier rörande alkoholens effekter är förenad med betydande metodproblem. Till gruppen icke-konsumenter hänförs i flera av studierna såväl livslånga absolutister som före detta konsumenter och personer som dricker alkohol sällan. Vid separata analyser av dessa grupper ses i flera studier en ökad risk för kranskärslsjukdomar bland före detta konsumenter och sällan-konsumenter jämfört med de personer som har ett lågt regelbundet intag. I en metaanalys av Fillmore et al., som gick igenom 54 studier där man tagit hänsyn till denna typ av ”felklassificering”, sågs ingen signifikant skyddseffekt av alkohol vare sig när det gällde död i kranskärslsjukdom eller total dödlighet [80].

En metaanalys av observationsstudier av alkoholens övriga effekter har visat en ökad risk för skrumplever, bukspottkörtelinflammation, olycksfalls-skador samt cancer i läpp, munhåla, svalg, matstrupe, luftstrupe, lever, bröst, tjock- och ändtarm, utan någon säker nedre konsumtionsnivå [81].

Med utgångspunkt från de systematiska översikter som finns rörande alkoholens effekter på hjärtkärl dödlighet och död av andra orsaker har beräkningar gjorts för att avgöra om alkoholintag minskar risken för total dödlighet samt vilken mängd som i så fall minskar risken mest [82]. Denna genomgång visar att alkoholintag inte minskar risken för förtida död av alkoholintag för män upp till 35 år och för kvinnor upp till 44 år. I dessa åldrar föreligger i stället en linjär riskökning med ökande konsumtion. För personer över dessa åldrar ökar skyddseffekten av ett lågt alkoholintag med den stigande åldern. Effekten är könsberoende. Dödsrisken för kvinnor är lägst vid en konsumtion motsvarande 0,15 standardglas per vecka i åldern mellan 35 och 44 år och 2,4 standardglas per vecka för kvinnor mellan 75 och 84 år. För män i åldern 25 till 34 år är dödsrisken som lägst vid en veckokonsumtion motsvarande 0,1 standardglas per vecka, i åldern 35–44 år 1,4 glas per vecka och i åldern 65–74 år 6,3 glas per vecka.

I en randomiserad kontrollerad studie som syftade till att förebygga alkoholrelaterad död bland medelålders högkonsumerande män prövade man

kort rådgivning. Rådgivningen minskade den alkoholrelaterade dödligheten signifikant vid uppföljning efter 16 år [83]. Riskkvoten för alkoholrelaterad död var 0,50 (KI 0,28–0,90) för patienter, som fått kort rådgivning, jämfört med kontrollpatienterna. Det sågs dock ingen signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller död i kranskärslsjukdom eller total dödlighet.

Det saknas randomiserade studier där man rekommenderat icke-konsumenter att börja dricka måttligt med alkohol i syfte att förebygga hjärtkärslsjukdom.

Slutsats

Hög alkoholkonsumtion ökar risken för insjuknande och död i hjärtsjukdom samt total död (mycket gott vetenskapligt underlag).

Miniintervention riktad till män med hög alkoholkonsumtion leder till minskad alkoholrelaterad död (gott vetenskapligt underlag).

Det saknas vetenskapligt stöd för att råda icke alkoholnyttjande friska patienter att börja dricka måttligt med alkohol i syfte att förebygga hjärtkärslsjukdom.

Metoder för att få högkonsumenter att minska sin konsumtion

En systematisk genomgång av randomiserade kontrollerade studier visade att en kort intervention fördubblade andelen högkonsumenter som reducerat sitt alkoholintag vid en uppföljning efter 6 till 12 månader, jämfört med dem som inte fått någon intervention (OR 1,95, KI 1,66–2,30) [84].

I en senare gjord systematisk genomgång av randomiserade kontrollerade interventionsstudier i primärvården sågs också en signifikant minskning av alkoholintaget bland högkonsumenter som fått en kort intervention. De hade minskat sitt intag med motsvarande 50 gram alkohol per vecka vid en uppföljning efter 6 till 12 månader [85].

Slutsatser

Kort intervention med rådgivning inom sjukvården kan bidra till minskad alkoholkonsumtion bland högkonsumenter (evidensstyrka 1).

Övervikt och fetma hos hjärtkärslfriska patienter

Övervikt eller fetma kan definieras som förhöjt BMI (Body Mass Index). BMI räknas ut genom att man dividerar vikten (mätt i kilo) med längden (mätt i meter) i kvadrat, alltså kg/m^2 . Övervikt och fetma kan också definieras som ökat midjeomfång eller förhöjd kvot mellan midja och stuss (midjastusskvot, beräknat som midjeomfång dividerat med stussen på bredaste stället).

Gränsvärden för övervikt och fetma anges i tabell 1 enligt SBU [86]

Tabell 1.1. Gränsvärden för övervikt och fetma

Grupp	BMI		Män	Kvinnor
Normalvikt	18,5–24,9			
Övervikt	25–29,9	Förhöjd midja–stusskvot	>1,0	>0,85
Fetma gr I	30–34,9	Ökat midjemått	>94 cm	>80 cm
Fetma gr II	35–39,9	Kraftigt ökat midjemått	>102 cm	>88 cm
Fetma gr III	>40			

Risker med övervikt och fetma

Personer med övervikt eller fetma mätt som förhöjt BMI (Body Mass Index) löper ökad risk för insjuknande och död i hjärtinfarkt samt förtida total död, jämfört med normalviktiga [86]. Kvinnor i åldern 30–44 år med ett BMI över 32 löper en tre gånger så hög relativ risk att avlida i hjärtsjukdom jämfört med normalviktiga personer med BMI 19–22. Män i samma ålder och med samma BMI löper en mer än fem gånger högre relativ risk att drabbas [87–90]. Riskökningen blir inte lika stark sedan man tagit hänsyn till andra risk- och skyddsfaktorer för hjärtinfarkt. Lee et al visade exempelvis att personer som hade måttligt förhöjt BMI och som var fysiskt aktiva löpte lägre risk för insjuknande och död i hjärtinfarkt samt total död jämfört med normalviktiga personer, som var fysiskt inaktiva [91].

Viktigare än den totala kroppsvolymen uttryckt som BMI är kilonas fördelning på kroppen. Sambanden är särskilt tydliga mellan bukfetma och hjärtinfarkt, såväl för män som för kvinnor [92, 93]. Ett ökat midjeomfång är liksom en hög midja–stusskvot associerat med ökad risk för hjärtinfarkt. I INTERHEART, som är den största fallkontrollstudie, som gjorts av risken att insjukna i hjärtinfarkt, gjordes en multivariat analys som visade att BMI inte kvarstod som en oberoende riskfaktor, i motsats till bukfetma [94]. Oddskvoten för hjärtinfarkt var här 1,75 (KI 1,57–1,95) för individer i högsta kvintilen för bukfetma definierat som midja–stusskvot jämfört med lägsta kvintilen sedan man justerat för övriga åtta risk- och skyddsfaktorer.

Midjeomfånget speglar i allmänhet det visceral fett, som står för den ökade risken, medan ökat stussomfång tycks vara en oberoende skyddsfaktor. I INTERHEART var oddskvoten för hjärtinfarkt 1,33 (KI 1,16–1,53) för personer i den högsta kvintilen jämfört med personer i den lägsta kvintilen avseende midjeomfång sedan man justerat för övriga skydds- och riskfaktorer. För stussomfång var oddskvoten för hjärtinfarkt 0,73 (KI 0,66–0,80) i den högsta kvintilen jämfört med den lägsta kvintilen efter justering för övriga skydds- och riskfaktorer.

Vinster med viktnedgång vid övervikt och fetma

Även om övervikt är associerat med ökad hjärtinfarktrisk har nyttan med viktnedgång vid övervikt och fetma ifrågasatts. Det finns till och med observationsstudier som pekat på ökade risker vid viktnedgång [95]. Viss tveksamhet råder dock om viktnedgången har varit medveten och frivillig eller om det handlat om ofrivillig viktnedgång till följd av exempelvis sjukdom, vilket skulle kunna förklara den ökade risken för insjuknande och död.

En annan förklaring är förtida åldrande med involutionsbetingad viktförlust, där viktnedgången snarare orsakas av minskad muskelmassa än av minskad fettvikt [95]. Behandling vid övervikt handlar kanske snarare primärt om att stödja patienterna till ökad fysisk aktivitet och till att äta hälsosam och energibalanserad mat. Detta kan leda till att kilona på kroppen omfördelas så att en ur kardiovaskulär synvinkel mer gynnsam midjastusskvot uppnås, med eller utan samtidig viktnedgång.

Redan måttlig viktnedgång (<10 procent) påverkar riskfaktorbilden för hjärtkärlsjukdom i gynnsam riktning [96]. Tio kilos viktnedgång kan leda till blodtryckssänkning i storleksordningen 10–20 mm Hg, sänkt totalcholesterol med 10 procent, LDL-reduktion med 15 procent och HDL-ökning med 8 procent [97]. Flera framgångsrika randomiserade kontrollerade studier har visat att det är möjligt att förhindra eller uppskjuta insjuknande i diabetes genom råd om regelbunden fysisk aktivitet och sunda matvanor till överviktiga friska patienter med ökad risk för diabetes [98–100]. Insjuknande för diabetes minskade i alla tre studierna med mellan 46 och 58 procent jämfört med kontrollgrupperna. Denna riskminskning var möjlig trots att viktnedgången var ganska blygsam jämfört med kontrollgrupperna.

I en icke randomiserad kontrollerad studie bland överviktiga (BMI $27,1 \pm 0,2$) med nedsatt glukostolerans minskade dödligheten signifikant i en interventionsgrupp (6,5 dödsfall/1 000 personår), som fick råd om ökad fysisk aktivitet och förbättrade matvanor jämfört med en kontrollgrupp (14,0 dödsfall/1 000 personår), som fick rutinmässigt omhändertagande, vid uppföljning efter tolv år [101].

Dödligheten i interventionsgruppen var jämförbar med en grupp med normal glukostolerans (6,2 dödsfall/1 000 personår). Den minskade dödligheten i interventionsgruppen betingades framför allt av färre dödsfall i ischemiska hjärtsjukdomar.

Det saknas resultat från randomiserade kontrollerade studier bland friska personer med övervikt eller fetma med syfte att genom viktnedgång minska insjuknande och död i hjärtinfarkt.

Metoder för att gå ner i vikt

SBU har gjort en systematisk genomgång av olika metoder för att gå ner i vikt [86]. Tjugofem studier av viktnedgång genom råd om energireducerad kost, som uppställde fastställda kriterier, visade en viktnedgång på mellan tre och tio kilo jämfört med kontrollgrupperna. I fyra studier, där råd om ökad fysisk aktivitet hade genomförts som komplement till kostråd, fann man en större viktnedgång på i genomsnitt cirka fyra kilo jämfört med enbart kostråd. Råd om ökad fysisk aktivitet som enda åtgärd var mindre effektivt än råd om ändrade matvanor.

Padwal et al. genomförde en systematisk genomgång av läkemedelsterapi syftande till viktnedgång. De fann åtta olika viktnedgångsläkemedel, där två av dessa, orlistat och sibutramine, uppfyllde fastställda inklusionskriterier [102]. En utvärdering efter minst ett års uppföljning visade att behandling med orlistat gav 2,9 procent (KI 2,3–3,4) större viktnedgång (motsvarande 2,7 kg) än placebo. Patienter behandlade med sibutramine minskade 4,6 procent (KI 3,8–5,4) mer i vikt än kontrollgruppen, motsvarande 4,3 kg.

Behandling med orlistat gav gastrointestinala biverkningar, medan sibutramine ledde till små öknningar av blodtryck och puls.

Sedan Padwals genomgång har ytterligare ett läkemedel för viktminskning godkänts i Sverige som tillägg till kost- och motionsbehandling vid övervikt och fetma, nämligen rimonabant. Rimonabant är en cannaboidreceptorblockerare. Cannaboidreceptorn är en del av ”hjärnans belöningssystem”, som bland annat styr de lustupplevelser som är relaterade till matintag. Vid en systematisk genomgång hittades fyra randomiserade kontrollerade studier på rimonabant, som visade en genomsnittlig viktnedgång på 4,9 kg (KI 4,5–5,3 kg) efter ett års behandling med 20 mg rimonabant, jämfört med placebo [103]. Efter två års behandling var viktnedgången 3,8 kg (KI 3,3–4,4 kg). De patienter som rerandomiserades från rimonabant till placebo efter ett år återgick inom ytterligare ett år till en vikt som var högre än för dem som fått placebo hela tiden. Patienter som behandlades med rimonabant drabbades oftare av illamående och psykiatriska biverkningar, främst depression. Det saknas effekt- och säkerhetsdata för längre behandlingstid än två år.

Flera studier har undersökt kirurgisk behandling på patienter med svår eller mycket svår fetma, vanligen BMI över 40. Upp till fem år efter operation kan viktnedgången vara 50–75 procent av övervikten före operation [86]. Detta motsvarar 30–40 kg hos en person som är 170 cm lång och väger 125 kg.

Det saknas randomiserade, kontrollerade studier som undersöker vilka effekter de olika behandlingarna av fetma får på insjuknande och död i hjärtinfarkt samt total död.

I en icke randomiserad studie sågs en signifikant minskning i total död efter fetmakirurgi (HR 0,74, $p < 0,04$) men ingen signifikant effekt på insjuknande eller död i hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär sjukdom jämfört med en kontrollgrupp [104]. Den minskade totala dödligheten var framför allt betingad av minskad dödlighet i tumörer. Effekten var oberoende av operationsmetod och oberoende av graden av viktnedgång.

Slutsats

Fetma ökar risken för insjuknande och död i hjärtinfarkt samt total död. Det gäller särskilt bukfetma, definierat som stort midjeomfång eller ännu bättre uttryckt som hög kvot mellan midja och stuss (mycket gott vetenskapligt underlag).

Viktnedgång hos patienter med övervikt eller fetma leder till gynnsamma effekter med avseende på kardiovaskulära riskfaktorer som blodtryck, total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol samt minskat insjuknande i diabetes (mycket gott vetenskapligt underlag).

Råd om energireducerad kost till patienter med övervikt eller fetma leder till viktnedgång efter uppföljning i minst ett år (evidensstyrka 1).

Råd om ökad fysisk aktivitet som tillägg till kostråd till patienter med övervikt eller fetma ger en större viktnedgång än enbart kostråd (evidensstyrka 1).

Råd om ökad fysisk aktivitet och bättre matvanor till överviktiga med nedsatt glukostolerans kan långsiktigt minska risken för förtida död (visst vetenskapligt underlag).

Läkemedelsbehandling med orlistat, sibutramine eller rimonabant vid övervikt eller fetma leder till ökad viktnedgång efter ett år jämfört med placebo (evidensstyrka 1).

Kirurgisk behandling vid svår fetma leder till mycket kraftig viktnedgång, som är bestående i åtminstone fem år (evidensstyrka 1).

Det saknas för närvarande randomiserade, kontrollerade studier som visar på effekter av såväl läkemedelsbehandling som kirurgisk behandling av fetma med avseende på insjuknande och död i hjärtinfarkt samt total död.

Förhöjt blodtryck hos hjärtkärlfriska patienter

Risker med högt blodtryck

Högt blodtryck definieras som ett konstant systoliskt blodtryck ≥ 140 mm Hg eller diastoliskt blodtryck ≥ 90 mm Hg. Allmänt kan sägas att personer med högt blodtryck löper en fördubblad risk att drabbas av hjärtinfarkt jämföras med personer med normalt blodtryck, enligt en systematisk översikt av SBU [105]. Den relativa riskökningen vid förhöjt blodtryck är likartad för män och kvinnor, men den absoluta risken är lägre för kvinnor än för män vid samma blodtrycksnivå. Kvinnors insjuknandefrekvens före 50 års ålder är cirka en tredjedel av männens. Därefter minskar skillnaderna successivt.

En systematisk metaanalys av 61 prospektiva studier omfattande 12,7 miljoner personår visar att för den som naturligt har 20 respektive 10 mm lägre systoliskt respektive diastoliskt blodtryck är den icke justerade risken för död i hjärtinfarkt 30–53 procent lägre, beroende på ålder. Denna riskminskning gäller ända ner till blodtrycksnivå $\geq 115/75$ mm Hg [106].

Vinster med att sänka ett förhöjt blodtryck

Den ovan refererade metaanalysen visade att risken för död i hjärtinfarkt är 30–53 procent lägre för den som *naturligt* har 20/10 mmHg lägre blodtryck. Detta innebär dock inte att risken minskar i samma utsträckning för den som genom behandling *sänker* sitt blodtryck i motsvarande grad. Det betyder att om blodtrycket normaliserats, så har därmed inte risken normaliserats utan en viss riskökning kvarstår även efter effektiv blodtryckssänkning.

Behandlingsvinsten är större för den som initialt har ett mycket högt blodtryck. Den absoluta behandlingsvinsten där det initiala diastoliska blodtrycket är lägre än 100 mm Hg är påtagligt lägre, än vid ett initialt tryck över 100 mm Hg. I studier, där behandlingsmålet varit att nå diastoliskt tryck under 90 mm Hg har vinster kunnat påvisas, men den absoluta riskreduktionen vid ytterligare diastolisk sänkning under 90 mm Hg är dock liten [107].

Studier med sänkning av det systoliska blodtrycket ner till intervallet 140–160 mm Hg har givit signifikant positiva effekter på insjuknande i stroke, hjärtinfarkt och död. Det saknas behandlingsstudier som belyser effekterna av systolisk blodtryckssänkning under 140 mm Hg.

Kvinnor har samma relativa vinst av blodtrycksbehandling som män men kvinnors gynnsamma kardiovaskulära riskprofil gör att den absoluta riskminskningen av blodtrycksbehandling blir lägre för kvinnor i alla åldrar.

2003 publicerade Psaty et al. en systematisk genomgång omfattande 42 kliniska randomiserade behandlingsstudier av hypertoni [108]. Här värderades effekten av aktiv läkemedelsbehandling jämfört med placebo eller ingen behandling med avseende på kranskärslsjukdom, stroke, hjärtsvikt, hjärtkärslsjukdomar, död i hjärtkärslsjukdomar och total död. I genomgången ingick studier där följande läkemedelsgrupper använts som förstahandspreparat: lågdos-diuretika, betablockerare, ACE-hämmare, kalciumblockerare, angiotensin-receptorblockerare (ARB) och alfablockerare. Behandling med de fem förstnämnda preparaten minskade risken för hjärtkärslsjukdomar jämfört med placebo eller ingen behandling. Alfablockerare var dock inte bättre än placebo för något utfallsmått.

Dessutom studerades eventuella effektskillnader för de fem senare preparatgrupperna i jämförelse med lågdos-diuretika. För åtta av 30 jämförelser (sex utfallsmått för vardera av de fem jämförda läkemedelsgrupperna) visades signifikant bättre effekt av lågdos-diuretika:

- Jämfört med beta-blockerare för kranskärslsjukdom (RR 0,89, KI 0,80–0,98).
- Jämfört med ACE-hämmare för hjärtsvikt (RR 0,88, KI 0,80–0,96), för stroke (RR 0,86, KI 0,77–0,97) och för hjärtkärslsjukdom (RR 0,94, KI 0,89–1,00).
- Jämfört med kalciumblockerare för hjärtsvikt (RR 0,74, KI 0,67–0,81) och hjärtkärslsjukdom (RR 0,94, KI 0,89–1,00).
- Jämfört med alfa-blockerare för hjärtsvikt (RR 0,51, KI 0,43–0,60) och hjärtkärslsjukdom (RR 0,84, KI 0,75–0,93).

Ingen jämförelse visade bättre effekt än lågdos-diuretika för någon av de övriga läkemedelsgrupperna.

Lågdos-diuretika bedömdes totalt sett ha den bästa effekten med följande relativa risker jämfört med placebo eller ingen behandling:

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| • Kranskärslsjukdom | RR 0,79, KI 0,69–0,92 |
| • Hjärtsvikt | RR 0,51, KI 0,42–0,62 |
| • Stroke | RR 0,71, KI 0,63–0,81 |
| • Hjärtkärslsjukdom | RR 0,76, KI 0,69–0,83 |
| • Död i hjärtkärslsjukdom | RR 0,81, KI 0,73–0,92 |
| • Total död | RR 0,90, KI 0,84–0,96 |

En svaghet med denna och flera tidigare metaanalyser är att de flesta av de ingående studierna inte är primärpreventiva med renodlad hypertoni som inklusionskriterium. Flera av studierna är sekundärpreventiva där kranskärslsjukdom, diabetes, nefropati eller förekomst av andra riskfaktorer finns med bland inklusionskriterierna. Det betyder att man kan överskatta effekten av primärpreventiv behandling vid okomplicerad hypertoni utan samtidigt förekomst av andra riskfaktorer.

I en annan metaanalys samma år, omfattande 29 randomiserade behandlingsstudier vid hypertoni, kom Turnbull med flera fram till likartade resultat som Psaty [109].

I två metaanalyser från 2004 och 2005, som undersökte atenolol respektive betablockerare, kom författarna fram till att betablockerare, speciellt atenolol, var sämre på att förebygga stroke än andra blodtrycksmediciner [110, 111]. Effekten på hjärtinfarkt och total död var dock likvärdig. I en senare metaanalys av 21 studier med betablockerare kom Khan och McLister fram till att betablockerare hade lika god effekt som andra blodtrycksmediciner på yngre patienter (<60 år) på det samlade utfallsmåttet stroke, hjärtinfarkt eller död [112]. På äldre patienter (≥ 60 år) var dock effekten något sämre för betablockerare (RR 1,06, KI 1,01–1,10), särskilt tydligt för stroke (RR 1,18, KI 1,07–1,30). Atenolol är den betablockerare som ingått i merparten av de granskade studierna. I de få studier där betablockeraren inte varit atenolol har i stället framför allt propranolol använts. I samtliga metaanalyser får ett arbete, där skillnader i effekt av atenolol respektive losartan studerats vid behandling av patienter med hög risk (högt blodtryck och samtidig vänsterkammарhyperförstoring), genom sin storlek stor tyngd [113].

Tiaziderna har en blodtryckssänkande effekt redan vid låga doser, vilket kan minska riskerna för de negativa effekter på glukosomsättningen [114] som är associerade med tiazidinducerade kaliumförluster [115]. Såväl tiazid-diuretika som betablockerare, särskilt i kombination, kan öka risken för nydebuterad diabetes [105].

Alfablockeraren doxazosin sänker blodtrycket men ökar risken att insjukna i hjärtkärlsjukdomar, framför allt hjärtsvikt, jämfört med diuretika [116].

Studier av god kvalitet med angiotensin-receptor-blockerare (ARB) mot hypertoni är få och har huvudsakligen genomförts på patienter med komplicerad hypertoni (vänsterkammарförstoring eller diabetes med njurpåverkan). I en stor randomiserad studie på patienter med hypertoni och vänsterkammарförstoring jämfördes effekten av losartan med effekten av betablockeraren atenolol [113]. I båda grupperna krävdes tilläggsmedicinering med andra blodtrycksmediciner för att nå fastställt målblodtryck, vilket innebar att endast 11–12 procent av patienterna stod på enbart studieläkemedlet vid undersökningens slut. För losartan-gruppen minskade det samlade måttet hjärt-kärlhändelser (död, hjärtinfarkt eller stroke) signifikant (RR 0,87, KI 0,77–0,98) i jämförelse med atenolol-gruppen. Insjuknande eller död i stroke minskade i losartan-gruppen med 25 procent (RR 0,75, KI 0,63–0,89) jämfört med atenolol-gruppen. Ingen signifikant skillnad sågs mellan grupperna avseende hjärtinfarkt, kardiovaskulär död eller total död. Det är viktigt att notera att flertalet patienter erhöill kombinationsterapi och att resultaten inte okritiskt kan överföras till patienter med okomplicerad hypertoni. Värdet av atenolol som blodtryckssänkande medicin, som losartan jämfördes med, har, som ovan beskrivits, senare ifrågasatts i flera metaanalyser [110–112]. Studier av god kvalitet avseende behandling med ARB vid okomplicerad hypertoni saknas.

Det är mer kostnadseffektivt att ytterligare sänka blodtrycket hos patienter med måttlig eller kraftig blodtryckförhöjning än att behandla fler patienter med mild hypertoni [105].

Det är oftast lättare att nå det önskade blodtrycket genom att kombinera två eller flera läkemedel från olika klasser i låg eller måttlig dos än att ge ett enskilt läkemedel i hög dos [117]. Lågdoskombinationer kan också minska riskerna för biverkningar [117]. Genom att kombinera lågdos-diuretika med ACE-hämmare kan risken för negativa effekter på glukosomsättningen reduceras, då ACE-hämmare tycks ha antidiabetogena egenskaper [114].

Blodtrycket kan sänkas av regelbunden fysisk aktivitet, hälsosamma matvanor med eller utan samtidig viktnedgång, minskat saltintag, måttlighet med alkohol och stresshantering. Minskningen är i storleksordningen upp till 5/5 mm Hg [72, 118-123]. Det saknas dock vetenskapligt underlag för långtidseffekterna på insjuknande och död i hjärtinfarkt genom livsstilsbehandling vid hypertoni. Trots måttlig effekt på blodtrycket har livsstilsförändringar stor betydelse ur hjärtkärlsynpunkt genom att de på flera andra sätt kan förbättra den kardiometabola riskprofilen och minska behovet av läkemedel [105].

Den absoluta vinsten med att behandla hjärtkärlfriska patienter som har förhöjt blodtryck är starkt beroende av kön, ålder och förekomsten av andra risk- och skyddsfaktorer. INTERHEART ger en god vägledning när det gäller risken att insjukna i hjärtinfarkt [7]. Oddskvoten för insjuknande i hjärtinfarkt är i denna stora fallkontrollstudie 1,9 vid hypertoni och 3,3 vid hög kvot för apo-B/A1. Vid samtidig förekomst av båda dessa riskfaktorer hos en rökande diabetiker med bukfetma är oddskvoten 68,5. Om ogynnsamma värden för alla nio skydds- och riskfaktorer ingående i INTERHEART föreligger är oddskvoten 333,7 (99 procent KI 230,2–483,9). Riskbedömningen kan förbättras betydligt genom att väga samman flera olika riskfaktorer i en riskalgoritm. SCORE är ett exempel på ett sådant sammanvägt riskskattningsinstrument för risken att dö i hjärtinfarkt eller stroke (se sammanvägd riskskattning).

Slutsatser

Förhöjt blodtryck ökar risken för insjuknande och död i hjärtinfarkt och total död (mycket gott vetenskapligt underlag).

Vid hypertoni minskar blodtryckssänkande behandling risken för stroke, hjärtinfarkt och död (evidensstyrka 1).

Det finns ett flertal olika livsstilsförändringar (fysisk aktivitet, viktnedgång, kostförändring, stresshantering, rökstopp och minskning av högt alkoholintag), som gynnsamt kan påverka riskfaktorer för framtida hjärtkärlsjukdom med eller utan samtidig sänkning av blodtrycket (evidensstyrka 1).

Livsstilsåtgärder kan minska behovet av behandling med läkemedel och ska vara basen i omhändertagandet av personer med högt blodtryck (evidensstyrka 1).

Även för personer med högt blodtryck är rökstopp en prioriterad åtgärd, som kan medföra stora behandlingsvinster (evidensstyrka 1).

Den absoluta behandlingseffekten är större med högre initialt blodtryck (evidensstyrka 1).

Den relativa behandlingseffekten av blodtryckssänkande behandling är lika för kvinnor och män men den absoluta vinsten är lägre för kvinnor (evidensstyrka 1).

Det finns god dokumentation för att behandla hypertoni upp till 80 års ålder (evidensstyrka 1).

Vid okomplicerad hypertoni är behandlingseffekterna avseende insjuknande och död i hjärtinfarkt samt total död likartad för behandling med tiaziddiuretika, ACE-hämmare, kalciumblockerare och betablockerare (evidensstyrka 1). Betablockerare, i synnerhet atenolol, uppvisar en svagare effekt, vilket ses tydligast hos äldre patienter (visst vetenskapligt underlag).

Behandling med angiotensin-receptor-blockerare vid hypertoni och samtidig förekomst av vänsterkammarhypertrofi leder jämfört med behandling med atenolol till lägre insjuknande i stroke men inte till lägre insjuknande i hjärtinfarkt, kardiovaskulär död eller total död (gott vetenskapligt underlag). Studier av god kvalitet avseende behandling med ARB vid okomplicerad hypertoni saknas.

Alfablockeraren doxazosin sänker blodtrycket men ökar risken att insjukna i hjärtsjukdom, framför allt hjärtsvikt, jämfört med diuretika (gott vetenskapligt underlag).

Det finns teoretiska fördelar med att kombinera två eller flera hypertonimedel i låg dos men det saknas studier av god kvalitet som direkt jämför olika kombinationsbehandlingar.

Förhöjda blodfetter hos hjärtkärlfrisk patient

Risker med förhöjda blodfetter

Det saknas en systematisk genomgång av riskerna med förhöjt kolesterol, men flera stora prospektiva observationella kohortstudier har visat på ökande risk för insjuknande och död i hjärtinfarkt samt total död med stigande nivåer av totalkolesterol eller LDL-kolesterol [124, 125]. Ett lågt HDL ökar ytterligare risken, medan höga HDL-nivåer minskar risken. Även förhöjda triglyceridnivåer ökar risken. Höga triglyceridnivåer samvarierar med låga HDL-nivåer, vilket gör att risken med höga triglycerider i en del studier inte kvarstår efter att man justerat för HDL. I en metaanalys framkom dock att även höga triglyceridvärden är en oberoende riskfaktor för kranskärslsjukdomar [126]. Även med en förhöjd kvot mellan apolipoproteinerna B och A1 ökar risken.

En metaanalys av 23 prospektiva studier avseende kranskärslsjukdom visade att risken för kranskärslsjukdomar var nästan fördubblad för patienter i den övre tertilen av apo-kvoten jämfört med patienter i den lägsta tertilen (RR 1,86, KI 1,55–2,22) [127]. I en jämförande fallkontrollstudie var apolipoproteinkvoten likvärdig med kvoten mellan totalkolesterol och HDL-kolesterol när man jämförde personer med respektive utan kardiovaskulära händelser [128]. Den relativa riskökningen vid förhöjda blodfettssnivåer är lika för män och kvinnor men den absoluta risken är lägre för kvinnor.

Även om det finns ett starkt samband mellan förhöjda blodfettssnivåer och ökad relativ risk för insjuknande och död i hjärtinfarkt är den absoluta riskökningen måttlig hos hjärtkärlfriska personer utan andra riskfaktorer.

Behandling av förhöjda blodfetter

Förhöjda blodfetter kan påverkas i riktning mot en mer gynnsam lipidprofil genom behandling med läkemedel [129], ökad fysisk aktivitet [130-133] och ändrade matvanor [38, 40-43, 134, 135] och rökstopp [136].

Vinster med att behandla förhöjda blodfetter

Sacks et al. har gjort en genomgång av randomiserade studier som undersöker behandlingar med ändrad fettkvalitet i maten och behandlingens effekter på kolesterolnivåer och risk för hjärtkärlsjukdom. De fann fyra stora koststudier som pågått i mellan fyra och åtta år. I dessa var målet att öka andelen linolsyra i kosten på bekostnad av andelen mättat fett. Kolesterolnivåerna minskade med cirka 15 procent och incidensen av hjärtkärlsjukdomar reducerades med mellan 12 och 43 procent. Riskminskningen var signifikant i tre av studierna [41].

En systematisk översikt av Hooper omfattade 27 randomiserade kontrollerade koststudier inriktade på att minska eller modifiera fettintaget. Studierna genomfördes på friska personer och visade en signifikant minskning av risken att insjukna i hjärtkärlsjukdom i de studier som pågick i minst två år (RRR 0,76, KI 0,65–0,90) men ingen signifikant minskad dödlighet [48].

Det saknas primärpreventiva randomiserade kontrollerade studier med råd om ökad fysisk aktivitet eller rökstopp till hjärtkärlfriska patienter i syfte att åstadkomma en förbättrad lipidprofil och därigenom minska risken för insjuknande och död i hjärtinfarkt.

Det finns få studier av renodlat primärpreventiv behandling med läkemedel vid förhöjda blodfetter hos hjärtkärlfriska personer. 2005 publicerades en systematisk översikt med metaanalys av 14 prospektiva randomiserade kontrollerade huvudsakligen sekundärpreventiva studier av behandling med statiner (atorvastatin, lovastatin, pravastatin och simvastatin) [129]. Två av de ingående studierna var så gott som renodlat primärpreventiva [137, 138]. I den ena av dessa båda studier ingick enbart män med måttligt förhöjt kolesterol [138]. I denna studie minskade andelen patienter som insjuknade och dog i hjärtinfarkt med 31 procent jämfört med den grupp som fått placebo (RR 0,69, KI 0,57–0,83). I den andra primärpreventiva studien användes lovastatin, som inte är tillgängligt i Sverige.

I ytterligare några av studierna i metaanalysen hade patienterna inte tidigare drabbats av hjärtinfarkt, men den övervägande delen hade ändå en kraftig kardiovaskulär belastning i form av genomgången stroke, diabetes eller andra riskfaktorer som till exempel hypertoni. Oavsett om patienterna tidigare hade haft kranskärlssjukdomar (inklusive genomgången hjärtinfarkt) eller ej noterades en likartad relativ effekt av statinbehandlingen när det gäller risken för att insjukna och dö i hjärtinfarkt. Beräknat på alla patienter som ingick i metaanalysen minskade dödlig och icke-dödlig hjärtinfarkt med 23 procent vid en LDL-reduktion motsvarande 1 mmol/l (RR 0,77, KI 0,74–0,80). För patienter med tidigare genomgången hjärtinfarkt minskade dödlig eller icke-dödlig hjärtinfarkt med 22 procent (RR 0,78, KI 0,74–0,84). Den absoluta riskminskningen var 3,7 procent i den statinbehandlade gruppen jämfört med en kontrollgrupp. För patienter poolade från alla studierna i metaanalysen utan tidigare känd kranskärlssjukdom minskade dödlig

och icke-dödlig hjärtinfarkt med 28 procent (RR 0,72, KI 0,66–0,80). Den absoluta riskminskningen var 1,6 procent.

Den fullständiga metaanalysen, som dominerades av sekundärpreventiva studier, visade en jämförbar effekt på kvinnor av statinbehandling när det gäller dödlig och icke-dödlig hjärtinfarkt. För kvinnor minskade risken med 18 procent (RR 0,82, KI 0,73–0,93), med en absolut riskminskning på 1,2 procent. För män var minskningen 24 procent (RR 0,76, KI 0,72–0,80), med en absolut riskminskning på 2,8 procent. Den totala dödligheten minskade med 12 procent (RR 0,88, KI 0,84–0,91), med en absolut riskminskning på 1,2 procent, beräknat på alla statinbehandlade patienter (primär- och sekundärprevention) i metaanalysen. Uppgifterna om total dödlighet vid renodlat primärpreventiv behandling saknas i metaanalysen.

I den ena av de båda primärpreventiva originalstudierna, där enbart män ingick, var den icke signifikanta minskade dödligheten 22 procent i den statinbehandlade gruppen [138]. I den här metaanalysen redovisas inte eventuella könsskillnader för effekterna på total dödlighet, men ingen enskild studie har hittills visat någon effekt av statinbehandling på kvinnor, när det gäller total dödlighet.

2004 presenterades en systematisk översikt av läkemedelsbehandling av höga blodfetter hos kvinnor [139]. I sex av studierna ingick kvinnor utan tidigare hjärtkärlsjukdomar. Lipidbehandling ledde inte till någon signifikant minskad total dödlighet (RR 0,95, KI 0,62–0,46), död i kranskärlsjukdom (RR 1,07, KI 0,47–2,40), icke-fatal hjärtinfarkt (RR 0,61, KI 0,22–1,68), revaskularisering (RR 0,87, KI 0,33–2,31) eller kranskärlshändelser (RR 0,87, KI 0,69–1,09).

Ezetimibe är en relativt ny substans (kolesterolasorptionshämmare) med en verkningsmekanism som ensam sänker kolesterolet och som i kombination med statiner ger en förstärkt kolesterolsänkning [140]. Det saknas studier av ezetimibes effekt på insjuknande och död i hjärtinfarkt samt total död.

Den absoluta vinsten med att behandla hjärtkärlfriska patienter med förhöjda blodfetter är starkt beroende av kön, ålder och förekomst av andra risk- och skyddsfaktorer. INTERHEART ger vägledning när det gäller risken att insjukna i hjärtinfarkt [7] Oddskvoten för insjuknande i hjärtinfarkt är i denna stora fallkontrollstudie 3,3 vid hög kvot för apo-B/A1 och 1,9 vid hypertoni. Vid samtidig förekomst av dessa båda riskfaktorer hos en rökande diabetiker med bukfetma är oddskvoten 68,5. Riskbedömningen kan förstärkas betydligt genom att väga samman flera olika riskfaktorer i en riskalgoritm. SCORE är ett exempel på ett sådan sammanvägd riskskattningssinstrument för risken att dö i hjärtinfarkt eller stroke (se sammanvägd riskskattning).

Det vetenskapliga underlaget som visar hur livsstilsförändringar respektive läkemedelsbehandling påverkar kvoten för apo-B/A1 är bristfälligt om man jämför med vad man vet om effekterna på kolesterol, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. Likaså är det vetenskapliga underlaget bristfälligt när det gäller de förändrade nivåerna av kvoten för apo-B/A1 som kan följa efter livsstilsförändringar respektive läkemedelsbehandling och när det gäller förändringarnas eventuella effekter på insjuknande och död i hjärtinfarkt.

Slutsats

Risken för insjuknande och död i hjärtinfarkt ökar vid förhöjda nivåer av total kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider liksom vid en förhöjd kvot mellan LDL- och HDL-kolesterol, förhöjd kvot mellan total kolesterol och HDL-kolesterol eller förhöjd kvot mellan apolipoprotein B och A1 (mycket gott vetenskapligt underlag).

Behandling med läkemedel, råd om ökad fysisk aktivitet, förbättrade matvanor eller rökstopp påverkar blodfetterna i gynnsam riktning (evidensstyrka 1).

Råd till hjärtkärlfriska patienter med förhöjda kolesterolvärden om att förbättra sina matvanor avseende fettkvalitet leder till en förbättrad lipidprofil och minskat insjuknande i hjärtkärlsjukdomar (evidensstyrka 1).

Behandling med statiner av hjärtkärlfriska män med måttligt förhöjda kolesterolnivåer minskar insjuknande och död i hjärtinfarkt (gott vetenskapligt underlag).

Sammanvägd riskskattning

Hälso- och sjukvården ska arbeta för att förebygga ohälsa. Den som vänder sig till hälso- och sjukvården ska, när det är lämpligt, få upplysningar om hur de kan förebygga sjukdomar eller skador [141].

Hjärtkärlsjukdomar, som hjärtinfarkt och stroke, är dominerande orsaker till för tidig död i Sverige. Orsakerna till hjärtinfarkt och stroke är till övervägande del kända och dessa sjukdomar är dessutom till stor del möjliga att förebygga. Personer med hög risk eller ökad risk för dessa sjukdomar ska därför upplysas om verksamma förebyggande åtgärder.

Till personer med hög risk att insjukna i hjärtkärlsjukdomar hör:

- Personer med känd kranskärlssjukdom, cerebrovaskulär sjukdom, perifer aterosklerotisk sjukdom eller diabetes med tecken på organskada (t.ex. mikroalbuminuri).
- Personer med markant förhöjda värden av enskilda riskfaktorer såsom total kolesterol >8 mmol/l, LDL-kolesterol >6 mmol/l eller blodtryck >180/110 mm Hg.

Till personer med ökad risk att insjukna i hjärtkärlsjukdom hör:

- Hjärtkärlfriska personer som har av en kombination av riskfaktorer som gör att deras risk att dö i hjärtkärlsjukdom inom tio år är 5 procent eller mer.

Redan idag sker en skattning av hjärtkärlfriska personers risk för hjärtinfarkt, stroke och annan kardiovaskulär sjuklighet, genom exempelvis blodtrycksmätning, där normalt blodtryck definieras som blodtryck <140/90 mm Hg. Men ett blodtryck strax över denna nivå utan samtidig förekomst av andra riskfaktorer innebär en mycket måttlig riskökning för insjuknande och död i hjärtkärlsjukdom [105]. Att rekommendera behandling till patienter med mild hypertoni (systoliskt blodtryck 140–159 eller diastoliskt blodtryck 90–99 mm Hg) är därför tveksamt, särskilt om det handlar om livslång daglig behandling med läkemedel under kanske 30–40 år med potentiell risk för biverkningar.

Det finns ett samband mellan biologiska riskmarkörer, som blodtryck, kolesterol och övervikt, och risken för insjuknande och död i hjärtinfarkt samt total död. Trots detta har de absoluta vinsterna med primärpreventiv behandling av enskilda riskmarkörer varit förhållandevis små. Detta skulle bland annat kunna bero på att behandlingen inte varit tillräckligt intensiv eller att följsamheten till behandlingen varit dålig. En annan orsak kan vara att förhöjda värden av enskilda riskfaktorer är ett dåligt prediktivt mått på individnivå. Det kan leda till att ett stort antal personer behandlas, men att endast ett fåtal har nytta av behandlingen. Ett bättre sätt att kunna förutspå vem som kan ha nytta av en behandling är att utgå från en helhetsbedömning av risken för kardiovaskulär sjukdom och död, snarare än att fatta beslut med endast en riskfaktor som underlag [142, 143]. Detta kan ske med hjälp av en riskalgoritm, där flera riskfaktorer ingår i bedömningsunderlaget.

SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) är ett exempel på ett sådant riskskattningsinstrument, som tagits fram av European Society of Cardiology (ESC) [144]. I SCORE ingår kön, ålder, rökning, systoliskt blodtryck och serumkolesterol (figur 1). Genom att ta hänsyn till alla dessa fem faktorer kan tioårsrisken för kardiovaskulär död beräknas. En risknivå på 5 procent eller mer betraktas som ökad risk och bör föranleda mer aktiva insatser från sjukvårdens sida, i första hand genom råd om livsstilsförändringar. Hos två av tre patienter är hjärtinfarkten direkt relaterad till livsstilen, framför allt till rökning, men även till fysisk inaktivitet och osunda matvanor [7]. En risknivå under 5 procent betraktas som låg risk, 5 till 10 procent som lätt ökad risk och mer än 10 procent som måttligt ökad risk.

SCORE finns även i en internetversion (HeartSCORE), där man också kan se hur stor andel av risken, som kan hänföras till respektive riskfaktor av de påverkbara variablerna rökning, systoliskt blodtryck och kolesterol [145].

HeartSCORE ger också förslag på hur patienten kan förbättra sin riskprofil genom ändrade levnadsvanor. Det kan ta upp till ett år eller mer att ändra vanor som blir bestående och införlivade som en del av de dagliga rutinerna beroende på patientens förändringsbenägenhet och på om patienten bör ändra på flera vanor [146].

Tabell 2 illustrerar hur mycket risken kan variera under olika förutsättningar. Denna visar att risken för olika individer med samma blodtrycks- och kolesterolvärde kan variera från en till 16 procent beroende på kön, ålder och rökvanor. Risknivåerna i SCORE baseras på uppgifter från 14 europeiska kohortstudier omfattande 205 178 individer, 2,7 miljoner personår och 7 934 kardiovaskulära dödsfall, varav 5 652 på grund av kranskärlssjukdom.

ESC har tagit fram två olika risktabeller, en lågrisktabell (motsvarar södra Europa) och en högrisktabell (motsvarar norra Europa). Detta innebär att risken är lägre i södra Europa än i norra Europa vid ett och samma värde för systoliskt blodtryck eller serumkolesterol. Om högrisktabellen används på svenska patienter kommer dock risken att bli något överskattad. Därför har en svensk SCORE-tabell tagits fram, som bygger på svenska data [147]. De två europeiska låg- respektive högrisktabellerna finns i ytteligare en variant,

där kvoten mellan totalkolesterol och HDL-kolesterol ingår i stället för totalkolesterol. Dessa tabeller ger en ökad säkerhet i riskbedömningen. För individer med lågt eller högt HDL-kolesterol kan detta ha betydelse, men för de allra flesta (cirka 80 procent) blir det ingen skillnad i riskbedömningen om en tabell används där kvoten för totalkolesterol/HDL-kolesterol ingår [142]. Någon svensk SCORE-tabell, där kvoten mellan totalkolesterol och HDL-kolesterol ingår finns inte, eftersom inga HDL-värden finns med i den databas som den svenska SCORE-tabellen bygger på.

Tabell 1.2. 10-årsrisk att dö i hjärtsjukdom under olika förutsättningar.

Egenskaper	Kvinna, 50 år, syst BT 180, kolesterol 8 mmol/l, icke rökare	Kvinna 50 år, syst BT 180, kolesterol 8 mmol/l, rökare	Man 50 år, syst BT 180, kolesterol 8 mmol/l, icke rökare	Man 50 år, syst BT 180, kolesterol 8 mmol/l, rökare	Man 55 år, syst BT 180, kolesterol 8 mmol/l, rökare
10-årsrisk	1 %	3 %	5 %	9 %	16 %

SCORE är ett steg på väg mot ett säkrare beslutsunderlag vid bedömning av risken för kardiovaskulär död hos hjärtsjukfriska individer. Vissa brister finns dock och riskalgoritmen kan utvecklas ytterligare. Rökning förekommer i SCORE enbart som en kategorivariabel (rökare eller icke rökare) och är inte graderad i antal rökta cigaretter, vilket gör att risken för storrökare kraftigt underskattas i SCORE [7]. Riskfaktorer som diabetes och bukfetma samt skyddsfaktorer som fysisk aktivitet, sunda matvanor och socialt nätverk saknas i SCORE.

Det finns exempel på andra riskalgoritmer från exempelvis Danmark (PRECARD) och Storbritannien (Riskscore), där även diabetes ingår [148, 149]. Diabetes ger ungefär en fördubblad risk för män och tre- till fyrdubblad risk för kvinnor [144], medan regelbunden fysisk aktivitet halverar risken [20]. Andra exempel på riskalgoritmer är Framingham riskscore [150] och PROCAM [151].

Målgruppen för SCORE är vuxna i åldern 40 till 65 år och lämpar sig bland annat för förstagsradsanhöriga till patienter med diagnostiserad hjärtsjukdom och patienter som uppvisar tecken på metabolt syndrom.

SCORE sträcker sig bara upp till och med 65 års ålder. Som framgår av figur 1 ökar risken med stigande ålder, framför allt för män. Detta innebär att i stort sett alla män från 65 års ålder har en risk på 5 procent eller mer oavsett kolesterolnivå, blodtrycksvärde eller rökvanor. Det betyder att åldern har en mycket stor betydelse för totalrisken, som ju så småningom av naturliga skäl närmar sig 100 procent. För patienter över 60 år har därför föreslagits en högre risknivå, exempelvis 10 procent, för att interвенера [147, 152].

SCORE innehåller inte heller riskbedömningar vid systoliskt blodtryck över 180 mm Hg eller totalkolesterol över 8 mmol/l. Vid dessa nivåer anses ändå risken vara så hög att behandling är indicerad [144]. I de europeiska riktlinjerna har man även förordat aktiva insatser vid LDL-kolesterol >6 mmol/l [7]. Ett högt HDL-kolesterol ger dock väsentligt lägre risk även vid

dessa höga LDL-nivåer [153, 154], vilket gör att risken kan överskattas, särskilt för kvinnor, som kan ha mycket höga HDL-värden [155].

SCORE kan i sin nuvarande utformning enbart användas för riskbedömning hos hjärtkärlfriska personer innan eventuell behandling har satts in. SCORE kan inte användas för att bedöma vad risken blir efter behandling, till exempel om en person sänker sitt systoliska blodtryck med läkemedel från 180 mm Hg till 140 mm Hg, eftersom läkemedelsbehandling inte leder till att risken elimeras. Även efter en framgångsrik blodtrycksbehandling, definierat som normaliserat blodtryck, är risken högre för den som tidigare haft ett förhöjt blodtryck än för den som från början haft ett normalt blodtryck. Graden av riskreduktion kan dessutom variera beroende på vilken behandling som har reducerat blodtrycket eller kolesterolvärdet. Riskreduktionen kan bli större om normaliseringen beror på livsstilsförändringar, som exempelvis ökad fysisk aktivitet eller sundare matvanor, eftersom de utöver eventuell blodtryckssänkning eller kolesterolreduktion dessutom kan påverka en mängd andra betydelsefulla riskmarkörer, som inte ingår i riskalgoritmen, (LDL- och HDL-nivåer, triglycerider, bukfetma, insulinkänslighet, diabetes, mm) i gynnsam riktning. Om normaliseringen beror på behandling med läkemedel, som enbart påverkar den riskmarkör den är avsedd att påverka, blir riskminskningen mindre. En annan brist i SCORE är att det saknas konfidensintervall kring de angivna risknivåerna.

SCORE kan än så länge endast användas för att uppskatta risken för död i hjärtkärlsjukdom (mortalitet), men inte för att uppskatta risken att insjukna i hjärtkärlsjukdom (morbidity). Fem procents risk för död i hjärtkärlsjukdom motsvaras ungefär av 20 procent risk att insjukna i en hjärtkärlsjukdom [147].

För den som blir föremål för primärpreventiva åtgärder och som bedömts ha en så hög risk enligt SCORE eller liknande att behandling anses indicerad är det idealiskt om blodtrycket kan hamna under 140/90 mm Hg och totalkolesterolet under 5 mmol/liter. Detta kan dock många gånger vara svårt att uppnå utan mycket stora insatser. Det är viktigare att minska den totala risken genom samlade åtgärder än att nå målvärden för enskilda riskfaktorer. Det betyder att det kan vara mer kostnadseffektivt att försöka påverka flera riskfaktorer lite grand än att till exempel sätta in en femte blodtrycksmedicin för att blodtrycket ska hamna under 140/90.

På flera håll i landet erbjuder primärvården sina invånare i olika åldersgrupper livsstilsinriktade hälsosamtal, då de får träffa en sjuksköterska och tillsammans gå igenom levnadsvanor, ärftlighet och upplevd hälsa, och samtidigt ta prover (till exempel kolesterol, BMI, blodtryck eller midjemått). Ofta använder man sig av någon form av hälsoprofil, (se figur 2) som på ett åskådligt sätt visar om det föreligger någon ökad risk för ohälsa eller sjukdom.

Dessa hälsoprofiler har många likheter med SCORE. Hälsoprofilerna innehåller dock fler riskfaktorer än SCORE och även skyddsfaktorer, något som saknas i SCORE. Samtidigt ger hälsoprofilen en grov uppfattning om de olika faktorernas inbördes relationer, alltså vilken eller vilka faktorer som betyder mest för individen. Denna möjlighet saknas också i SCORE. Dessa

hälsosamtal ska inte förväxlas med *screening* (sortera ut), som innebär att man kallar invånare till undersökning för att hitta sjukdomar eller förstadium till sjukdomar. Screening är exempel på renodlad högriskstrategi. I hälsosamtal däremot kombineras lågrisk- och högriskstrategi och huvudfokus ligger på en dialog om levnadsvanorna, som riktar sig till alla som bjuds in. Samtidigt fångas ju en del högriskindivider in på köpet i samband med hälsosamtal. Det finns flera exempel från bland annat skandinavisk och kanadensisk primärvård där kontrollerade studier visar att man har uppnått goda resultat med det här angreppssättet och förbättrat levnadsvanor och biologiska riskmarkörer som kolesterol, övervikt, bukfetma, blodtryck eller samlad riskreduktion mätt med till exempel Framingham Riskscore eller liknande [2, 3].

Slutsats

Det är säkrare att bedöma risken att dö i hjärtsjukdom med en riskalgoritm som innehåller flera riskfaktorer, än att bedöma risken med stöd av enstaka riskfaktorer som blodtryck eller kolesterol (mycket gott vetenskapligt underlag).

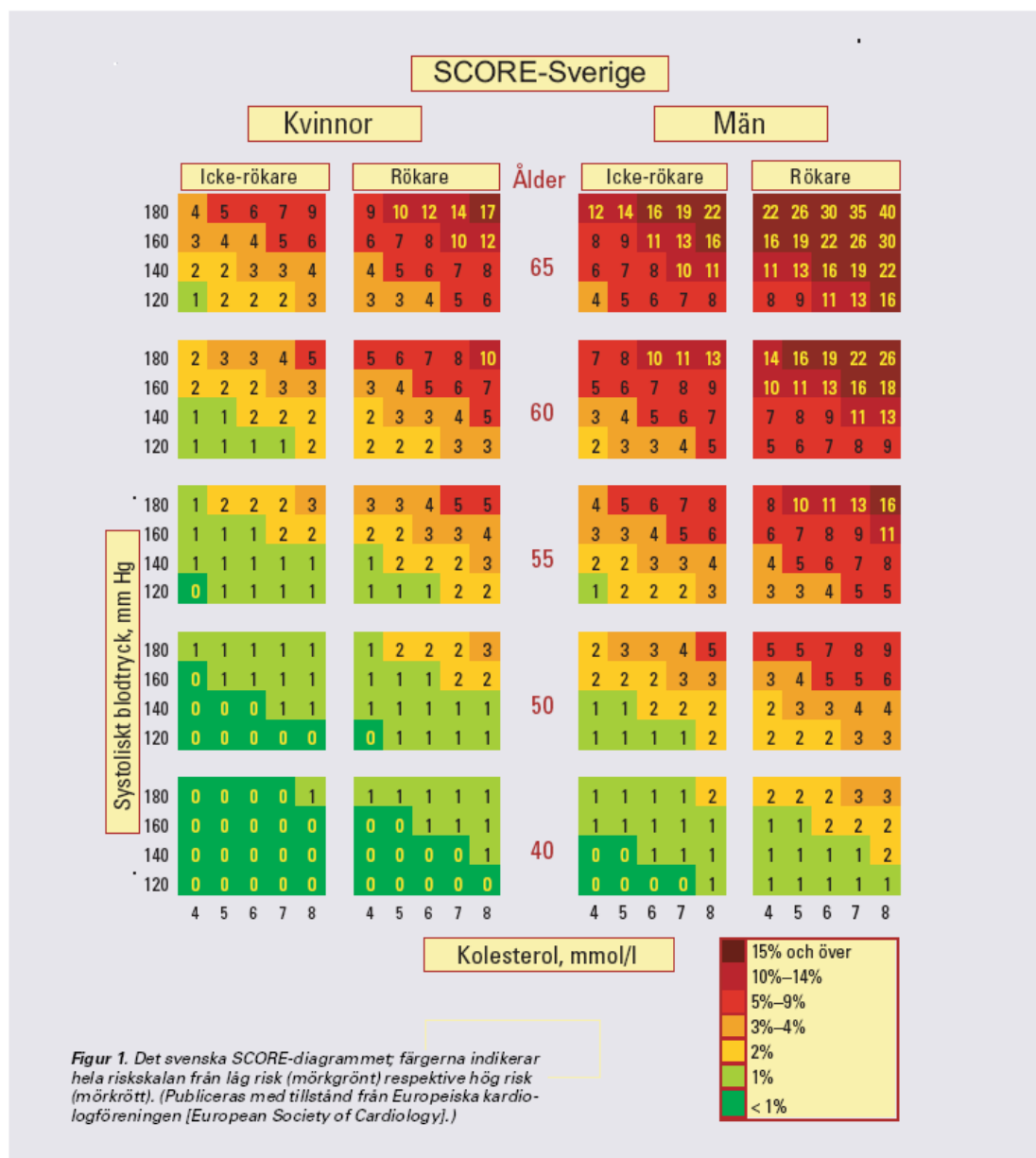
Behandling med acetylsalicylsyra av hjärtsjukfriska patienter

Behandling med acetylsalicylsyra (ASA) efter genomgången hjärtinfarkt eller instabil angina minskar risken för nya kardiovaskulära händelser [156]. 2006 presenterades resultaten från en metaanalys av sex stora randomiserade studier av primär prevention med acetylsalicylsyra [157]. Denna analys visade på divergerande resultat mellan studierna med en signifikant minskad risk för kvinnor att insjukna i stroke och en signifikant minskad risk för män att drabbas av hjärtinfarkt. Oberoende av kön ökade risken för allvarlig blödning signifikant. Metaanalysen visade ingen signifikant minskad risk för kardiovaskulär död eller total död för något av könen.

I en systematisk genomgång i Läkartidningen 2006 påpekas att de ingående studierna är alltför heterogena för att redovisas i en metaanalys [158]. Här redovisas i stället de sex studierna var för sig. I ingen av studierna utfaller primärt effektmått signifikant. Fyra av studierna visar att risken för allvarlig blödning är signifikant ökad, i de två övriga studierna saknas uppgifter om allvarliga blödningar. I två av studierna har 4 respektive 9 procent av deltagarna en tidigare känd hjärtsjukdom. För de fyra övriga studierna saknas uppgifter om tidigare hjärtsjukdom. I metaanalysen från 2006 förs ett spekulativt resonemang om den eventuella nyttan för friska individer med förhöjd risk, men i de studier där man särredovisat data för patienter med diabetes, förhöjt kolesterol eller högre blodtryck finner man inget stöd för denna tanke.

Slutsats

Det finns för närvarande inte tillräckligt vetenskapligt stöd för att rekommendera behandling med ASA av friska patienter med eller utan hypertoni eller diabetes.



Figur 1.1. Det svenska SCORE-diagrammet

Hälsokurvan

Underlag för hälsosamtal vid sekundärprevention
samt förebyggande insatser för vissa grupper

KÖN ☐ ÅLDER ☐ GRUPP ☐

NR **22** ☐ **1** ☐ **17113** BESÖK NR ☐ **1**

DATUM **060817** **Brita** ☐ **3**

Undersökare

1 Motion, kcal/vecka ☐ **680**

2 Mat, Fett ☐ **75** Fiber ☐ **15** fett-fiber-poäng ☐ **8**

3 Alkohol, cl starksprit/vecka 14 ☐ **30**

Cig/dag ☐ **18**

4 Tobak, 10 ☐ Snusdosor/vecka ☐

5 Psykosocial påverkan, 25-29 ☐ **2**

6 Stress/Psykisk ohälsa, 41, 42 ☐ **2**

7 Ärftlighet, diabetes, 43 ☐ **1**

Far (ålder) ☐ **74**

Mor (ålder) ☐ **72**

8 Ärftlighet, Hjärt-Kärl-sjd, 44, 45, 47, 48 ☐

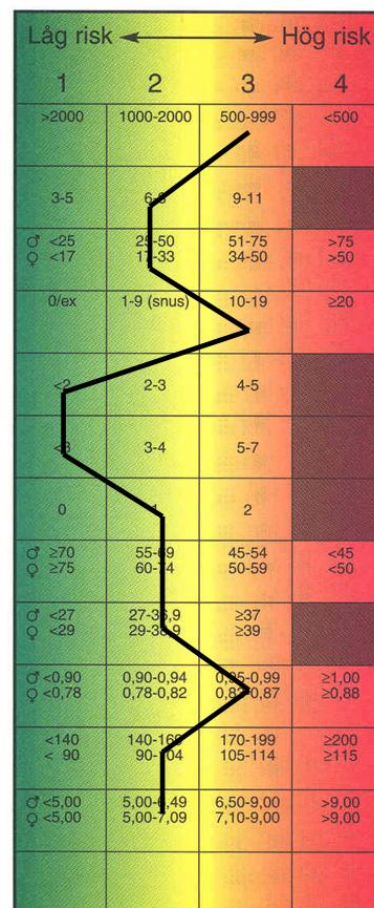
9 Viktindex, kg/m² ☐ **27,8**

10 Midja-Stuss-kvot ☐ **0,96**

11 Blodtryck, mm Hg ☐ **140** - ☐ **95**

12 Kolesterol, mmol/l ☐ **6,20**

13 Kronisk sjukdom ☐



Figur 2. Exempel på hälsoprofil.

Förmaksflimmer och fladder

Förmaksflimmer är den vanligast förekommande hjärtrytmrubbningen med en prevalens i befolkningen på en procent och är en oberoende riskfaktor för tromboemboliskt ischemisk stroke. Prevalensen av förmaksflimmer är starkt åldersberoende och är mycket ovanligt hos personer som är yngre än 50 år. Frekvensen av förmaksflimmer ökar snabbt från sextioårsåldern och prevalensen är cirka 10 procent hos personer över 80 år [159]. Medianålder är 72 år för en patient med förmaksflimmer och är något mer prevalent bland män än kvinnor.

Tromboemboliprofylax vid förmaksflimmer

Såväl oral koagulationshämmning (warfarin) som behandling med acetylsalicylsyra (ASA) har visats ha en skyddande effekt mot stroke vid förmaksflimmer. Warfarin är mycket effektivt för att minska risken för ischemiskt stroke och är mer effektivt än ASA [160]. Jämfört med ASA har warfarin dock en högre frekvens av allvarliga blödningar och kräver en större följsamhet hos patienten. Från metaanalyser och från studier på förmaksflimmerpatienter med warfarin och aspirin kan risken för allvarlig blödning uppskattas till 2,2 jämfört med 1,3 procent [160-163]

Tromboembolirisk

Ett flertal studier har identifierat och validerat riskfaktorer för stroke hos förmaksflimmerpatienter [164-167]. De största riskfaktorerna för stroke eller systemisk embolism är tidigare stroke med en relativ risk på 2,5, diabetes mellitus med en relativ risk på 1,7, hypertoni med en relativ risk på 1,6, hjärtsvikt med en relativ risk på 1,4 och ålder (kontinuerligt och per dekad) med en relativ på risk 1,4 [168].

CHADS₂ (Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes and Stroke (doubled)) index visar tydligt på hur risken ökar för tromboembolism med antalet riskfaktorer som adderas till varandra. Risken för tromboembolism vid lågt index är 1,9 procent per år för stroke och vid maximalt poäng 18 procent per år [164, 166]. Svagare riskfaktorer är ålder under 75 år, kvinnligt kön, kranskärlsjukdom och thyreotoxikos. Om man delar in patienterna i låg- och högriskgrupper kan risken för stroke variera mellan 1,0 och 18 procents eller högre per år [164, 166-169]

En stor studie jämförde kombinationer av trombocythämning (ASA och clopidogrel) och peroral antikoagulation med INR 2,0–3,0. Studien visade att peroral antikoagulation var bättre och studien avbröts därför i förtid [170].

I en nyligen publicerad metaanalys har man inte sett någon tilläggs effekt av ASA till warfarin på förmaksflimmerindikationen [171] när det gäller totalmortalitet eller tromboembolism. Däremot ökar blödningsrisken. Samma mönster kan man se i analyser av polade data från studierna SPORTIF III och V [172, 173].

Blödningsrisk

Den mest optimala INR-nivån vid antikoagulation med warfarin på indikationen förmaksflimmer nås vid 2,0–3,0 [174]. Risken att få en allvarlig blödning i en åldersgrupp runt 70 år är 1,2 procent per år [175, 176]. Risken för allvarlig blödning ökar sedan till 4 procent eller högre i gruppen över 80 år [177-179].

I välkontrollerade studier är blödningsrisken 1,5 procent per år. När warfarin adderas till aspirin stiger denna siffra till 4,95 procent per år [180]. Vid en god INR-kontroll (över 75 procent av INR-värdena är inom 2,0–3,0) är risken för allvarlig blödning 1,5 procent per år. Om 60 procent av INR-värdena var inom terapiområdet ökade risken för allvarlig blödning till 3,7 procent [181].

En rad sjukdomstillstånd, såsom hypertoni, cerebrovaskulär sjukdom, stroke, hjärt- och njurinsufficiens och malignitet, har associerats till ökad blödningsrisk under peroral antikoagulationsbehandling med AVK-läkemedel [174]. Ålder är en oberoende riskfaktor för CNS-blödning och ett flertal studier visar på ett klart samband med ålder och blödning [174]. Incidensen av så kallad major bleeding ökar gradvis (från 1,5 procent för patienter under 60 år till 4,2 procent per år eller mer för patienter över 80 år) [175, 176, 179].

Med hänsyn till riskfaktorerna för blödning hos äldre patienter kan denna risk avsevärt minimeras till strax över 1 procent hos patienter över 75 år. Det enligt en nyligen publicerad randomiserad och kontrollerad studie [169].

Fördelat på lokaliseringen av så kallad (sjukhuskrävande) major bleeding [175] är gastrointestinal vanligast (45 procent). Därefter kommer muskel eller hud (15–25 procent) följt av CNS (10–20 procent) och urinvägar (10–15 procent). Andra blödningar är mindre vanliga (till exempel när det gäller led, lunga och näsblödning som kräver sjukhusvård).

Behandlingsintensitet – INR- nivå

Warfarinbehandling med en intensitet på INR 2,0–3,0 ger en god effekt när det gäller att förhindra stroke vid förmaksflimmer och en liten total risk att drabbas av allvarlig blödning. I studierna var detta också associerat med en reducerad totalmortalitet [177, 180].

Intensiteten av AVK-terapin, det vill säga INR-nivån, är en viktig oberoende riskfaktor för allvarlig blödning och CNS-blödning, och är oberoende av indikationen för behandlingen. Risken för en blödningskomplikation ökar vid en INR-nivå som är större än 4,0–5,0 [182, 183].

Svängande INR-värden är också associerat med en ökad blödningsrisk [174]. INR-värden är ingen optimal metod för att kunna förutse vem som får en blödning. Värdet är oftast inom normalområdet innan blödningsepisoden, eller endast lätt förhöjt [183]. I samband med blödningsepisoden noteras många gånger ett INR-värde inom terapiområdet eller endast lätt höjt. Höga värden ser man endast hos en mindre andel [174, 183]. Höga INR-värden är också associerat med ökad mortalitet [178], varför noggrann kontroll är viktig.

I Sverige är andelen INR-värden inom målområdet 2,0–3,0 cirka 70–75 procent hos patienterna vid 34 medicinkliniker i rutinsjukvården, enligt beräkningsmetoden TIR (time-in-range) beskriven av Rosendaal et al [181]. I internationella multicenterstudier når INR-kontrollen inom det förbestämda målområdet 2,0–3,0 66 procent av patienterna. Om målområdet vidgas till 1,8–3,2 når den 83 procent av patienterna [184, 185].

Rapporteringen och registrering av allvarliga blödningar, till exempel CNS-blödningar i Sverige, får anses som undermålig [186] men anger 0,2–0,4 procent per år. Studier indikerar att risken är en procent [175].

Slutsatser

Det finns gott vetenskapligt underlag för att patienter med förmaksflimmer ska riskstratifieras angående tromboembolism och allvarlig blödning innan

behandling med perorala antikoagulantia påbörjas. Det finns också gott vetenskapligt underlag för att ompröva warfarinbehandlingen en gång per år hos framför allt äldre patienter för att minska risken för allvarlig blödningskomplikation.

Det finns även gott vetenskapligt stöd för att god peroral antikoagulationsbehandling med TIR (time-in-range) över 75 procent minskar risken för stroke och allvarlig blödning.

Förmaksflimmer och förmaksfladder – behandling med warfarin eller acetylsalicylsyra

Ur tromboemboliprofylaktisk synvinkel kan grupperna förmaksflimmer och förmaksfladder, och paroxysmalt förmaksflimmer med frekventa episoder, ses som en enhet med samma nytta och risk av tromboshämmande behandling.

Effekten av warfarin hos patienter med förmaksflimmer har visats i ett antal randomiserade kontrollerade studier och metaanalyser [159, 160, 168, 187-190]. Effekten i dessa studier är också konsistent bättre än ASA. ASA är dock konsistent bättre än placebo.

Den relativa riskreduktionen med warfarin jämfört med ingen aktiv antikoagulantibehandling alls är 64 procent (KI 49–74). Den relativa riskreduktionen med warfarin jämfört med ASA är 37 procent (KI 95 procent 23–48). Den relativa riskreduktionen med ASA jämfört med ingen aktiv antikoagulantibehandling alls är 19 procent (KI -1–35) [168, 187-189].

Den absoluta riskreduktionen per år för primärprevention är 2,7 med warfarin [188, 189]. Den absoluta riskreduktionen per år för primärprevention är 0,8 procent med ASA [188, 189].

Med warfarin som antikoagulantibehandling i ett år är NNT för att undvika en stroke 37 för primärprevention vid förmaksflimmer [189]. Med ASA som antikoagulantibehandling i ett år är NNT för att undvika en stroke 125 för primärprevention vid förmaksflimmer [189].

Förmaksfladder är ovanligt som en kronisk arytm men är en riskfaktor för stroke. Riskfaktorn är dock lägre än för förmaksflimmer [191, 192]. Riskstratifiering för förmaksfladder kan dock vara densamma som för förmaksflimmer.

Slutsatser

Systematiska kunskapsöversikter av god kvalitet visar på minskad risk för stroke (evidensstyrka 1) med perorala antikoagulantia jämfört med ASA (med eller utan clopidogrel) samt placebo vid förmaksflimmer eller -fladder. Systematiska kunskapsöversikter av god kvalitet visar att till patienter där warfarinbehandling inte är lämplig ger ASA ett visst skydd mot tromboembolism (evidensstyrka 1).

Mortaliteten reduceras inte vid behandling med antikoagulantia hos patienter med förmaksflimmer eller -fladder (evidensstyrka 1).

Orala antikoagulantia medför ökad risk för allvarlig blödning jämfört med behandling med enbart ASA eller vid placebo (evidensstyrka 1). Däremot

finns det ingen skillnad i blödningsrisk mellan antikoagulantia och kombinationen ASA och klopido-rel (gott vetenskapligt underlag).

En systematisk kunskapsöversikt anger att det inte finns någon säkerställd tilläggseffekt av ASA till peroral antikoagulation i reduktionen av stroke och totalmortalitet vid behandling av förmaksflimmer. Dock ökar blödningsrisken (evidensstyrka 2).

Förmaksflimmer "lone" hos patient utan annan riskfaktor för tromboembolisk komplikation - Tromboemboliprofylax med Warfarin

Hos patienter med förmaksflimmer utan andra riskfaktorer är strokerisken 0,5 procent per år [193, 194], vilket som regel ej motiverar tromboemboliprofylax.

Slutsats

Warfarin eller ASA är inte bättre som tromboemboliprofylax än placebo vid förmaksflimmer (lone) utan riskfaktorer (gott vetenskapligt underlag).

Praktisk hantering av oral antikoagulationsbehandling

Peroral antikoagulationsbehandling med exempelvis warfarin kräver att patienten är mycket följsam till behandlingen. Det är också nödvändigt med en väl organiserad sjukvård för att möjliggöra kontroller och uppföljning. Peroral antikoagulationsbehandling är mycket effektiv som prevention av stroke och systemisk embolism vid förmaksflimmer [189]. Den är även mycket effektiv för att förhindra trombosbildning vid mekanisk klaffprotes [195].

Strukturen runt peroral antikoagulationsbehandlingen är viktig för att kunna optimera en behandling som kräver mycket av patienten och av sjukvården. I Sverige finns det främst två vårdformer för antikoagulationsbehandling, nämligen så kallade antikoagulationsmottagningar samt skötsel i primärvården.

Någon rättvis siffra för hur stor andel som finns av dessa båda vårdformer finns inte. En uppskattning är dock att mer än 50 procent sköts inom ramen för antikoagulationsverksamheten.

För att nå bästa effekt till minsta risk av peroral antikoagulationsvård är det viktigt att INR hålls inom det terapeutiska området (2,0–3,0). Kopplingen mellan att ha en välinställd peroral antikoagulationsbehandling, det vill säga ett time in range (TIR), och utfall av behandlingen är tydlig [182, 195]. Det vill säga att mer tid inom TIR betyder mindre komplikationer i form av blödningar och tromboser.

The Seventh ACCP conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Chest [196] har diskuterat struktur och organisation för peroral antikoagulation. Man har dock inte tagit ställning för antingen vård vid antikoagulationskliniker eller "usual care" (exempelvis primärvård).

Ett flertal icke-randomiserade studier har visat på bättre resultat för blödningar och blodpropp vid behandling vid antikoagulationsklinik [196]. Men några studier visar också god effekt för "usual care".

År 2006 publicerades en systematisk översikt och metaregression som studerat vård vid antikoagulationsmottagning och i "community care" (exempelvis primärvård). Översikten omfattade 67 studier med 50 208 patienter som blivit följda under mer än 50 000 patientår [197]. Tid inom terapeutiskt intervall (TIR) var effektmåttet i denna översikt, och ett signifikant bättre resultat nåddes vid antikoagulationskliniker jämfört med "community care" (65,6 jämfört med 56,7, $p < 0,0001$). Några randomiserade studier finns inte på området.

I Sverige är andel INR-värden inom målområdet 2,0–3,0 i rutinsjukvården vid antikoagulationsmottagning cirka 70–75 procent hos patienterna vid 34 medicinkliniker (www.sim.nu) enligt beräkningsmetoden TIR beskriven av Rosendaal et al [181].

Litteraturen stöder tydligt att peroral antikoagulation bedrivs med största nytta för patienten vid en centraliserad mottagning av typen antikoagulationsmottagning och som har datorstöd med inlagda definierade uppföljningsalgoritmer [198]. I Sverige är denna vårdform väletablerad sedan flera år för stora delar av patienterna med peroral antikoagulationsvård.

Slutsats

Peroral antikoagulationsbehandling av centraliserad typ ger större patientnytta än en decentraliserad (evidensstyrka 1).

Behandling med antikoagulantia

Peroral antikoagulation – självtestning och egenvård

Tre systematiska kunskapsöversikter [199–201] visar att totalmortalitet och tromboembolism minskar med självtestning och egenvård jämfört med rutinkontroll. Effekten på allvarliga blödningar är inte lika tydlig och inte signifikant [199–201]. I Sverige är andelen INR-värden inom målområdet 2,0–3,0 i rutinsjukvård cirka 70–75 procent hos patienterna (vid 34 medicinkliniker) enligt beräkningsmetoden time-in-range (TIR) beskriven av Rosendaal et al [202]. Vid självtestning och egenvård ser man också en förbättring av TIR, mestadels från nivåer på 50–60 procent upp till i vissa studier 70 procent.

De systematiska kunskapsöversikterna baseras mestadels på randomiserade studier av lågt bevisvärde med stora bortfall och patienterna i studierna är till största delen högt selekterade [199–201]. En SBU-alertrapport [203] har sett att vid självtestning och egenvård jämfört med rutinkontroll är den absoluta riskreduktionen för mortalitet 1,6 procent per år (NNT 62, CI 37–191) och en riskreduktion för trombos, 1,9 per år (NNT 51) CI 32–129). För allvarlig blödning var den absoluta riskreduktionen 0,7 procent per år men den var inte signifikant. I Kanada [199] har man beräknat att upp till 24 procent av patienterna skulle kunna vara lämpliga att sköta självtestning och egenvård.

Slutsats

Systematiska kunskapsöversikter med medelhögt bevisvärde anger att det för utvalda patienter är bra med självtestning och egenvård (evidensstyrka 3).

Systematiska kunskapsöversikter med medelhögt bevisvärde anger att självtestning och egenvård förbättrar time-in-range, minskar mortalitet och tromboembolism, men inte allvarliga blödningar (evidensstyrka 3).

Systematiska kunskapsöversikter med medelhögt bevisvärde anger att time-in-range kan förbättras (evidensstyrka 3).

Screening av asymtomatisk karotisstenos

Asymtomatisk karotisstenos upptäcks ofta accidentellt vid utredning av symtomatisk karotiskirurgi, det vill säga kontralateralt till det symtomgivande karotiskärlat vid halskärlundersökning med ultraljud eller angiografi. En annan källa till upptäckt är när blåsljud motsvarande halskärlen noteras i samband med rutinundersökning som verifieras med ultraljud halskärlundersökning [204]. Screening av asymtomatisk karotisstenos kan göras populationsbaserat eller riktat mot högriskindivider. Vid genomgång av nytta mätt i QALY gentemot kostnad har tre grupper föreslagits baserat på förekomst (prevalens) av karotisstenos bland de som screenas;

1. hög prevalens (≥ 20 procent, god kostnadseffektivitet);
2. intermediär prevalens (5–20 procent med medelgod kostnadseffektivitet); och
3. låg prevalens (< 5 procent med låg kostnadseffektivitet) [204].

Vid populationsbaserad befolkningsscreening med ultraljud halskärl hittas en incidens av asymtomatisk 60–99-procentig karotisstenos hos mindre än en procent [204, 205]. Vid samtidig förekomst av många andra riskmarkörer/faktorer (ålder > 65 , manligt kön, rökning, diabetes mellitus, hypertoni, hyperkolesterolemi) ökar dock förekomst av karotisstenos markant [204]. Patienter med symtomgivande perifer kärlsjukdom uppvisar hög (> 20 procent) prevalens av karotisstenos [204] medan sådan hög prevalens ej påvisats hos de med asymtomatisk perifer kärlsjukdom. Hos patienter med kranskärlssjukdom som planerades för CABG återfinns en medelhög (5–20 procent) förekomst av karotisstenos [204]. För patienter med aortaaneurysm är prevalens av karotisstenos lägre (< 5 procent) och bland de med njurartärstenos är prevalensen mindre känd [204]. Restenosering av karotiskärl bland patienter som opererats för karotiskirurgi förekommer, men denna risk är relativt liten (prevalens < 5 procent för ånyo signifikant stenosis) [204]. Likaså har patienter med svimning, yrsel eller tinnitus låg prevalens av karotisstenos [204].

Tabell 1.3. Prevalens av signifikant karotisstenos som diagnosteras med ultraljud halskärl

	Hög (>20 procent)	Medelhög (5-20 procent)	Låg (<5 procent)	Osäker	Kommentar
Populationsbaserad befolkningsscreening			X		Samtidig förekomst av flera riskmarkörer/faktorer såsom ålder >65, manligt kön, hypertoni, diabetes mellitus, hyperlipidemi medför högre prevalens
Blåsljud motsvarande halskärlen	x				"_
Symtomgivande perifer kärlsjd	x				"_
Kranskärlsjukdom med planerad CABG		x			"_
Aortaaneurysm			X		"_
Njurartärstenos				x	"_
Karotiskirurgi (restenosing efter op)			X		"_
Svimning, yrsel, tinnitus			X		"_

Sammanställda data från "Guidelines for screening of extracranial carotid artery disease: a statement for healthcare professionals from the multidisciplinary practice guidelines committee of the American Society of Neuroimaging; cosponsored by the Society of Vascular and Interventional Neurology" [204].

Slutsats

Screening med ultraljud av halskärl för att identifiera individer med asymtomatisk karotisstenos medför att individer med hög risk att drabbas av stroke kan erbjudas behandling med karotiskirurgi. Utbytet, det vill säga hur ofta man hittar karotisstenos vid ultraljudsundersökning, är avhängig av prevalensen av karotisstenos vid olika tillstånd. Allmän befolkningsscreening med ultraljud halskärl ger lågt utbyte att hitta karotisstenoser medan en hög prevalens ses hos patienter med symtomgivande perifer kärlsjukdom (gott vetenskapligt underlag).

2. De första insatserna – prehospitalt omhändertagande

Snabba insatser avgörande: Tid är hjärna!

Stroke är ett akut tillstånd som kan jämföras med hjärtinfarkt. Hjälp påkallas från SOS Alarm 112 och den sjuke tas först omhand av ambulanspersonal och transporteras snarast till sjukhus. Skälen till att den som hotas av stroke snabbt bör tas om hand och komma till sjukhus är flerfaldig bland annat:

- i) Trombolysbehandling av vissa patienter [206] där minimal tidsfördröjning är avgörande (se sid @).
- ii) Differentialdiagnostiskt snarlika tillstånd till stroke och TIA som kräver omedelbar handläggning exempelvis epilepsi och andra kramptillstånd, toxisk och metabol påverkan, som vid sub- och epiduralhematom, svåra infektioner, hyper- eller hypoglykemi, hjärtarytmier och grava elektrolytstörningar [207, 208].
- iii) Upptäckt och åtgärd av akuta medicinska och neurologiska komplikationer till stroke genom tidig vård på strokeenhet (se sid @).

Hinder för snabbt omhändertagande

Ett flertal potentiellt påverkbara tidsfördröjande hinder (barriärer) har identifierats vid en systematisk litteraturgenomgång av prehospitalt omhändertagande av stroke- och TIA-patienter [209]. Där förekom den svenska prospektiva multicenterkohortstudien ”Sök i tid”, som innefattade 15 svenska sjukhus med en blandning av universitetssjukhus, centrallasarett och länsdelssjukhus vilka även hade en geografisk spridning [210].

Patientens fördröjning

Kunskapen om strokerelaterade symtom är i regel dålig bland allmänheten. Fördröjning innan man söker hjälp (från SOS Alarm, vårdinrättning eller annan person), bidrar till stor del (ofta mer än hälften) av tidsfördröjningen mellan insjuknande och ankomst till sjukhus [209]. Nästan hälften (44 procent) av patienter med hotande stroke i ”Sök i tid”-studien kände inte igen sina symtom som strokerelaterade och nästan en fjärdedel (24 procent) avvaktade med att söka någon hjälp överhuvudtaget inom närmsta timmen efter insjuknandet trots att de gjort adekvat tolkning av symtomen [210].

Associerat till ökad tidsfördröjning är ofta att patienten är ensamboende, är ensam vid insjuknandet, inte inser vikten att söka medicinsk hjälp direkt eller inte vill åka till sjukhus. Associerat är också att patienten och andra närvarande tror att symtomen går över spontant [209, 210].

SOS Alarm och sjukvårdsupplysningen kategoriserar stroke som ett icke-akut tillstånd

I ”Sök i tid”-studien nyttjade ungefär hälften av patienterna med stroke eller TIA ambulans för att komma till sjukhus [210]. Misstänkt stroke har hittills generellt haft prioritet 2 i Svenskt Index för Akutmedicinsk Larmmottagning, vilket innebär att ambulans kallas till den sjuke utan dröjsmål men utan påkallande av fri väg, det vill säga blåljus och sirener. Prio 2 innebär också att om ett prio 1-larm kommer kan ambulansen omdirigeras och patienten med stroke får vänta. Vid landets regionala och lokala sjukvårdsupplysningar saknas ofta enhetliga direktiv för råd vid misstänkt stroke. Det ter sig rimligt att SOS Alarm och sjukvårdsupplysningen har liknande kriterier för att bedöma och handlägga patienter med misstänkt stroke eller TIA (se bilaga 5 och 7).

Fördröjning på sjukhus

Ytterligare tidsfördröjning på sjukhus beror ofta på att akutmottagningens personal kategoriserar stroke som ett icke-akut tillstånd, platsbrist på strokeenhet och fördröjning i transport från akutmottagning och datortomografilaboratorium till strokeenhet eller motsvarande samt fördröjning av datortomografiundersökning, evidensstyrka 2. Vissa röntgenavdelningar genomför inte datortomografiundersökningar av hjärnan under jourtid (17–08). I ”Sök i tid”-studien var medianfördröjningen från ankomst till akutmottagningen till ankomst på strokeenheten och motsvarande eller datortomografilaboratorium 2,8 timmar, utan säkerställd skillnad mellan patienter med hjärninfarkt, hjärnblödning och TIA [210].

Åtgärder för att minska tidsfördröjning

För att screena patienter med misstanke om stroke eller TIA kan ett diagnostiskt stroketest användas av såväl ambulanssjukvårdare och person som befinner sig i närheten av den stokedrabbade och patienten själv. Flera olika prehospitla utvärderingsinstrument finns rapporterade och sammanställda [211]. Dessa innefattar CPSS (Cincinnati Prehospital Stroke Scale, [212]), FAST (Face-Arm-Speech-Test, [213, 214]) som är en modifiering av CPSS, LAPSS (Los Angeles Prehospital Stroke Scale, [215]) och MASS (Melbourne Ambulance Stroke Screen, [216, 217]). FAST har validerats i 3 studier hittills har fördelen att vara mycket enkel och avsedd för ambulanssjukvårdare medan ROSIER endast validerats i originalstudien och är avsedd för akutmottagningsläkare.

Tabell 2.1. Nedanstående tabell från NICE 2008[211] summerar tillförlitligheten av dessa instrument..

Kliniska mätinstrument prehospitalt och på akutmottagning				
Studie	Mätinstrument	Utförd av	Antal patienter/mätningar	Beskrivning
Harbison et al. (2003), Mohd Nor et al. (2004)	Face Arm Speech Test (FAST) (modifierat från Cincinatti Prehospital Stroke Scale (CPSS) – se nedan)	Ambulans-sjukvårdare	Harbison et al. N=487 Smith et al. N=446 Mohd Nor et al. N=278	Fysikalisk undersökning: facialis pares, svaghet i arm och språkstörning. Träning i FAST ingick som en integrerad del i ambulanssjukvårdsutbildning.
Kidwell et al. (2000)	Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS)	Ambulans-sjukvårdare	N=171	Anamnestiska uppgifter: ålder >45 år, tidigare kramper, patient ej rullstolsburen eller sängbunden och blodsocker. Fysikalisk undersökning: facialis asymmetri, handfattning och svaghet arm.
Kothari et al. (1999)	Cincinatti Prehospital Stroke Scale (CPSS)	Ambulans-sjukvårdare och akutmottagningspersonal	N=74	Anamnestiska uppgifter: Inga. Fysikalisk undersökning: facialis pares, svaghet arm och språkstörning.
Bray et al. (2005a, 2005b)	Melbourne Ambulance Stroke Screen (MASS)	Ambulans-sjukvårdare	N=100 (a) N=210 (b)	Anamnestiska uppgifter: ålder >45 år, tidigare kramper, patient ej rullstolsburen eller sängbunden och blodsocker. Fysikalisk undersökning: facialis pares, handfattning, armvaghet och kommunikationsstörning.
Mohd Nor et al. (2005)	Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER)	Akutmottagnings-läkare	N=343	Anamnestiska uppgifter: Demografiska uppgifter, blodtryck, blodsocker. Medvetlöshet och kramper vid insjuknandet. Fysikalisk undersökning: facialis pares, svaghet i arm och ben, kommunikationsstörning, synfältsdefekt. .

Tabell 2.2. Nedanstående tabell från NICE 2008[211] summerar tillförlitligheten av dessa instrument

Diagnostisk säkerhet av olika kliniska skattningsinstrument				
	ROSIER % (95%KI)	CPSS % (95%KI)	FAST % (95%KI)	LAPSS % (95%KI)
Sensitivitet	93 (89-97)	85 (80-90)	82 (76-88)	59 (52-66)
Specificitet	83 (77-89)	79 (73-85)	83 (77-89)	85 (80-90)
Positivt Prediktivt Värde	90 (85-95)	88 (83-93)	89 (84-94)	87 (82-92)
Negativt Prediktivt Värde	88 (83-93)	75 (68-82)	73 (66-80)	55 (48-62)

Slutsats

Hos patienter som insjuknar med misstanke om stroke eller TIA ger screening utförd av ambulanspersonal eller person i närheten av den drabbade med ett enkelt stroketest, exempelvis FAST (Face Arm Speech Test), en god vägledning i tidig diagnostik (evidensstyrka 2).

Utbildningsprogram till allmänheten och hälsovårdspersonalen

En förutsättning för akut behandling av stroke är att patienten eller personer i omgivningen har kunskap om akuta strokesymtom samt vilka åtgärder som skall vidtas för att patienten snabbt skall komma till sjukhus. Flera observationsstudier av patienter med akut stroke har visat att den vanligaste orsaken till att intravenös trombolysbehandling inte kan ges är tidsfördröjning innan ankomst till sjukhuset, i regel för att symtomen inte uppfattats korrekt eller att ambulanstransport inte påkallats. Analyser har visat att 24–28,6 procent av alla patienter med hjärninfarkt teoretiskt skulle kunna vara lämpliga för akut trombolys om de ringt efter ambulans utan dröjsmål. I klinisk praxis gavs trombolys till 4,3–7 procent i studerade grupper [218, 219]. I en australiensisk studie var det bara 22 procent av alla strokepatienter som kom in med ambulans som hade ringt inom en timme efter symptomdebut och angett stroke som misstänkt diagnos [220].

I samband med trombolysstudien NINDS i USA genomfördes en observationsstudie i form av en informationskampanj via media (tv, radio och tidningar) och via sjukvårdspersonal med undervisning och annonsering [221, 222]. Syftet med kampanjen var att underlätta tidig upptäckt av strokesymtom, användandet av SOS alarm (911), snabb ambulanstransport och tidig sjukhusbehandling av patienter med stroke. Man konstaterade när man mätte före och efter kampanjen att fler patienter med ischemisk stroke sökte sjukhus inom första dygnet (från 37 procent till 86 procent efter utbildning), att tidsfördröjning från insjuknande till ankomst till akutmottagning minskade från 3,2 till 1,5 timmar samt att SOS alarm nyttjades i högre utsträckning av patienter som sökt sjukhus med strokesymtom (från 39 procent till 60 procent efter utbildning).

I en kvasiexperimentell studie i östra Texas, USA (TLL Temple Foundation Stroke Study), studerades effekten av en informationskampanj – som

handlade om vikten av att söka hjälp i tid vid stroke – riktad mot andelen möjliga för trombolytbehandling. Utbildningskampanjen var utformad som en multiriktad strukturerad informationskampanj [såväl till allmänheten som till hälsovårdspersonalen](#). En närliggande kohort fungerande som kontrollpopulation. Studien var uppdelad i tre faser: den första fasen innefattade observationer för utgångsdata, under fas 2 genomdrevs informationskampanjen och i fas 3 studerades tidsfördröjning [sex månader](#) efter informationskampanjens avslutande. Bland patienter med ischemiskt stroke fick 11,2 procent i interventionsområdet intravenös trombolyt efter genomförd informationskampanj (fas 3 i studien) jämfört med 2,2 procent före kampanjen (fas 1 i studien). I kontrollpopulationen (utan informationskampanj) sågs ingen säkerställd skillnad (0,7 procent mot 1,4 procent) under motsvarande tidsperioder [223]. [I studien gavs information såväl till allmänheten som till sjukvårdspersonal. Det är inte möjligt att särskilja betydelsen av information till endera gruppen.](#)

I Kanada studerades effekten av annonskampanjer i massmedia om stroke som urakut tillstånd på kunskap om varningssymtom för stroke i befolkningen [224]. Information i dagstidningar i ett område jämfördes med en kort (30 sekunder) återkommande informationsfilm på TV i två andra områden. TV-informationen visades antingen mycket ofta (högintensiv massmediastrategi) respektive regelbundet men mindre ofta (lågintensiv strategi). Slumpvis utvalda personer i respektive population telefonintervjuades före och efter informationskampanjen. Författarnas slutsats är att återkommande information i TV ökade befolkningens medvetenhet om strokevarningssymtom. Den högintensiva kampanjen var inte mer effektiv än den lågintensiva. Tidningskampanjen däremot hade ingen säkerställd effekt.

[I en uppföljande studie \[225\] studerades också kampanjens effekter mer långsiktigt på kunskap om varningssymtom i befolkningen samt på sökandet för stroke på sjukhusen. Detta är den enda strokestudien som analyserat dessa båda komponenterna samtidigt i en population. Kunskaperna om stroke ökade i befolkningen under kampanjens gång, men minskade fem månader efter dess avslutande. Antalet som sökte för akuta strokesymtom ökade, och en effekt av kampanjen sågs för totala antalet patienter, samt de andelar som sökte inom 2,5 och 5 timmar. En stark kampanjeffekt observerades också för TIA. Studien talar för att informationskampanjer till allmänheten behöver upprepas regelbundet för att ha långsiktiga effekter. Information om vad som utgör strokesymtom behöver kombineras med råd om vad man skall göra om de uppträder.](#)

Slutsats

Riktade informationskampanjer om stroke till allmänheten ökar kunskapen om varningssymtom vid stroke samt ökar antalet patienter som söker akut för såväl stroke som TIA. Kampanjerna behöver dock upprepas regelbundet för att ha bestående effekt. (visst vetenskapligt underlag).

Prehospitala och inospitala vårdprogram, "Rädda hjärnan 112"

Prehospitala och inospitala vårdprogram för trombolys vid stroke avser att minimera tidsfördröjningen från insjuknande till ankomst till akutmottagning, till datortomografiundersökning av hjärnan och till övervakad vårdplats där trombolysinfusion ges.

Ett kvalitetsmål som ofta används internationellt är att tiden från det att patienten ankommer till akutmottagning till att trombolysbehandling påbörjas inte överskrider 60 minuter.

På flera ställen i landet har det utformats prehospitala och inospitala vårdprogram med trombolyslarm för patienter med stroke.

Stroketrombolyslarm – "Rädda hjärnan 112" och "Stroke Alarm"

Vårdprogram för stroketrombolys har exempelvis formulerats enligt följande:

1. Stroketrombolyslarm ("Rädda hjärnan 112" eller "Stroke Alarm"), det vill säga att ambulanspersonal ringer eller kontakter närmaste akutmottagning (vanligen sköterska) där trombolysbehandling för patienter med stroke ges. Trombolyslarmet startas vid:

- plötsligt påkommen hängande mungipa (Face), svaghet i arm (Arm) och plötslig afasi (Speech) Test = FAST [214]
- beräknad ankomst till akutmottagning inom 3,5 timmar från symptomdebut, (se text om utvidgat tidsfönster för trombolys)
- ålder högst 80 år.

2. Akutmottagningens sköterska larmar akutmottagningens jourläkare (alternativt delegerad sköterska) och förvarnar röntgenavdelning och strokeenhet med övervakning eller motsvarande där trombolysbehandling ges.

3. När patienten anländer till akutmottagningen kontrollerar jourläkaren (alternativt delegerad sköterska) anamnes och status med beaktande av snabb differentialdiagnostik, signerar förtryckt röntgenremiss för datortomografiundersökning av hjärna och kontakter en trombolyskunnig jourläkare.

4. Datortomografiundersökning av hjärnan görs utan dröjsmål, röntgenbilder tolkas av radiolog, som ansvarar för ett utlåtande, och diskuteras med en trombolyskunnig jourläkare.

5. En trombolyskunnig jourläkare möter patienten före eller omedelbart efter datortomografiundersökningen och kompletterar vid behov med en klinisk undersökning. Trombolyskunnig jourläkare fattar slutgiltigt beslut om trombolysbehandling i samråd med patienten eller närstående.

6. Patienten förs till en vårdavdelning med erforderliga övervakningsresurser (strokeenhet med särskilda övervakningsplatser eller motsvarande) där intravenös trombolysbehandling inleds utan tidsfördröjning.

Generella åtgärder i ambulans

Det är väsentligt att en patient med misstänkt stroke undersöks och handläggs utan dröjsmål – att komma till akutmottagningen snarast är motiverat. Flera faktorer undersöks ofta av ambulanspersonalen i mån av tid före an-

komst till akutmottagningen för att upptäcka och korrigera specifika fysiologiska variabler i följande ordning:

- Vakenhetsgrad enligt RLS.
- Blodglukos kapillärt mäts. Vid lågt värde ges glukosinfusion omgående.
- Perifer syrgassaturation mäts, om pO₂ <95 procent ges syrgas.
- Blodtryck mäts.
- Paresstatus mäts enligt följande:
 - Förmåga att hålla armen lyft över skulderplanet (armen i 45 grader och hålls kvar i tio sekunder).
 - Förmåga att hålla benet lyft från britsen (benet lyft 30 grader, hålls kvar i fem sekunder).
- Intravenös infart sätts i ambulans, och kristalloid icke-glukoshaltig lösning (till exempel 500 ml NaCl) kopplas.
- Temperatur (öron) tas.
- EKG tas om tid finns och direktöverföring av EKG till akutmottagning är möjlig.

Förändringar inom sjukhusen

En strukturerad intervention gjordes för att minska tidsfördröjningen vid omhändertagandet av patienter med misstänkt stroke inne på sjukhus. Efter intervention sågs en kortare tidsfördröjning mellan;

- (i) patientens anländande till akutmottagningen till den första medicinska undersökningen,
- (ii) anländande till akutmottagningen till datortomografiundersökning och
- (iii) anländande till akutmottagningen och en undersökning genomförd av en strokekunnig läkare [209, 226, 227].

Slutsatsen är att interventionsprogram för att minska tidsfördröjningen inne på sjukhusen kan ha avsedd effekt (visst vetenskapligt underlag).

Telemedicin

Telemedicin, det vill säga videoutrustning med 2-vägs kommunikation, har utvärderats vid akut stroke mellan specialiserade strokeenheter kopplade i ett nät mot glesbygdssjukhus med personal med mindre vana av strokevård inklusive bedömningar och handläggning under akutfasen. Konsultationen innefattar ofta bedömning av anamnes, status och neuroradiologi [228]. Möjliga användningsområden är differentialdiagnostik [229], behov av överflyttning till annat sjukhus [230] och ställningstagande till stroketrombolysbehandling [228]. I Bayern (TEMPiS-projektet) där telemedicinkonsultation införts vid 12 glesbygdssjukhus kopplade i ett nät till två specialiserade centra sedan 2003 sker majoriteten av telemedicinkonsultationer under icke kontorstid [231]. Effekten av trombolysbehandling hos patienter som värderats med telemedicin var likvärdig som patienter som behandlats på specialiserad strokeenhet avseende positivt utfall av dödlighet och funktionsberoende [232, 233]. Liknande tillsynes tillfredsställande resultat av

bedömning inför trombolys sågs i en observationsstudie i östra Georgia, USA [234]. Läkare utan och med stor vana vid telemedicin hade god samstämmighet av neurologisk bedömning av strokepatienter [235].

I en nyligt presenterad studie randomiserades 222 akuta strokepatienter möjliga för trombolys till konsultation via telemedicin (videoutrustning med monitorering av patientens symtom) eller telefon vid fyra avlägsna sjukhus i förbindelse med ett strokecenter [236]. Telemedicinbedömning var förenad med fler korrekta beslut än telefonbedömning inför trombolysbehandling (98 procent jämfört med 82 procent, OR 10,9 KI 2,7–44,6) enligt bedömning av en oberoende expertkommitté.

Slutsats

Telemedicin med 2-vägs kommunikation mellan flera glesbygdssjukhus kopplade i ett nät till en specialiserad strokeenhet har testats i ett antal observationsstudier och en RCT med rapporterad tillfredsställande kvalitet vad gäller handläggning av stroke under urakuta skedet inklusive differentialdiagnostik, stroketrombolys-behandling, komplikationer och utfallsmått (visst vetenskapligt underlag).

Prehospital helikoptertransport

Strokepatienter som transporterades prehospitalt med helikopter från glesbygds- eller mindre sjukhus till intensivvårdsenhet hade kortare tidsfördröjning jämfört med ambulanstransport enligt en icke-randomiserad jämförelse med konsekutiv inklusion [237]. Skillnaden var upp till 45 min vid längre avstånd från sjukhus [237]. En icke-randomiserad jämförelse av transporttid till sjukhus i en blandad population med högsta prioritet från larmcentral att omedelbart komma till sjukhus visade på minskad fördröjning av helikopter jämfört med ambulanstransport vid avstånd mer än 72 kilometer [238]. I en prospektiv konsekutiv kohortstudie sågs likvärdig tidsfördröjning mellan patienter med stroke, hjärtinfarkt, trauma och övriga diagnoser från avlämnande av strokepatienten från glesbygdssjukhus till ankomst till strokecenter efter helikoptertransport [239]. Patienterna med trauma hade dock avsevärt kortare total tidsfördröjning på grund av att dessa patienter anlände till första sjukhus tidigare jämfört med de andra patientgrupperna. I en annan prospektiv konsekutiv observationsstudie av helikoptertransport av 111 patienter med misstänkt CVS sågs att 76 procent hade CVS och att majoriteten av dessa (76 procent) anlände till specialiserat strokecenter inom 135 minuter från symtomdebut [240]. En tredjedel av dessa patienter med ischemisk stroke fick trombolysbehandling [240].

Slutsats

Helikoptertransport kan reducera tid från insjuknande till ankomst till sjukhus vid långa avstånd från sjukhus (visst vetenskapligt underlag) och därmed möjliggöra akutbehandling (exempelvis stroketrombolysbehandling) hos patienter som bor i glesbygdssområden.

Primärvårdens roll

Vid misstänkt akut stroke eller TIA

En distriktsläkare som har ansvar för cirka 2 000 invånare i sitt område kan under ett år räkna med att cirka 10 av dessa insjuknar i stroke eller TIA. Ett betydligt större antal kan söka för symtom som kan uppfattas som relaterade till stroke. Antalet ökar också om arbetet även innefattar akutbedömning från andra kollegors områden – exempelvis på akutmottagningar.

Om en patient med misstänkt stroke först åker till vårdcentralen sker ofta en betydande tidsfördröjning innan han eller hon kommer till en akutmottagning (och därmed strokeenhet) (evidensstyrka 2) [209, 210]. Var fjärde patient med stroke eller TIA i ”Sök i tid”-studien sökte först vårdcentral [210]. Dessa patienter hade betydligt längre tidsfördröjning till sjukhus jämfört med dem som initialt inte sökte på vårdcentral.

Tidig identifiering av strokerelaterade symtom inom primärvården spelar en avgörande roll för långtidsutfall – patienten remitteras omedelbart av distriktsläkare till akutmottagning vid sjukhus där strokeenhetsvård erbjuds. För att handlägga omhändertagande på rätt sätt och i tid krävs kunskap om vilka symtom som talar för strokeinsjuknande. Upplysning i befolkningen (se punkt ovan) kan bidra till ökat igenkännande av symtom. Vidare är kunskap viktig hos nyckelpersoner inom primärvården som har kontakt ut mot befolkningen – personal i sjukvårdsupplysning, distriktssköterskor, hemtjänstassistenter, mottagnings-sköterskor och distriktsläkare – och förbättrar tidig handläggning. Regelbunden undervisning och fortbildning kan vara av stort värde.

Typiska varningssymtom för insjuknande i stroke eller TIA som personalen i primärvården speciellt ger akt på [241] är:

- akut insjuknande
- plötslig svaghet, domningskänsla eller förlust av kontroll i ansikte, arm eller ben i ena sidan av kroppen
- plötslig dimsyn eller synförlust på ett eller båda ögonen
- plötslig förlust av talförmåga, svårighet att tala eller förstå tal
- plötslig och oförklarlig yrsel, ostadighet eller fall
- plötslig svårighet att svälja
- plötslig, ovanlig och svår huvudvärk.

Remissuppgifter till akutmottagningen vid misstänkt stroke och TIA [242] innefattar:

- vad den preliminära diagnosen baseras på
- tidigare sjukhistoria
- premorbid kondition, kognition, depressivitet
- relevanta sociala uppgifter.

Det är också viktigt att anamnes och status inhämtas raskt utan onödig tidsfördröjning till sjukhusets akutmottagning.

Studier har visat att den tidiga risken för stroke efter TIA är mycket hög och att akut handläggning och behandling förbättrar prognosen (se Kapitel 5. Det nytillkomna kunskapsunderlaget ger starkt stöd att akuta TIA utan dröjsmål remitteras till sjukhus för vidare handläggning

Vid misstänkt tidigare genomgången stroke och TIA

En patient som rapporterar om symtom förenliga med misstänkt stroke eller TIA som inträffat för mer än en vecka har passerat den initiala perioden då risken för tidigt återfall är allra störst [243, 244]. Skyndsam handläggning är emellertid fortsatt påkallad även i dessa fall genom akut remiss, alternativt remittering till sjukhus där patienten utreds och behandlas inom få dagar.”

Vård av patienter med stroke i hemmet

I England har vård av patienter med stroke enbart i hemmet (”hospital at home”) av distriktsläkare jämförts med patienter med stroke vårdade på sjukhus (inte strokeenhet) [241]. Patientmaterialet är begränsat (sammanlagt 921 patienter från fyra studier) och vårdorganisationen är starkt förknippad med engelska förhållanden.

Slutsatsen är dock att det inte finns vetenskapligt stöd för att drastiskt omorganisera strokevården utan att vård på sjukhus under initialskedet är att föredra (evidensstyrka 2).

Stroke hos multisjuka personer som bor i särskilda boenden

Andelen äldre med multipla sjukdomstillstånd, organsvikt och kognitiv nedsättning/demens ökar genom befolkningsutvecklingen. I samband med att man upprättar en behandlingsplan vid inflyttning inhämtas patientens egen vilja liksom närståendes synpunkter avseende kvarboende vid försämring till exempel insjuknande i stroke. Denna uppgift noteras i den medicinska journalen.

Bedömning av inremitteringsbehov på grund av stroke hos personer som bor i särskilda boenden

Differentialdiagnoser beaktas – exempelvis förvirringstillstånd utlösta av medicinska händelser som hjärtsvikt, vätskebrist, infektioner, urinretention, obstipation, ångest och depression – och åtgärdas vanligen inom boendet.

För äldre multisjuka patienter, i många fall även med en etablerad minnessjukdom, som insjuknar i akut stroke bedöms medicinska vinster i relation till risker med inremittering till sjukhus. Risk för försämring i samband med transport och handläggning på överbelagda sjukhus och akutintag beaktas, liksom risken för förvirring skapad av främmande miljöer och okänd personal.

Lokala skillnader i landet kan finnas när det gäller medicinska och omvårdnadsmissiga resurser på särskilda boenden och detta gäller även den slutna vården. Ansvariga vårdgivare väger samman medicinska fakta med etiska och humanitära fakta i dessa beslut. Närstående delges beslut och vilka skäl de grundas på. Kunskapsnivån bland personalen i särskilda boenden är varierande [245].

Slutsats

- Patient med hotande stroke eller TIA som först vänder sig till primärvård eller sjukvårdsupplysning hänvisas i regel akut till närmsta sjukhus akutmottagning.
- Tidig identifiering av strokerelaterade symtom inom primärvården spelar en avgörande roll för långtidsutfall – patienten remitteras omedelbart av distriktsläkare till akutmottagning vid sjukhus där strokeenhetsvård erbjuds.
- För äldre multisjuka personer i särskilda boenden bedöms medicinska vinster i relation till risker med inremittering till sjukhus.
- Risk för försämring i samband med transport och handläggning på överbelagda sjukhus och akutintag beaktas, liksom risken för förvirring genom främmande miljöer och okänd personal.

3. På sjukhuset - Initial klinisk bedömning och diagnostik

Initial klinisk bedömning och diagnostik

Hjärninfarkt svarar för cirka 85 procent av alla stroke, medan tio procent utgörs av intracerebrala hematom och fem procent av subaraknoidalblödningar. Incidensen av TIA är cirka en tredjedel av incidensen av stroke. För säker diagnostik av huvudtyp av stroke krävs datortomografi (eller magnetresonanstomografi – se nedan).

De viktigaste orsakerna till hjärninfarkt är kardiell emboli (cirka 30 procent av alla hjärninfarkter), storkärlssjukdom (cirka 25 procent) och småkärlssjukdom (lakunär infarkt, 20 procent). Ovanligare orsaker förekommer i cirka fem procent, medan en säker bakomliggande orsak inte kan fastställas i cirka 20 procent. Kartläggning av den bakomliggande orsaken till hjärninfarkt och TIA är av praktisk betydelse då den är vägledande för behandlingsval och mer preciserad prognosbedömning.

En säkerställd diagnos tidigt efter insjuknandet utgör basen för den fortsatta kliniska handläggningen, och motiverar att alla patienter med misstänkt TIA eller stroke noggrant bedöms i akutskedet. Även om den kliniska bedömningen (anamnes och status) – på sjukhus av patienter med en klinisk bild som kan misstänkas vara stroke – har en relativt hög specificitet (87–95 procent) [246, 247], är det angeläget att tidigt upptäcka differentialdiagnoser då även många av dessa kräver akut handläggning och behandling. Patienter med symtom som kan misstänkas vara TIA visar sig ha en annan diagnos i ännu större utsträckning: en specificitet på 35–70 procent har angetts i två äldre studier [248, 249].

Flera nyare sjukhus- och populationsbaserade kohortstudier har visat att den tidiga risken för stroke efter TIA är avsevärt högre än man tidigare trott. De nya studierna belyser vikten av att diagnostik och behandling kommer till stånd utan dröjsmål även vid lindriga och övergående symtom. Organisation för tidig handläggning och insättande av behandling efter TIA redovisas i ett särskilt avsnitt (se avsnittet om Tidig handläggning och insättande av behandling efter TIA). Betydelsen av tidig behandling är också väl dokumenterad för karotiskirurgi (se kapitel 6, Sekundärprevention).

Den medicinska utredningen ligger till grund för att bedöma indikationer och kontraindikationer för ett stort antal åtgärder med bevisad nytta. En standardiserad basal utredning och kartläggning ingår som en integrerad del i strokeenhetskonceptet och syftar till att kartlägga de neurologiska symtomen, utesluta differentialdiagnoser, fastställa huvudtyp av stroke (ischemi, blödning) samt bedöma funktionella konsekvenser och rehabiliteringsbehov.

Utredningen omfattar också en kartläggning av riskfaktorer som kan ha lett fram till sjukdomsyttningen och som kan motivera sekundärpreventiva interventioner. Ställningstaganden kring indikationer för utvidgade utred-

ningar, i första hand när det gäller bakomliggande mekanismer till TIA och stroke, är individualiserad och utgår i första hand från patientfaktorer (till exempel ålder, skadans svårighetsgrad, andra samtidiga sjukdomar) som påverkar möjligheterna till specifika åtgärder och behandlingar.

I det första omhändertagandet av sjuksköterska på akutmottagningen, där den första sjukhuskontakten etableras, ingår inhämtande av primära uppgifter kring insjuknandet, kontroll av vakenhetsgrad, översiktlig bedömning av huvudsakliga neurologiska bortfall, blodtryck, EKG, laboratorieprover och mätning av kroppstemperatur och syrgassaturation. Om 12-avlednings-EKG redan är taget i ambulansen behöver det inte upprepas på akutmottagningen.

Anamnes

Anamnesen innefattar uppgifter om insjuknandet, tidigare symtom, tidigare sjukdomar, medicinering, funktionsnivå och sociala förhållanden. Den första sjukhistorian på akutmottagningen fokuserar på uppgifter som behövs för säker diagnos och patientens initiala handläggning. En säkerställd tidpunkt för insjuknandet är ett absolut krav vid trombolysbehandling, men det är en god regel att dokumentera insjuknandetid rutinmässigt hos alla patienter med stroke. Diagnostiken av TIA bygger i praktiken uteslutande på anamnes, eftersom symptomen i de flesta fall gått över och neurologstatus är normalt, när patienten kommer till sjukhus.

Status

Somatiskt och neurologiskt status ingår i den kliniska rutinen vid misstänkt TIA eller stroke. I somatiskt status är kardiovaskulära funktioner (hjärta, lungor, blodtryck i båda armarna, halsblåsljud, perifera pulsar) angelägna att undersöka, liksom förekomst av traumatecken. Syftet med neurologstatus är att kartlägga vilka neurologiska bortfall som patienten har och dokumentera dessa på ett sådant sätt att det kan ligga till grund för senare jämförelser. För att kunna upptäcka om patientens tillstånd förändrats behöver neurologstatus omfatta de olika huvudkategorierna av neurologiska bortfall, så att svårighetsgraden tydligt framgår. Ett enkelt så kallat rutinnervstatus, där dessa komponenter ingår, finns framtaget. Uppgifter om en patients neurologiska bortfall behövs även för den övriga vårdpersonalens arbete.

I kapitel 6 specificeras de komponenter i status som är viktiga att dokumentera adekvat då de utgör grund för ställningstaganden kring diagnostik, handläggning och behandling.

Hos patienter där trombolysbehandling övervägs ingår en undersökning enligt NIH Stroke Scale (NIHSS) som basdokumentation och underlag för ställningstagande till behandling. I NIHSS ingår en bedömning av de vanligaste neurologiska bortfallen och deras svårighetsgrad. Skalan har god validitet [250], och är också användbar för prognosbedömningen (visst vetenskapligt underlag) [251]. Det kan vara en fördel att samma skala används även för bedömning av patienter som inte är aktuella för trombolys, då skalan innebär en standardiserad dokumentation av de vanligaste neurologiska bortfallen. Delar av skalan kan även användas i den fortsatta systematiska övervakningen av patienten på vårdavdelningen.

Preliminär bedömning

På akutmottagningen görs en preliminär bedömning. Denna är en sammanfattande analys av anamnesen och den kliniska bild som patienten uppvisat, och innefattar lokalisation och svårighetsgrad av skadan, differentialdiagnostiska överväganden och föreskrifter för den fortsatta handläggningen (till exempel skyndsamhet i utredningen, särskilda faktorer att uppmärksamma i övervakningen, vätske- och näringstillförsel, läkemedelsordinationer). En omsorgsfull preliminär bedömning är en viktig del i en ändamålsenlig vårddokumentation.

Laboratorieprover

En basal akut laboratorieutredning ingår i rutinhandläggningen av stroke och TIA, och omfattar analys av B-Hb, B-vita blodkroppar, B-trombocyter, S-natrium, S-kalium, S-kreatinin, P-glukos, S-CRP/B-SR och hjärtinfarktprover. Laboratorieproverna avser att screena brett efter avvikelser som kan påvisa bakomliggande orsaker eller riskfaktorer till stroke eller förekomst av annan samtidig sjukdom.

Lipidstatus ingår i de fall fynd kan medföra behandlingsåtgärder. Provet tas antingen inom första dygnet efter inkomsten eller >sex veckor efter insjuknandet (visst vetenskapligt underlag) [252]. Tolkningssvårigheter kan finnas vid avvikelser i hjärtinfarktprover utan samtidigt EKG-tecken på koronariskemi hos patienter med stroke.

I akutskedet kan ospecifika förhöjningar av CK-MB förekomma [253], och förhöjning av Troponin kan sannolikt orsakas såväl av neurogent inducerad myokardskada som av koronariskemi [254].

Behovet av andra riktade laboratorieanalyser bedöms individuellt från riktade kliniska misstankar och omfattar bland annat vaskulitprover, infektionsprover (blododlingar vid endokarditmisstanke, serologi för lues, *Borrelia* och HIV), APC-resistens (hos patienter med sinustrombos) och blödningstid enligt Ivy (hos unga patienter med hjärnblödning).

EKG

EKG kan visa förändringar som påverkar handläggningen och medicineringen, för vilket det finns ett starkt vetenskapligt stöd. Ischemiliknande EKG-förändringar förekommer hos cirka tre fjärdedelar av alla patienter med subaraknoidalblödning, troligen som en effekt på hjärtat på grund av en kraftig ökning av akuta stresshormoner orsakad av blödningen. Hos patienter med hjärninfarkt eller intracerebralt hematoma är EKG-förändringar däremot i regel inte en direkt effekt av hjärnskadan utan ett uttryck för en primär hjärtsjukdom, oftast kranskärslsjukdom [255].

Kardiell sjukdom är vanlig hos patienter med stroke [255], och 15–30 procent av alla stroke har kardiell orsak. Akut hjärtinfarkt kan föreligga i upp till 15 procent hos patienter med akut stroke [256]. EKG påvisar förmaksflimmer, vilket förekommer hos 15–25 procent av patienterna med hjärninfarkt och kan motivera sekundärprofylax med antikoagulantia (se kapitel 4).

Förmaksflimmer eller annan kardiell embolikälla förekommer i ännu högre frekvens vid vissa lokaliseringar av hjärninfarkt (lillhjärnan, distala arteria basilaris, a cerebri posterior, bakre mediaterritoriet).

Indikation för antikoagulantibehandling finns även vid paroxysmalt förmaksflimmer, som inte alltid påvisas med ett första EKG vid inkomsten. I en studie upptäcktes en fjärdedel av alla förmaksflimmer först vid nytt EKG cirka ett dygn efter inkomsten, eller vid pulskontroll som ingår i den rutinemässiga strokeövervakningen [257].

Datortomografi

Akut datortomografi (DT) är en väl etablerad förstahandsmetod för bildmässig stokediagnostik, [och i Sverige undersöks >99 procent med DT enligt Riks-Stroke \[258\]](#). DT i akutskedet av stroke möjliggör diagnostik av huvudtyp (intracerebralt hematoma, hjärninfarkt) och påvisar också eventuella expansiviteter, som kan utgöra differentialdiagnos. DT är en förutsättning för säker diagnostik på vilken många komponenter av den fortsatta handläggning baseras.

Vid intracerebrala hematom ger DT exakt information om blödningens storlek, läge, förekomst av expansiv effekt och ventrikelnöjning, vilket tillsammans med kliniska data möjliggör prognosbedömning för överlevnad (visst vetenskapligt underlag) [259, 260]. Vid intracerebrala hematom är ökningen av blödningsstorlek under första dygnet vanlig, se nedan. Vid ett litet intracerebralt hematoma går blödningsfynden i DT-undersökningen i regress inom 7–10 dagar, medan blödningsfynd vid en större blödning kvarstår 2–3 veckor [261]. Säker DT-diagnostik av intracerebrala hematom förutsätter därför att undersökningen utförs inom cirka en vecka efter insjuknandet; [om längre tid förflutit kan MR säkerställa att det rört sig om ett tidigare intracerebralt hematoma genom att påvisa kvarstående blodpigment \(se nedan\)](#).

DT är också förstahandsmetod för diagnostik av subaraknoidalblödning, men då sensitiviteten inte är fullständig behöver DT vid denna kliniska frågeställning ibland kompletteras med lumbalpunktion (se avsnitt om Subaraknoidalblödning och Lumbalpunktion).

Vid intravenös trombolysbehandling har DT varit initial diagnostisk metod i alla randomiserade studier (se ovan), och akut tillgänglighet till DT dygnet runt är ett specificerat krav för trombolysverksamhet. Blödnings-tecken vid DT-undersökningen har varit en absolut kontraindikation för trombolys i alla randomiserade studier. Förekomst av utbredda tidiga ischemitecken vid DT (>1/3 av mediaterritoriet) utgör en oberoende prognostisk variabel för dåligt utfall [262] och är förenad med ökad risk för hjärnblödning vid trombolys (visst vetenskapligt underlag) [263, 264].

I retrospektiva analyser från två randomiserade trombolysstudier föll emellertid inte utbredda tidiga infarkt-tecken ut som oberoende variabler för intracerebral blödningskomplikation (visst vetenskapligt underlag) [265, 266], vilket kan bero på otillräcklig statistisk styrka. Bedömningen av utbredda tidiga ischemitecken vid DT är förenad med osäkerhet [267].

En förnyad DT kan bidra till att påvisa cerebral orsak till en försämring vid stroke, och är alltid motiverad vid försämring efter trombolys för dia-

gnostik av behandlingskrävande blödningskomplikationer. Vid intracerebrala hematoma ökar blödningsstorleken hos 40 procent av patienterna inom första dygnet, vilket kan leda till omprövning av behandlingen [268].

Det diagnostiska utbytet av DT vid misstänkt TIA är avsevärt mindre än vid misstänkt stroke, men i 1–2 procent av alla fall av hemisfär-TIA påvisas en icke-vaskulär differentialdiagnos (hjärntumör, subduralhematom), som påverkar den fortsatta handläggningen [269]. Den akuta ischemiska skadan vid TIA påvisas i regel aldrig med DT, och i högst hälften av patienter med lindrig hjärninfarkt.

Magnetresonanstomografi

Magnetresonanstomografi (MR) är ett alternativ till DT för akut diagnostik av stroke. Konventionell MR har inte högre känslighet än DT i påvisandet av akut ischemi (visst vetenskapligt underlag) [270], möjligen med undantag av ischemi inom vertebro-basilaristerritoriet. I ett senare skede (16–180 dagar efter insjuknandet) är MR endast marginellt känsligare än DT i att påvisa symtomgivande hjärninfarkt (gott vetenskapligt underlag) [271]. MR har lika stor säkerhet att påvisa blödning som DT. I kroniskt skede kan hemosiderinpigment efter en hjärnblödning påvisas med speciella MR-sekvenser med en sensitivitet på cirka 90 procent (visst vetenskapligt underlag) [272].

Diffusions-MR (dw-MR) har emellertid en mycket högre känslighet än DT i att påvisa ischemiförändringar mycket tidigt efter insjuknandet, då DT-fyndet ofta är normalt eller endast visar tidiga ischemitecken. Akuta ischemiförändringar med dw-MR representerar cytotoxiskt ödem, vilket ofta (men inte alltid) leder till nekros (infarkt). En prospektiv studie visade att dw-MR hade en sensitivitet på 83 procent (95 procent KI 78–88 procent) jämfört med 26 procent för DT (95 procent KI 20–32 procent) för att påvisa akuta ischemiska förändringar vid akut stroke (gott vetenskapligt underlag) [273]. Dw-MR har också en hög känslighet att påvisa små ischemiska skador inom vertebrobasilaristerritoriet, samt små subkortikala och kortikala ischemiska skador. Hos patienter med TIA ses akuta ischemiförändringar på dw-MR i cirka hälften av alla fall [274].

Diffusions-MR är särskilt kliniskt värdefullt hos patienter med misstanke på differentialdiagnoser till stroke genom att kunna påvisa ischemiska skador. MR kan också identifiera många andra typer av skador som inte kan påvisas med DT, exempelvis demyeliniserande förändringar, fokala cerebrala infektioner och kärlmissbildningar. Differentialdiagnoser till stroke är särskilt vanliga hos yngre personer utan kända riskfaktorer som insjuknar i misstänkt stroke samt hos patienter med lindriga neurologiska bortfall. I en studie hade en tredjedel av alla patienter med misstänkt stroke och lindriga bortfall (NIHSS < 4 poäng) en annan diagnos än stroke (gott vetenskapligt underlag) [275]. I en aktuell stor TIA-studie hade 22 procent av alla patienter med misstänkt TIA en annan diagnos [276].

Perfusions-MR ger kvalitativ blodflödesinformation som tillsammans med fynd vid dw-MR potentiellt kan användas för att kartlägga graden av ischemi och förekomsten av räddningsbar hjärnvävnad, vilket skulle kunna vara vägledande för ett mer selekterat patienturval för akutstrokebehandling

med trombolys [277]. Liknande information kan erhållas med perfusions-DT. Det finns ännu inga data från större randomiserade studier (fas-3 studier) med trombolys där dw-MR och perfusions-MR, eller perfusions-DT, använts för patienturval. För patienter som uppfyller nuvarande kriterier för intravenös trombolysbehandling innebär ytterligare undersökningar en tidsfördröjning i handläggningen innan behandling påbörjas. Andra praktiska nackdelar med MR jämfört med DT är längre undersökningstider (vilket försvårar övervakning under undersökningen); upp till 45 procent av patienter med akut svår stroke kan inte genomföra MR undersökning på grund av patientrelaterade orsaker [278]. Kontraindikationer för MR är om patienten har pacemaker eller andra magnetiska föremål i kroppen (osäkerhet om förekomst av detta vid ofullständig anamnes) samt klaustrofobi (hos cirka fem procent av patienterna).

MR med särskilda sekvenser kan påvisa mikroblödningar vilka förekommer hos sex procent av personer i normalbefolkningen, hos 10–50 procent hos patienter med ischemiskt stroke, samt hos 60 procent hos patienter med intracerebrala hematoma [279]. Påvisande av mikroblödningar med MR påverkar idag inte handläggningen vid stroke. Det finns till exempel inte stöd för att förekomst av mikroblödningar skulle öka risken för blödningskomplikationer till antikoagulantabehandling eller till trombolys för akut ischemiskt stroke [280].

MR är första diagnostiska metod vid misstanke på sinustrombos och dissektion (se dessa avsnitt). MR används också för vidare utredning av en lesion som påvisats med DT men inte kunnat fastställas till genus.

Slutsats

- Datortomografi (DT) är väl etablerad förstahandsmetod för bildmässig strokedagnostik (mycket gott vetenskapligt underlag). DT i akutskedet av stroke möjliggör diagnostik av huvudtyp av stroke (hjärninfarkt, hjärnblödning) och uteslutande av större strukturella förändringar som kan utgöra differentialdiagnos till stroke.
- MR med diffusionsviktade sekvenser är mycket känsligare metod än DT att påvisa akuta ischemiska förändringar (mycket gott vetenskapligt underlag). I normalfallet påverkar emellertid inte denna typ av fynd handläggning och behandling. MR är kliniskt särskilt värdefullt om differentialdiagnostiska frågeställningar föreligger, då metoden möjliggör ”positiv” diagnos av akut fokalt ischemi samt känslig diagnostik av olika typer av icke-vaskulära strukturella förändringar som kan utgöra differentialdiagnos. Ett negativt fynd vid undersökning med diffusions-MR kan dock inte säkert utesluta stroke.
- Diffusions-MR kombinerat med perfusions-MR, samt perfusions-DT, kan bidra till att kartlägga förekomst av reversibel ischemi vid akut stroke, men dessa metoders användbarhet för att välja ut lämpliga patienter för akut reperfunderande behandling (trombolys intravenöst eller intraarteriellt, mekanisk trombektomi) har ännu inte dokumenterats i randomiserade studier.

Kärldiagnostik

Det kvantitativt största området för kärldiagnostik är utredning inför karotiskirurgi. Kärldiagnostik är också aktuell i andra situationer vid misstanke om dissektion, sinustrombos, kärlmissbildning samt vid utredning och endovaskulär behandling av aneurysm vid subaraknoidalblödning.

Kärldiagnostik vid akut hjärninfarkt

Det finns idag flera icke-invasiva metoder som möjliggör kartläggning av intracerebralt kärlstatus i akutskedet av ischemiskt stroke: transkraniell Doppler (TCD), MR angiografi, och DT angiografi. TCD och MR angiografi kan med stor säkerhet utesluta kärlstenos vid normalt fynd, medan specificiteten vid avvikande fynd är lägre (visst vetenskapligt underlag) [281]. En studie med TCD vid akut stroke visade att fyndet av ocklusion i huvudstammen av arteria cerebri media var en oberoende prognostisk variabel för ogynnsamt utfall vid tre månader (visst vetenskapligt underlag) [282]. DT angiografi erbjuder fördelar genom att undersökningen kan utföras snabbt i anslutning till kliniskt indicerad rutin-DT (som har hög tillgänglighet), är mindre känslig för rörelseartefakter och hemodynamiska effekter än MR angiografi, samt har mycket hög sensitivitet och specificitet (visst vetenskapligt underlag) [283].

Behovet av akut kärldiagnostik av intracerebrala kärl i akutskedet är starkt kopplat till möjlig indikation för behandling med intraarteriell trombolys och mekanisk trombektomi (se dessa avsnitt), medan rutinmässig kartläggning i övrigt idag inte påverkar val av behandling i akutskedet eller senare annat än i enstaka undantagsfall.

Kärlutredning inför karotiskirurgi

Karotisstenos är bakomliggande mekanism i 15–20 procent av alla patienter med TIA eller hjärninfarkt. Karotiskirurgi förutsätter att patienter med TIA och hjärninfarkt som kan vara aktuella för behandlingen identifieras, och att förekomst av karotisstenos dokumenteras med metoder som kan utgöra adekvat beslutsunderlag för beslut om kirurgi.

Angiografi (digital subtraktionsangiografi, DSA) har varit traditionell diagnosmetod, och har använts i de flesta stora randomiserade studierna av karotiskirurgi (se avsnitt om ”Asymtomatisk karotisstenos” samt ”Karotiskirurgi och annan kärlintervention”) - undantag är ACST i vilken ultraljud av halskärl användes som enda diagnosmetod.

En viktig nackdel med angiografi, utöver praktiska aspekter och associerade kostnader, är komplikationsrisken som totalt uppgår till cirka fyra procent: risken för stroke med funktionsberoende är cirka en procent (evidensstyrka 2) [284]. Även om komplikationsrisken kan vara mindre i moderna material [285] är den av viktig praktisk betydelse, och det är därför en strävan att ersätta angiografi med icke-invasiva metoder. Tre sådana alternativ finns idag: Ultraljud av halskärl, MR-angiografi (MRA) och DT-angiografi (DTA).

Ultraljudsundersökning av halskärl är en etablerad rutin som screeningmetod för karotisstenos hos patienter med TIA eller hjärninfarkt inom karo-

tisterritoriet som potentiellt kan bli föremål för karotiskirurgi. Tekniken har successivt förbättrats och i erfarna händer är den diagnostiska säkerheten mycket god. En aktuell systematisk översikt baserad på jämförande studier, publicerade 1994–2001, visade att ultraljud hade en sensitivitet på 86 procent och en specificitet på 87 procent i diagnostiken av 70–99 procent stenosis jämfört med angiografi (evidensstyrka 2) [286].

För diagnostik av ocklusion var sensitiviteten 96 procent och specificiteten 100 procent [286]. Väl förtrogenhet med metoden hos undersökaren, samt beaktande av metodologiska aspekter i tolkningen [287], är förutsättningar för en god diagnostisk säkerhet.

MRA har också kraftigt utvecklats och förbättrats. Den aktuella systematiska översikten visade att MRA hade en sensitivitet på 95 procent och en specificitet på 90 procent för diagnostik av karotisstenos 70–99 procent jämfört med angiografi (evidensstyrka 2) [286] – en signifikant högre säkerhet än för ultraljud. För diagnostik av ocklusion var sensitiviteten 98 procent och specificiteten 100 procent, det vill säga säkerheten var närmast absolut för båda metoderna. Överskattning av stenosgraden synes inte längre vara ett problem med MRA [288].

Jämfört med ultraljud och MRA är DTA mindre väl studerat vid diagnostik av karotissjukdom. En sammanställning av gjorda studier visar att sensitiviteten är 67–100 procent och specificiteten 84–100 procent för stenosis över 70 procent. Sensitivitet och specificitet för diagnostik av ocklusion var båda 100 procent i sex av nio publicerade studier (visst vetenskapligt underlag) [289].

I klinisk praxis är ultraljud alltid första diagnostiska metod, medan bruket av MRA och DTA varierar. Ofta konfirmeras ultraljudsfynd av en andra, oberoende undersökning (till exempel preoperativt), medan MRA och DTA reserveras för patienter där ultraljudsfynden inte är entydiga och där det inte bedöms föreligga behov av ytterligare diagnostik.

Flera studier har värderat andelen patienter som felklassificeras med olika metoder var för sig eller i kombination. En stor studie visade att felklassificering av 70–99 procent stenosis var 28 procent med enbart ultraljud, 18 procent med enbart MRA, och åtta procent om de båda undersökningarna överensstämde (vilket var fallet i tre fjärdedelar av alla fall) (visst vetenskapligt underlag) [290]. Kriterier för felklassificering är emellertid inte entydiga och helt kliniskt relevanta, då poolade resultat av de karotiskirurgiska studierna visade att karotiskirurgi fortfarande var effektivt vid 50–69 procent stenosis och att effektiviteten påverkades av flera faktorer utöver stenosgraden (se avsnitt Karotiskirurgi och annan kärlintervention).

Nästan alla karotisoperationer idag utförs med ultraljud som enda diagnostiska metod. Flera studier har visat att karotiskirurgi baserad enbart på ultraljud inte är förenat med en högre komplikationsrisk [289, 291, 292] än angiografibaserad karotiskirurgi, men studierna är observationsstudier utan kontrollgrupp.

Med de icke-invasiva metoder som står till buds finns det idag inte argument för att ha kvar angiografi som diagnostisk metod annat än i mycket sällsynta undantagsfall efter individuell bedömning. Kartläggning av den intrakraniella cirkulationen är inte obligatorisk preoperativt, och en subgruppsanalys av NASCET-studien visade att effekten av karotiskirurgi inte

var mindre hos patienter med samtidig förekomst av en distal tandemstenos [293]. I valet mellan olika icke-invasiva diagnosalternativ får också tidsaspekten vägas in, eftersom kombination av ultraljud med annan metod i regel innebär en viss fördröjning av handläggningen. Det finns stöd för att vinsten med karotiskirurgi snabbt minskar om operationen fördröjs med två veckor, och en observationsstudie visade att nya vaskulära händelser och utveckling av karotisockklusion inte var ovanligt innan operation kommer till stånd [294].

Ekokardiografi

Transthorakal ekokardiografi kan påvisa bland annat mitralisstenos, dilaterad kardiomyopati och nedsatt vänsterkammarfunktion, vegetationer samt tumörer. Transesofageal undersökning kan påvisa flera andra potentiella kardiella embolikällor och aortaförändringar [295]. De vanligaste fynden, hos patienter med stroke utan anamnes på hjärtsjukdom som har sinusrytm, är tromb i vänster förmak och förmaksöra, spontan kontrast i förmaket, öppetstående foramen ovale, förmaksseptumaneurysm och atheroskleros i aortabågen [295, 296]. Av dessa fynd är det främst tromb i vänster förmak och förmaksöra som kan ändra handläggningen, men fyndet föreligger endast hos en procent av patienter i sinusrytm [297].

En observationsstudie av 581 patienter med hjärninfarkt av okänd orsak [298] visade att öppetstående foramen ovale i kombination med förmaksseptumaneurysm var förenat med en högre risk för strokecidiv (15,2 procent över fyra år under behandling med acetylsalicylsyra) jämfört med patienter med enbart öppetstående foramen ovale eller inget av fynden (2,3 procent respektive 4,2 procent), vilket kan motivera ekokardiografi hos yngre patienter i prognosbedömningssyfte. Resultat från pågående jämförande studier av olika behandlingsalternativ vid öppetstående foramen ovale, ensamt eller i kombination med förmaksseptumaneurysm, föreligger ännu inte.

Atheroskleros i aortabågen är överrepresenterat hos patienter med hjärninfarkt, särskilt hos yngre patienter utan annan påvisbar strokeorsak [295]. Förändringen är sannolikt såväl en markör för generaliserad atheroskleros som en källa för embolisering till hjärnan i vissa fall. Rutinmässig ekokardiografi i syfte att påvisa atheroskleros i aortabågen är inte motiverad idag, då det inte finns vetenskapligt stöd för att fyndet ändrar sekundärpreventiva insatser. Flera stora randomiserade studier av olika behandlingsalternativ (antikoagulantia, kombinationer av trombocythämmare och statiner) pågår för närvarande.

Ekokardiografi kan också påvisa vegetationer på hjärtklaffarna vid endokardit, och är motiverat ur handläggningssynvinkel hos patienter där sådan misstanke framkommer från kliniska och laboratoriemässiga fynd eller från anamnes på annan sjukdom förenad med ökad risk för endokardit (till exempel SLE). Indikation för ekokardiografi kan också föreligga ur kardiologisk synvinkel för att karakterisera misstänkt eller påvisad hjärtsjukdom (till exempel misstankar om hjärtsvikt) eller i samband med el-konvertering av förmaksflimmer (se Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård).

Ekokardiografi kan således påvisa ett stort antal hjärtsjukdomar, samt atheroskleros i aortabågen, som utgör riskfaktorer för stroke. Bred screening

med ekokardiografi vid TIA eller hjärninfarkt är dock inte motiverad, då fynden idag ytterst sällan medför förändrad terapi. Resultaten av pågående studier av olika behandlingsalternativ vid olika ekokardiografiska fynd kan komma att förändra indikationen för undersökningen i framtiden.

Lumbalpunktion

Akut likvorundersökning krävs för att säkerställa diagnos av subaraknoidalblödning i de fall denna inte ses på DT hjärna.

Likvorundersökning i detta syfte har hög diagnostisk säkerhet om den görs minst 12 timmar efter debuten, det vill säga vid en tidpunkt då hemolys av röda blodkroppar ägt rum och ger upphov till xantokromi (analyseras med spektrofotometri) [299]. Känsligheten att med likvoranalys påvisa xantokromi efter subaraknoidalblödning anges som mycket hög upp till två veckor efter insjuknandet, men minskar därefter till 70 procent vid tre veckor och 40 procent vid fyra veckor (visst vetenskapligt underlag) [300, 301]. Tillförlitlig analys av xantokromi kräver spektrofotometri, eftersom enbart visuell analys är osäker [302].

Likvorundersökning används också vid misstanke på meningit, encefalit, multipel skleros och neurosarkoidos. Likvorundersökning har ingen plats i differentialdiagnostiken mellan intracerebralt hematom och hjärninfarkt.

4. Behandling vid olika typer av stroke

Ischemisk stroke och TIA

Eftersom den dominerande orsaken till stroke är ocklusion av en intrakraniell artär med minskning av lokalt cerebralt blodflöde är återställande eller förbättring av perfusion till det ischemiska området av fundamental betydelse.

Trombolys

All sorts trombolysbehandling

Sammanlagt har 5 727 patienter med ischemiskt stroke studerats i 18 studier varav 16 är randomiserade kliniska prövningar [206, 303]. Flera strategier har testats för att återställa cerebral cirkulation med bland annat urokinase, streptokinase, rekombinant vävnadsplasminogenaktivator tPA (alteplas) eller rekombinant pro-urokinas [206]. Två av studierna använde intraarteriell kateterburen administration, resterande använde intravenös systemisk behandling [206]. Det finns inga direkt jämförande studier mellan olika trombolytika vid ischemiskt stroke. Indirekt jämförelse i metaanalyser antyder mest gynnsam profil för rt-PA (alteplas) [206].

Intravenös rt-PA-behandling

I en poolad metaanalys av individuella patientdata från samtliga stora tidigare publicerade randomiserade kliniska prövningar (NINDS del 1, NINDS del 2, ECASS I, ECASS II, ATLANTIS A och ATLANTIS B) jämfördes effekten av tPA (alteplase) intravenöst mot placebo vid ischemisk stroke insatt vid olika tidpunkter efter symtomdebut [304]. Gynnsam effekt vid 3 månader efter strokeinsjuknande definierades som ingen eller minimal aktivitetsnedsättning (funktionsberoende) mätt som modified Rankin Scale 0-1, Barthels Index 95-100 och NIH Stroke Scale 0-1. Det bör noteras att detta kombinerade effektmått också inbegriper att dödlighet (mRS=6). Vid tPA-behandling insatt vid olika tidsintervall efter insjuknande sågs ett gynnsamt utfall men med gradvis klart minskad positiv effekt: För behandling med tPA jämfört med placebo sågs gynnsamt resultat vid behandlingsstart 0-90 minuter OR 2,81 (95 procent KI 1,75-4,50), vid 91-180 minuter OR 1,55 (1,12-2,15), vid 181-270 min OR 1,40 (1,05-1,85) och vid 271-360 min OR 1,15 (0,90-1,47). Dessa data var justerade för prognostiska variabler (ålder, blodsocker, hjärnskadans svårighetsgrad, blodtryck ed fler). Symtomgivande hjärnblödning sågs hos 5,9 procent av tPA-behandlade jämfört med 1,1 procent hos de som fått placebo; ingen säkerställd ökad blödningsrisk sågs vid senare insatt behandling [304]. Antal patienter behandlade vid 3-4,5 timmar efter insjuknande var 801 (390 tPA och 411 placebo). Baserat

på Cochrane-data om IV strotrombolys [206] samt ovanstående data gavs ett villkorat godkännande av IV tPA-behandling (ischemisk stroke, 0–3 timmar, 18–80 år) av europeiska läkemedelsmyndigheter år 2002 och 2003 i Sverige. Villkoren var att utföra en randomiserad klinisk prövning 3–4,5 timmar samt att i en observationsstudie följa säkerhet vid behandling med tPA. I European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS-III) randomiserades patienter med ischemisk stroke, 18–80 år gamla, till tPA IV (0,9 mg/kg under 60 min med 10 procent bolus) eller placebo vid 3–4,5 timmar efter symtomdebut [305]. Studien var av typen multicenter, internationell, dubbelblind, intention-to-treat typ med 821 patienter (418 behandlade med alteplase och 403 med placebo). ECASS-III inleddes med inklusion 3–4 timmar men ändrades i maj 2005 då 228 patienter inkluderats till att innefatta patienter i tidsintervallet 3–4,5 timmar. I gruppen behandlade med tPA sågs en större andel patienter som blev utan eller med minimal aktivitetsnedsättning (definierat som modified Rankin Scale 0–1) vid tre månader efter symtomdebut jämfört med i placebogruppen (52,4 procent i tPA-grupp jämfört med 45,2 procent i placebogrupp, ARR 7,2 procent, NNT 14, OR 1,34, 95 procent KI 1,02–1,76). Globalt mått av 4 neurologiska och aktivitetsnedsättnings-skolor (mRS + BI + NIHSS + GOS) visade också gynnsamt utfall i tPA- jmf med placebo-gruppen (OR 1,28, 95 procent KI 1,00–1,65). Dödlighet skiljde sig inte åt mellan grupperna behandlade med tPA 7,7 procent jämfört med placebo (8,4 procent. Andel med symtomgivande intrakraniella blödningar (definierat som påvisat blod i hjärnan eller inom kraniet med en neurologisk försämring av ≥ 4 poäng på NIHSS) var ökad i tPA gruppen (2,4 procent) jmf med 0,2 procent i placebogruppen (absolut riskökning ARÖ 2,2 procent, NNH 45, OR 9,85, 95 procent KI 1,26–77,32).

Safe Implementation of Treatments in Stroke, a prospective internet-based audit of the International Stroke Thrombolysis Registry (SITS-ISTR) är en öppen observationsstudie där säkerhet av 664 patienter med ischemisk stroke behandlad med tPA vid 3–4,5 timmar efter symtomdebut jämfördes med motsvarande 11 865 patienter som behandlats vid 0–3 timmar och rapporterats i den öppna observationsstudien SITS-MOST [306, 307]. Andel med symtomgivande hjärnblödning (definierat som påvisat blod i hjärnan eller inom kraniet med en neurologisk försämring av ≥ 4 poäng på NIHSS) var 2,2 procent bland de behandlade vid 3–4,5 timmar jämfört med 1,6 procent hos de behandlade vid 0–3 timmar (OR 1,18, 95 procent KI 0,89–1,55). Även vid statistisk justering för prognostiska variabler sågs ingen säkerställd skillnad mellan grupperna behandlade vid 3–4,5 timmar respektive 0–3 timmar. Dödlighet vid 3 månader efter strokeinsjuknande skiljde sig inte heller åt mellan patienter behandlad med tPA inom 3–4,5 timmar (7,7 procent) jämfört med tPA-behandlade inom 0–3 timmar (8,4 procent), OR 0,90 (0,54–1,49).

Slutsats

Intravenös trombolys med utvidgat tidsfönster från 3 upp till 4,5 timmar efter symtomdebut men för övrigt med samma kriterier som vid nu gällande strotrombolys, med bl a en övre åldersgräns på 80 år, medför en kliniskt

betydelsefull ökad sannolikhet behandlad patient blir utan eller endast med minimal aktivitetsnedsättning. Det finns en ökad risk för allvarlig symtomgivande hjärnblödning, denna risk är dock relativt liten och inte större än vid trombolys givet inom 0–3 timmar. Den gynnsamma effekten av intravenöst givet trombolys med alteplase vid 3–4,5 timmar efter symtomdebut är dock klart mindre jämfört med tidigare insatt behandling. En förlängning av tidsintervallet till 3–4,5 timmar innebär därför att det inte finns något fog för att dröja med insatt behandling även om ”tid finns kvar upp till 4,5 timmar”. Trombolysbehandling vid ischemisk stroke är att betrakta som en hyperakut behandling där det är avgörande att minimera varje minuts tidsfördröjning till behandlingsstart såväl utanför som inom sjukhuset.

FÖRBEHÅLL: I avvaktan på beslut från Läkemedelsverket om utvidgad indikation för trombolys från 0–3 till 0–4,5 timmar fordras särskilt omsorgsfull individuell bedömning, inklusive beaktande av andra kontraindikationer, om man väljer att behandla i intervallet 3–4,5 timmar. Det fordras noggrann dokumentation i patientjournal respektive registrering i kvalitetsregister så att andel med komplikationer kan följas upp.

Godkännande från läkemedelsmyndighet

Behandling med intravenös rt-PA inom tre timmar från symtomdebut vid ischemiskt stroke godkändes i USA 1996, i Kanada 1999 och inom EU 2002 med beslut av svenska Läkemedelsverket i början av år 2003. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA ställde villkoret att säkerhet (primär endpoint, det vill säga död och beroende) och andelen ADL-oberoende (sekundär endpoint) vid tre månader dokumenteras i kvalitetsregistret Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST) [308].

I SITS-MOST specificeras att patientansvarig läkare ska vara väl förtrogen med handläggningen av patienter med stroke under akutskedet och ha tagit del av en vidareutbildning om trombolys (om man saknar tidigare trombolyserfarenhet vid stroke). Vidareutbildningen sker antingen i svenska SITS-gruppens regi eller på motsvarande sätt vid exempelvis regionmöten, fortbildningsmöten för specialister med mera. Lokal koordinator på respektive sjukhus godkänns av SITS-gruppen. Den lokala koordinatören delegerar ansvar inom sin klinik. Behandlingen ska ges vid strokeenhet med goda kliniska övervakningsmöjligheter eller vid strokeenhet i nära samarbete med intensivvårdsenhet eller semi-intensivvårdsenhet. Övervakningen innebär täta kontroller under första dygnet av medvetandegrad, neurologiska symptom, blodtryck, EKG, syrgasmättnad och kroppstemperatur enligt specificerat protokoll.

Det villkorade godkännandet från EMEA har nu övergått i permanent godkännande inom tidigare gällande kriterier, bland annat 0-3 timmar. **Det pågår dock diskussion om godkännande av trombolys insatt senare, dvs i tidsintervallet 3-4,5 timmar.**

Erfarenheter av trombolys vid ischemiskt stroke i klinisk praxis hittills

Alteplasebehandling i öppna kliniska fas IV-studier har utförts i USA, Kanada och Tyskland och finns sammanställda i en metaanalys [309]. I dessa 10 prospektiva och fem retrospektiva studier som omfattade drygt 2 500 patienter sågs generellt jämförbar andel dödlighet och blödningskomplikationer vid behandling inom tre timmar på samma sätt som i de randomiserade kliniska prövningarna.

Dödlighet var korrelerad till grad av protokollbrott, det vill säga behandling utanför godkänd indikation. Andelen behandlade patienter har varit begränsad, ofta inte över fem procent av samtliga med strokeinsjuknande. Efter en strukturerad informationskampanj med avsikt att öka användandet av stroketrombolys i glesbygdsområden i USA sågs en tiofaldig ökning till drygt elva procent av samtliga med ischemiskt stroke [223].

Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Monitoring Study (SITS-MOST) var en prospektiv, öppen observationsstudie (fas IV) av 6 483 ischemiska strokepatienter behandlade med intravenös tPA enligt gällande godkända kriterier från 285 centra varav hälften med liten eller ingen tidigare erfarenhet av stroke-trombolys [306]. I denna omfattande öppna fas IV-studien sågs tillfredsställande säkerhetsdata jämfört med tidigare randomiserade studier med liknande andel med symtomgivande hjärnblödningar enligt Cochrane-definition inom 24 timmar (7,3 procent, 95 procent KI 6,7–7,9 i SITS-MOST jämfört med 8,6 procent, 95 procent KI 6,3–11,6 i tidigare poolad metaanalys [304]). Mortaliteten vid 3 månader i SITS-MOST var 11,3 procent (95 procent KI 10,5–12,1) jämfört med 17,3 procent (95 procent KI 14,1–21,1) i tidigare randomiserade studier [304].

Slutsats

Fas-IV observationsstudier visar att stroketrombolys kunnat genomföras på ett patientsäkert sätt, även vid kliniker med tidigare liten eller saknad erfarenhet av stroketrombolys (visst vetenskapligt underlag).

Målgrupp i Sverige

För svenska förhållanden med cirka 30 000 strokeinsjuknade per år skulle med nuvarande förutsättningar cirka 1 500 patienter kunna bli aktuella för trombolysbehandling. Detta antal kan öka om fler patienter kommer till sjukhus tidigare än idag och behandlinggränsen 4,5 timmar tillämpas. Data från Riks-Stroke visar att andelen trombolysbehandlade bland samtliga ischemiska strokepatienter som var 80 år eller yngre ökad från 3,3 till 5,4 procent från år 2005-2007.

Intravenös rt-PA-behandling framöver

För närvarande saknas övertygande vetenskapligt underlag för att behandla patienter <18 år eller >80 år med hotande ischemiskt stroke efter 4,5 timmar från symtomdebut.

Tidsfaktorn från insjuknande till insatt behandling är en starkt begränsande faktor för hur många patienter med hotande ischemiskt stroke som kan komma ifråga för trombolys. Det finns ett stort behov att ovan beskrivna

patientgrupper studeras i randomiserade kliniska prövningar för att om möjligt göra trombolysbehandling vid ischemiskt stroke tillämpbar för en större andel patienter, vilket efterfrågas som mycket angeläget i aktuell Cochrane-översikt [206]. Flera nu pågående randomiserade kliniska prövningar undersöker risker och effekter vid Alteplase-behandling insatt 3–6 timmar (IST-3) efter strokedebut. På motsvarande sätt studeras risker och effekter vid behandling 0–6 timmar hos patienter över 80 år (IST-3).

Intraarteriell trombolys

Säkerhet, genomförbarhet och rekanaliseringsgrad studerades i en fas II-randomiserad klinisk prövning med kateterburen pro-urokinase applicerat mitt i den cerebrala trombmassan följt av intravenös heparinbehandling inom sex timmar från symtomdebut [310]. I efterföljande fas III-randomiserade kliniska prövning screenades 12 323 patienter varav 476 angiograferades.

Av 180 patienter med ischemiskt stroke med kärlockklusion inom arteria cerebri media var 40 procent i den aktiva gruppen och 25 procent i kontrollgruppen (endast heparininfusion) ADL-oberoende efter tre månader [206, 311]. Ingen skillnad förelåg i dödlighet medan symtomatiska hjärnblödningar sågs hos 10 procent i den aktiva gruppen mot två procent i kontrollgruppen [206, 311].

Författarnas konklusion var att intraarteriell kateterburen trombolys medförde, trots ökad risk för symtomgivande hjärnblödning, signifikant förbättrat kliniskt utfall vid tre månader. Man har diskuterat generaliserbarheten av resultaten med tanke på att endast 1,5 procent av initialt screenade patienter var möjliga att erbjudas behandling.

För närvarande finns ej pro-urokinas att tillgå, en planerad fas III-RCT med (RCT: Randomiserat kontrollerat försök) sikte på att konfirmera PRO-ACT-2-resultaten är lagd på is. Sammantaget bedöms att intraarteriell kateterburen behandling med pro-urokinas kan ha en gynnsam effekt, (evidensstyrka 3) med hänsyn tagen till att tillämpbarhet för svenska förhållanden för närvarande är begränsad [206, 311].

Intravenös trombolys följd av intraarteriell trombolys

Intravenös rt-PA inom tre timmar följt av intraarteriell kateterburen rt-PAbehandling (om påvisad cerebral trombos) har testats dels i icke-randomiserade öppna säkerhetsstudier (feasibility studies), dels i en randomiserad klinisk prövning [312]. Flera studier pågår (IMS-2, SYNTHESIS) med denna strategi.

Intravenös trombolys kombinerad med transkraniell Doppler

Intravenös rt-PA-behandling och lågenergitranskraniellt (2MHz) ultraljud har utvecklats med syfte att kunna kombinera diagnostik av tromboembolism och eventuell reperfusion inom proximala arteria cerebri media samt terapeutiskt för att facilitera trombolys effekten (CLOT-BUST).

I en randomiserad fas II-studie som omfattade 126 patienter allokerades patienterna till tPA inom tre timmar (kontrollgrupp) eller till tPA inom tre

timmar samt transkraniell Doppler (behandlingsgrupp) [313]. I behandlingsgruppen sågs en ökad andel med rekanalisering, en icke-signifikant trend till bättre kliniskt utfall vid tre månader, och ingen ökad andel symptomgivande hjärnblödningar eller andra säkerhetsrisker [313].

Intravenös trombolys följt av intraarteriell trombolys studeras för närvarande i flera randomiserade kliniska prövningar. Intravenös tPA-behandling förstärkt med specifik diagnostisk och terapeutisk transkraniell Doppler har i en liten randomiserad studie visat förbättrad rekanalisering och en positiv trend av funktionsbortfall. Ännu finns det inte vetenskapligt underlag, fränsett i kliniska prövningar, för att använda någon av dessa terapier i klinisk rutin.

Intraarteriell och intravenös trombolys vid basilarisocklusion

Basilarisocklusion, som svarar för cirka två procent av alla stroke, kan presentera sig kliniskt på olika sätt:

- 1) plötslig debut av svår hjärnstampåverkan med tetrapares och vakenhetspåverkan,
- 2) progredierande hjärnstamsstroke, ibland med initialt lindriga symptom följt att plötslig försämring,
- 3) hjärnstams-TIA under dagar-veckor följt av hjärnstamsinfarkt av varierande svårighetsgrad.

I äldre studier uppfattades prognosen som mycket allvarlig, med en dödlighet på minst 90 procent. Patienter som överlever kan ha bilden av locked-in syndrom (bevarad vakenhetsgrad, fullständig förlust av all motorisk funktion utom vissa ögonrörelser). Nyare observationsstudier har visat att den kliniska bilden ibland är lindrigare och prognosen bättre [314].

Vid misstanke om basilarisocklusion kan kärlstatus i arteria basilaris kartläggas med DT-angiografi som kan göras i nära anslutning till rutinmässigt indicerad datortomografi vid akut stroke. Kärlstatus i arteria basilaris kan också kartläggas med MR och med angiografi. Direkta jämförande studier av de olika metoderna saknas, men alla tre metoderna kan förväntas ha hög sensitivitet och specificitet. DT angiografi har fördel att metoden är allmänt tillgänglig och undersökningen kan göras utan påtaglig tidsfördröjning.

Icke-randomiserade observationsstudier har hävdats att behandling med intraarteriell trombolys kan minska dödligheten (visst vetenskapligt underlag) [315]. Rekanalisering uppnås i drygt hälften av fallen, och risken för intrakraniell blödningskomplikation är under tio procent. Bäst effekt har setts hos patienter som behandlats inom sex timmar efter symtomdebut, som har en kort distal ocklusion, och som ej har tetrapares eller är komatösa (visst vetenskapligt underlag) [316, 317].

I en icke-randomiserad studie med intravenös trombolysbehandling har emellertid liknande grad av överlevnad, rekanalisering och funktion som vid kateterburen intraarteriell trombolysbehandling rapporterats (visst vetenskapligt underlag) [318]. En översikt av publicerade observationsstudier av intraarteriell och intravenös trombolys hos 420 patienter med basilarisocklusion visade att intraarteriell behandling medförde högre andel med rekanalisering (65 procent jämfört med 53 procent, $p=0,05$) men det förelåg inga

säkra skillnader i kliniska utfallsmått (visst vetenskapligt underlag) [319]. Intravenös behandling kan påbörjas snabbare än intraarteriell behandling, vilket kan innebära fördelar som uppväger en något lägre frekvens av rekanalisering. En liten observationsstudie visade en mycket hög grad av slutlig rekanalisering genom intravenös trombolys följt av mekanisk embolektomi upp till sex timmar efter insjuknandet i de fall initial rekanalisering ej inträffade (visst vetenskapligt underlag) [320].

En stor observationsstudie av >600 patienter med basilarisockklusion (BASICS) behandlad enligt lokal klinisk praxis har nyligen redovisats men är ej ännu publicerad. Studien visade inga säkra skillnader mellan intravenös och intraarteriell behandling i tidsintervall upp till nio timmar efter insjuknandet. Efter nio timmar var det inga patienter med initialt svårt stroke som uppnådde ett gynnsamt utfall oberoende av behandlingsmetod. Baserad på BASICS-studien planeras för närvarande en jämförande RCT mellan intraarteriell och intravenös trombolysbehandling vid akut basilarisockklusion.

Patienter med basilarisockklusion kan i vissa fall uppfylla kriterierna för rutintrombolys intravenöst.

Slutsats

Akut basilarisockklusion är en av de mest allvarliga typerna av stroke med hög risk för allvarliga funktionshinder och död. Icke-randomiserade observationsstudier talar för att såväl intravenös som intraarteriell trombolysbehandling kan ge rekanalisering i mer än hälften av alla fall och förbättra prognosen (visst vetenskapligt underlag). Vissa patienter med akut basilarisockklusion uppfyller kriterierna för gängse sjukvårdsindikation av intravenös trombolys.

Mekanisk trombektomi

Tekniker för mekanisk embolektomi har utvecklats i form av ”snara” eller en krokskruvslignande kateter (MERCİ) med vilken en emboli i en större intrakraniell artär kan avlägsnas mekaniskt. MERCİ-katetern har studerats i två medelstora, icke-randomiserade studier av patienter med intrakraniell kärlockklusion, främst ocklusion av arteria cerebri media eller den intrakraniella delen av arteria carotis interna (visst vetenskapligt underlag) [321, 322]. Patienterna hade i genomsnitt svåra till mycket svåra hjärninfarkter och behandlades upp till åtta timmar efter insjuknandet. Vissa patienter hade initialt behandlats med intravenös trombolys utan rekanalisering. Med katetern erhöles rekanalisering i 48 procent till 57 procent av alla fall. Rekanalisering var starkt kopplat till ett gynnsamt utfall. Komplikation i form av hjärnblödning förekom i mindre än tio procent av fallen. Liknande resultat erhöles i en poolad analys av patienter med intrakraniell karotisockklusion, en stroketyp som i regel har en mycket allvarlig prognos (visst vetenskapligt underlag) [323]. Effekten av behandlingen kan emellertid inte säkert utvärderas då ingen av studierna haft någon kontrollgrupp handlagd på annat sätt. Ytterligare studier pågår för närvarande.

Slutsats

Effekt och säkerhet för mekanisk trombektomi vid svår hjärninfarkt inom mediaterritoriet är ofullständigt vetenskapligt belyst, studier pågår.

Antitrombotisk behandling vid TIA och ischemiskt stroke

Acetylsalicylsyra (ASA) under akutfas

Data finns sammanställda från drygt 40 000 patienter med ischemiskt stroke som fått en låg dos acetylsalicylsyra (lågdos-ASA), 160–300 mg, under akutfasen (inom 48 timmar) [156, 324]. Två studier, the International Stroke Trial (IST) [325] och Chinese Acute Stroke Trial (CAST) [326], bidrog med 98 procent av data. Effekter och risker utvärderades 2–4 veckor efter insjuknande.

Behandling med lågdos-ASA medför minskad risk för vaskulära händelser (icke fatal hjärtinfarkt, icke fatalt stroke eller vaskulär död) (ARR 0,9 procent, från 9,1 till 8,2 procent, NNT=111, ORR 11 procent) under de 2–4 första veckorna [156] (evidensstyrka 1).

I Cochranes metaanalys sågs att behandling med lågdos-ASA (160–300 mg per dag) medföra:

- minskad risk för ett förnyat stroke (3,1 mot 2,4 procent, ARR 0,7 procent, NNT 143, odds ratio OR 0,77 KI 0,69–0,87), evidensstyrka 1,
- minskad risk för död eller ADL-beroende (45 procent i kontrollgrupp mot 46,5 procent i ASA-grupp, ARR 1,5 procent, NNT 67, OR 0,95 (0,91–0,99), evidensstyrka 1,
- en liten riskökning för symtomgivande intracerebral blödning (0,8 procent i kontrollgrupp mot 1,0 procent i ASA-grupp, NNH 500, OR 1,22, KI 1,0–1,5), evidensstyrka 1 [324].

Den sammanlagda nettoeffekten av förhindrade nya ischemiska och hemorragiska stroke var fem färre per 1 000 behandlade (3,9 procent i kontrollgruppen mot 3,4 procent i ASA-gruppen, ARR 0,5 procent, NNT=200, OR 0,87, KI 0,79–0,97) (evidensstyrka 1) [324]. Slutsatsen är att lågdos-ASA insatt snarast efter ett ischemiskt stroke har en liten men kliniskt betydelsefull effekt för att förhindra allvarliga komplikationer under första veckorna (evidensstyrka 1).

Lågdos-ASA vid trombolysbehandling

Pågående lågdos-ASA utgör ingen kontraindikation för trombolysbehandling. ASA insätts om möjligt först efter 24 timmar efter trombolysbehandlingen. Detta baseras på en post-hoc-analys i ECASS 2 där man såg en ökad risk för symtomgivande intracerebral hemorragi hos TPA-behandlade patienter som samtidigt behandlats med ASA [263]. Detta fynd har dock inte setts i andra RCT- eller fas IV-observationsstudier [264]. Om trombolysbehandling för akut ischemiskt stroke kan bli aktuell finns ett visst vetenskapligt underlag att vänta med ASA-behandling till 1–2 dygn efter trombolysbehandlingen (visst vetenskapligt underlag).

Antikoagulantibehandling under akutfas

Antikoagulantia jämfört med placebo

Drygt 22 000 ischemiska patienter som givits ofraktionerat heparin, lågmolekylärt heparin, heparinoider, perorala antikoagulantia eller trombinhämmare har studerats i åtta studier [327]. Man fann att antikoagulantia under akutfasen inte minskade risken för död (OR 1,05, KI 0,94–1,05) (evidensstyrka 1) eller död eller beroende (OR 0,99, KI 0,94–1,05) [327]. Man fann också att antikoagulantibehandling medförde nio färre ischemiska stroke per 1 000 behandlade samt nio extra symtomatiska intracerebrala hemorragier (evidensstyrka 1) [327].

Subgruppsanalyserna kunde inte identifiera någon speciell typ av antikoagulantia eller patientkaraktistika med nettovinster [327].

Antikoagulantia jämfört med lågdos-ASA

I fyra studier har sammanlagt 16 558 ischemiska patienter med stroke studerats som fått ofraktionerat heparin eller lågmolekylärt heparin jämfört med lågdos-ASA [328].

Studierna visar att antikoagulantia inte bidrog till minskad risk för död eller beroende, (OR 1,07, 0,98–1,15) (evidensstyrka 1), utan var associerad med en liten ökad letalitetsrisk (20,4 procent ASA mot 21,4 procent i AK-grupp, ARÖ 1 procent, NNH 100, OR 1,10, KI 1,01–1,29) (evidensstyrka 1).

Subgruppsanalyser kunde inte identifiera någon speciell typ, dos eller administreringsätt av antikoagulantia eller patientkaraktistika (inklusive de med förmaksflimmer) med nettovinster av akut insatt antikoagulantia jämfört med placebo. I subgruppsanalyser sågs inget stöd för att antikoagulantibehandling jämfört med ASA minskar risken för förvärrad stroke [328].

Antikoagulantia vid förvärrad stroke (se avsnitt Förvärrad ischemi)

Sammanfattningsvis finns det vetenskapligt stöd för att undvika antikoagulantia-behandling under akutfasen av ischemiskt stroke (frånsett i studier) (evidensstyrka 1).

Tidig handläggning och insättande av behandling efter TIA

Ett flertal studier från 2 000 och framåt har visat att den tidiga risken för stroke efter TIA är avsevärt högre än man tidigare trott. Två nya systematiska översikter [243, 244] visade att skillnader i den tidiga risken för stroke mellan studier väl kunde förklaras av metodologiska faktorer och lokal handläggningspolicy. I studier med aktiv identifiering av alla fall av TIA och aktiv uppföljning av stroke var den tidiga risken för stroke 9,9 procent vid två dagar, 13,4 procent vid 30 dagar, och 17,3 procent vid 90 dagar [244]. Högst risk för stroke vid sju dagar (11,0 procent) sågs i populationsbaserade studier utan program för akut handläggning [243].

Ett scoresystem för att prognostisera den tidiga risken för stroke efter TIA har utvecklats och validerats i fyra oberoende patientkohorter [329]. Bäst prediktivt värde sågs för ett system som omfattande faktorerna ålder, blod-

tryck, ensidig svaghet, isolerad språkrubbning, attackens längd, och diabetes (ABCD²). Detta score kunde med relativt hög precision (c statistik 0,62–0,83) klassificera patienter till hög risk (8,1 procent dag två), måttlig risk (4,1 procent dag två) och låg risk (1,0 procent dag två). Förekomst av ischemiska förändringar på diffusions-MR, som ses i cirka hälften av alla patienter med TIA, korrelerar med många av de faktorerna ovan, och det är osäkert om diffusion-MR fynd ökar prognostiska säkerheten utöver kliniska faktorer [274].

Två nya studier [276, 330] har studerat betydelsen av en organisation för snabb handläggning och behandling vid TIA. EXPRESS-studien [276] jämförde risken för stroke vid 90 dagar i en första fas april 2002 till september 2004 (då patienter med TIA remitterades subakut till sjukhusbaserad öppenvård och föreslagen behandling senare insattes inom primärvård) med en andra fas oktober 2004 till Mars 2007 (då patienter remitterades eller akut till en sjukhusbaserad TIA-klinik med skyndsam utredning och initiering av behandling). Risken för stroke vid 90 dagar hos patienter som remitterades till TIA-kliniken var 10,3 procent i fas 1 och 2,1 procent i fas 2 (HR 0,20, 95 procent KI 0,08–0,49, $p=0,0001$). Behandlingen omfattade trombocyt-hämmare (kombination acetylsalicylsyra+klopidogrel i 30 dagar hos 10 procent i fas 1 och 49 procent i fas 2), statin, blodtryckssänkning, och karotiskirurgi (hos sex procent av patienterna i vardera perioden). Mediantiden för bedömning minskade från tre till <1 dag, och för läkemedelsförskrivning från 20 dagar till en dag.

I SOS-TIA studien [330] gjordes en bred informationskampanj till 15 000 läkare i Paris att akut remittera patienter med misstänkt TIA till en TIA-klinik. Av 1 085 patienter under en 3-årsperiod hade 59 procent definitiv TIA, 13 procent möjlig TIA, fem procent lindrig hjärninfarkt och 22 procent annan diagnos än TIA. Neurologisk bedömning, kärldiagnostik och kardiell diagnostik (imaging) gjordes inom fyra timmar efter ankomst. 74 procent av patienterna utreddes och behandlades polikliniskt samma dag, medan 26 procent med hög strokerisk och behov av ytterligare utredning och behandling lades in på strokeenhet. sex procent behandlades med karotisoperation eller stent. Risken för stroke vid 90 dagar var 1,24 procent (95 procent KI 0,72–2,12 procent) medan risken för kohorten uppskattad från ABCD²-score var 5,96 procent.

Båda studierna visar att den tidiga risken för stroke var mycket låg med en organisation av skyndsam handläggning (i öppenvård respektive öppenvård och selektiv inläggning på strokeenhet) och tidigt insatt terapi.

Slutsats

Den tidiga risken för stroke efter TIA är mycket hög (upp till tio procent inom två dagar) och motiverar skyndsam diagnostik och initiering av förebyggande åtgärder.

Ett prognostisk score-instrument (exempelvis ABCD²) kan med god säkerhet bidra till bedömning av den tidiga risken för stroke (gott vetenskapligt underlag).

Risken för tidig stroke är mycket låg med en organisation med skyndsam diagnostik och tidigt insatta förebyggande åtgärder (gott vetenskapligt underlag).

Subaraknoidalblödning

Subaraknoidalblödning, ofta orsakad av ett rupturerat intrakraniellt aneurysm, inträffar hos mellan sex och åtta individer per 100 000 invånare per år i de flesta västerländska populationer (inklusive Sverige), vilket motsvarar ungefär fem procent av alla strokefall [331, 332]. Högre incidenssiffror har dock rapporterats från Finland och norra Sverige. Jämfört med andra stroke-subgrupper drabbas relativt unga personer (hälften av fallen under 55 år) och prognosen är mycket dålig. Nära hälften avlider inom tre månader och av de överlevande har en betydande andel någon form neurologiskt eller kognitivt handikapp. Riskfaktorer för subaraknoidalblödningar är främst ålder (ökad risk med stigande ålder), kön (dubbelt så hög incidens för kvinnor), rökning och eventuellt hypertoni.

Debutsymtom

En subaraknoidalblödning debuterar vanligtvis med akut svår huvudvärk, som patienten inte känner igen sedan tidigare, med eller utan medvetandepåverkan. I ett svenskt populationsbaserat prospektivt material var 26 procent av patienterna medvetslösa och ytterligare nio procent ordentligt vakenhetssänkta vid ankomsten till sjukhus [333]. Andra ofta förekommande symtom vid debuten är illamående och nackstelhet, medan hemipares, dysfasi, kranialnervspåverkan (nervus opticus eller oculomotorius) och epilepsi är mindre vanligt [334]. Närmare 20 procent avlider direkt i samband med blödningen.

Så kallad varningsblödning (warning leak), definierad som plötsligt påkommen annorlunda huvudvärk upp till fyra veckor före insjuknandet, kan påvisas i cirka 20 procent av fallen [335] och utgörs sannolikt av en mindre aneurysmblödning. I dessa fall har patienten antingen själv inte sökt läkare eller blivit feldiagnostiserad.

Flera andra tillstånd än subaraknoidalblödning såsom sinustrombos och akut kärldissektion kan presentera sig som plötslig debuterande svår huvudvärk ("åskknallshuvudvärk") [336]. Utredning med datortomografi och (vid normal datortomografi) lumbalpunktion är obligat för diagnostik av subaraknoidalblödning. Övriga kliniska karakteristika får avgöra hur långt den kompletterande utredningen skall drivas i det individuella fallet.

En påspädning av blödningen, så kallad reblödning, är det största hotet i akutskedet efter subaraknoidalblödningen. Risken för reblödning från ett obehandlat aneurysm är störst första dygnet (4–10 procent) varefter den successivt sjunker. Emellertid är den kumulativa risken för reblödning 15–25 procent vid två veckor och 50 procent vid sex månader [337, 338]. Övriga komplikationer till subaraknoidalblödningar är cerebral ischemi, hydrocefalus, vasospasm (se nedan), elektrolytstörningar, epilepsi, hjärtinfarkt, lungödem med mera. Behandlingen av patienter med en subaraknoidalblöd-

ning syftar dels till att förhindra reblödning, dels till att förhindra eller minimera effekterna av de övriga komplikationerna.

Diagnostik och utredning

Vid klinisk misstanke om en subaraknoidalblödning utförs akut datortomografi (DT) som detekterar blod i likvor i de basala cisternerna, intraventrikulärt eller i subaraknoidalrummet runt konvexiteterna med en sensitivitet på 90–95 procent de första 24 timmarna efter ictus. Sensitiviteten sjunker därefter successivt (70 procent efter fem dygn) på grund av att blodet sköljs undan av likvorcirkulationen [339]. Ibland ses även ett intraparenkymatöst hematoma (till exempel temporalt eller mediobasalt i frontalloben).

Utöver diagnostisering av subaraknoidalblödning, ger DT även information om graden av subaraknoidalblödning, blodfördelning, eventuell masseffekt av hematoma, ischemiska områden och hydrocefalus. Akut hydrocefalus förekommer hos 20–25 procent av patienterna. En negativ DT-undersökning utesluter emellertid inte en subaraknoidalblödning, varför utredningen i DT-negativa fall måste kompletteras med lumbalpunktion (se ovan).

Fortsatt utredning och behandling av patienten görs på sjukhus med neurokirurgisk och neuroradiologisk kompetens. På grund av risken för reblödning och utveckling av akut hydrocefalus överförs patienten till neurokirurgisk klinik så fort diagnosen subaraknoidalblödning är ställd. Vidare utredning av blödningskällan görs vanligtvis med cerebral angiografi såvida inte patienten är i sådant skick (djupt medvetslös eller moribund) att vidare aktiv behandling anses meningslös. Angiografi påvisar intrakraniellt aneurysm som orsak till subaraknoidalblödning i 75 procent av fallen [340]. Så kallad CT-angiografi har visats ha mycket god specificitet och sensitivitet för påvisande av aneurysm i jämförelse med konventionell angiografi men har ansetts mindre pålitlig för detektering av små aneurysm eller aneurysm intill skallbasen [341]. Den tekniska utvecklingen är emellertid snabb både inom konventionell angiografi, CT-angiografi och magnetresonansangiografi med ständigt ökande känslighet och möjligheter för digital bearbetning, till exempel tredimensionell rekonstruktion av aneurysmmorfologi.

Behandling – förhindra reblödning

Clipsocklusion

Öppen operation (via kraniotomi) med så kallad clipping av intrakraniella aneurysm med mikrokirurgisk teknik har tills relativt nyligen varit enda standardbehandlingen för att motverka reblödning efter en subaraknoidalblödning. Främst på grund av den initialt höga risken för reblödning, väljer man i allmänhet att operera så tidigt som möjligt (inom 1–3 dagar efter insjuknandet). Systematiska översiktsartiklar och metaanalyser indikerar att tidig kirurgi (dag 0–3) ger bättre slutresultat än sen kirurgi (dag åtta eller senare), åtminstone beträffande patienter i gott kliniskt skick (det vill säga inte medvetslösa) (evidensstyrka 3) [342, 343]. Denna konklusion baseras dock i huvudsak på observationsstudier och man poängterar bristen på randomiserade studier.

Endovaskulär embolisering

På senare år har endovaskulär behandling med så kallad coiling av aneurysm tillkommit som en möjlig behandlingsform för att motverka reblödning. En systematisk översiktsartikel konkluderar att embolisering med coiling är en rimligt säker metod för patienter med aneurysmal subaraknoidalblödning medan effektiviteten beträffande total ocklusion av aneurysmet är varierande [344].

Två randomiserade studier har jämfört effekt och säkerhet av coiling med clipsocklusion. I en finsk studie [345] fann man ingen skillnad mellan behandlingsalternativen clipping och coiling när det gäller kliniskt och neuropsykologiskt resultat ett år efter blödningen (gott vetenskapligt underlag).

I en större internationell multicenterstudie fann man emellertid en relativ och absolut riskreduktion när det gällde död och gravt handikapp med 22,6 procent respektive 6,9 procent till förmån för endovaskulär behandling jämfört med kirurgisk (gott vetenskapligt underlag) [346].

I bägge studierna hade man valt att randomisera patienter vars aneurysm ansågs som lämpliga för såväl endovaskulär behandling som öppen kirurgi. Detta fick till följd att mindre än hälften av patienterna med aneurysmal subaraknoidalblödning kunde randomiseras då man i de flesta fall bedömde aneurysmen som lämpligast för antingen coiling eller clipping. Endovaskulär embolisering är numera vid många kliniker en väl etablerad behandlingsform särskilt vid aneurysm belägna i den bakre cirkulationen (vertebrobasilarisområdet) där risken är högre för kirurgiska komplikationer.

Antifibrinolytisk behandling

En orsak till reblödning kan vara fibrinolytisk aktivitet i koaglet i och runt aneurysmet. En strategi att minska reblödningensrisken vore därför att ge antifibrinolytisk behandling (till exempel tranexamsyra) till dess att aneurysmet kan ockluderas (clipsocklusion eller coiling) i lugnt skede. Ett flertal studier utfördes under 70- och 80-talen och har ingått i en metaanalys (evidensstyrka 2) [347].

Man konkluderar att antifibrinolytisk behandling inte är till någon fördel för patienter med aneurysmal subaraknoidalblödning. Visserligen minskade frekvensen reblödningar hos patienter som fick antifibrinolytisk behandling, men slutresultatet för patienterna var inte bättre till följd av en ökad incidens av vasospasm och cerebral ischemi orsakad av behandlingen.

I dessa tidiga studier gavs antifibrinolytisk behandling under ett par veckor, det vill säga även under den tid då risken för vasospasm är som störst, eftersom man vid denna tid inte praktiserade tidig kirurgi av rupturerade aneurysm.

Nyligen publicerades emellertid en randomiserad kontrollerad studie där tranexamsyra gavs till patienter med aneurysmal subaraknoidalblödning under upp till högst 3 dygn efter blödningen, då de flesta aneurysm är behandlade endovaskulärt eller kirurgiskt enligt nuvarande policy (gott vetenskapligt underlag) [337]. Man kunde, enligt detta protokoll, minska reblödningensrisken från 10,8 procent till 2,4 procent (ARR 8,4 procent) utan att se någon ökning av ischemiska manifestationer. Dock sågs inga effekter på det totala resultatet (sex månader).

Endovaskulär embolisering och clipsoperation är två etablerade metoder för ocklusion av intrakraniella aneurysm.

Behandling av neurologiska komplikationer till följd av ischemi

Den vanligaste komplikationen till subaraknoidalblödning är cerebral ischemi eller infarkt [334]. Den initiala blödningen orsakar ibland en global ischemi medan fokala ischemier kan bero på vasospasm eller komplikationer i samband med behandlingen (clipsocklusion eller coiling). Vasospasm är en progressiv kontraktion av cerebrala artärer i subaraknoidalrummet som uppkommer hos vissa patienter 3–14 dagar efter blödningen. Diagnostiken av vasospasm baseras vanligtvis på kliniska symtom såsom förvirring, yrsel, medvetandesänkning, hemipares eller dysfasi. Uppskattningsvis får 10–25 procent av patienterna kliniska symtom på vasospasm och 5–10 procent utvecklar permanenta neurologiska bortfall.

Med angiografi kan man påvisa vasospasm i över 50 procent av fallen [348] men på grund av teknikens invasivitet och risk för komplikationer har man velat utveckla andra, mindre invasiva, metoder. Transkraniell Doppler är en icke-invasiv ultraljudsteknik med vilken man mäter blodflödeshastigheter i de större intrakraniella artärerna. Enligt en systematisk översiktsartikel har mått på flödeshastigheten i arteria cerebri media (i jämförelse med angiografi) en hög specificitet och sensitivitet för att identifiera patienter med vasospasm (evidensstyrka 3) [349], medan det för andra kärl saknas belägg för någon sådan användbarhet.

Under 80-talet genomfördes en rad studier med kalciumantagonister för att motverka vasospasm. I en systematisk översikt (evidensstyrka 2) [350] konkluderas att behandling med kalciumantagonisten nimodipin minskar andelen patienter med dåligt neurologiskt slutresultat (även om bevisen för detta inte är helt invändningsfria). Dessa författare rekommenderar oral administration av nimodipin (60 mg var fjärde timme) och menar att det inte finns stöd för intravenös behandling på basen av tillgänglig evidens.

Andra åtgärder för att motverka eller behandla ischemi sekundärt till vasospasm såsom inducerad hemodilution, hypervolemi eller hypertension (så kallad trippel H-behandling) är väletablerade behandlingsprinciper men baserade på icke-randomiserade studier med lågt bevisvärde.

I systematiska översiktsartiklar [351, 352] bedöms det vetenskapliga underlaget för att rekommendera volymexpansion respektive trippel H-behandling som otillräckligt (evidensstyrka 4). Endovaskulär intervention i form av ballongangioplastik av spastiska artärer eller infusion av vasodilaterande substanser (till exempel Papaverin) när annan behandling misslyckats har verkat lovande i flera okontrollerade studier men även här saknas randomiserade studier [353].

Hydrocefalus

Akut hydrocefalus, sannolikt orsakad av blockerad CSF-cirkulation inom ventrikelsystemet eller de basala cisternerna, drabbar cirka 20 procent av patienterna [354] i initialskedet och kan kräva omedelbar ventrikeldränage om patienten är medvetandesänkt. Över hälften av patienterna kan förväntas

visa förbättring efter ventrikulostomi. Underlaget för denna behandling baseras emellertid på retrospektiva studier med lågt bevisvärde [355]. Kronisk (kommunicerande) hydrocefalus utvecklas hos 10–15 procent av patienterna, ofta flera veckor efter blödningen. Shuntning av liquor (ventrikuloperitoneal eller ventrikuloatrial shunt) har visats förbättra klinisk status i denna patientgrupp, men kunskapen baseras på icke-randomiserade studier med lågt bevisvärde [355].

Övriga komplikationer till subaraknoidalblödningar såsom elektrolytrubbningar, myokardischemi, neurogent lungödem, epilepsi med flera diskuteras inte närmare här.

Den vanligaste komplikationen till subaraknoidalblödning är cerebral ischemi eller infarkt. Kliniska tecken på cerebral vasospasm ses hos 10–25 procent av patienterna. Kalciumantagonisten nimodipin minskar sannolikt konsekvenserna av vasospasm.

Intracerebralt hematom

Kirurgisk behandling

Supratentoriellt hematom

Endast ett fåtal randomiserade studier har tidigare utförts för att undersöka nyttan med kirurgisk utrymning av supratentoriella hematom. Dessa studier har varit små och ingen har visat någon övertygande positiv effekt av operation på överlevnad eller beroende. I en systematisk översiktsartikel (evidensstyrka 4) [356] konkluderas att evidens saknas för att kunna utvärdera effekten av kraniotomi, stereotaktisk kirurgi eller endoskopisk evakuering hos patienter med supratentoriella blödningar. Kirurgisk behandling har därför varit omdebatterad och indikationerna för intervention varierande. En vanlig praxis har varit att överväga kirurgi hos patienter där hematometts masseffekt leder till medvetandesänkning eller uttalade fokalneurologiska symtom. Patienter i djupt koma eller med tecken till hjärnstamsinklämning anses dock inte vara betjänta av kirurgi.

En stor randomiserad studie av kirurgi vid supratentoriella intracerebrala hematom (Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage, STICH) har nyligen avslutats [357]. I studien randomiserades över 1 000 patienter till tidig kirurgisk behandling (inom 72 timmar efter insjuknandet) eller initialt konservativ behandling med senare hematoutrymning om detta ansågs motiverat. Studien visade totalt sett ingen signifikant skillnad i utfall mellan de två grupperna. Prespecificerade subgruppsanalyser talade för att hematometts djup var relaterat till typ av behandling: patienter med ytligt hematoma hade en mer gynnsam effekt av tidigare kirurgi, men skillnaden var inte signifikant.

STICH ger inte ett brett generaliserbart, entydigt svar kring värdet av kirurgi vid intracerebrala hematom. Endast patienter där ansvarig neurokirurg var osäker på om kirurgisk behandling kunde vara av värde inkluderades. Patienter som starkt ansågs ha nytta av kirurgisk utrymning (till exempel en ung patient med lobärt hematoma och begynnande inklämning) eller patienter för vilka kirurgi ansågs meningslös (till exempel en äldre medvetlös patient med central blödning) randomiserades alltså inte. En observationsstudie

talar för att kirurgi kan leda till ett gynnsamt utfall hos den förra typen av patienter [358]. Patienterna i STICH opererades i genomsnitt 30 timmar efter insjuknandet, och studien belyser således inte värdet av kirurgisk behandling inom få timmar efter insjuknandet. Bedömningen försvårades också av att cirka en fjärdedel av patienterna, som randomiserades till initial konservativ behandling, senare opererades. En vanlig praxis idag är att hematomutrymning i första hand tillämpas hos patienter med ytliga, lobära hematom med expansiv effekt och vakenhetspåverkan, efter individuell bedömning.

En randomiserad fas II-studie av behandling med faktor VIIa hos 400 patienter med intracerebralt hematom har nyligen publicerats [359]. Studien visade positiva effekter på förändring av blödningsstorlek, dödlighet och funktion. [En större fas-III studie på 841 patienter visade att behandling med faktor VIIa gav mindre ökning av blödningsvolym från första DT till ny undersökning efter 24 timmar \(3.8 ml mindre volym på den högre av 2 doser av faktor VIIa\) men någon skillnad i dödlighet eller funktionsförmåga efter 3 månader observerades ej \[235\].](#) Patienter som bedöms ha en påtaglig risk för försämring och som kan vara potentiella operationskandidater kan med fördel överförs till sjukhus med neurokirurgisk klinik för övervakning och beredskap för kirurgi om tillståndet förvärras. Om allvarlig klinisk försämring sker kan ytterligare tidsfördröjning genom transport först i detta skede innebära risk för förvärrad hjärnskada eller död.

Hos patienter med intraventrikulära hematom, har man försökt lösa blodkoaglerna med hjälp av fibrinolytisk behandling (till exempel urokinas) via ventrikelkateter. Ett antal studier har indikerat att detta skulle kunna vara en säker och effektiv metod för att lösa upp blodkoagler, minska risken för hydrocefalus och vara av kliniskt värde (evidensstyrka 4) [360]. Emellertid saknas strikt randomiserade studier och behandlingen får därmed anses som experimentell.

Infratentoriella hematom

Vid hematom i cerebellum har man i allmänhet en mer aktiv attityd med noggrannare övervakning och tidigare kirurgisk intervention. På grund av det begränsade utrymmet i bakre skullgropen och den omedelbara risken för hjärnstamskompression och obstruktiv hydrocefalus kan dessa patienter snabbt och livshotande försämrats med medvetandesänkning och andningspåverkan. Lillhjärnsblödningar är relativt ovanliga varför rapporterade kliniska serier överlag är små och icke-randomiserade [361, 362]. Studierna talar dock för att kirurgisk behandling i utvalda fall är livräddande (beprövad erfarenhet). Indikationerna för kirurgi baseras främst på hematometts storlek, patientens medvetandegrad och förekomst av akut hydrocefalus. Den kirurgiska behandlingen innefattar antingen utrymning av hematom via suboccipital kraniotomi eller inläggning av ventrikeldrän vid hydrocefalus, eller bägge behandlingarna.

Hematom i hjärnstammen blir sällan föremål för kirurgisk behandling.

Intracerebral blödning under pågående behandling med antikoagulantia (warfarin)

Intracerebral blödning är en väl dokumenterad komplikation till behandling med perorala antikoagulantia (warfarin). Warfarinbehandling ökar risken för hjärnblödning cirka tio gånger. Risken ökar med ökad patientålder och ökad intensitet av antikoagulantibehandlingen, och är större hos patienter som behandlas med warfarin efter cerebrovaskulär sjukdom än vid andra behandlingsindikationer. I takt med att fler personer i befolkningen behandlas med warfarin har andelen warfarinrelaterade hjärnblödningar ökat, och en incidens liknande subaraknoidalblödning har rapporterats i en amerikansk studie [363].

Hjärnblödning under pågående warfarinbehandling ökar oftare i storlek i akutskedet än spontana hjärnblödningar, och har en 30-dagars-dödlighet på minst 50 procent [364, 365]. Även initialt små hjärnblödningar under warfarinbehandling kan progrediera och leda till dödlig utgång. Mycket skyndsamt utredning med datortomografi är alltid motiverad hos patient som under pågående warfarinbehandling insjuknar med akuta strokesymtom.

På grund av den påtagliga risken för blödningsprogress och den höga akuta dödligheten är det väl etablerad klinisk praxis att akut reversera antikoagulantiaeffekten hos patienter som insjuknat med hjärnblödning under pågående warfarinbehandling. Detta kan ske genom koagulationsfaktorkoncentrat, färskfrusen plasma, och K-vitamin, givna var för sig eller i kombinationer. Det saknas emellertid randomiserade studier av olika behandlingsalternativ. Flera observationsstudier av olika behandlingsalternativ har publicerats, men jämförelser mellan olika behandlingar är mycket osäkra då studierna är okontrollerade och behandlade grupper uppvisar skillnader i prognostisk väsentliga baslinjevariabler [364-367]. Från teoretiska överväganden medför behandling med koagulationsfaktorkoncentrat den snabbaste reverseringen av antikoagulantiaeffekten. Behandling med färskfrusen plasma har en mycket långsammare verkan, stora vätskevolym (flera liter) behöver tillföras för reversering, och blödningsprogress trots behandling har dokumenterats [368]. Vitamin K ensamt har långsamt insättande effekt. Internationella riktlinjer [364, 365] rekommenderar i första hand behandling med koagulationsfaktorkoncentrat kombinerat med K-vitamin, vilket också är etablerad praxis i Sverige.

Slutsats

Intracerebral blödning är en välkänd komplikation till behandling med warfarin, och har en hög akut dödlighet. Datortomografiundersökning utan dröjsmål är motiverad hos patienter som under pågående warfarinbehandling insjuknar med strokesymtom. Randomiserade och kontrollerade studier kring lämpligaste behandling vid warfarin-associerad hjärnblödning saknas. Från teoretiska överväganden, begränsade observationsstudier samt klinisk erfarenhet förordas behandling med koagulationsfaktorkoncentrat kombinerat med K-vitamin (visst vetenskapligt underlag).

Ovanligare typer av stroke

Expansiv hjärninfarkt

Malign mediainfarkt

Malign mediainfarkt innebär en omfattande ischemi inom arteria cerebri medias försörjningsområde till följd av framför allt omfattande ischemiskt ödem, framför allt av vasogen karaktär. Detta medför hemiparalys och deviation conjugee och sedermera sänkt vakenhetsgrad, olikstora pupiller (anisokori) följt av vidgade ljusstela pupiller bilateralt [369]. Obehandlat har malign mediainfarkt haft en dödlighet på 50–80 procent. Tidigare observationsstudier talade för att behandling med hemikraniektomi, det vill säga att skallbenet motsvarande ena hemisfären sågas upp och avlägsnas temporärt, samt att den hårda hjärnhinnan öppnas, för att minska det intrakraniella trycket, minskade dödligheten. Bäst effekt sågs när ingreppet gjordes relativt tidigt, innan patienten försämrats och utvecklat allvarliga tecken på ökat intrakraniellt tryck (kraftig vakenhetssänkning, pupillförändringar av begynnande inklämning). Behandlingen var emellertid omdebatterad eftersom patienterna som opererades oftast överlevde med mycket allvarliga neurologiska funktionshinder, ibland i vegetativt tillstånd.

Eftersom randomiserade data saknades startades tre RCT i Tyskland (DESTINY) [370], Frankrike (DECIMAL) [371] och Nederländerna (HAMLET). 2006 avbröts DESTINY och DECIMAL då interimsanalyser visat signifikanta skillnader i överlevnad, data på individdata från de tre studierna poolades [372]. De 93 patienter som ingick i den poolade analysen var 18-60 år gamla, hade NIHSS>15, någon grad av medvetandesänkning, och tecken på neuroimaging på stor mediainfarkt i vänster eller höger hemisfär (CT tecken på infarkt >50 procent av mediaterritoriet, eller infarktvolym >145 cm³ på diffusionsviktad MR), och randomiserades inom 45 timmar (med operation inom 48 timmar) efter insjuknandet. Patienter som var fullt vakna ingick ej i studien eftersom det i dessa fall är mer osäkert om infarkten kommer att progrediera och leda till allvarlig intrakraniell tryckstegring eller ej. Som utfallsmått användes överlevnad som dem modifierade Rankinskalen (mRS), en funktionsskala där

0 = innebär inga symtom,

1 = inget signifikant funktionshinder trots vissa symtom, 2 = lätta funktionshinder men klarar dagliga aktiviteter,

3 = måttligt funktionshinder med visst hjälpbehov men möjlighet att gå utan hjälp,

4 = måttligt till svårt funktionshinder, klarar ej att gå själv, klarar ej ADL själv,

5 = svårt funktionshinder, sängliggande, inkontinent, behov av ständig omvårdnad.

Fler patienter i hemikraniektomigruppen hade gynnsamt utfall, 75 procent jämfört med 24 procent (ARR 51 procent, 95 procent KI 34–69) när gynnsamt utfall definierades som mRS mindre eller lika med 4 jämfört med mRS 5 eller död. Vid gynnsamt utfall definierat som mRS 1-3 jämfört med mRS 4, 5 och död hade hemikraniektomigruppen 43 procent jämfört med 21 procent (ARR 23 procent, 95 procent KI 5–41). Överlevnad vid ett år var 78

procent jämfört med 29 procent (ARR 50 procent, 95 procent KI 33–67). Resultaten var lika i tre prespecificerade subgrupper (ålder över/under 50 år, tid till randomisering inom/efter 24 timmar, afasi/ej afasi).

Den poolade analysen visade således att hemikraniektomi minskade risken för ogynnsamt utfall eller död med cirka 50 procent (ARR). Andelen patienter som överlevde med mycket svårt funktionshinder (mRS 5, sängbunden) var lågt, 4–5 procent, i båda grupperna. Långtidsuppföljning av funktionsförmåga och livskvalitet pågår i två av studierna.

I den poolade analysen ingick endast patienter yngre än 60 år, varför resultaten inte kan generaliseras till äldre patienter med malign mediainfarkt. Tidigare systematisk översikt talar för att äldre patienter med malign mediainfarkt har en mycket mer begränsad möjlighet till gynnsamt utfall av operation. En randomiserad studie av hemikraniektomi hos äldre patienter med malign mediainfarkt har påbörjats.

Författarna poängterar att beslut om hemikraniektomi skall individualiseras, och patient och närstående skall informeras om att betydande restsymtom i de flesta fall kvarstår trots ingreppet som i första hand skall ses som en livräddande åtgärd.

De gynnsamma effekterna i studierna ovan sågs vid kirurgisk behandling inom 48 timmar efter insjuknandet; i de flesta fall gjordes operationen under andra dygnet efter insjuknandet när kliniska och radiologiska tecken var uppfyllda men innan allvarliga kliniska tecken till inklämning börjat uppträda. Ur organisatorisk synvinkel förordas därför att patienter med utbredd mediainfarkt med risk för utveckling av expansiv effekt redan inom första dygnet efter insjuknandet överförs till sjukhus med neurokirurgisk klinik för övervakning och beredskap för kirurgi om tillståndet förvärras. När väl allvarlig klinisk försämring sker kan ytterligare tidsfördröjning genom transport först i detta skede innebära risk för förvärrad hjärnskada.

Slutsats

Vid malign mediainfarkt hos patienter 18–60 år gamla medför behandling med hemikraniektomi inom 48 timmar efter insjuknandet en minskad risk för död och ökad sannolikhet för gynnsamt utfall med cirka 50 procent (ARR) (mycket gott vetenskapligt underlag).

Hos patienter över 60 år talar observationsstudier för att möjligheten till gynnsamt utfall med operation är mycket liten (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Cerebellär infarkt

Av alla patienter med lillhjärnsinfarkt utvecklar cirka 10–20 procent ett hjärnödeme av sådan omfattning att trycket i bakre skallgropen leder till hjärnstamskompression och obstruktiv hydrocefalus. Detta sker vanligtvis inom några timmar upp till ett par dagar efter debuten varvid patienten uppvisar tecken på hjärnstampåverkan och sjunkande medvetandegrad. I vissa fall leder det till medvetslöshet och kardiopulmonell instabilitet med mycket hög mortalitet.

Akut dekompression med suboccipital kraniektomi, durotomi och eventuellt utrymning av infarcerad vävnad, samt eventuellt ventrikeldränage (i vissa fall kan enbart ventrikeldränage vara tillräckligt), anses potentiellt livräddande hos patienter med progredierande medvetandesänkning enligt konsensus och observationsstudier (visst vetenskapligt underlag) [373, 374]. Randomiserade studier saknas, och torde vara svåra att genomföra praktiskt.

Cerebellära infarkter är inte sällan kombinerade med hjärnstamsinfarkter, och kan orsakas av storkärlssjukdom i vertebro-basilaristerritoriet, till exempel basilarisocklusion. Vid en lillhjärnsinfarkt med progredierande hjärnstamssymtom eller vakenhetspåverkan är det kliniskt i regel inte möjligt att särskilja expansiv effekt av lillhjärnsinfarkten och samtidig hjärnstamsinfarkt. Förnyad DT, och i synnerhet MR, är av värde i denna differentialdiagnostik.

Dissektion

Dissektion i cerebrala kärl är en bakomliggande orsak till cirka 20 procent av stroke hos unga. Dissektion är oftast lokaliserad till den extrakraniella delen av a carotis eller a vertebralis, medan intrakraniella dissektioner är sällsynta (och ger ibland istället subaraknoidalblödning). Det kliniska spektrumet är brett och innefattar lokal nackvärk, huvudvärk, Horners syndrom, isolerade kranialnervsbortfall och ischemiska symtom. Cirka 75 procent av patienterna utvecklar TIA eller hjärninfarkt, som i 90 procent av fallen inträffar inom första veckan efter första symtomdebut. I cirka hälften av alla fall finns anamnes på föregående trauma. Vertebralisdissektion kan orsakas av nackmanipulation (se nedan, iatrogena stroke). Extrakraniell karotidisdissektion kan i nästan alla fall påvisas med MR, medan angiografi är säkrare diagnostisk metod än MR vid vertebralisdissektion [375].

I klinisk praxis har behandling med antikoagulantia ofta getts under 3–6 månader, men det finns inga randomiserade studier redovisade vid denna stroketyp, och en systematisk översikt av observationsstudier visade ingen skillnad mellan behandling med trombocythämmare och antikoagulantia (evidensstyrka 4) [376]. Ett pseudoaneurysm utvecklas i cirka 20 procent av fallen, men är förenat med så låg risk för nya vaskulära händelser att kirurgisk eller endovaskulär behandling av pseudoaneurysmet inte är motiverad (visst vetenskapligt underlag) [377].

Sinustrombos

Den kliniska bilden vid sinustrombos är mycket varierande och innefattar huvudvärk (ibland med plötslig debut), fokala eller generaliserade epileptiska anfall, fokala neurologiska bortfall och vakenhetspåverkan. Venösa hjärninfarkter kan uppkomma, och är inte sällan hemorragiska. Diagnosen ställs i regel med MR eller DT angiografi. [MR-undersökning med T2*-sekvenser har, genom att den möjliggör påvisande av trombos i venen, större sensitivitet än andra MR sekvenser att diagnosticera venös trombos i det akuta skedet. Denna metod har också störst känslighet att påvisa kortikala venösa tromboser \[378\].](#)

Behandling med antikoagulantia har värderats i en systematisk översikt baserad på endast två små randomiserade studier [379]. Antikoagulantibehandlingen minskade risken för död med 67 procent och risken för död eller beroende med 54 procent, men riskreduktionen var inte statistisk signifikant (evidensstyrka 3). Intracerebral blödningskomplikation förelåg inte (inte heller hos de patienter som initialt hade hjärninfarkt med hemorragisk komponent), medan ett fall av gastrointestinal blödning inträffade under antikoagulantibehandlingen.

Lokal trombolysbehandling har i första hand använts hos patienter som försämrats trots antikoagulantibehandling, och har visat god effekt (visst vetenskapligt underlag) i ett flertal ickekontrollerade observationsstudier [380].

Iatrogena stroke

Iatrogena stroke uppkommer som en följd av medicinska och kirurgiska åtgärder och behandlingar. Ischemiskt stroke är en väldokumenterad komplikation till cerebral angiografi (se avsnittet Kärldiagnostik). Ischemiskt stroke och (mer sällsynt) hjärnblödning är också kända komplikationer till karotiskirurgi och behandling med angioplastik med stent (se avsnitt Karotiskirurgi och kapitel 6). Behandling med antitrombotiska läkemedel, i synnerhet antikoagulantia, medför också en ökad risk för intrakraniell blödning.

Vertebraldissektion i samband med nackmanipulation

Flera rapporter har publicerats kring vertebraldissektion som uppkommit i omedelbar eller nära anslutning till nackmanipulation (kiropraktorbehandling) av nacksmärta. Ett orsakssamband stöds ytterligare av en nyligen publicerad fallkontrollstudie (visst vetenskapligt underlag) [381]. Kärlskadan kan uppkomma som en följd av behandlingen, men en annan möjlighet är att den nacksmärta som föranlett behandlingen härrörde från en dissektion före behandlingens början. Behandlingen kan i dessa fall ha lösgjort en embolus från det skadade kärlområdet. Den exakta frekvensen av komplikationen har inte kunnat uppskattas, men i den refererade studien [381] hade 14 procent av patienterna med vertebraldissektion genomgått kiropraktorbehandling inom 30 dagar före insjuknandet. Cirka hälften av patienterna upplevde kraftigt accentuerad nacksmärta i samband med behandlingen, vilket kan leda misstankarna till att en dissektion inträffat.

I de fall behandlingen utförts av legitimerade utövare kan anmälan till Patientskadeförsäkringen eller enligt Lex Maria bli aktuell.

Hjärninfarkt i samband med kranskärlskirurgi

Hjärninfarkt har rapporterats i 0,8–5 procent i samband med kranskärlskirurgi, vilket torde innebära att detta ingrepp är den enskilt vanligaste iatrogena orsaken till ischemiskt stroke. Oberoende riskfaktorer för stroke är kronisk njursjukdom, färsk hjärtinfarkt, tidigare stroke, karotissjukdom, hypertoni, diabetes, hög ålder (>75 år), och förmaksflimmer [382]. Karotissjukdom har särskilt uppmärksamats som riskfaktor och behovet av rutinemässig preoperativ screening med ultraljud och indikation för karotiskirurgi

samtidigt eller åtskilt från kranskärslingreppet har diskuterats. En systematisk översikt [383] visade att av de patienter som var aktuella för ingreppet hade 91 procent karotissjukdom med <50 procent stenosis (perioperativ stroke-risk 1,8 procent), 5,5 procent hade ensidig karotisockklusion med 50–99 procent stenosis (stroke-risk 3,2 procent), 2,2 procent bilateral karotisockklusion med 50–99 procent stenosis (stroke-risk 5,2 procent), och 1,5 procent ensidig eller bilateral karotisockklusion (7–12 procent stroke-risk) (evidensstyrka 2).

En annan systematisk översikt visade att samtidig eller åtskild kranskärsls-kirurgi och karotiskirurgi var förenat med en perioperativ risk för stroke eller död på 7–9 procent, utan klar skillnad mellan de olika behandlingsstrategierna (evidensstyrka 3) [384]. Randomiserade studier som belyser värdet av generell eller riktad screening för karotissteno-s, och olika behandlingsalternativ vid påvisad stenosis (inga, åtskilda eller kombinerade ingrepp), har inte rapporterats.

Högst hälften av alla hjärninfarkter i samband med kranskärsls-kirurgi kan sättas i samband med karotissjukdom. Den vanligaste orsaken torde i stället vara embolisering från atheroskleros i aortabågen. Förmaksflimmer är en annan möjlig strokeorsak i det postoperativa skedet.

Karotissteno-s ökar risken för stroke i samband med kranskärsls-kirurgi, men det finns inte stöd för att risken kan minskas med generell eller riktad screening, med förebyggande karotiskirurgi, eller med andra åtgärder.

Andra etiologier till stroke, framför allt hos unga personer

Hos äldre personer uppkommer stroke i de allra flesta fall som en följd av väletablerade riskfaktorer (se kapitel 1), vilka ger upphov till olika manifestationer av atheroskleros i små och stora artärer, kardiella embolikällor eller kärlrupturer. Hos yngre personer är orsaksspektrumet mycket bredare och innefattar (utöver dissektion och sinustrombos, se ovan) en lång rad olika tillstånd. För beskrivning av klinik, diagnostik och behandling (som vid dessa ovanliga tillstånd nästan uteslutande baseras på observationsstudier) hänvisas till speciallitteratur [385].

Stroke hos barn

Det här dokumentet behandlar inte stroke hos nyfödda eller hos barn. De första riktlinjerna vid stroke hos barn publicerades nyligen [386].

5. Akut vård

Strokeenhet- Definition och innehåll

Det finns flera definitioner av en strokeenhet. Baserat på Stroke Unit Trialists Collaboration (SUTC) och European Stroke Initiative (EUSI) kan en enad definition vara:

- En strokeenhet är en organiserad slutenvårdsenhet som helt eller nästintill helt och hållet tar hand om patienter med stroke och som består av ett multidisciplinärt team speciellt kunniga om strokevård.

Strokeenheters innehåll har definierats (evidensstyrka 1) [387] på följande sätt. Strokeenheten:

- är en geografiskt identifierbar enhet på ett sjukhus, det vill säga den har en hel eller definierad del av en vårdavdelning som fungerar som strokeenhetens bas, där man enbart (eller nästan enbart) tar hand om patienter med stroke.
- har personal med expertkunnande inom stroke och rehabilitering. Exempel på detta är återkommande utbildningsprogram med strokekompetensbevis [388] som erhålls efter godkänd genomgången kurs.
- består av ett multidisciplinärt team som har möten minst en gång per vecka. Teamet innefattar läkare, sjuksköterska, undersköterska, sjukgymnast, arbetsterapeut, kurator och logoped samt har tillgång till dietist och psykolog eller psykiater.
- ger detaljerad information och utbildar patienten och närstående under vårdtiden på strokeenheten.
- har ett fastställt program för registrering och åtgärder av vanliga problem för att undvika och i förekommande fall snabbt åtgärda medicinska och andra komplikationer.
- startar omedelbart med mobilisering och tidig rehabilitering av patienten.

Effekter av strokeenhetsvård

Stroke Units Trialists' Collaboration [389, 390] har sammanställt data från 31 randomiserade prövningar omfattande 6 936 patienter med stroke som vårdats antingen på organiserade dedikerade strokeenheter, av ambulerande stroketeam eller fått konventionell vård på vanlig vårdavdelning. En systematisk översikt av observationsstudier av strokeenhetsvård jämfört med annan vårdavdelning i vanlig klinisk praxis innefattade 10 singel-center studier (jämförelse före-och-efter eller kontrollerad kohort-design) och sex multicenter tvärsnittsstudier av 32 012 strokepatienter [391]. Denna systematiska översikt [391] samt ytterligare en senare publicerade multicenter observationsstudie av 11 572 strokepatienter [392] gav likvärdiga resultat avseende minskad risk för död (OR 0,79, 0,73–0,86) och dåligt utfall (död,

funktionsberoende eller institutionsboende OR 0,87, 0,80–0,95) som i de randomiserade studierna och förstärker därmed ytterligare slutsatserna i Cochrane-analyserna.

Olika typer av strokeenhetsvård

I Cochraneanalyserna [389, 390] presenteras effekterna av olika typer av strokeenhetsvård där aktiv behandlingsgrupp varit strokeenhet enligt definition nedan, rehabiliterings strokeenhet, mobilt stroketeam, blandad rehabiliteringsavdelning, samt strokeenhet med tillägg av extensiv övervakning.

Tabell 5.1. Dödlighet (case fatality) eller aktivitetsnedsättning (funktionsberoende) vid sista uppföljning i respektive studie (medianvärde ett år):

Aktiv behandlingsgrupp	Kontroll-grupp	Antal RCT	Antal patienter	OR (95% CI)
Strokeenhet*	Allmän medicinsk avd	9	2752	0,83 (0,71-0,97)
Rehabiliterings stroke-enhet	Allmän medicinsk avd	4	533	0,83 (0,57-1,23)
Mobilt stroketeam	Allmän medicinsk avd	4	699	0,96 (0,69-1,34)
Blandad rehab-avdelning	Allmän medicinsk avdelning	6	630	0,65 (0,47-0,90)
Strokeenhet med extensiv övervakning**	Strokeenhet*	2	332	0,29 (0,18-0,46)

* Strokeenhet enligt definition.

** Strokenhet med samtidig tidig mobilisering och rehabilitering samt extensiv övervakning och korrektion av blodtryck, syrgasmättnad, kroppstemperatur, blodsocker och arytmier under 48-72 första timmarna.

Vårdtid på strokeenhet

Strokeenheter med akut omhändertagande och efterföljande rehabilitering med påvisad gynnsam effekt hade en medianvårdtid på 21 dagar (intervall 8–75 dagar) [389], det vill säga samtliga studier med medel- eller medianvårdtider på mer än sju dagar [389, 393]. Detta motsvarar ett grovt skattat behov på cirka 15 vårdplatser per 100 000 invånare i primärt upptagningsområde för svenska förhållanden för att kunna erbjuda strokeenhetsvård för de allra flesta strokepatienter. Hemrehabilitering (tidigarelagd understödd utskrivning från sjukhus till hemmet med multidisciplinärt hemrehabiliteringsteam) av strokepatienter kan dock ersätta en viss del av detta vårdplatsbehov.

Akut strokeenhet med vårdtid mindre än sju dagar utan efterföljande rehabilitering

Patienter vårdade på ”akut strokeenhet” med extensiv övervakning utan organiserad mobilisering och rehabilitering och med vårdtid mindre än en vecka uppvisade en trend till negativt utfall jämfört med en blandad rehabiliteringsavdelning (evidensstyrka 3) [393, 394].

Intensiv monitorering på strokeenhet

I två relativt små studier med randomisering [395] respektive kvasirandomisering [396] sågs en [tendens till minskad andel dödlighet \(OR 0,45, 0,19–1,08\)](#), [ingen effekt på död eller institutionsboende \(OR 0,93, 0,60–1,44\)](#) [men minskad risk för död eller funktionsberoende \(OR 0,29, 0,18–0,46\)](#), [389] hos patienter vårdade på en strokeenhet med sedvanlig omedelbar mobilisering och tidig rehabilitering samt intensiv övervakning av blodtryck, syrgasmättnad, kroppstemperatur, blodsocker och arytmier under de 48–72 första timmarna, jämfört med patienter vårdade på en strokeenhet utan motsvarande intensivmonitorering och åtgärder (visst vetenskapligt underlag). Dessa resultat baseras på två studier med totalt 332 strokepatienter vilket medför att osäkerheten är stor och större randomiserade studier fordras innan säkra slutsatser kan dras (se dock avsnitt om ambulatorisk arytmiövervakning).

Ålder, kön, hjärnskadans svårighetsgrad

I en subgruppsanalys av dödlighet eller institutionsboende [389] sågs inga skillnader avseende ålder (ålder upp till 75 år, OR 0,77, KI 0,63–0,94, ålder över 75 år, OR 0,77, 0,56–0,85), kön (män OR 0,66, 0,51–0,85, kvinnor OR 0,77, 0,60–0,98) eller hjärnskadans svårighetsgrad (mild stroke OR 0,80, 0,59–1,08, måttlig stroke OR 0,86 0,74–1,01 och svår stroke OR 0,49, 0,36–0,69). Vad gäller hjärnskadans svårighetsgrad försvåras dock tolkningen av att vissa av RCT exkluderat djupt medvetandesänkta strokepatienter.

Sammantaget finns, trots vissa indicier på att vissa patienter med stroke kan ha mer nytta än andra av strokeenhetsvård, inga övertygande vetenskapliga hållpunkter för att undanhålla några speciella patienter med stroke vård på strokeenhet.

Effekter av mobila stroketeam

Jämförelser mellan strokeenheter med multidisciplinära mobila stroketeam – oftast bestående av sjukgymnast, arbetsterapeut och logoped – som vårdar spridda strokepatienter på vanlig vårdavdelning, finns sammanställda från sex randomiserade studier med 1 085 patienter [397]. Hos patienter vårdade av mobilt stroketeam sågs en ökad dödlighet, ökad risk för död eller institutionsboende och en tendens till ökad risk för död eller beroende (evidensstyrka 2) [393, 397, 398].

Slutsats

Vård av strokepatienter på strokeenheter jämfört med vård på allmän medicinsk avdelning medför ökad sannolikhet (evidensstyrka 1) att dessa patienter

- är vid liv (lägre dödlighet (case fatality), risken minskar från 26,5 procent till 22,8 procent, det vill säga absolut riskreduktion ARR 3,7 procent, NNT 27)
- är oberoende (minskad risk för död eller funktionsberoende från 53,8 procent till 50,2 procent, ARR 3,6 procent, NNT 28)

- återvänt till eget boende (minskad risk för död eller institutionsvård från 41,4 till 36,2 procent, ARR 5,2 procent NNT 19).

Kvarstående effekter finns även efter fem och tio år efter strokeinsjuknande [393, 399]. Vård på strokeenhet, jämfört med vanlig avdelning, medför inte förlängd vårdtid på sjukhus [393]. Dessa robusta positiva effekter av strokeenhetsvård har i metaanalyser [393] visats vara liknande (evidensstyrka 1) när det gäller

- ålder (upp till 75 år respektive över 75 år),
- kön,
- slaganfallets svårighetsgrad (se ovan).

Tidigarelagd understödd utskrivning från sjukhus till hemmet med multidisciplinärt hemrehabiliteringsteam

Strokepatienter har traditionellt sett erhållit det mesta av sin rehabilitering på sjukhus. Ett alternativ har utvecklats på många håll som innebär att patienter erbjuds tidigarelagd hemgång från sjukhus med fortsatt rehabilitering i hemmet som ges eller koordineras av ett specialutbildat multidisciplinärt team. Nyligen publicerade metaanalyser baserade på elva randomiserade studier och 1 595 patienter [400, 401] visar att tidigarelagd understödd utskrivning till hemmet med hemrehabilitering med erforderlig kunskap och resurser för en selekterad grupp av strokepatienter medför (evidensstyrka 2):

- 8 dagars förkortad medelvårdtid på sjukhus. Det ska dock poängteras att medelvårdtiden generellt sett var lång, 4–7 veckor i kontrollgruppen [400]
- minskat funktionsberoende
- minskat behov av institutionsvård.

Kontrollgruppen bestod i fyra studier av fortsatt vård på strokeenhet, i fyra studier av blandad avdelning med strokeenhet och medicinsk, neurologisk eller geriatrisk avdelning och slutligen i tre studier av vanlig vårdavdelning [400, 401].

De multidisciplinära hemrehabiliteringsteamerna bestod i de flesta studierna av specialutbildade sjukgymnaster och arbetsterapeuter med tillgång till läkare som alla var knutna till slutenvårdsenheten. Logoped, sjuksköterskor och undersköterskor fanns med i vissa av studierna. I genomsnitt fordrades drygt 3 heltidstjänster (förutom hemtjänst och sekreterarinsats) för att sköta 100 nya patienter per år. Patienturvalet utgjordes av patienter i stabilt medicinskt tillstånd, som bodde i det lokala området med milda till måttliga symtom. Tidigarelagd understödd utskrivning var möjlig hos i genomsnitt 41 procent av strokepatienterna på sjukhus som randomiseras.

Multidisciplinärt hemrehabiliteringsteam för strokepatienter

I en systematisk översikt från 2007 med Cochrane Review metodik har ytterligare en RCT adderats [402] och aktuell översikt utgör nu 12 RCT och 1 659 patienter [403]. I metaanalysen exkluderades studier av hemrehabilitering av patienter med olika diagnoser/tillstånd. Uppföljningstiden i meta-

analysen var i genomsnitt sex (range 3–12) månader. Förutom resultat beskrivna tidigare (se ovan) presenteras mer specifika data [403]: Strokepatienter i hemrehabilitering jämfört med kontrollgrupp var i större utsträckning i eget boende (ARR 5 procent, NNT 20), funktionellt oberoende motsvarande Barthels index 90–100 och modified Rankin Scale 0–2 (ARR 5 procent, NNT 20). Ingen påvisbar skillnad i dödlighet sågs (9 jämfört med 10 procent dödlighet) eller återinläggningar (27 jämfört med 25 procent). Patienterna uppgavs vara mer nöjda med denna vårdform (69 jämfört med 61 procent i konventionell vårdform, $p=0,02$) medan ingen statistiskt säkerställd skillnad sågs hos närstående-vårdare (82 jämfört med 74 procent, NS). Milda till måttliga strokesymtom hos strokepatienter i dessa RCT definieras som Barthels index ≥ 50 vid start av denna vårdform. I en svensk studie rapporteras bestående gynnsamt utfall i hemrehabiliteringsgruppen även efter fem år [404]. I systematiska översikten formuleras flera obesvarade frågor:

- Kan hemrehabilitering av strokepatienter också ha gynnsam effekt för mer allvarligt strokedrabbade patienter?
- Kan hemrehabilitering vara möjlig och fungera inom glesbygdsområden med längre avstånd till det specialiserade hemrehabiliteringsteamet?
- Slutligen saknas studier hur hemrehabilitering av strokepatienter på bästa sätt implementeras. Det finns vidare inga data som tydligt definierar nyckelkomponenter i vårdinnehåll i hemrehabilitering för strokepatienter.

Slutsats

För strokepatienter med milda till måttliga kvarvarande symtom som ges tidig understödd utskrivning från sjukhus till hemmet med specialutbildat multidisciplinärt hemrehabiliteringsteam medför förkortad vårdtid på sjukhus, minskat funktionsberoende och ökad patientnöjdhet (evidensstyrka 2). Det specialiserade teamet innefattar sjukgymnast och arbetsterapeut med tillgång till läkare, sjuksköterska, logoped och kurator som är specialutbildade inom stroke (exempelvis genom strokekompetensbevis) och knutna till strokeenheten som har regelbundna möten om aktuella patienter.

Det saknas evidens för hemrehabiliteringsteam som har hand om patienter med olika diagnoser (och däribland stroke) samt för hemrehabiliteringsteam utan erforderlig strokekompetens (inklusive avsaknad av tillgång till läkare).

Strokeenhetens innehåll

Vanligast förekommande redovisade komponenter i väl fungerande (effektiv) strokeenhetsvård

I en systematisk översikt av strokeenheters innehåll identifierades vanligast förekommande komponenter från randomiserade kliniska studier med påvisad positiv effekt på dödlighet, beroende eller institutionsboende (gott vetenskapligt underlag) [387] (se tabell 5.2).

Tabell 5.2. Komponenter med påvisad god effekt vid vård på strokeenhet.*

Strokeenheters nyckelkomponenter
Bedömning och monitorering
<i>Medicinsk</i>
Systematiskt penetrerad klinisk sjukhistoria och undersökning
Rutinundersökningar: Kemlabprover, EKG, DT hjärna
Specialundersökningar hos utvalda patienter: Ultraljud halskärl, hjärt-eko, MRI
<i>Omvårdnad</i>
Generellt vårdbehov, vitala tecken, sväljningstest, vätskebalans, neurologisk monitorering
<i>Behandling</i>
Bedöma och åtgärda funktionsbortfall
Tidiga åtgärder
<i>Fysiologiska åtgärder</i>
Mäta och ge näring och dryck (ofta intravenös NaCl första 12–24 timmarna)
Monitorera och behandla feber, infektion, hypoxemi, hyperglykemi
<i>Omedelbar mobilisering</i>
Snara åtgärder för att möjliggöra för patienten att sitta upp och om möjligt stå och gå
<i>Omvårdnad</i>
Avlasta och sköta om tryckbelastade hudområden – dokumentera trycksårspfylaxen
Åtgärda sväljningsproblem
Undvika urinvägskatetrar om möjligt
Multidisciplinär teamrehabilitering
<i>Rehabiliteringsprocess</i>
Formella patientfokuserade multidisciplinära möten en gång per vecka (samt informella möten)
Tidig rehabilitering, definitioner av mål och involvering av närstående
Nära samarbete mellan omvårdnad och annan multidisciplinär vård
Information om stroke, återhämtning och vilken hjälp som finns att tillgå

<i>Utskrivningsplan</i>
Tidig bedömning av behov efter hemgång
<i>Utskrivningsplan som involverar patient och närstående</i>

* Dessa komponenter förekom i de flesta RCT av strokeenheter med positivt utfall [387].

Bedömning av funktion och aktivitet vid strokeenhetsvård

Bedömning av funktion och aktivitet är en av komponenterna i vården vid en strokeenhet. Bedömning av följande funktioner görs tidigt i förloppet

- riskbedömning: fall, felsväljning, vakenhet och andning, trycksår, malnutrition, nutritionsproblem, förflyttningar, syn- respektive hörsselförmåga
- förståelse- respektive uttrycksförmåga (inklusive läs-, skriv- och talförmåga)
- talsvårigheter
- förlamning och rörelseinskränkning, känselstörning
- tarm- och blåsproblem
- hygien respektive toalettbesök
- av- och påklädning
- störd kropps- och rumsuppfattning
- insikts- och minnesproblem
- bedömning av tuggfunktion.

Tidig mobilisering och träningsstart

Rehabilitering är en process som syftar till att hjälpa en person att nå optimal fysisk, psykologisk, social, arbetsmässig, utbildningsmässig aktivitet och sådan fritid som är möjlig med hänsyn till personens fysiologiska eller anatomiska nedsättningar eller begränsningar i miljö, utifrån hans eller hennes önskemål och livsmål. Tidigt påbörjad rehabilitering och mobilisering är ytterligare en av nyckelkomponenterna i vården vid en strokeenhet.

Tidig mobilisering lanseras som ett nytt begrepp inom strokerehabilitering. En observationsstudie [405] från Melbourne visade att det tog tid innan patienten kom upp och mobiliserades och att man fick lite träning. Detta ledde till att man startade en stor RCT i Australien (AVERT) [406]. Studien visade att det inte var farligt att mobilisera patienter tidigt efter stroke (visst vetenskapligt underlag). I denna studie noteras dock (liksom i Bernhardt 2004) att mobilisering och aktivering sker sent och synbart med låg aktivitetsnivå.

En jämförande studie mellan Melbourne och Trondheim har just publicerats [405, 407]. En skillnad noteras mellan strokeenheterna, där en större försiktighet och senare mobilisering erbjuds i Australien som standardvård jämfört med Norge. Data som presenteras tillåter inte jämförelse i aktiv rehabilitering, men det tycks som om mer terapi ges i Trondheim (uppskattat till 415 minuter under 14 dagar) i den aktiva mobiliseringsgruppen än i Melbourne (157 minuter).

Det är därför oklart om behovet av en mer aktivare mobilisering föreligger i den svenska strokevården då tidig mobilisering av patienten är en del av strokeenhetskonceptet. Att komma upp och sitta eller stå minskar risken för venös trombos samt förbättrar syresättning och bibehåller den ortostatiska förmågan. Den aktiva mobilisering som rekommenderas har visat sig vara ofarlig. Dock kan det vara så att mer mobilisering, aktivering och träning skulle göra nytta.

Slutsats

Tidig mobilisering av personer med stroke är inte farligt (visst vetenskapligt underlag).

Det multidisciplinära teamet

Strokerehabilitering är en patientcentrerad process med många professioner involverade för att arbeta med den enskilda individen. En nyligen genomförd studie visar att hur teamet fungerar tillsammans påverkar både förbättringsgraden för patienten liksom vårdtiden (visst vetenskapligt stöd) [408]. Ett gott teamarbete är en väg för en effektivare vård och rehabilitering. I processen är en viktig princip att sätta upp mål tillsammans med patienten och de närstående. För att utvärdera om man uppnår målen har metoder börjat utvecklas, exempelvis Goal Attainment Scale [409] och Canadian Occupational Performance [410-412]. Kontextuella faktorer måste beaktas liksom vilken person som berörs (beprövad erfarenhet).

Intensitetsgrad i träningen

I olika strokeenheters publikationer beskrivs patienter som vårdas på strokeenheter i medeltal få 45 minuter (spridning 30–60 minuter) sjukgymnastik och 40 minuter (spridning 30–60 minuter) arbetsterapi under fem av veckans sju dagar (evidensstyrka 1) [413].

I en systematisk översikt [414] och i en del randomiserade studier [415, 416] som inte ingick i denna, har man undersökt om intensiteten i behandlingen har effekt på funktions- och aktivitetsförmåga utöver denna. Man har funnit ett visst vetenskapligt underlag för förbättrad funktions- [414, 415] och aktivitetsförmåga [415-417] och ett ökat deltagande i samhällslivet [418] samt förbättrad funktions- och aktivitetsförmåga på lång sikt [419]. Visst vetenskapligt underlag finns också för att intensitet i träning minskar antalet vård dagar under rehabiliteringen [420]. En del av dessa studier har små undersökningsgrupper, de rapporterar heterogena interventioner och studierna är gjorda under olika faser av rehabiliteringen, som under sjukhusvistelsen och efter utskrivning till hemmet.

Några av studierna rapporterar en liten positiv effekt av intensitet i behandlingen [414, 416-418, 420]. En studie med tidig intensiv träning av en paretisk extremitet hos råttor med moderat stroke visade en skadlig effekt på den sensomotoriska funktionen [421]. För närvarande finns det bristfälligt vetenskapligt underlag för effekten av ökad intensitet av behandling. Enligt de skotska nationella riktlinjerna för strokevård har cirka 10 procent av stro-

kepopulationen möjligtvis moderat nytta av ökad intensitet i behandlingen [413].

Träning om 40–45 minuter av vardera sjukgymnastik och arbetsterapi som ingår i strokeenhetskonceptet ger effekt (evidensstyrka 1).

Övervakning under akutskedet

Övervakning enligt ett standardiserat schema är en integrerad del av vården vid en strokeenhet (evidensstyrka 1) [389, 422, 423], och syftar till att monitorera patientens tillstånd och identifiera och rapportera förändringar som kan påverka omvårdnaden och behandlingen av patienten. Övervakningen omfattar regelbunden bedömning av vakenhetsgrad, kommunikationsförmåga, pareser samt blodtryck, puls, andning, syrgassaturation och temperatur.

Andra viktiga områden är vätske- och näringsintag, blås- och tarmfunktion, sväljningssvårigheter samt vändning. Daglig undersökning när det gäller de vanligaste medicinska komplikationerna (feber, pneumoni, arytm, hjärtsvikt, djup ventrombos, urinretention och trycksår) ingår också i övervakningen. God omvårdnad och övervakning förutsätter goda rutiner för dokumentation av faktorer som ligger bakom beslut om åtgärder och handläggning (se kapitel 6).

Övervakning inom ramen för de randomiserade studierna för strokeenhetsvård har genomförts med varierande intervall, oftast med 2–4 timmars mellanrum under första dygnet, därefter minst dagligen den första veckan.

En nyligen publicerad randomiserad studie visade att kontinuerlig övervakning av temperatur, syrgassaturation, blodtryck och hjärtrytm under de första 48 timmarna medförde signifikant minskad risk för död jämfört med rutinmässig, intermittent monitorering på strokeenhet. Studien omfattade dock endast 54 patienter (visst vetenskapligt underlag) [395].

Övervakning med Holter-EKG

Förmaksflimmer hos patienter med ischemisk stroke eller TIA är en stark riskfaktor för återinsjuknande i stroke. Strokerisken är likvärdig vid permanenta och paroxysmala förmaksflimmer. Behandling med warfarin hos dessa patienter medför en betydligt mindre risk för återinsjuknande i stroke eller annan kardiovaskulär sjukdom medan behandling med ASA är mindre effektivt. Det är angeläget att identifiera patienter med tidigare okänt förmaksflimmer. Detta kan göras med EKG på akutmottagningen som upprepas vid något senare tillfälle vilket ofta är rutin på strokeenheter. I nyligen sammanställda data från sju konsekutiva prospektiva observationsstudier (fem sammanställda i en systematisk översikt) fann man att man med Holter-EKG eller loop-event recorder kunde detektera paroxysmala förmaksflimmer hos ytterligare 3,8–8,4 procent av patienter med ischemisk stroke eller TIA [424–426]. Registreringen i dessa studier gjordes under 24–159 timmar vid varierande tidpunkter efter insjuknande (ankomst till avdelning - 55 dygn) och inkluderade (om det angivits) flimmer med duration ≥ 30 eller ≥ 60 sekunder. Den ambulatoriska arytm-screeningen innebär att de studerade patienterna inte var sängbundna utan att samtidig mobilisering och rehabilitering kunde ske utan någon inskränkning.

Slutsats

Komplettering med ambulatorisk Holter-EKG eller event-loop recorder efter insjuknande i TIA eller ischemisk stroke medför att betydligt fler (3,8–8,8 procent) patienter med ischemisk stroke eller TIA och nyupptäckt paroxysmalt förmaksflimmer kan identifieras jämfört med om endast ett enstaka vilo-EKG görs (evidensstyrka 2).

Blodtryck

Hypertoni (systoliskt blodtryck >140 mm Hg och diastoliskt blodtryck >90 mm Hg enligt WHO och International Society of Hypertension) är tidigare känd hos hälften av nyinsjuknade strokepatienter [427] och 75–80 procent har höga blodtrycksnivåer vid ankomsten till sjukhuset [428]. Initialt höga liksom låga (systoliskt blodtryck <120 mm Hg) blodtrycksnivåer är relaterade till dålig prognos [427, 428].

Höga blodtrycksnivåer normaliseras som regel under första dygnet [429]. Bidragande mekanismer till blodtrycksstegringen under akutfasen innefattar tidigare känd hypertoni, aktivering av neuroendokrina system (sympatiska, glukokortikoida, mineralokortikoida), ökad cardiac output, stress i samband med ankomst till sjukhus och Cushing reflex (reaktiv ökning av blodtryck till följd av ökat intrakraniellt tryck [427]).

Hjärnans autoregulation, som under normala förhållanden tillförsäkrar konstant blodflöde till hjärnan inom vida blodtrycksgränser, är störd under akutskedet [430]. Detta medför att blodtrycksbehandling under de första dygnet kan minska lokalt cerebralt blodflöde i det kritiskt utsatta ischemiska penumbraområdet med förvärrad hjärnskada som följd. Å andra sidan kan blodtryckssänkning minska omfattning av ischemiskt hjärnödeme och därmed ha en positiv effekt.

Vetenskapliga belägg för effekten av att interвенера med blodtrycksnivåer under akutskedet av stroke är sparsamma [427, 431] och härrör i regel från små randomiserade provningar [427]. Transdermalt glycerylnitrat visade sig i två pilotstudier (n=127) att sänka blodtrycket 6–8 procent utan att påverka cerebralt blodflöde [427]. Kalciumantagonister är dock välstuderade efter stroke i drygt 25 RCT, och har visat sig sänka blodtrycket hos ischemiska strokepatienter under akutskedet [431] utan gynnsamt utfall [432]. Tendenser till förvärrat utfall sågs i studier där calciumblockerna givits tidigt och intravenöst (mycket gott vetenskapligt underlag) [432].

I ACCESS-studien gavs angiotensin-1-receptorantagonisten Candesartan till ischemiska strokepatienter med hypertension efter drygt ett dygn (aktiv grupp) jämfört med candesartan påbörjat sju dygn efter ictus (kontrollgrupp), och var associerad med reducerad långtidsmortalitet och vaskulära händelser i aktiv grupp efter 12 månader utan någon effekt på ADL-funktion [433]. Anmärkningsvärt var att blodtrycksnivåerna inte skiljde sig under någon del av studien, inklusive första veckan mellan de båda grupperna. Angiotensin-1-receptorantagonisters roll under akut- och subakutskede vid stroke bedöms som oklar med lågt bevisvärde.

För närvarande pågår ett flertal större randomiserade studier av blodtryckssänkning med olika läkemedel i akutskedet av ischemiskt stroke. I gällande internationella guidelines rekommenderas att bibehålla eventuella

tidigare blodtrycksmediciner och att inte intervensera med blodtrycksnivåer under akutskedet under förutsättning att dessa inte är extremt låga eller höga [208, 434]. Vid mycket höga blodtrycksnivåer (>220/120 mmHg) eller vid samtidiga kritiska tillstånd inklusive hypertensiv encefalopati, aortadissektion, kardiell svikt eller ischemi rekommenderas aktiv långsam blodtryckssänkning [208, 435] med labetalol, nicardipin eller nitroprussidinfusion.

Blodtryckssänkning inför tPA-behandling för ischemiskt stroke är indicerat vid blodtrycksnivåer >185/100 mmHg med labetalol eller nitrodermalt plåster [208].

Vid parenkymatös intracerebral blödning finns det visst stöd i observationsstudier att högt blodtryck kan öka risken för blödningsprogress. Blodflödesstudier har inte gett stöd för att det finns någon nämnvärd penumbra runt en hjärnblödning, vilken skulle kunna försämrats av blodtryckssänkning. I två aktuella riktlinjer rekommenderas blodtryckssänkning till under 180 mmHg systoliskt hos patienter med känd hypertoni och 160/96 mmHg hos patienter utan känd hypertoni [364], respektive under 180 mmHg systoliskt generellt [365]. Det vetenskapliga underlaget kring dessa rekommendationer är emellertid svagt och konsensus i dessa riktlinjer är mestadels baserad på klinisk praxis.

Två randomiserade studier, INTERACT och ATACH [365, 436], studerar för närvarande värdet av mer aktiv blodtryckssänkning i akutskedet vid hjärnblödning: En pilotstudie av INTERACT [436] visade att mer intensiv blodtryckssänkning med målnivå 140 mmHg minskade progress av blödningsstorlek jämfört med blodtryckssänkning enligt riktlinjer, och tolererades väl (visst vetenskapligt underlag) [436].

Blodsocker

Hyperglykemi till följd av stress är mycket vanligt förekommande hos diabetiker (67 procent) men också hos icke-diabetiker (40 procent) [437, 438]. Blodglukos >8 mmol/l vid ankomst till sjukhuset har visats vara en oberoende riskprediktor för dåligt utfall efter stroke, det vill säga oberoende av patientens ålder eller skadans omfattning [439], speciellt hos patienter utan diabetes [438]. Hyperglykemi hos diabetiker eller hos stressade patienter i samband med akut stroke kan förvärra hjärnskadan genom ökad anaerob glykolys och laktatansamling som i sin tur kan ha en direkt toxisk effekt på nervceller och glia samt skada blodhjärnbarriären med följande försämrade kollateralblodflöde och försämrad mikrocirkulation [440]. Det finns vissa experimentella data som tyder på att hyperglykemi förvärrar hjärnskadan inom kollateralförsörjt område (till exempel cortex) men inte inom endartärförsörjt kärlterritorium (till exempel capsula interna, hjärnstam) [441]. Detta skulle kunna ha sin kliniska motsvarighet i försämrat utfall hos strokepatienter med initial hyperglykemi och icke-lakunära infarkter, men inte hos patienter med lakunära infarkter [442].

Hyperglykemi respektive diabetes mellitus har i öppen post-marketing fas-IV-studier konstaterats vara korrelerad till ökad risk för symtomgivande intrakraniell blödning efter intravenös trombolysbehandling med TPA [264].

En RCT har initierats för att utvärdera om kombinerad glukos-kaliuminsulininfusion till ischemiska strokepatienter (GIST) med blodglukos 7–17 mmol/l har en positiv effekt, efter att en pilotstudie tyder på att behandling kan ges utan uppenbara risker [443, 444].

Sammantaget saknas det för närvarande vetenskapliga belegg att interвенnera vid måttligt förhöjt blodsocker med avsikt att uppnå euglykemi under akutfasen – randomiserade studier pågår.

Kroppstemperatur

Förhöjd temperatur ($>37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) är vanligt under de första dagarna efter stroke [445]. Temperaturen mätt på akutmottagningen är en oberoende prediktor till initial svårighetsgrad av symtom, infarktstorlek och utfall vid utskrivning [445, 446]. Ju snabbare temperaturstegringen kommer efter insjuknandet, desto mer allvarig blir dess konsekvenser [447]. Bakgrunden till det sämre utfallet anses medieras via förvärrning av den ischemiska kaskaden, till exempel med ökad glutamatfrisättning, ökad produktion av fria radikaler, ökat antal skadliga depolarisationer, ökad skada på blodhjärnbarriären och ökad nedbrytning av cytoskeletala proteiner främst inom penumbraområdet [448]. I klinisk praxis är övre luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner vanligaste bakomliggande faktorer följt av djup ventrombos i paretiskt ben [445]. Cerebral feber till följd av allmänt massivt cellsönderfall i hjärnan eller specifik skada i temperaturcentrum förekommer också [445].

Det saknas RCT med temperatursänkande farmaka [449]. Det finns generell konsensus att källan till temperaturstegringen eftersöks och om möjligt behandlas [208], vilket är en viktig komponent i strokeenhetens organisation (evidensstyrka 1). På grund av starka indirekta indicier om förhöjd temperatur relaterad till dålig prognos finns konsensus att behandla kroppstemperatur över $37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ oavsett feberns genes med antipyretika, lågt bevisvärde.

Paracetamol i dosen 1,5 gram per dygn under 24 timmar har dock visats att inte sänka förhöjd temperatur signifikant medan 4–6 gram per dygn gav en modest temperatursänkning på $0,2\text{--}0,4^{\circ}\text{C}$ [450, 451] utan uppenbara sidoeffekter.

En strategi är att ge antipyretika profylaktiskt, det vill säga hos normotermiska patienter med stroke för att undvika temperaturstegring [452], som studerats i en första pilotstudie. I olika kliniska prövningar testas för närvarande klinisk behandlingseffekt av extern nedkylning intravasalt eller med ”kyltäck”. Kylbehandling av patienter med malign mediainfarkt har testats i öppna säkerhetsstudier [453].

Syrgasmättnad

Hypoxemi i samband med strokeinsjuknande leder till anaerob metabolism och förvärrad hjärnskada. Hypoxemin kan ha sin orsak i till exempel hypoventilation, aspirationspneumoni, atelektaser och Cheyne-Stokes-andning [208, 437]. Patienter med stroke som grupp har lägre syrgasmättnad och bör därför ha upprätt kroppsposition. Det förbättrar syrgasmättnaden och minskar det intrakraniella trycket [454]. Internationella rekommendationer rekommenderar att syrgasbehandling ges till patienter med syrgasmättnad

under 95 procent enligt en allt-eller-inget-princip [455] (evidensstyrka 1). I en kvasirandomiserad studie sågs att syrgasbehandling (100 procent syrgas under 24 timmar) inte visade någon positiv effekt hos oselektade icke-hypoxiska patienter med stroke under akutfas (medelhögt bevisvärde) [456]. Hyperbar oxygenterapi under akutfasen (<24 timmar från symtomdebut) till patienter med ischemiskt stroke har inte visat positiv effekter i två små RCT (visst vetenskapligt underlag) [457, 458].

Försämring av neurologiska symtom (förvärrad, eller progredierande, stroke)

Progressiv, progredierande eller förvärrad stroke förekommer inom de första dygnet hos 20–40 procent av strokeinsjuknade [459, 460]. Förvärrad stroke innebär försämrad prognos [207, 208]. Definitionen symtomprogress varierar mycket [460] från försämring med sänkt medvetande [461] till att enbart gälla förvärrad motorisk paresgrad inom det kärlterritorium som initialt drabbats [462]. Symtomförsämring kan indelas enligt följande [463].

- **Komplicerande systemfaktorer**

Feber med eller utan relation till infektion, hyperglykemi, hypoxemi och arytmier är vanligt bidragande orsaker till symtomförsämring och kan ses såväl första dygnet [395] som senare i förloppet. En väl organiserad stroke-enhet har visat sig förebygga andelen som får symtomprogress jämfört med patienter vårdade av ambulerande [464]. Det finns också stöd för att dessa komplicerande systemfaktorer alltid först beaktas och i förekommande fall åtgärdas [395] (visst vetenskapligt underlag).

- **Hjärnödem med förhöjt intrakraniellt tryck**

Förvärrad stroke till följd av hjärnödem med ökat intrakraniellt tryck ses ofta hos patienter med omfattande hjärnskador [461] och speciellt vid hjärnblödning. Patienter med symtomprogress vid intracerebral blödning försämras ofta snabbt, över allt från minuter till timmar, en försämring som ofta åtföljs av huvudvärk, kräkningar och sänkt medvetande [460, 463]. Det saknas randomiserade kliniska prövningar med specifik terapi riktad mot hjärnödem vid symtomprogress. Ett specialfall av symtomprogress till följd av vasogent ödem vid ischemi är malign mediainfarkt, se kapitel 4.

- **Förvärrad ischemi**

Symtomprogress är vanlig bland patienter med lakunära infarkter [462, 465] och anses bero på ischemisk utbredning inom respektive kärls endartärområde [463]. Ökad ischemisk utbredning har även föreslagits vid omfattande trombotiserande hjärninfarkter (storkärlssjukdom) [466]. Trombospropagation, det vill säga att befintlig arteriell tromb bygger på sig, har med transkraniell dopplertechnik dock endast konstaterats i sällsynta fall vid symtomprogress [467]. Antikoagulantibehandling parenteralt användes tidigare frekvent vid symtomprogress av ischemiskt stroke. Randomiserade kliniska prövningar specifikt på denna indikation saknas. Små tidiga studier från

början av 1960-talet var behäftade med allvarlig metodologisk bias, bl.a. avsaknad av datortomografi hjärna insatt behandling >7 dagar efter symptomprogress, behandlingstid flera veckor [468, 469]. I senare utförda observationsstudier har behandlingseffekten under insatt heparininfusion vid symptomprogress bedömts som uttalat bristfällig med fortsatt symptomprogress hos många [470, 471]. Behandling med antikoagulantia vid förvärrad ischemi eller symptomprogress av annan genes saknar vetenskapligt stöd.

- Epileptiska anfall i akutskedet

Epileptiska anfall kan tillstöta i samband med insjuknandet, under sjukhusvistelsen och senare i förloppet (se kapitel 7). Anfall under akutskedet (i studier oftast definierade som <2 veckor efter insjuknandet) förekommer hos cirka 9 procent av patienterna, och är vanligare vid hjärnblödning än vid hjärninfarkt. Anfallen kan vara enkla partiella eller generaliserade. Stroke är en av de vanligaste orsakerna till partiellt status epileptikus hos äldre. Ett enstaka epileptiskt anfall föranleder i klinisk praxis ofta behandling med antiepileptika under några månader, men det finns inte vetenskapligt stöd för att detta förhindrar uppkomsten av epilepsi efter stroke (evidensstyrka 4) [472].

Insatser relaterade till funktionsnedsättningen efter stroke

Sväljningssvårigheter (dysfagi)

Incidens- och prevalenstal för dysfagi varierar i litteraturen. Enligt en amerikansk översikt uppskattas 43–54 procent av strokedrabbade få dysfagi med aspirationsproblem och 37 procent av dessa utveckla pneumoni. Tre procent av dessa löper risk att dö på grund av pneumoni om de inte får en dysfagibedömning och behandling. Cirka hälften av dessa patienter bedömdes vara malnutrierade i den akuta fasen (evidensstyrka 4) [473].

Dysfagi kan också leda till social isolering: att äta med andra kan upplevas generande.

Akutfas

En första bedömning av sväljningsförmågan i akutfasen ingår i strokeenhetskonceptet och görs innan mat eller dryck ges första gången efter insjuknandet. Detta gäller om det bedöms föreligga risk förknippad med att ge patienten mat och dryck. Utifrån denna bedömning anpassas medicinintag och servering av mat och dryck [413, 474]. Dysfagibedömning som en standardåtgärd i akutfas nämns i en systematisk översikt av äldre patienter med orofaryngeal dysfagi (evidensstyrka 4) [473].

Utredning och bedömning av aspirationsriskpatienter

Många studier har jämfört de olika bedömningsmodellerna FUS och klinisk bedömning, som är de två vanligaste metoderna i Sverige. I en studie [475] framhävs fördelarna med FUS, men även utan denna metod kunde man identifiera aspirationsriskpatienter.

Svårigheter att förutsäga vilken behandling som är den bästa utifrån bedömningen i akutfasen finns beskrivet. Att utifrån patientens förmåga att svälja en viss konsistens initialt kunna förutse sväljningsförmåga senare är svårt eftersom det kan ske en spontan förbättring [476].

Att prognostisera vilka personer som efter sex månader har fortsatta dysfagibesvär visade sig i en kohortstudie med 128 patienter svårbedömt, liksom skillnaden i prognostisk förmåga mellan klinisk undersökning och videofluoroskopisk undersökning [477]. Det tycks dock som om båda metoderna behövs [477].

Olika behandlingar av dysfagi

Behandling vid dysfagi innebär direkt behandling av matsituationens berörda muskler, indirekt behandling (träning av berörda muskler utanför matsituationen) samt kompensation genom konsistensanpassning av mat och dryck samt positionering (olika huvudställningar) och oralmotoriska manövrar (evidensstyrka 4) [472, 473].

En systematisk översikt [478] kunde inte påvisa vilken terapi som gav bäst resultat för nutritionstatus när olika behandlingar jämfördes och inte heller när bästa tidpunkt för behandlingsstart föreligger (evidensstyrka 3).

En RCT finns där 306 personer med bekräftad dysfagi på grund av stroke för mindre än sju dagar sedan inkluderades [479]. Patienterna delades in i tre interventionsgrupper; vanlig vård jämfört med standard-sväljningsträning och dietmodifikation, tre gånger i veckan jämför med högintensiv sväljningsträning och dietmodifikation varje dag. Intervention pågick i en månad och uppföljningen ägde rum efter sex månader.

Vid sex månader hade gruppen med standard-sväljningsträning en signifikant större andel personer som kunde svälja (RR 1,41, 95 procent KI 1,03–1,94).

Standard sväljningsträning gav också signifikant färre medicinska komplikationer relaterade till sväljning (RR 0,73, 95 procent KI 0,6–0,9) och färre lunginfektioner (0,56, 95 procent KI 0,4–,8)

I gruppen med vanlig vård var 56 procent i stånd att äta vanlig mat jämfört med 67 procent i gruppen med standard sväljningsträning, detta var dock inte en signifikant skillnad (RR 1,19, 95 procent KI 0,98–1,45). Jämfört med vanlig vård eller standard sväljningsträning gav den högintensiva träningen en något ökad andel personer som kunde äta normal kost ($p=0,04$) och återfick sväljningsförmåga ($p=0,02$) vid sex månader.

Slutsats

Sväljningsträning och dietmodifikation till personer med dysfagi ökar andelen som återfår sväljförmåga och minskar risken för komplikationer jämfört med vanlig vård (visst vetenskapligt underlag).

Vikten av utredning i dysfagiteam med specialistkompetent personal för samordnade insatser har inte utvärderats. Ett dysfagiteam kan följa patienten genom vårdkedjan och stå för rådgivning och ställningstagande till fortsatta insatser genom hela rehabiliteringen. Baserat på tillgänglig information och kliniskt beprövad erfarenhet kan följande modell användas:

Munhälsa

Störningar i den orala och orofaciala funktionen till följd av pareser är realiteter både i ett tidigt och senare stadium av sjukdomsförloppet. Sväljnings-svårigheter och dregling på grund av svalgpares och facialis pares förekommer ofta. Många patienter med stroke är muntorra med torra och sköra slemhinnor som utgör grund för infektioner. Till följd av sensibilitetsnedsättningar känner personen inte att mediciner och matrester ligger kvar under längre tid. Det kan orsaka frätskador och ökad kariesaktivitet, speciellt på den paretiska sidan.

Avtagbara tandersättningar fungerar i allmänhet sämre och svåra neuromuskulära störningar kan omöjliggöra för personen att bära, styra och balansera en avtagbar protes. Ibland ses också en form av intraoral perceptionsstörning med svårigheter att orientera en avtagbar tandersättning. Bit-sår, på grund av den sänkta sensibiliteten, och svårigheter att i övrigt styra sina orala funktioner är inte heller ovanliga. Sammantaget kan detta försvåra eller förhindra tuggfunktion, tal och social interaktion.

Sjukhustandläkaren kan utgöra en god resurs, utöver i den rent tandvårdande verksamheten, också i dysfagiteamet när det gäller den sensoriska och motoriska stimuleringen, exempelvis med hjälp av gomplåtar.

Nutrition

Kunskapsläget när det gäller nutrition inom vården har beskrivits i Socialstyrelsens rapport "Näringsproblem i vård och omsorg" 2000:11 [480], från yrkesorganisationer [481, 482], samt i några Cochrane-databasstudier [478, 483, 484].

En aktuell genomgång av kunskapsläget för nutrition vid stroke har publicerats från Skottland [485], där man även belyser vikten av att undervisa personal om hur nutriering bör gå till. I en studie studerades effekterna av flytande kosttillskott [483].

Totalt ingick 31 studier med 2 464 randomiserade deltagare. Syftet var att studera effekterna av extra protein och energiintag, via "sip-feeds" på nutritionstatus och utfall av olika kliniska variabler. Resultaten tyder på en mindre men konsistent viktuppgång. Statistiskt minskade också mortaliteten och vistelsetiden på sjukhus, men mer data behövs för att säkerställa dessa effekter (evidensstyrka 4).

I [484] en Cochrane-översikt analyseras tjugo studier med totalt 1 185 deltagare. Studien utvärderar effekter av kostråd samt tilläggs effekter av helproteinkosttillskott. Resultatet belyser bristen på bevis för effekter av kostråd (evidensstyrka 4) [484].

När det gäller nutrition och ätande efter stroke konstateras att för få studier har genomförts, varierande terapier har utnyttjats och att dessa involverat för få patienter [478].

[478] konstateras att för få studier har genomförts, varierande terapier har utnyttjats och att dessa involverat för få patienter.

FOOD [486] redovisar en RCT med över 4 000 personer, endast åtta procent var undernutrierade vid ankomsten till sjukhus för sin stroke. De som kunde svälja randomiserades till antingen normal sjukhuskost eller till normal sjukhuskost samt extra peroralt proteintillskott. Studien kunde visa mel-

lan en procent nytta och två procent skada med extra peroralt proteintillskott. Det finns inte vetenskapligt stöd för att ge peroralt tillskott av protein i efterskott. Idag finns inte vetenskapliga evidens för hur personer ska nutri-eras efter stroke (evidensstyrka 4) [486].

I en kartläggning av patienter med stroke inom akutvården visade sig undernäring förekomma hos 16 procent vid inskrivning, hos 26 procent efter en vecka och hos 35 procent efter två veckor. Det visade sig att ett adekvat eller ibland högre kaloriintag än uppskattat behov inte förhindrade att nutri-tionsparametrar försämrades. Detta förklarades bero på stress som ökade kroppens energiomsättning. Hög stressreaktion under den första veckan var nära förknippat med undernäring sju dagar efter insjuknandet [487]. Hos patienter inom rehabilitering efter stroke förekom undernäring hos 49 procent vid inskrivning, vilket minskade till 34 procent efter en månad, 22 procent respektive 19 procent vid två och fyra månaders uppföljning [488]. Vid undernäring minskar såväl fettmassa som fettfri massa. Undernäring hos patienter med stroke är förenat med ökad infektionsfrekvens, trycksår, för-längda vårdtider och ökad dödlighet [480].

En multicenter studie identifierades [489] med randomisering av personer med sväljningssvårigheter till undvikande av sond i en vecka mot insättande av sond tidigt. Totalt randomiserades 859 patienter (430 undvikande av sond och 429 till tidig sond) i 15 länder (54 procent av patienterna kom från Stor-britannien). Majoriteten var kvinnor (56 procent), medelåldern var 76 år, elva procent<60 år, 38 procent>80 år. Median tid till randomisering var tre dagar. 14 procent av patienterna som skulle få tidig sond, hade inte fått detta inom 3 dagar efter randomisering. I sondgruppen fick de flesta nasogastrisk sond (82,5 procent) och resten perkutan gastrisk sond. Bland de patienter som randomiserades till undvikande av sond fick 13,6 procent sond efter en vecka. Gruppen med tidig sond hade en icke signifikant AR för död på 5,8 procent (95 procent KI -0,8–12,5, $p=0,09$) och en reduktion i död eller dåligt utfall (Modified Rankin Scale) med absolut riskreduktion 1,2 procent (95 procent KI -4,2–6,6, $p=0,7$) vid uppföljning vid sex månader.

Slutsats

Att generellt ge kosttillskott efter stroke har inget vetenskapligt stöd. En policy med sond under den första veckan efter strokeinsjukandet till stroke-patienter med sväljningssvårigheter tyckes ge bättre funktionellt utfall och minskar risken för död vid sex månader (visst vetenskapligt stöd), dock på-verkas resultaten av att över 13 procent av kontrollgruppen fick sond efter den första veckan. Det tycks osannolikt att undvika sond skulle öka chansen till överlevnad.

En annan intervention som har använts för näringstillförsel av personer med sväljningssvårigheter är percuta enteral gastrisk sond. En annan del av samma stora multicenter studie [489] randomiserades till nasogastrisk sond (NG) jämfört med percutan enteral gastrisk sond (PEG) inom 30 dagar efter stroke. Totalt randomiserades 321 personer (159 NG och 162 PEG) i 11 län-der (81 procent av patienterna kom från storbritannien). Majoriteten var kvinnor (55 procent), åtta procent<60 år, 35 procent>80 år. Median tid till randomisering var åtta dagar. Av de som randomiserats till NG fick 86,2

procent sond, och av de som skulle få PEG, fick 71 procent sond. Utfall var död eller modifierad Rankin scale (dåligt utfall mRS 3–5). Gruppen med PEG var associerat med icke signifikant ökning för absolut risk för död med en procent (95 procent KI -10,0–11,9 procent, $p=0,9$). En gränssignifikant ökning kunde ses i den absoluta risken för det sammanlagda effektmåttet död eller dåligt utfall ARR 7,8 procent (95 procent KI 0,0–15,5 procent, $p=0,05$). Av de med NG levde 33,3 procent med dåligt utfall och 18,9 procent med bra utfall. Av de som fick PEG levde 40,1 procent med dåligt utfall och 11,1 med bra utfall. Något fler personer från NG gruppen skrevs hem, men det fanns ingen skillnad i rapporterad livskvalitet (EQ5D).

Förslag till slutsatser:

Under de första 2–3 veckorna efter stroke ger nutrition via NG bättre funktionellt utfall än PEG, även om det inte vara några skillnader i död. Tidigt inlagd PEG för att nutriera personer med sväljningssvårigheter efter stroke tycks vara associerat med ökad absolut risk (gränsvärdet signifikant) för död och dåligt utfall (visst vetenskaplig underlag).

Vid stroke måste nutrition ses som en del av den medicinska behandlingen. Nutritionsproblem måste identifieras och utredas, diagnostiseras och behandlas. Pågående behandling måste kontinuerligt utvärderas. Observationsdata visar att nutritionsstatus i akutfasen efter stroke påverkar resultatet på lång sikt [490].

Urinerings

Insjukandet i stroke kan leda till att urinblåsan inte töms fullständigt eller att ofrivilligt läckage uppstår framför allt efter skador i högre centra (frontalloberna).

Hur urineringsproblem kan handhas finns genomgången i en systematisk litteraturundersökning [491] och en systematisk översikt [474]. Förslag till handhavande vilar på ett fåtal studier och i huvudsak på konsensusutlåtanden. Dessutom relaterar utlåtandena till generell hantering av urineringsproblem men i föga omfattning till stroke. Nuvarande metoder att behandla urineringsproblem får således anses vara empiriskt grundande i större utsträckning än de är forskningsbaserade.

Bedömningen kan innefatta: anamnes (inkluderat obstetriska problem och prostataproblem), aktuella läkemedel, palpation av blåsa, rektal och vaginal undersökning (prolaps, vaginit, neoplasi), mentalt tillstånd, urinanalys (glukos, protein, blod, vita, mikroskopi, odling), urea och elektrolyter, frekvens och volym. Kontroll av residualurin med ultraljud (bladderscan).

Behandling och åtgärder kan innefatta: ändring av läkemedel (till exempel anpassa loopdiuretika, antikolinerg behandling), underlätta tömning genom att använda toalett istället för bäcken, toaletträning och inkontinenshjälpmedel. Intermittent kateterisering minskar risken för urininfektion. Ett annat alternativ kan vara suprapubisk kateter istället för kateter à demeure. Det är viktigt att beakta personens integritet vid toalettbesök.

Tarmtömning

Obstipation (förstoppning) kan orsakas av minskad rörlighet, sängläge och förändrade matvanor. Laxermedel, antibiotika och tarminfektioner kan förorsaka diarré. Både förstoppning och diarré är förknippat med fekal inkontinens. Fekal inkontinens anses kunna minskas eller försvinna hos många personer efter stroke om man behandlar problem som obstipation och infektiösa diarréer (till exempel *clostridium difficile*). Det finns flera metoder att använda för att uppnå kontinens.

Handhavande av obstipation eller fekal inkontinens är inte evidensbaserat. Det finns två systematiska översikter [492, 493] med genomgång av obstipationens problematik och en om fekal inkontinens [493]. I ytterligare en systematisk översikt [474] evidensgraderas behandlingsförslag generellt för både hantering av blås- och tarmtömning. Rapporterna relaterar till generellt hanterande av avföringsproblem men i föga omfattning till stroke.

Sömn

Det finns en randomiserad kontrollerad prövning omfattande 100 personer [494] som visar att 68 procent av alla patienter vid inskrivningen klagade över insomningsproblem. Detta kvarstod vid 18 månader hos 49 procent. Behandling med antidepressiva läkemedel (Mianserin) gav effekt trots låg frekvens av post-strokedepression. I en finsk studie [495] undersöks en subgrupp på 227 patienter från en annan studie om sömnbesvär med kriterierna enligt DSM IV. rapporterade 57 procent sömnproblem, 38 procent hade sömnproblem före stroke, 18 procent upplevde problem som konsekvens av stroke. Författarna konkluderar att sömnproblem bör beaktas utan att gå in på riktad terapi.

En Cochrane-översikt [496] visar dock på viss effekt av fysisk träning vid sömnproblem hos friska personer över 60 års ålder. Om huruvida detta även har effekt efter stroke återstår att se.

Handläggning behandlas tillsvidare som annan sömnproblematik. Sammantaget finns visst vetenskapligt underlag för behandling av sömnproblem efter stroke.

Trycksår

Orsaksfaktorer till utveckling av trycksår härleds till nedsatt kroppsfunction (bland annat undernäring), kroppsstruktur (till exempel nedsatt perifer cirkulation), aktivitetsbegränsning (bristande förmåga att ändra kroppsläge) i kombination med brister i omgivningsfaktorer (brister i prevention). Hos personer som hade ett hjälpbehov vid minst en personlig ADL-aktivitet (Aktiviteter i dagligt liv) är nutritionsstatusen en prediktor för trycksår (OR 17,5) [491]. Om kostsupplement verkar preventivt mot trycksår är inte klarlagt [497].

Rutiner för bedömning av risk för trycksår samt behandling av dessa bör finnas liksom kunskap om madrasser och sängar [413, 498, 499].

Vilopositioner

Att placera en patient med extremiteterna i så kallade vilopositioner praktiseras av terapeuter och omvårdnadspersonal för att förebygga komplikationer som kontrakturer, smärta, tonusökning, andningsproblem och trycksår. Det finns inget i kliniska studier som stödjer eller motsäger denna praxis. Sammantaget saknas vetenskapligt stöd för vilopositioner men arbetet utgör klinisk praxis.

Vändschema

Att ändra läge för en person i sängläge praktiseras av terapeuter och omvårdnadspersonal för att förebygga komplikationer som kontrakturer, smärta, tonusökning, andningsproblem och trycksår. Det finns vetenskapligt stöd [497] för tryckavlastande madrasser med alternerande eller kontinuerligt luftflödessystem som stödjer den kliniska praxisen.

Infektioner

Infektioner är relativt vanligt förekommande under sjukhusfasen när personer är inne för strokehabilitering. Därmed kan vårdförloppet förlängas och slutresultatet påverkas. Det anges att cirka 20 procent drabbas av infektion i luftvägar eller urinvägar [413]. Därför bör personalen vara aktiva för att identifiera, undersöka och behandla vanligt förekommande infektioner (gott vetenskaplig underlag).

Djurexperimentella studier har visat att stroke medför en sänkning av kroppens immunförsvar (poststroke immunodepression) med ökad risk för infektioner. Profylaktisk behandling med antibiotika efter stroke hos människa har studerats i tre randomiserade studier [500-502]. Den första studien avbröts på grund av trend till ökad dödlighet [500], medan två små studier talar för att profylaktisk antibiotikabehandling kan minska risken för feber och infektionskomplikationer. Studierna är för små för att värdera eventuell klinisk effekt. Större studier har påbörjats och pågår.

Fall

Påverkan på muskelstyrka, rörelseförmåga (motorik) och muskelspänning (tonus), ledrörlighet, smärta, känsel och syn samt varseblivning (perception) kan tillsammans eller var för sig leda till försämrad balans och risk för fallolyckor.

Träning av balans och säkra förflyttningar och information till patient, närstående och vårdpersonal är viktiga åtgärder för att förebygga fall och därmed frakturer. Miljöåtgärder såsom golvet utformning (halt eller inte), ljusförhållanden (bländande), belysningsutformning (ljus mot taket) och säker fotbeklädning kan minska fallrisken. Likaså ska man undersöka var en rullstol ska placeras (kan och får personalen flytta över själv) samt utformning av toaletter. Ökad uppmärksamhet och tillsyn från personalen krävs för att förhindra fall. Sänggrindar får endast användas efter läkarordination, som också krävs för att använda sele eller motsvarande för patient som sitter uppe. Den senare typen av åtgärder får endast användas för att möjliggöra

aktivering och förhindra en svag patient från att falla, men inte för att till exempel hålla fast en orolig patient [503].

I bedömningen av fallrisken beaktas flera faktorer såsom förekomst av tidigare fall, nedsatt kognition, förvirring, sjukdomsinsikt, omdöme, uppmärksamhetsstörning (neglekt), nedsatt balans, förflyttningsförmåga, djup sensibilitet, smärta, förändrad muskeltonus och nedsatt ledfunktion.

Interventioner som, enligt en metaanalys från Cochrane [491], sannolikt är effektiva för att förebygga fall är:

- Program för träning av balans, muskler och gående, individuellt program (tre studier)
- En 15 veckors Tai Chi-gruppträning, personer som vistas i eget boende (en studie)
- Professionell bedömning av och åtgärder mot risker i hemmet för äldre som tidigare fallit (1 studie)
- Utsättande av psykotropiska läkemedel (1 studie)
- Multidisciplinär, multifaktoriell bedömning av hälso- och miljörisker och interventionsprogram för att förebygga fall, både oselektat för äldre i eget boende (tre studier)
- äldre som tidigare har fallit, och selekterat utifrån riskfaktorer (två studier).

Därutöver finns interventioner vars gynnsamma effekt inte är tillräckligt bevisad. Exempel på dessa är gruppträning, nutritionssupplement, vitamin D-supplement med eller utan kalcium, modifiering av risker i hemmet i kombination med optimering av medicinering eller i kombination med utbildningspaket för träning och minskning av fallrisk, farmakologisk behandling, fallprevention på institution, intervention med enbart kognitiv och beteendemässig ansats, bedömning och intervention mot risker i hemmet för personer som inte tidigare fallit, hormonbehandling.

Ventrombos

Venös tromboembolism (VTE) är mycket vanligt efter stroke och kan påvisas kliniskt och radiologiskt hos ungefär var fjärde strokepatient. Bland strokepatienter med hemipares kan en djup ventrombos i det svaga benet påvisas i 60–70 procent av fallen [504]. Många av dessa tromboser ger inte symtom men nästan varannan patient med ischemisk stroke och lungemboli avlider [505].

I en systematisk översikt [506] sammanställdes data från 16 randomiserade studier (total 23 043 ischemiska strokepatienter) för att undersöka risk/nytto-kvot mellan å ena sidan djup ventrombos (DVT) eller lungemboli (LE) å andra sidan intrakraniella blödningar (ICH) eller extrakraniella blödningar (ECH) efter lågdos- eller högdos-behandling med ofraktionerat heparin (UFH) eller lågmolekylärt heparin (LMWH) gentemot placebo.

I denna studie redovisades samtliga patienter med ischemisk stroke (oavsett förekomst av benpares eller immobilisering eller ej). Jämfört med placebobehandling var **högdos ofraktionerat heparin (UFH)** associerat med minskning av lungemboli (OR 0,49, 0,29–0,83) men med ökad risk för blödningar (ICH, OR 3,86, 2,4–6,19, ECH OR 4,74, 2,88–7,78). **Lågdos**

UFH minskade risken för djup ventrombos (DVT) (OR 0,17, 0,11–0,26) men utan effekt på lungemboli (0,83, 0,53–1,31); risken för blödningar var inte säkerställt förhöjd (ICH 1,67, 0,97–2,87, ECH 1,58, 0,89–2,81). **Högdos lågmolekylärt heparin (LMWH)** minskade både DVT (OR 0,07, 0,02–0,29) och lungemboli (OR 0,44, 0,18–1,11) men på bekostnad av ökad risk för blödningar (ICH OR 2,01, 1,02–3,96; ECH OR 1,78, 0,99–3,17). **Lågdos LMWH** minskade incidensen av både djup ventrombos (DVT) (OR 0,34, 0,19–0,49) och lungemboli (OR 0,36, 0,14–0,87) utan ökad risk för intra- eller extrakraniella blödningar (ICH OR 1,39, 0,53–3,67, ECH OR 1,44, 0,13–16).

För låg-dos LMWH var numbers needed to treat (NNT) sju för DVT och 38 för lungemboli. Författarnas slutsats, baserat på indirekta jämförelser, var att lågdos LMWH jämfört med placebo uppvisade bäst risk/nytto-kvot vid ischemisk stroke med minskad risk för djup ventrombos och lungemboli utan påvisbar ökad blödningsrisk.

I andra metaanalyser av sjukhusvårdade immobiliserade patienter med varierande diagnoser, varav vissa med ischemisk stroke, rapporteras liknande gynnsamt utfall av lågdos LMWH vs placebo som VTE-profylax utan ökad blödningsrisk [507, 508]

Inom strokefältet har två RCT publicerats [509, 510] med totalt 2 307 ischemiska strokepatienter med benpares/oförmåga att gå utvärderat effekt av lågdos lågmolekylärt heparin (certoparin respektive enoxoparin jämfört med ofraktionerat heparin i doserna 15 000 eller 10 000 enheter per dygn) under 12–16 dygn. I PROTECT-studien [509] sågs vid per-protocol analys proximal djup ventrombos, lungemboli eller död relaterad till venös tromboembolism hos 7,0 procent jämfört med 9,7 procent i gruppen som erhöll ofraktionerat heparin under 6–14 dagar; intention-to-treat 6,6 procent jämfört med 8,8 procent.

I PREVAIL-studien [510] sågs minskad kumulativ risk för all sorts venös tromboembolism inom 14 dagar från 18 procent i heparingruppen jämfört med tio procent i LMWH (RR 0,57, 0,44–0,76, ARR 7,9 procent, NNT 12). I PROTECT och PREVAIL-studierna var risken för intra- eller stora extrakraniella blödningar låg.

Behandling med kompressionsstrumpor hos patienter med benpares eller som är oförmögna att gå är en lovande behandlingsprincip pga. att dessa inte ger ökad blödningsrisk såsom högdos antikoagulantia-behandling. Frånsett två äldre små RCT (totalt 123 patienter) med icke-konklusiva resultat saknas det behandlingsstudier. En stor internationell RCT pågår [511] och beräknas att bli avslutad år 2009.

Slutsats

Profylaktisk behandling med hög- eller lågdos ofraktionerat heparin och högdos lågmolekylärt heparin, jämfört med placebo, medför minskad risk för venös tromboembolism men på bekostnad av ökad risk för intrakraniella blödningar vid akut ischemisk stroke. Lågdos lågmolekylärt heparin jämfört med placebo medför minskad risk för djup ventrombos och lungemboli utan påvisbar ökad blödningsrisk (evidensstyrka 3).

Jämfört med ofraktionerat heparin medför lågmolekylärt heparin i lågdos upp till 2 veckor till ischemiska strokepatienter med benpares minskad risk för venös tromboembolism utan påvisad ökad risk för intra- eller extra-kraniella blödningar (mycket gott vetenskapligt underlag).

Kompressionsstrumpor kan utgöra ett alternativ till profylaktisk heparinbehandling, data hittills är ej konklusiva men en omfattande RCT pågår (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Förvirring

I anslutning till en akut stroke kan förvirring uppträda. I en skotsk multicenterstudie [512] beskrivs att drygt 50 procent av patienterna var förvirrade. Förvirringen hade sådan dignitet att den påverkade omvårdnaden och rehabiliteringen. Det är av stor vikt att kartlägga orsaken till förvirringen [513]. Det finns idag ingen anledning att okritiskt behandla med läkemedel. Biverkningar av haloperidol [514] kan försämra för patienten.

6. Rehabilitering av vanliga funktionshinder

Minnesstörningar

Minnesstörningar tillhör de vanligast rapporterade kognitiva problemen efter stroke. Rehabilitering av minnesstörningar innefattar ett brett spektrum av åtgärder från riktad träning av specifika svårigheter, exempelvis komma ihåg namn, rutiner och vägar, till generell träning av s.k. minnesproblem i vardagen. Träningen kan inriktas på både interna aktiviteter (som att associera en aktivitet med en färg, till exempel sjukgymnastik är blå färg på schemat) och externa aktiviteter (minnesdagbok) samt kompensatoriska tekniker.

En Cochraneundersökning avseende kognitiv rehabilitering av minnesproblem efter stroke identifierade två RCT med totalt 18 personer [515]. Någon metanalys gick inte att utföra eftersom studierna hade olika effektmått. Resultaten visade inte någon signifikant effekt av minnesrehabilitering på objektiva minnestest, ej heller avseende subjektiva eller observerad skattning av minnesfunktion.

En annan tidigare Cochrane-översikt [516] identifierades en undersökning som visade avsaknad av effekt av minnesträning. Två studier uteslöts för att de innehöll färre än 75 procent patienter med stroke. I en annan översikt [517] med utökat urval till 50 procent stroke och 50 procent patienter med TBI (traumatiska skallskador) identifierades 42 studier, varav fyra RCT-studier, fyra studier med annan typ av design och 34 studier med single-subject design eller kliniska serier utan kontroller. Tre randomiserade kontrollerade prövningar visade positiv effekt på neuropsykologiska och subjektiva mått. Den fjärde visade positiva effekter när patienter stratifierades efter grad av besvär.

Det saknas vetenskapligt stöd för positiv effekt av minnesträning för personer med svåra minnesstörningar (evidensstyrka 4).

Uppmärksamhetsfunktioner

Uppmärksamhetsstörningar är ett vanligt förekommande problem även i samband med lindrig stroke. Träningsprogrammen baseras på upprepade övningar av olika aspekter av uppmärksamhet. I en Cochrane-översikt [518] med minst 75 procent patienter med stroke identifierades tre kontrollerade studier. En av dessa uteslöts för att resultaten för patienter med stroke inte var särskiljbara.

På grund av metodologiska brister begränsades slutsatsen till ett visst stöd för att träning förbättrar uppmärksamheten, men underlag för att uttala sig om effekterna på aktivitetsnivå saknades. En amerikansk översikt [517] med inklusion av studier som baserats på ungefär 50 procent patienter med stroke

och 50 procent patienter med TBI identifierade 13 identifierade studier. Av dessa utgjorde tre randomiserade kontrollerade prövningar, fyra hade annan design och sex hade single-subject-design eller var en klinisk serie utan kontroller.

I akut skede gav inte uppmärksamhetsträning någon effekt jämfört med spontanförlopp. I det postakuta skedet observerades förbättring till följd av träning, som kvarstod även vid 6 månaders uppföljning. I vissa, dock inte alla, studier observerades en generaliseringseffekt. Effekten var större vid träning av selektiv eller delad uppmärksamhet, än för grundläggande reaktionstid och vigilans (evidensstyrka 4).

Visuospatial dysfunktion

Frekvensen av visuospatial dysfunktion och neglekt i det akuta skedet varierar, likaså förekomstfrekvensen av kvarstående symtom. Funktionsnedsättningen påverkar allvarligt rehabilitering och vardagsliv.

En Cochrane review [519] (12 RCT med 306 deltagare) finns där alla studierna inkluderade endast personer med neglekt efter stroke. Överlag var det endast fyra som hade sluten randomisering (risk för bias i de andra) och många olika utfallsmått nyttjades. En del var inriktade på top-down (inriktade på att få personerna frivillig kompensera för sitt neglekt då man fått insikt) eller bottom-up (där inte insikt krävs utan modifikation av rymden). Top-Down interventionen kunde vara exempelvis att öva scanning med bottom-up kan handla om att nyttja prisma glas. Sex studier hade ADL funktion som variabel efter träning, två av dessa visade förbättring i interventionsgruppen direkt efter träning, men för alla sex studierna var effekten liten och med stor spridning (SMD 0,26, 95 procent KI 0,16–0,67, $p=0,23$). Två studier följde upp effekten och då visade den en av studierna viss kvarstående effekt (men träningsgruppen var bättre från början) och en studie ingen skillnad. Elva studier rapporterade neglekttester och direkt fanns viss effekt på en del tester men ingen effekt på andra tester. En studie rapporterade vart personen skrevs ut och där fanns ingen skillnad mellan grupperna.

Slutsats

De studier som finns beskriver olika neglektspecifika interventioner. Underlaget är otillräckligt för att styrka eller förkasta effektiviteten av neglektspecifika interventioner på aktivitetsnivå eller på funktionsnivå (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Det finns en cochraneöversikt som har studerat om konsekvenserna av motorisk apraxi med avseende på förflyttning och ADL kan minska med intervention [520]. Studien inkluderade tre RCT med 132 deltagare. Den första RCTn inkluderade personer från rehabenheter eller sjukhem med en stroke för mer än 4 veckor och upp till två år sedan (medelålder cirka 65 år). Interventionen var strategiträning (integrerad i arbetsterapi) jämfört med sedvanlig arbetsterapi. Den andra ingående studien inkluderade personer på en strokeenhet (medelålder 70 år). Interventionen i denna studie var överföring av träningseffekt från ett perceptuellt problem till ett annat (det vill säga intervention mot perceptionsproblemet) och kontrollen var funktionell kom-

pensation; dvs träna många gånger de saker i dagliga livet som var problematiska.

Den tredje RCTn undersökte personer på en rehabenhet (medelålder cirka 67) med en stroke för cirka 16 månader sedan. I denna arbetade man med gester för att förbättra kommunikation och kontrollgruppen fick sedvanlig afasiträning. Inga ADL undersökningar gjordes i denna men test avseende extremitetsapraxi.

De två studier (102 deltagare) som undersökte ADL hade en tendens till effekt direkt efter träning (WMD 1,28, 95 procent KI 0,19–2,38) men detta anses inte ha klinisk betydelse. Efter 6 månader (en studie med 83 patienter) fanns det ingen skillnad mellan grupperna (WMD 0.17, 95 procent KI -1,41–1,75) (evidensstyrka 4). Smania et al [521] inkluderade 33 personer (medelålder cirka 64) med en stroke för mer än ett år sedan (2–36 månader) med apraxi. Interventionsgruppen fick träning för extremitetsapraxi och kontrollgruppen afasiträning. ADL bedömdes före och efter via ett frågeformulär ifyllt av personens vårdare. Förmågan att utföra ADL (0–80poäng) förbättrades efter perioden för gruppen som fick intervention ($p < 0,001$, $Z = -3,72$) men ingen signifikant skillnad sågs i kontrollgruppen (visst vetenskapligt underlag).

Slutsats

Apraxi är ett vanligt förekommande problem, men ingen terapi har visat sig vara effektiv och effekten av specifik terapeutisk intervention för motorisk apraxi efter stroke är osäker (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Störningar i problemlösnings- och exekutiv förmåga

Problemlösnings- och exekutiv förmåga är ett samlingsbegrepp på ett brett spektrum av beteenden, som bland annat planering, målformulering, sekvensering, förmåga att initiera, fullfölja och kontrollera en handling. Störningarna kan vara relaterade till grad av medvetenhet om den egna funktionsbegränsningen eller till problem i affektreglering. Trots en diffus definition används termen ofta inom rehabilitering, då en framgångsrik rehabilitering ofta är mera beroende av den enskildes exekutiva färdigheter än funktionsbortfall av annan typ.

Översiktsartiklar om rehabilitering av störningar i problemlösningsförmåga baserade enbart eller i huvudsak på strokepatienter saknas. En systematisk översikt, baserad på patienter med stroke (50 procent) och TBI (50 procent) [517], har funnit en randomiserad kontrollerad prövning, två studier med annan design och elva studier med single-subject-design eller kliniska serier utan kontroller. Antalet studier är begränsat, men en systematisk träning av problemlösningsstrategier genom kompensatoriska tekniker visar sig vara effektiv (evidensstyrka 3). För träning av medvetenhet fanns få empiriska undersökningar och inga randomiserade kontrollerade prövningar (evidensstyrka 4).

Motorik

Träning av motorisk förmåga

Det finns många olika träningsmetoder för patienter med stroke. Före 1940-talet gällde ortopediska principer och fokus på compensationsträning av den icke affekterade sidan. Under 1950- och 1960-talet utvecklades träningsmetoder som byggde på neurofysiologisk kunskap och under 1980-talet lyftes betydelsen av neuropsykologi och motorisk inlärning fram. Inriktningen på motorisk inlärning och återinlärning betonar betydelsen av aktiv medverkan från patienten.

Det finns ett visst vetenskapligt underlag för att Bobath-metoden, som bygger på neurofysiologiska principer, tycks vara den mest använda metoden i Sverige [522]. Det finns få randomiserade kontrollerade studier med hög kvalitet som har undersökt effekten av olika träningsmetoder och de ger inget vetenskapligt stöd för att någon träningsmetod förbättrar den funktionella förmågan effektivare än någon annan metod (evidensstyrka 2) [413, 523].

I en randomiserad studie (n=60) visas att patienterna som tränats med Motor Relearning-metoden hade kortare vårdtid på sjukhus (21 dagar) än patienter som behandlats med Bobath-metoden (34 dagar) (visst vetenskapligt underlag) [524]. En annan RCT med inriktning mot träning av övre extremiteten under slutenvårdsrehabiliteringen efter en första stroke, visar också att Bobath-metoden gav sämre resultat än specifik arm-träning i samma omfattning (visst vetenskapligt underlag) [525].

Randomiserade kontrollerade provningar visar att uppgiftsspecifik träning kan resultera i bättre förmåga i just den uppgiften som har tränats, till exempel gångträning förbättrar gånghastighet (visst vetenskapligt underlag [526]) och träning i att sitta och sträcka sig efter föremål förbättrar den maximala sträckförmågan (visst vetenskapligt underlag) [527]. Men en systematisk översikt av randomiserade kontrollerade studier visar att det inte finns tillräckligt vetenskapligt stöd för att en träningsmetod är effektivare än någon annan för att förbättra en speciell funktion, till exempel armfunktion (evidensstyrka 4) [528].

Det finns ingen anledning att anta att någon träningsmetod är mer effektiv än någon annan innan det finns ytterligare evidens tillgänglig, men uppgiftsspecifik träning kan användas för att förbättra förmågan i specifika uppgifter eller aktiviteter (evidensstyrka 2) [413].

Balansträning med kraftplatta och feedback

Efter stroke upplever personen ofta balansproblem i stående, troligtvis som en effekt av ett eller flera problem sekundärt till strokeinsjuknandet, såsom motoriknedsättning, sensoriknedsättning, neglekt eller synfältsbortfall samt påverkad simultankapacitet. Olika träningsmetoder har används för balansträning.

En nyligen publicerad Cochrane-översikt [529] inkluderade sju RCT (246 patienter). Träning med kraftplatta förbättrade inte kliniska mått på balans när man rörde sig eller gick (Berbs balanstest eller Time up and go). Man

fick dock en förbättring i laboratoriet som visade på bättre symmetri i ståfasen för de metoder som använde visuell feedback.

Kraftplatteträning med feedback (visuell eller auditiv) förbättrade symmetrin i ståfasen, men gav ingen förbättring av svaj i stående, kliniska balans-test eller mått på självständighet (evidensstyrka 3).

Spasticitet

Spasticitet, som kan ses efter stroke, är kliniskt identifierat som motstånd till passiv muskelsträckning som ökar med hastigheten på sträckningen och förekommer vid övre motorneuronskador [530]. Spasticitet kan leda till komplikationer såsom muskel- och ledkontrakturer. Frekvens av spasticitet varierar i olika populationer – rapporter finns om mellan 20 och 40 procent [531, 532]. Samband mellan spasticitet och motorisk funktionsnedsättning eller aktivitets hinder är inte heller klarlagda [531, 532].

Det finns få studier som har utvärderat olika åtgärder (till exempel rörelseövningar, skenor, elstimulering) för att behandla spasticitet. Studierna är inte beviskraftiga bland annat för att antalet patienter som ingår i studierna är för få. Enligt de engelska riktlinjerna för strokevård [523] behandlas spasticitet i arm och ben med sjukgymnastik om spasticiteten förorsakar symptom, även om den funktionella nyttan är osäker (evidensstyrka 4). Rädsla för att utveckla eller förvärra spasticiteten bör inte hindra styrketräning enligt de engelska riktlinjerna [523], då det vetenskapliga underlaget är bristfälligt (evidensstyrka 4).

Farmakologisk behandling av spasticitet används allmänt, men har biverkningar som generaliserad muskelsvaghet och sömnhet. Under senare år har intramuskulär injektion med botulinumtoxin använts för att behandla enskilda muskler, med färre och mindre biverkningar som följd. Sedan 2003 finns ett Cochraneprotokoll med syfte att utvärdera effekten av botulinumtoxin för behandling av spasticitet men ingen översikt är ännu påbörjad [533].

Botulinumtoxinet bör inte bara minska spasticiteten i muskulaturen utan också ge bättre funktion eller minska omvårdnadsbehovet. En RCT [534] med 40 patienter undersökte effekten av botulinumtoxin hos personer där spasticitet i den övre extremiteten hindrade funktion och aktivitet. Behandlingsgruppen fick mindre spasticitet men även bättre funktion och aktivitet samt minskad börda på anhöriga. En nyare studie [535] undersökte i en RCT olika doser av botulinumtoxin för att minska spasticitet i foten. Studien visade minskad spasticitet, bättre gångförmåga och hastighet med den högsta dosen jämfört med den lägsta.

Enligt de engelska riktlinjerna [523] finns det begränsat vetenskapligt underlag för att överväga injektioner med botulinumtoxin för patienter som är svårt påverkade av sin spasticitet med syfte att minska tonus och öka rörelseomfång (evidensstyrka 3). Det vetenskapliga underlaget för att elektrisk stimulering ökar effekten av injektionerna är otillräckligt (evidensstyrka 4).

En genomgång av behandlingsalternativen [536] för spasticitet (av olika genes) med såväl regional som generell utbredning visar på mer effekt av dantrolene än med alternativen baklofen (oralt), tiazidine, diazepam eller klorazepat.

Dantrium har visats i dubbelblindstudier reducera muskeltonus, senreflexer och klonus samt ge ökad passiv rörlighet. Oklarhet råder om dantrolen sänker muskelstyrkan hos personer som haft stroke. Jämför med baklofen peroralt är det mindre problem med sedation och kognitiv nedsättning. Dock bör levervärden följas då det finns risk för leverskador.

Baklofen hör också till de farmaka som kan övervägas. Dock kan man få biverkningar i form av sedation, trötthet och sänkt vakenhet. Dessutom kan uppmärksamhet och minne påverkas hos personer med hjärnskada och hos äldre. Jämfört med andra patientgrupper tycks strokegruppen ha sämre nytta av behandlingen och uppleva mer biverkningar [536].

Behandling med intratekal baklofen är också ett alternativ. En RCT med 21 patienter med stroke [537] visade en reduktion i spasticitet på den afficerade sidan. De som visade förbättring på spasticitetsskalan erbjöds sedan kvarstående pumpbehandling och följdes under 12 månader. Spasticiteten ökade inte igen. Detta stämmer med en tidigare mindre studie [538] på samma patientgrupp. Två andra nya studier [539, 540] har observerat en förbättrad gång hos personer med stroke efter behandling med baklofen. Baklofen kan även ha besvärande sidoeffekter som inverkar på rehabiliteringen [541].

Det finns inte evidens idag för att behandla med baklofen intratekalt mot spasticitet efter stroke.

Gångproblem – träning på gångbana och avlastning av kroppsvikt

Oförmåga att gå eller nedsatt gångförmåga är en viktig och bidragande orsak till aktivitetsbegränsningar och vårdtyngd efter insjuknandet i stroke. Att gå på en automatiserad gångbana och med kroppsvikten delvis avlastad (30–40 procent) med hjälp av en sele kopplad till ett upphängningssystem ovanför patientens huvud, är en metod att träna nedsatt gångfunktion. Hastigheten på gångbanan, graden av avlastning av kroppsvikten samt stöd från sjukgymnasten kan anpassas för att få optimal träningsintensitet.

Mosley hittade 15 studier (622 deltagare) där man undersökte effekt av avlastad gångmatteträning. Utfallet var gångförmåga i det korta och långa perspektivet, gånghastighet och gångsträcka. Åtta studier (346 deltagare) jämförde avlastad gångmatteträning med annan sjukgymnastik, tre studier (108 personer) gångmatteträning mot annan sjukgymnastik, en studie (100 deltagare) avlastad gångmatteträning mot gångmatteträning, tre studier (68 personer) gångmatteträning mot icke-målinriktad träning eller sham. Bland de deltagare som kunde gå självständigt innan behandling gav avlastad gångmatteträning högre gånghastighet (dock inte signifikant). Ingen säker statistisk signifikant effekt kunde ses av gångmatteträning med eller utan avlastning. Enstaka studier tyder på att gångmatteträning med avlastning tycks vara bättre än bara gångmatta och gångmatta och målinriktad träning tycks vara bättre än sham, men fler studier behövs för att kunna säkerställa resultaten [542].

Sullivan randomiserade 80 hemmaboende uppegående personer till 4 block med träning. Träningen var avlastad gångmatta, cykelträning, styrketräning för benen eller armcykling. Blocken var gångmatta+armträning,

gångmatta+cykel, cykel+armträning, gångmatta+styrketräning. Träningen pågick 4 gånger/vecka i sex veckor. Utfallet var gångförmåga. Alla grupperna med gångmatteträning ökade gångsträcka och hastighet. Gångmatteträning+armträning ökade gånghastigheten mer än cykelträning+armträning (visst vetenskapligt underlag) [543].

Slutsats:

Gångmatta (med eller utan avlastning) tycks inte ha någon säker effekt på gångförmågan (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Mehrholtz identifierar åtta studier (414 deltagare) där man undersöker elektromekanisk gångträning i tillägg till vanlig sjukgymnastik. Utfallet var funktionell förflyttningsförmåga och gångförmåga. Tiden sedan stroke varierade liksom intensitet i träningen och två studier inkluderade personer som redan var oberoende gångare. Resultatet var att alla studier visade ökad chans till oberoende i förflyttning om elektromekanisk hjälp nyttjades (OR 3,06 procent, 95 procent KI 1,85–5,06, $p<0,001$) [544].

Effektmåttet självständig gång uppnåddes hos 45 procent i aktiv grupp jämfört med 27 procent av patienterna i kontrollgruppen (ARR 18 procent, beräknade NNT 4, KI 3–5). Inga slutsatser kan dras om kvarstående effekter. Sex av studierna (328 personer) undersökte gånghastighet och ingen effekt syntes. Tre studier (216 personer) undersökte gångsträcka och det tycks som om elektromekanisk hjälp ökar gångsträckan signifikant (95 procent KI 8,28–59,66, $p=0,01$). Dock måste resultaten tolkas med försiktighet då det är stor variation i studierna och endast en studie visade säkert resultat och två studier hade stort konfidensintervall [544].

Ett observandum är att oberoende gångförmåga ökade men ingen signifikant effekt sågs på gånghastighet, men på gångsträcka (34 meter) som dock inte kan anses vara kliniskt relevant (MDC 92 meter). Generaliserbarheten i dessa studier måste beaktas, då personer med stroke i hög ålder (>80 år), de med instabil kardiovaskulär sjukdom, de med nedsatt kognition eller kommunikation och de med begränsad rörlighet i nedre extremiteterna på grund av annat än stroke, inte har varit föremål för denna typ av intervention [544].

Elektrisk stimulering

Funktionell elektrisk stimulering (FES) innebär direkt elektrisk stimulering av muskler eller perifera nerver med syfte att framkalla eller understödja viljemässiga muskelkontraktioner. I en metaanalys [545], som inte har använt en systematisk sökstrategi, av fyra kontrollerade studier samt i ytterligare studier [546–548] diskuteras att FES kan förbättra muskelkraft hos utvalda patienter (gott vetenskapligt underlag). Olika typer av elektrisk stimulering användes i de olika studierna. I metaanalysen [545] har enbart effekten av FES på muskelkraft studerats. Ingen slutsats kan sålunda dras angående effekten eller eventuell negativ påverkan på andra funktioner.

En Cochrane review [549] identifierade 24 RCT med 888 personer, men 835 fanns kvar vid interventionens slut. Medelålder varierade mellan 52 till 76 år. Bakgrundsdata såsom tid sedan stroke, sida av hemipares med mera

var dåligt rapporterat i studierna. Många olika typer av elektrisk stimulering användes liksom många olika utfallsmått.

Elstimulering mot ingen stimulering resulterade i viss förbättrad motorik, men ingen statistiskt signifikant skillnad mellan elektrostimulering och kontrollgruppen för något annat utfall. Man måste dock vara medveten om att på grund av skillnaderna mellan studierna så var de flesta analyser gjorda endast på en studie. Det var stor variation mellan studierna avseende tid sedan stroke och funktionsnedsättning vid inklusion.

Det finns idag otillräcklig information för att kunna tillstryka elektrisk stimulering i klinisk praxis (evidensgrad 4).

Fotledsortos

Fotledsortos kan förskrivas till patienter med svaghet i dorsalflektion i fotleden. Syftet är att bibehålla fotledens dorsalflektion, minska spasticiteten och förbättra gångmönstret och säkerheten vid gång. En randomiserad kontrollerad studie har utvärderat effekten på en fotledsortos [550] och visar ingen effekt på motorisk funktionsnedsättning eller förbättring av övrig funktion (visst vetenskapligt underlag). Över 67 procent av patienterna rapporterade problem eller skador i samband med användandet av fotledsortosen och ungefär 50 procent använde inte ortosen på ett nöjaktigt sätt.

Två små studier rapporterar att gång med ortos resulterade i en signifikant lägre energikostnad (mängden energi som går åt för att förflytta sig en viss sträcka) [551, 552]. Gånghastighet har också undersökts i två små studier [552, 553] och den ökade något, men inte signifikant.

Det tycks som om, trots att det finns ett begränsat vetenskapligt stöd för att fotledsortos har mätbar effekt på olika gångparametrar, kliniska fördelar med ortosen eftersom den underlättar tidig gångträning för patienter med omfattande funktionsnedsättningar (evidensstyrka 4) [413].

Det vetenskapliga underlaget för att en gemensam bedömning av sjukgymnast och ortopedtekniker behövs för att välja lämplig form av ortos för patienter som är beroende av mekaniskt stöd för att stabilisera fotleden, är otillräckligt (evidensstyrka 4) [413]. Underlaget för att använda fotledsortoser rutinmässigt är otillräckligt [413], men det tycks kunna hjälpa vissa patienter med nedsatt dorsalflektion i fotleden, och därför är det viktigt med noggrann föregående undersökning och uppföljning för att fastställa effekten på den enskilda patienten (evidensstyrka 4).

Biofeedback

Som en del i träningen av patienter med stroke ges ofta återkoppling om hur patienten utför rörelsen. En metod som används för att förstärka återkopplingen är användandet av teknisk apparatur för att upptäcka muskelaktivitet, så kallad biofeedback. Biofeedback erbjuder patienten återkoppling via hörseln eller synen om muskelaktivitet (elektromyografisk: EMG) eller om hållning i armar, ben eller bål.

Fyra metaanalyser och två randomiserade studier av biofeedback-träning har genomförts [554-559]. Den tillgängliga evidensen ger inte stöd för att rutinmässigt använda EMG-biofeedback vid träning av rörelser och funk-

tion, men det finns inga evidens att EMG-biofeedback kan vara skadlig för patienten (evidensstyrka 4).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att använda EMG-biofeedback i rehabiliteringen av rörelser och funktion efter stroke (evidensstyrka 4) [413, 560].

Akupunktur

Effekten av akupunkturbehandling som komplement till rehabilitering av patienter med stroke har undersökts i flera systematiska översikter [561-563]. Sammantaget visar studierna i översikterna på en heterogenitet i studiedesignen och att flera av studierna har låg metodologisk kvalitet. Zhang et al inkluderade 14 RCT med sammanlagt 1 208 personer med akut stroke (<30 dagar) [563]. Man undersökte om akupunktur minskade risken för död, beroende i ADL eller påverkade neurologiska funktioner. Akupunktur jämfört med sham eller kontroll visade tendens till färre personer som dog eller var ADL-beroende (OR 0,66, KI 0,43–0,99) vilket ändrades till signifikant färre vid tre månader (OR 0,58, KI 0,35–0,96). Man fann också en skillnad till akupunkturs fördel avseende neurologiska bortfall (SMD 1,17, KI 0,30–2,04). Jämför man akupunktur endast mot sham var det bara signifikans avseende död eller institutionalisering (OR 0,45, KI 0,25–0,96) [563].

Slutsatsen var att akupunktur tycks vara ofarligt men utan säker effekt. Antalet patienter är så få att det inte går att differentiera mellan akut ischemisk stroke eller blödning. Wu et.al inkluderade fem studier (368 patienter) med stroke subakut (1–3 månad) eller kronisk (>3 månader) och undersökte om akupunktur minskade risken för död, beroende i ADL eller påverkade neurologiska funktioner. Studierna brister i design och hantering av data vilket påverkar möjligheten till analyser [564].

Slutsats

Det inga övertygande evidens för effekt av akupunktur vid stroke på funktionsnivå eller aktivitetsförmåga (evidensstyrka 3).

Repetitivträning

En cohranereview har studerat effekten av repetitiv träning [565]. Totalt inkluderades med 14 RCT, varav 3 studier hade 2 interventionspar. Två av studierna inriktade sig på mot förbättrad motorik totalt, fyra inriktade sig mot ett område (balans), de andra hade olika inriktning mot extremitetsfunktion. Fyra inriktades mot nedre extremiteten och sex mot den övre extremiteten. Intensiteten i träning varierade, från mindre än tio timmar totalt (tre stycken), 10–21 timmar (sju studier) och fyra mer än 40 timmars träning (varav två hemträning och två övervakad träning).

Totalt sätt fann man inga signifikanta skillnader i hand/arm funktion eller sittande balans/att nå. Träning av den nedre extremiteten resulterade i förbättrad gångsträcka (Mean Difference 54,6, 95 procent KI 17,5–91,7), gånghastighet (SMD 0,29, 96 procent KI 0,04–0,53), sit-to-stand (standard effect estimate 0,35, 95 procent KI 0,13–0,56). Avseende sekundärt utfall

på ADL var det en signifikant förbättring (SMD 0,29, 95 procent KI 0,07–0,51). Man fann ingen evidens för negativa effekter av träningen.

Uppföljning var inte signifikant för några utfall vare sig vid sex eller 12 månader, Man kunde inte visa några skillnader mellan grupperna som inter-
venerade mycket (< 20 timmar/vecka) eller lite (<20 timmar/vecka) eller när interventionen startade efter strokeinsjuknandet. Behandlingseffekten tyck-
ets inte påverkas av mängd av intervention eller tidpunkten för denna. Ef-
fekten påverkades av interventionstyp för den nedre extremiteten där bland-
ad träning var signifikant bättre (chi2 5,06, df 2, $p=0,08$).

Slutsats

Repetitiv träning med syfte att förbättra funktion leder till viss förbättring i nedre extremiteten men inte i övre. Förbättringen påverkar även ADL men det finns inga evidens för kvarstående effekt efter avslutad träning (visst vetenskapligt underlag).

Amfetamin

Effekterna av amfetaminbehandling vid akut stroke har sammanställts i en Cochrane review som inkluderade tio RCT (287 patienter) [566]. Effektmåttén skiljer sig åt i de olika studierna. En delanalys av tre studier med totalt 106 patienter visade att amfetamin inte tycks minska andelen död eller minska andelen beroende (Peto OR 1,5, 95 procent KI 0,6–3,3). I två ingående RCT studerades blodtryck och hjärtfrekvens. Den amfetaminbe-
handlade gruppen fick högre blodtryck (systoliskt WMD 8,4 mmHg, 95 procent KI 1,6–15,2 och diastoliskt WMD 4,9 mmHg, 95 procent KI 1,1–8,8) och ökad hjärtfrekvens (WMD 10,6, 95 procent KI 3,3–17,8).

I en delanalys baserad på sex studier med totalt 176 patienter hittade man effekt för en bättre relativ förändring från basundersökning till sista uppfölj-
ning i motorik (WMD-6,1 poäng, 95 procent KI -10,4–1,9).

I en annan RCT, 5–10 dagar efter stroke, undersöktes amfetamin i kombi-
nation med L-Dopa, L-dopa i kombination med placebo, amfetamin i kom-
bination med placebo och placebo enbart, alla i tillägg till sjukgymnastik [567]. Totalt inkluderades 30 patienter varav 25 patienter fick alla behand-
lingar. Man fann inga skillnader mellan grupperna avseende motorik eller ADL funktion.

En brittisk RCT inkluderade 33 personer efter stroke (3–30 dagar) med kvarstående muskelsvaghet, till antingen amfetamin eller placebo under 35 dagar [568]. Medicineringen gavs 1–2 timmar innan sjukgymnastik. Upp-
följningen ägde rum 90 dagar efter inklusion. Bedömningar gällde Fugl-
Meyer score, Scandinavian stroke scale, Barthel, Modified Rankin och in-
strumentell ADL, liksom fysiologiska parametrar som cerebral blodflöde,
blodtryck och hjärtfrekvens. Ingen skillnad noterades mellan grupperna vid
studiens slut avseende motorik, ADL eller Ranking. Blodtryck liksom hjärt-
frekvens ökade i amfetamingruppen. Ingen förändring sågs i cerebralt blod-
flöde.

Slutsats

I dag är underlaget för litet och för divergerande för att man skall kunna dra slutsatser kring nyttan av amfetaminbehandling vid akut stroke (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Allmän fysisk träning

Inga randomiserade, kontrollerade studier finns som visar effekterna av aerob träning i den tidiga fasen efter stroke (<6 månader).

Aktiviteter i det dagliga livet

Nedsättning av aktivitetsförmågan efter stroke kan variera från totalt beroende till ingen nedsättning alls. Ungefär en tredjedel av de patienter som överlever sex månader efter sitt strokeinsjuknande är beroende av en annan person för att klara det dagliga livets aktiviteter [569]. I en systematisk översikt finns sammanställda data från 32 studier av vilka 18 är randomiserade kontrollerade studier. I denna översikt inkluderades vuxna patienter med stroke.

Resultatet i översikten visar en positiv effekt av arbetsterapibehandling på förmågan att utföra personliga dagliga aktiviteter (PADL) och aktiviteter som exempelvis hushållsarbete och inköp (IADL) samt ett ökat deltagande i det sociala livet.

Studierna som ingår i den systematiska översikten visar en variabilitet i behandlingsåtgärder, som träning av sensomotoriska funktioner, träning av kognitiva funktioner, träning av färdigheter som påklädning, laga mat eller utföra hushållsarbete. Enligt översikten finns det för närvarande en begränsad evidens för att träning av enbart sensomotoriska eller kognitiva funktioner har effekt på förmågan att utföra det dagliga livets aktiviteter (ADL) liksom att handortoser är effektiva för att minska muskeltonus (evidensstyrka 4) [570].

En annan systematisk översikt med fokus på förmågan att återta roller, uppgifter och aktiviteter har sammanställt data från 15 studier, varav tio är randomiserade och av dessa är hälften små studier. Översikten involverar 895 patienter med en medelålder på 70,3 år. Resultatet visar att uppgiftsspecifik träning som utgår från aktiviteter som är valda av patienten och företrädesvis bedrivs i en familjär anpassad miljö ger ökad aktivitetsförmåga och ökad delaktighet i samhällslivet (evidensstyrka 4) [571].

En tredje systematisk översikt har undersökt om effekt av arbetsterapi ger förbättrad funktionsförmåga. Denna har inkluderat 29 studier, varav 17 är små randomiserade studier. I översikten inkluderas 832 patienter med en medelålder på 64,3 år. Resultaten indikerar att träning i hushållsaktiviteter kan påverka den kognitiva förmågan i positiv riktning och att koordinationsförmågan kan förbättras genom uppgiftsspecifik träning (evidensstyrka 4) [572].

Dessa systematiska översikter [570-572] inkluderar patienter med stroke i olika faser av rehabiliteringen, det vill säga både under sjukhusvård och efter utskrivning till hemmet. De påtalar att det behövs mer forskning om effekterna av olika typer av arbetsterapibehandling för att skapa evidens

inom området. En systematisk Cochrane-översikt som avser att undersöka effekten av arbetsterapi för patienter med problem i det dagliga livets aktiviteter efter stroke har påbörjats [573], liksom en undersökning där effekten av arbetsterapi vid kognitiv nedsättning efter stroke undersöks [574].

Det finns ett begränsat vetenskapligt stöd för att alla patienter som har problem med aktiviteter i dagligt liv efter en stroke har tillgång till behandling av en arbetsterapeut som har specifik kunskap inom området, och att behandlingen baseras på bedömningar av patientens specifika problem (evidensstyrka 4) [413].

Arbetsterapiträning av patienter med stroke ger ökad aktivitetsförmåga i såväl PADL som IADL samt ökad delaktighet (evidensstyrka 4).

Kommunikation

Afasi

Afasi är den gängse beteckningen på språkstörning oavsett svårighetsgrad. I skiftande kombinationer drabbas tal-, läs- och skrivförmågan samt förmågan att förstå tilltal. I enstaka fall styrs de språkspecifika processerna från höger hemisfär (omvänd språklig dominans). I vissa fall drabbas förmågan att läsa eller skriva selektivt. Även förmågan att tolka och hantera siffersymboler kan drabbas.

Uppemot 15 000 svenskar förstagångsinsjuknar varje år med stroke i vänster hemisfär och de flesta överlever. Beräkningar av hur stor andel av dessa patienter som utvecklar specifik språkstörning är oklart, i två studier noteras mellan 20 procent och 38 procent [575, 576]. I den ena studien [575] betecknades 12 procent av afasitillstånden som lindriga, 6 procent som medelsvåra och 20 procent som svår afasi. 19 procent av patienterna led av afasi sex månader efter insjuknandet.

Språkfunktion och kommunikationsförmåga varierar mellan personer, varför bedömning och behandlingsplan blir individuellt utformad. Detta förhållande har konsekvenser för val av bedömningsinstrument och behandlingsplan.

Modeller för behandling är varierande: individuellt eller i grupp eller både och, med eller utan anhöriga, beroende på behandlingsmål. Behandling kan inriktas på kompensation för språkstörningen: utprovning och träning av alternativa kommunikationssätt samt utprovning och ordination av tekniska hjälpmedel. Olika strategier för att minska de språktekniska svårigheterna kan inövas. Behandling med hjälp av dator (skrivövningar, övningar i tolkning av skrift och tal) kan ges. Anhöriga och personal informeras kontinuerligt om hur kommunikationen kan underlättas.

En del av dessa behandlingsformer har utvärderats i forskning. Enligt klinisk beprövad erfarenhet bör bedömning av patientens förmåga att förstå tilltal och skrift särskilt beaktas då detta inte uppmärksammas av anhöriga och personal. Information till patienten bör ges med hänsyn till detta.

Afasipatienter utgör en heterogen grupp varför studier av effekt i terapimetoder kräver att den specifika afatiska sjukdomsbilden och terapi anges för varje patient. Mycket forskning är därför inriktad på fallstudier. Randomiserade gruppstudier anses ha metodologiska begränsningar och "single

subject-studier” framstår som värdefulla studier av behandlingsresultat. Ett stort antal single subject-studier har visat terapieffekter för specifik terapi i förhållande till specifika afasitecken.

I en experimentell designstudie analyserades single subject-studier där 19 procent av 63 studier kunde beräknas med randomiserad fallstudiemetodik utifrån de publicerade siffrorna. Samtliga hade klara kvantifierbara behandlingsresultat. Slutsatsen var att man kunde påvisa anmärkningsvärt bra terapieresultat [577].

Randomiserade gruppstudier av olika typer och intensitet i språkträning

I en systematisk översikt [578] inkluderades 12 av 60 behandlingsstudier. Ingen av dessa randomiserade kontrollerade studier hade tillräcklig metodologisk kvalitet för att bevisa att logopedisk terapi hade positiv effekt för strokedrabbade afatiker, det vill säga begränsat vetenskapligt underlag (evidensstyrka 4).

Farmakologisk behandling vid afasi har bedömts i en systematisk översikt [579] där tio av 52 studier inkluderades. Endast en studie hade tillräcklig metodologisk kvalitet för analys. Det konstaterades att farmakologisk terapi kan ha effekt, men att ytterligare studier behövs för att kunna säkerställa detta och även detta får bedömas ha begränsat vetenskapligt underlag (evidensstyrka 4). Jämförelse med effekten av logopedbehandling hade inte gjorts och långtidseffekten hade inte beaktats.

Träning av alternativ och kompletterande kommunikation

Strukturerade metoder för inläring av alternativa och kompletterande kommunikationssätt (till exempel ”Written choice” och ”Supported Communication”) har utvecklats under senare år. Dessa har inte utvärderats vetenskapligt, men finns beskrivna och praktiseras bland svenska logopeder [576, 580].

Klinisk praxis innefattar att man provar ut alternativa och kompletterande kommunikationssätt. Exempel på detta är personligt utformade böcker med foton på anhöriga, personliga fakta, kontaktböcker för meddelanden.

Akutfasen – tidig mobilisering

I akutfasen är ofta en logopedbedömning och första informationsträff med anhöriga de enda lämpliga åtgärderna [247]. Det är viktigt att differentialdiagnostisera mellan afasi och andra kommunikationsstörningar [413].

Sjukhusvistelse

De bedömningar och behandlingsformer som angetts ovan kan gälla för alla faser i rehabiliteringen då behoven är mycket individuella. Gruppbehandling är ofta lämpligt i slutet av eller efter sjukhusvistelsen, eller i öppenvårdsform. För övrigt se avsnittet Långtidsrehabilitering (kapitel 7).

Andra kommunikationsstörningar efter stroke

Skada i höger hemisfär kan orsaka svårigheter att uttrycka och tolka känslor och attityder i tonfall, mimik och övrig motorik. Stort ohämmat talflöde och störningar i känslan för turtagning under samtal kan förekomma och är vetenskapligt beskrivet. I de skotska riktlinjerna [413] beskrivs subtila kommunikationsproblem som drabbar förmågan att utifrån verbal information i tal och skrift associera och ta till sig mer komplex och implicit information. Liknande kommunikationsstörningar förekommer även vid andra hjärnska-delokalisationer.

Kommunikationsproblemen är ofta subtila och svåra att beskriva på ett enhetligt sätt. I Sverige används diagnosbeteckningen ”pragmatisk språkstörning” inom logopedin. Beteckningen ”icke-afatisk språkhämning” har även föreslagits för att beteckna störningar av detta slag [581].

Det finns en risk att missa dessa problem då de kan finnas utan tydliga bortfallssymtom eller andra neurologiska tecken. Brist på sjukdomskänsla och nedsatt sjukdomsinsikt bidrar också till att språk- och kommunikationsproblemen inte beaktas.

Behandling för dessa störningar finns beskriven, men är inte utvärderad i studier av högt bevisvärde [582-585]. Rådgivning till anhöriga samt personal under rehabiliteringen beskrivs, men är inte utvärderat i forskningsstudier [585].

Betydelsen av differentialdiagnostik finns inte belagd i litteraturen. Att kommunikationsstörningar utan tydliga övriga neurologiska tecken kan fel-tolkas är beskrivet och betonas i litteraturen [583]. Prognos för hur rehabiliteringen kan fortskrida finns beskriven [586].

Dysartri

Dysartri innebär talstörning orsakad av hjärnskada som hämmar förmågan att aktivera tal-, röst- och andningsmuskulatur. Mellan 20 och 30 procent av förstagångsinsjuknade patienter med stroke uppges lida av dysartri i den akuta sjukdomsfasen [413]. Dysartri kan förekomma isolerat men är ofta ett sjukdomstecken som uppträder tillsammans med afasi eller en kommunikationsstörning orsakad av ickedominant hemisfärskada.

Individuell behandling och behandling i grupp samt ordination och utprovning av hjälpmedel är de former av träning som förekommer. Behandling med olika orofaryngeala proteser samt kirurgisk behandling finns beskriven, men enligt studier har man inte kunnat väga olika behandlingsformer mot varandra på grund av de stora individuella variationerna i störningar och svårigheter med att mäta resultatet [587-589].

I en Cochrane-översikt [590] hittades inga randomiserade kontrollerade studier som kunde påvisa eller avvisa positiv effekt av dysartribehandling (evidensstyrka 4). Effekt av intervention är begränsad till små gruppstudier, ”single case studies” eller klinisk erfarenhet (visst vetenskapligt underlag). Personer som lider av dysartri har rätt att få talstöd, telefonstöd samt läs- och skrivstöd genom taltjänst och tolkcentral. Denna hjälp har inte utvärderats vetenskapligt [591].

Enligt klinisk praxis ges personer med dysartri möjlighet att prova olika alternativa kommunikationssätt såsom bokstavstavla, datoriserade talhjälpmedel och telefonhjälpmedel. Behandling kan innebära att dessa sätt att kommunicera övas in i olika miljöer, tillsammans med närstående, arbetskamrater osv. Behandling kan också innefatta oralmotorisk träning av berörda muskelfunktioner.

Andra problem som kan uppstå efter stroke

Emotionella reaktioner

Sammanlagt utgör emotionella reaktioner de vanligaste resttillstånden efter stroke. Orsakssammanhangen är oklara och såväl hjärnskadan som adaptationen till en ny livssituation har antagits vara möjliga orsaker. Depression förekommer i medeltal hos 20–30 procent av patienterna [592], men med stor spridning (16–72 procent) mellan olika studier [592]. Posttraumatiskt stressyndrom finns påvisat i upp till 21 procent [593], ångest i 23–28 procent [594, 595], och emotionalism (ökad känslsamhet, blödighet) hos cirka 20–25 procent [596].

Tio procent av de patienter som ingick i Riks-Stroke hade angett förekomst av ständig fatigue (extrem trötthet) och hos 29 procent var den ofta förekommande [597]. Det finns en överlappning mellan de olika tillstånden och varierande prevalens beroende på olikheter i patientpopulationer, inklusionskriterier och tid efter strokeinsjuknandet. Resultaten påverkas också av vem, och hur, tillståndet skattas. Man har uppskattat att upp emot hälften av alla patienter med stroke kan ha exkluderats från studier överhuvudtaget på grund av bland annat kommunikationssvårigheter orsakade av afasi eller demens [598]. Utöver de nämnda emotionella reaktionerna förekommer olika undergrupper till dessa [599], till exempel har ångest undergrupperna panikattacker, generaliserad ångest, fobier och ”blandat ångest-depressionsyndrom”.

Bland tillstånden finns de som är mer psykiatriska till sin karaktär och de som bedöms vara mer hjärnskadebetingade (till exempel emotionalism, fatigue). Anosognosi (oförmåga att inse sjukdom) och aprosodi (oförmåga att uttrycka känslor) förekommer också liksom dysinhibition, till exempel i form av irritabilitet och uttryck för aggressiva känslor. Diagnostiken försvåras av likheter med hjärnskadebetingade kognitiva symtom och beteendesyntom.

Depression

Depression kan debutera samtidigt med de neurologiska bortfallssymtomen, eller utvecklas långsamt mot en manifest depression fortfarande med klart samband till stroke. Den period under vilken det verkar vara störst risk att utveckla en depression är de första månaderna efter strokeinsjuknandet [600–602]. En spontan utläkning kan ske, men hos upp till 1/3 av patienterna kvarstår symtomen under det första året eller längre efter strokeinsjuknandet [594, 602].

Depression har visats förekomma i 30–40 procent av strokefallen oberoende av tid efter stroke [603]. Patienter med ångestinslag och patienter med

svårare symtom hade i en studie sämre långtidsprognos [594]. Det finns studier som pekar på negativ påverkan på rehabiliteringen [604-606] genom att försämra den fysiska och kognitiva funktionsförmågan [607] vilket i sin tur kan förlänga behovet av sjukhusvård. Det finns också studier som påvisar ökad påfrestning på anhöriga [608] och en negativ påverkan på livskvaliteten [609, 610]. Dessutom synes depression efter stroke vara förknippad med en ökad dödlighet [611, 612], möjligen med ökad risk för återinsjuknande i stroke [613] och med risk för självmord [614, 615].

Diagnostik

För patienter som kan kommunicera verbalt kan en skattningsskala utgöra ett hjälpmedel. För patienter som inte kan kommunicera verbalt kan i vissa fall ett indirekt mått på depressivitet erhållas genom en bedömning av livskvaliteten.

En annan metod för ren depressionsscreening utgörs av bedömning av de två kardinalsymtomen för egentlig depression enligt DSM IV [616, 617]:

1. Föreligger nedstämdhet?
2. Föreligger ett minskat intresse eller minskad glädje?

Genom sammanvägning av rapporter från patienten och närstående med iakttagelser av vårdgivare längs vårdkedjan kan man få klart för sig om en emotionell reaktion är under uppseglande, respektive hur ett förlopp ser ut. Vid behov tas hjälp av psykiater och vid kognitiva problem av neuropsykolog.

Farmakologisk och förebyggande behandling och depressionsbehandling

En cochranereview från 2004 [618] undersöker effekt av interventioner mot depression efter stroke. Studien inkluderade nio studier (780 personer) med RCT eller kvasi-RCT design, varav sju rörde farmakologisk behandling och två psykologisk terapi. Ingen av de förebyggande studierna visade sig vare sig förebygga depressioner eller medföra säkerställd positiv påverkan på andra effektmått.

Man konstaterade att studiernas varierande metodologi, varierande design liksom varierande effektvariabler och grad av uppföljning av effektvariablerna omöjliggjorde annan slutsats än att det föreligger ett stort behov av välgjorda preventionsstudier då det vetenskapliga underlaget är begränsat (evidensstyrka 4).

Av behandlingsstudierna var det få som identifierades som egentliga randomiserade, eller kvasirandomiserade, kontrollerade prövningar (RCT) och som hade definierade effektvariabler för depression, vilka också följdes upp. För de farmakologiska studier som bäst fyllde kriterierna för en välgjord randomiserad kontrollerad prövning gavs behandling med olika preparat [619-624], av vilka några inte är registrerade i Sverige. Merparten använde dock serotonin-återupptagshämmare (SSRI) och i några fall det tricykliska preparatet nortriptylin.

Tiden från stroke till studiestart varierade avsevärt mellan studierna, från ett par dagar till över två år. Behandlingstiden var i regel kort, 4–6 veckor.

Det föreligger även i dessa utvalda studier en stor variation av val av kriterier för depression, liksom en mängd olika effektvariabler och en varierande effektrapportering. När det gäller sidoeffekter sågs sådana främst i den första behandlingsstudien med nortriptylin där svårare biverkningar noterades [621], i övrigt synes inga oväntade sidoeffekter ha iakttagits, men rapporteringen är inte komplett (evidensstyrka 3).

Effekt till förmån för behandling sågs i de flesta av studierna, särskilt när effektmåttet utgjordes av en förändring i en skattningsskala. Förbättringen var betydligt mindre påtaglig eller uteblev när den definierades som avsaknad av depression vid studietidens slut. Studierna var i regel mycket små. [Försök till metaanalys visade också mycket vida konfidensintervall, och det finns inte evidens att styrka rutinbehandling med farmaka eller psykologisk intervention som behandling för depression efter stroke \[618\]](#). Därefter har delresultat från en större svensk 26-veckorsstudie med sertralin presenterats [625]. Man kunde där konstatera en oväntat hög placeboeffekt och någon skillnad i effekt för den primära effektvariabeln, depressionsregress, påvisades inte till förmån för aktiv behandling.

Sammantaget finns det således behandlingsstudier där antidepressiv effekt har påvisats, främst för den tricykliska substansen nortriptylin, men också i mindre serier med SSRI. Effekten har främst iakttagits som förbättring längs en skattningsskala, vilket gör den kliniska betydelsen av effekten svårtolkad då det vetenskapliga underlaget är begränsat (evidensstyrka 4). Nya stora randomiserade kontrollerade behandlingsstudier med tillräcklig kraft och kliniskt relevanta effektvariabler behövs.

Med tanke på de faror som synes föreligga vid obehandlad depression efter stroke är den behandlingsmodell som kan föreslås att man utgår från RCT utförda på preparat som finns tillgängliga i Sverige, och att man i första hand väljer den substansgrupp som inte synes vara behäftad med lika allvarlig biverkningsrisk som de tricykliska antidepressiva medlen. Man får i andra hand gå på studier av tolerabilitet som finns för andra substansgrupper som till exempel monoaminooxidashämmare (till exempel moklobemid) eller kombinerade serotonin-noradrenalin-återupptagshämmare (till exempel venlafaxin) [413, 592, 606].

Förstahandsmedel på grund av biverkningsprofilen är SSRI-medel (fluoxetin, citalopram, sertalin) men vid vinst–riskbedömningen måste ändå hänsyn tas såväl till samtidigt pågående medicinering (till exempel en ökad risk för övre gastrointestinal blödning när SSRI kombineras med vissa antiinflammatoriska substanser) som till det faktum att det bland SSRI:s möjliga sidoeffekter finns sådana som kan vara särskilt olämpliga vid behandling av äldre (till exempel matleda, agitation, hyponatremi). Vinster och risker vid insättande av behandling får således sammanvägas i det enskilda fallet, då det vetenskapliga underlaget är begränsat (evidensstyrka 4).

Psykologisk behandling

Det finns en systematisk översiktsartikel inom området psykologisk depressionsbehandling i samband med stroke [603]. Endast fyra RCT-studier identifierades, tre med olika typer av rådgivningsinterventioner [626] utan effekt eller i ett fall även med en viss negativ påverkan, samt en studie med fritids-

terapi med en viss gynnsam förebyggande effekt. Översiktsartikeln inkluderade inte specifika strokeavdelningar, eftersom definierat psykoterapeutiskt inslag på dessa bedömdes som alltför ospecifikt och odefinierat.

Den engelska Evidence Based Clinical Practice Guideline, Treatment Choice in Psychological Therapies and Counselling [627] tar inte specifikt upp området stroke och emotionella reaktioner samt deras psykologiska behandling.

Sammanfattningsvis finns det måttligt starkt vetenskapligt underlag för en avsaknad av effekt för ospecifika stödinterventioner som behandlingsalternativ för emotionella reaktioner och depressioner efter stroke (evidensstyrka 4, avsaknad av evidens). Det saknas studier av specifika, dokumenterade och replikerbara psykoterapeutiska interventioner. Det finns anledning att anta att yngre patienter med stroke behöver en annan typ av stöd än äldre. Det kan också finnas olika behov beroende på typ av funktionsbortfall, grad av beroende, boendeform med mera. Denna typ av studier saknas också.

Emotionalism

Emotionalism omfattar två typer av ökad känslomässighet. Den ena (vanligare) har patologisk gråt och den andra (ovanligare) med omotiverat eller okontrollerat skratt. Emotionalism har definierats av House [596] som en benägenhet till emotionellt beteende. Patienten kan själv bekräfta att det känslomässiga beteendet ligger utanför normal kontroll. Patienten gråter eller skrattar i situationer som vanligtvis inte skulle ha framkallat ett sådant känslouttryck, och vanligtvis är den synliga reaktionen inte i samklang med patientens inre känslomässiga upplevelse. Andra emotionella beteendestörningar, som till exempel ökad irritabilitet eller ängslighet, omfattas inte av emotionalismbegreppet.

Vid emotionalism föreligger en ökad prevalens av depressiva symtom. Inte desto mindre har majoriteten av patienter med emotionalism inga diagnostiserbara depressiva tillstånd, och en stor andel har inte heller några depressiva symtom [596, 599]. Emotionalism minskar i frekvens och svårighetsgrad över det första året, men fortfarande på 12-månadersnivå har 10–15 procent av överlevande patienter kvar symtomet, och en andel får bestående symtom.

Diagnostik

Det finns skattningsskalor för emotionalism, men syndromet synes vara väl beskrivbart av patienten eller den närstående, eller genom vårdpersonalens observation, som en dikotom variabel: förekommer eller förekommer inte.

Behandling

När man utgår från samma typ av studiekriterier som för behandling av depression är det främst fem studier som är aktuella att diskutera. De är RCT och har definierade effektvariabler, som också följs upp [628-632]. Dock föreligger, liksom i depressionsbehandlingsstudierna, i dessa studier metodologiska svagheter med oklar patientselektion, varierande definition och diagnostik av emotionalism, olika förekomst av komorbiditet. Inte minst de

olika definitionerna och effektmått av emotionalism gör att det är svårt att egentligen dra mycket klarare slutsatser än vad som kan komma från välgjorda fallrapporter och fallserier. Dessutom är patientmaterialen små.

Fyra av studierna visar på positiv effekt, två av dem hade det hållfastare effektmåttet >50 procent minskning av antalet gråtattacker, och en hade ”minskning av antal gråtattacker”.

Endast en av studierna rapporterade enbart i form av skattningsskaleförbättring. En annan av studierna [632], där man inte såg någon förbättrad effekt med aktiv behandling, redovisade sidoeffekter. Och man såg där ingen skillnad i biverkningsfrekvensen vid studietidens slut när man jämförde den aktiva substansen (sertralin) mot placebo (evidensstyrka 3).

Fyra av studierna (två med serotoninåterupptagshämmare och två med tricykliska) visade således att antidepressiv behandling minskade blödigheten, och kunde också ibland medföra komplett utläkning, även i avsaknad av samtidig egentlig depression (evidensstyrka 3).

Det finns en Cochrane review [633] med data från fem undersökningar (103 deltagare). Alla studierna inkluderade både män och kvinnor, medel eller medianålder varierade mellan 58 och 73, och tiden efter stroke mellan sex dagar och 13 år. Tre studier undersökte effekten av SSRI preparat och två studier tricykliska antidepressiva. Behandlingen varade mellan 3–7 veckor. Fyra studier visade stor effekt av behandlingen, 50 procent reduktion av frekvensen av komulsivt skratt och lägre nivå på Pathological Laughter and Crying Scale. Konfidensintervallen vara stora vilket indikerar att behandling hade endast en liten positiv effekt (och en studie hade dessutom liten negativ effekt).

Slutsats

Det tycks som om antidepressiva kan reducera frekvensen av och svårighetsgraden av gråt och skrattattacker efter stroke. Effekten tycks inte vara specifikt för någon särskilt farmaka eller grupp av farmaka. Men storleken på studierna och bristande kvalitet gör att slutsatser är svåra att dra (evidensstyrka 4).

Dysinhibition och ångest

För dysinhibition, eller emotionell instabilitet och dysfori finns möjlighet till skattning av tillståndet med dysforiskala. En dikotom bedömning utifrån observationer av närstående eller vårdpersonal kan utgöra en annan skattningsmetod [599, 634].

Behandling

Det saknas randomiserade kontrollerade studier med ångest respektive dysinhibition som primärt effektmått. I den svenska placebokontrollerade studien av sertralin [625] utgjorde dysinhibition en sekundär effektvariabel, tidigare inte rapporterad. Patienter i den aktiva studiearmen hade signifikant lägre poäng vid dysforiskattning vid behandlingstidens slut (26 veckor). I klinisk praxis kan dock den sinnesstämningsstabiliserande effekten hos

SSRI-preparaten prövas också vid ångest. RCT:er för utvärdering av behandlingseffekter av dessa tillstånd är angelägna.

Smärta

Smärta är ett vanligt problem hos patienter med stroke [413, 635]. Vanligast är smärta från muskuloskeletala systemet sekundärt till pares och koordinationssvårigheter. Den hemiparetiska skuldran är välkänd. Den kan effektivt motverkas främst genom att man ordnar så att axelleden inte belastas av armens tyngd så länge förlamningen kvarstår, i kombination med avlastade rörelseövningar. Många personer är äldre och kan ha andra sjukdomar, till exempel artros, som kan försvåra omvårdnaden och träningen.

Mellan fem och åtta procent av patienterna med stroke utvecklar central smärta, det vill säga en smärta som har sin direkta orsak i hjärnskadan [636]. Den börjar hos en del flera månader efter strokeinsjuknandet och hos en majoritet omfattar den en stor del av den drabbade kroppshalvan. Den har inget samband med eventuell pares. Vanligtvis åtföljs smärtan av nedsatt känsel för värme, kyla och sticksmärta och ibland smärtsam överkänslighet. Den orsakas av en skada på smärtbanan.

Bäst behandlingseffekt har man sett med tricykliska antidepressiva [637]. Om beröringskänslen är bevarad kan det löna sig att prova TENS [638]. Avslappning kan användas som en tilläggsterapi [639].

Det finns ett gott vetenskapligt stöd för behandling med tricykliska antidepressiva.

Smärta i skuldran

Smärta i skuldran är ett vanligt problem efter stroke. Longitudinella studier visar att nästan 75 procent av patienter med hemiplegi drabbas av smärta i skuldran under det första året efter insjuknandet [640-642]. Smärta i skuldran anses inte bara vara en markör för sjukdomens svårighetsgrad utan kan även bidra till sämre återhämtning av arm- och handfunktion, depression, sömnstörningar, men också leda till mer generellt försämrad återhämtning av funktionsförmågan [413].

Olika etiologiska faktorerers betydelse är omtvistade, men smärta i skuldran vid hemiplegi och dess samband med styrka i skuldermuskulaturen, onormalt muskeltonus, sublaxation i glenohumeralleden och sensorisk påverkan har påvisats [560].

Systematiska litteraturöversikter med god kvalitet och ett antal väl genomförda randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat ge tydlig evidens för rekommendation av specifika åtgärder för att förebygga eller behandla smärta i skuldran [413, 560]. Funktionell elektrisk stimulering (FES) används ofta för att förebygga och behandla smärta.

I en Cochrane-översikt [643], med syfte att utvärdera effekten av elektrisk stimulering för att förebygga och behandla smärta i skuldran efter insjuknandet i stroke, dras slutsatsen att FES inte har effekt på smärtincidens, smärtintensitet, återhämtning av motorisk funktion eller spasticitet (evidensstyrka 4). Däremot påvisas förbättrat smärtfritt passivt rörelseomfång i utåtrotation i skuldran samt minskning av sublaxation i skuldran.

En randomiserad studie med syfte att studera effekt av sensorisk stimulering på personer med skuldersmärta efter stroke har identifierats. Mok et al [644] inkluderade 118 personer efter en pilotstudie på 12 personer och efterföljande poweranalys. Personerna var >65 år (medel 73) och lika många män och kvinnor deltog. Interventionen var en specificerad typ av massage på ryggen. Syftet var att utvärdera effekten på subjektiv oro, blodtryck och hjärtrytm samt smärta direkt efter massage (tio minuter per dag i sju dagar) och tre dagar senare och likadant på kontrollpersonerna. En person utvärderade alla personer. 102 personer fullföljde studien. Resultaten visade att interventionen signifikant minskade upplevd smärta och oro. Dessutom sänktes blodtryck och hjärtfrekvens, som en indikation på avslappning.

Slutsats

Sensorisk stimulering kan resultera i att smärtan i skuldran skattas lägre (visst vetenskapligt underlag).

Försiktigt handhavande av övre extremiteten i kombination med någon form av avlastande och stödjande åtgärder bör vidtagas konsekvent. Utbildning av personal, patienter och närstående bör genomföras av sjukgymnast eller arbetsterapeut. Omhändertagandet och förebyggandet av smärta i skuldran bör ingå i det vårdprogram som genomförs av det multidisciplinära teamet på strokeenheten [413, 560]. Se avsnittet Långtidsrehabilitering.

Det finns ett flertal studier som har studerat stödjande hjälpmedel/anordningar för att förebygga och behandla smärta i skuldran vid stroke. En Cochrane review [645] identifierade fyra RCT med 142 patienter. I en studie med 14 patienter undersöktes effekt av slynga på smärta (1–2 veckor post stroke). Smärta reducerades hos de med slynga när man följde upp efter fyra veckor.

De andra studierna använde tejpnings (strapping) för att förhindra smärta. En av dessa undersökte effekt av tejpnings på smärta på åtta patienter med akut stroke men med hemiplegi i armen. Den andra, en preliminär studie som senare publicerades [646], randomiserade 22 personer med akut stroke till tejpnings (strapping) eller kontroll (placebostrapping) inom fyra veckor efter stroke. Den tredje inkluderade 98 personer inom fyra veckor till tejpnings under sex veckor. Som utfall fanns i alla studierna att förhindra sublaxation, minska smärta, ökad funktion (rörlighet), och ökad kontraktur.

Tejpnings tycktes fördröja utvecklingen av smärta i två studier med 14 dagar (KI 0,7–17,8, $p < 0,001$), men ingen skillnad i smärtnivå fanns mellan tejpnings och icke tejpnings. Ingen effekt sågs på funktion eller på utvecklande av kontraktur med behandlingarna.

I den publicerade studien av Griffin [646] hade man involverat tre rehabiliteringssjukhus och inkluderade 33 personer som ansågs vara i riskzonen för smärta (svår förlamning i övre armen). Grupperna var tejpnings, placebo tejpnings, och kontroll. Sedvanlig träning fortsatte för alla tre grupperna under tiden. Utfallet mättes med antalet smärtrfria dagar, samt efter fyra veckor rörelseförmåga, tonus och motorik. Endast en patient som var tejpade utvecklade smärta, och antalet smärtrfria dagar (under en 28 dagars period) var signifikant fler i den tejpade gruppen (26,2 dagar jämfört med placebo (19,1) och kontroll (15,9) $p = 0,02$).

Gustafsson [647] randomiserade 32 deltagare till understöd för armen (på rullstol+kudde i säng, samt statisk strecht) eller vanliga kuddar i sängen. Som utfall undersöktes smärta (såväl smärtfritt rörelseomfång som vilosmärta), motorik och ADL. Alla deltagarna undersöktes vid ankomst, utskrivning och sex månader senare. Alla utvecklade röresleinskräkning utan skillnad mellan grupperna, alla blev bättre motorik och ADL. Inga skillnader fanns i smärta emellan grupperna.

Slutsats:

Tejpning kan fördröja smärtdebut i en hemiplegisk skuldra (evidensstyrka 4). Det finns dock otillräckligt evidens för att kunna avgöra om sublaxation förhindras, smärtan minskar, funktionen ökar eller medför risk för kontraktur (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Trötthet

Trots att trötthet ofta är en begränsande faktor i rehabiliteringsarbetet efter stroke, finns få systematiska relevanta studier när det gäller frekvens och behandling.

Klinisk erfarenhet är att detta är ett vanligt problem i akutfasen som påverkar rehabiliteringsprocessen.

Sex och samlevnad

Sexualitet kan påverkas negativt av insjuknande i stroke, framförallt med de mediciner som sätts in, till exempel betablockad och antidepressiva. Det är viktigt att diskutera med patienter om sexualitet, närhet och intimitet likaväl som samlag. Det finns studier som tyder på att förändringar i sexuallivet efter en stroke hänger samman med dålig copingförmåga hos personen, vilket kan vara sekundärt till bristande stöd och information från sjukvården [648]. Det är därför vanligt att patienten och hans eller hennes partner är rädda för att återupptaget sexualliv ska leda till en ny stroke. Detta tycks vara en farhåga som inte är underbyggd [649-651].

Det finns även nyligen publicerade konsensusdokument som går igenom riskfaktorer för hjärt-kärlsjuka personer i deras sexualliv (evidensstyrka: beprövad erfarenhet) [652].

De närstående

Det akuta skedet och på vårdavdelningen

Ett strokeinsjuknande innebär ofta en omvälvande livsförändring även för de närstående. Många befinner sig den första tiden i ett psykiskt kristillstånd [653] och upplever en hög grad av ångest, nedstämdhet och trötthet [654]. Ofta har de närstående ingen kunskap om sjukdomen och dess följder vilket medför att de formar en egen bild av framtiden, vilket kan vara en källa till ökad oro [655].

För att förstå vad som hänt och för att praktiskt och emotionellt kunna hantera den nya livssituationen behöver de närstående information om såväl sjukdomen i allmänhet som om den enskildes specifika problem, vilka me-

dicinska och rehabiliteringsmässiga insatser som planeras, hur man som närstående kan stödja den drabbade såväl praktiskt som emotionellt samt vilket stöd som finns att få från sjukvård och kommun [656]. Under en period av psykologisk stress är dock förmågan att ta in och tolka information ofta påverkad, varför information bör ges vid upprepade tillfällen och i sådan form att den möter den enskildes aktuella behov och förmåga [657].

Under den strokedrabbades sjukhusvistelse är det oftast de fysiska funktionsbortfallen som uppmärksammas av de närstående medan kognitiva störningar, hjärntrötthet, personlighetsförändring och emotionella reaktioner blir mer påtagliga i det dagliga livet efter utskrivningen [658]. De närstående behöver därför redan under sjukhustiden saklig information om dessa problem för att kunna förstå och hantera deras konsekvenser för den strokedrabbades förmåga till handling, kommunikation och socialt deltagande efter utskrivningen [659].

Vid kvarstående fysiska funktionsnedsättningar behöver de närstående även undervisning om hur de på bästa sätt kan assistera vid personlig vård, samt hantera problem med inkontinens, sväljningsförmåga, kommunikation med mera [659]. Många närstående upplever att möjligheten att utifrån sina egna och den drabbades önskemål få vara delaktig vid den dagliga omvårdnaden, vid träning i det dagliga livets aktiviteter och vid fysisk och kognitiv rehabilitering, bidrar till en känsla av ökad kompetens och trygghet [659]. En randomiserad kontrollerad studie av 300 patienter och deras närstående visar att utbildning av närstående ger lägre upplevd börda och mindre depressiva besvär samt hos såväl dessa som patienten lägre oro och högre livskvalitet [660].

Det finns en cochrane översikt som behandlar strukturerad information och utbildning riktad till anhöriga och som inkluderade 17 RCT (1 773 patienter och 1 058 närstående) [661]. Åtta av studierna (603 patienter) hade en passiv intervention med information (informationsmaterial överlämnades, i några fall generell information men i de flesta studierna (fem) var informationen individualiserad). De andra nio studierna erbjöd aktiv intervention. Fyra hade utbildning med föreläsningar och möjlighet till frågor. De andra fem hade utbildning samt möjlighet till att delta i rehabilitering och möjlighet till stöd från personal. Interventionen var i åtta fall innan hemgång, och i de andra studierna efter hemgång. Utfall handlar om kunskapsnivå om stroke (patient och närstående), ångest (patient), depression (patient och närstående), stress eller upplevd börda (närstående). Information ökade signifikant kunskapsnivån hos patienter (SMD 0,29, KI 0,12–0,46, $p=0,009$) och hos närstående (336 personer) (SMD 0,74, KI 0,06–1,43, $p=0,03$). Ångestnivån skiljde sig inte signifikant för patienterna mellan grupperna (OR 0,89, KI 0,57–1,38, $p=0,60$). Depressionsnivån visade ingen skillnad mellan grupperna för patienter (OR 0,90, KI 0,61–1,32, $p=0,59$) och inte heller i den studie som undersökte närståendes depressiva besvär. Stress visade ingen skillnad mellan grupperna (fyra studier, 498 närstående). Upplevd börda undersöktes i två aktiva interventionsstudier med divergerande resultat. En av de ingående studierna (300 närstående) visade signifikant sänkt upplevd börda vid tre månader och 12 månader ($p=0,0001$). Den andras studien (39 närstående) hittade ingen skillnad före och efter intervention vare sig för intervention eller kontrollgrupp. Närståendes upplevelse av tillfredsställelse

ökade med aktiv information om tillfrisknande och rehabilitering (två studier, 165 personer, OR 1,78, KI 0,88–3,6) och om stöd och tjänster i samhället (tre studier, 214 personer, OR 1,3, KI 0,71–2,37). Bästa sätt att tillhandahålla information är fortfarande inte säkerställt, men strategier som aktivt involverar patient och närstående är bra. Modeller som inkluderar planerad uppföljning för att klargöra eventuella kvarstående frågor och möjlighet att förstärka informationen tycks påverka patientens stämningsläge mer.

Slutsats

Strukturerad information till patient och närstående ökar kunskapen om stroke och kan eventuellt påverka patienttillfredsställelse och minska depressiva tendenser hos patienten. Bästa sätt att tillhandahålla information är fortfarande inte säkerställt, men det tycks som om aktiv och individualiserad information som involverar patient och närstående med planerad uppföljning har effekt på patientens stämningsläge (evidensstyrka 1).

Många närstående upplever det också värdefullt att få psykosocialt stöd i form av samtal med professionell personal som till exempel en kurator, kontakt med en stödförening eller att delta i närståendegrupper där man får möjlighet att dela sina känslor och erfarenheter. En sådan grupp är ofta till god hjälp för stunden och kan även vara till hjälp i krisbearbetningen [662].

Inför utskrivningen från vårdavdelningen och beslut om fortsatt boendeform samt fortsatta rehabiliterings- och stödinsatser är det värdefullt att tillsammans diskutera igenom vilka problem som kan förväntas uppstå i hemmiljön, till vem man ska vända sig för att få hjälp och vilka omvårdnadsuppgifter som ska utföras av vem. Den närståendes upplevelse av sina egna resurser att hantera den nya livssituationen bör tas i beaktande då faktorer såsom individuell copingförmåga, socialt stöd, fysisk och psykisk hälsa och tidigare kvalitet på relationen har betydelse för upplevelse av belastning [663].

Utskrivning och hemgång

Tidigt understödd utskrivning från strokeenhet och fortsatt rehabilitering i hemmet

Strokeenheter är nu allmänt accepterade som effektiv modell för vård på sjukhus (evidensstyrka 1) [393]. Vård på strokeenhet innefattar tidig bedömning av patientens fortsatta rehabiliteringsbehov, noggrann planering av fortsatt vård och samordning med – och informationsöverföring till – dem som ska ansvara för fortsatt vård, omsorg och rehabilitering [664]. Men det är fortfarande oklart om det finns effektiva alternativ till vård på sjukhus och hur vård och rehabilitering bäst ska organiseras efter utskrivningen [401].

En Cochrane-översikt (evidensstyrka 3) [401], har gjorts med syfte att fastställa effekten och kostnaden för tidig utskrivning från sjukhus kombinerat med fortsatt rehabilitering i hemmet i jämförelse med sedvanligt omhändertagande av patienter med stroke. Ett multidisciplinärt team bedömer pati-

enterna före utskrivningen, koordinerar själva utskrivningen och tillhandahåller rehabilitering i hemmet efter utskrivningen.

I de flesta studier som ingår i översikten exkluderas patienter med lätta och svåra funktionsnedsättningar och modellen är tillgänglig för ungefär 30 procent av patienterna som läggs in på sjukhus. Det är klarlagt att denna organisationsform kan reducera vårdtiden på sjukhus, men effekten på patienten och anhöriga är fortfarande oklar och kan inte fastställas förrän data finns tillgängliga från pågående studier.

Från Trondheim [665] rapporteras att ”tidig” (18,6 dagar) utskrivning till hemmet med rehabiliteringsinsatser i samråd med kommunen gav lika goda resultat när det gällde ADL-förmågan som ”längre” (31,1 dagar) vårdtid vid uppföljning efter 26 veckor.

Tidig utskrivning från strokeenhet kombinerat med fortsatt rehabilitering i hemmet koordinerat av ett multidisciplinärt team specialiserat på strokevård kan vara ett acceptabelt alternativ till längre vårdtid på strokeenhet för patienter som uppfyller vissa kriterier (evidensstyrka 3) [401].

Närstående

När den strokedrabbade skrivits ut från vård- eller rehabiliteringsavdelningen ställs de närstående ofta inför en förändring av roller, aktivitetsmönster, familjefunktion och ansvarsuppgifter [666], vilket kan upplevas både fysiskt och psykiskt belastande [663]. Många upplever också ansvar och oro för den strokedrabbades fysiska och emotionella hälsa [663, 667]. För att öka de närståendes trygghet och upplevelse av att på bästa sätt kunna hantera den nya livssituationen har många närstående behov av fortsatt rådgivning om såväl medicinska som praktiska, sociala och ekonomiska problem som kan uppstå, men också av eget psykosocialt stöd i den nya livssituationen [659, 663, 667, 668].

Praktisk träning och handledning

En RCT studie, Kalra et al [660], baserad på 300 deltagare visade att instruktioner angående strokeproblematik från olika professioner i teamet hade positiv effekt för de anhörigas upplevelse av belastning, emotionella hälsa och hälsorelaterade livskvalitet. Effekten kunde ses såväl tre som 12 månader efter den strokedrabbades utskrivning från den slutna vården i relation till kontrollgruppen. Instruktionerna handlade om hantering av strokeproblematik samt om stödresurser utanför sjukhuset. Detta gavs tillsammans med aktiv ”hands-on” träning i olika vårdade/stödjande aktiviteter gentemot den strokedrabbade vad det gäller omvårdnad, nutrition, förflyttning och personlig vård under sjukhusvistelsen (visst vetenskapligt underlag). Kostnaden för vården av de strokedrabbade vars anhöriga ingick i interventionsgruppen var också signifikant lägre tack vare kortare vårdtid [669].

Emotionell och praktisk support i hemmet

Fem RCT-studier, på totalt 887 deltagare finns som undersöker emotionell och praktisk support i hemmet [668, 670-673]. Interventionen bestod i att en

”stroke-familjestödjare” (socionom, sjuksköterska eller lekman utbildad av Stroke föreningen) gav information, råd och såväl praktiskt som emotionellt stöd till familjen utifrån deras egna upplevda behov efter den strokedrabbades utskrivning. Dessa studier visade dock på motstridiga resultat och inga säkra slutsatser kan dras. Generellt sett var interventionen framför allt riktad mot den strokedrabbade och hantering av dennes funktions- och aktivitetsproblem, samt rådgivning om tillgänglig service för att möta dessa. Mindre uppmärksamhet riktades mot den anhöriges behov.

I två kvalitativa studier [674, 675] undersöks de anhörigas uppfattning om denna form av intervention. Den första, Dowsell et al. [674] baseras på ett urval från en RCT-studie utförd av Foster & Young [673]. Urvalet bestod av åtta anhöriga från interventionsgruppen och sju anhöriga från kontrollgruppen. Den andra studien, Lilley et al [675] baserade sitt strategiska urval bland deltagare i en annan RCT-studie utförd av Lincoln et al [671]. Åtta anhöriga från interventionsgruppen och sex från kontrollgruppen deltog. De anhöriga som deltagit i interventionsgrupperna beskrev tillfredsställelse med det individualiserade, flexibla stöd de fått. De var även nöjda med praktisk hjälp som distribution av tekniska hjälpmedel och anpassning av den fysiska miljön. De tyckte sig ha fått värdefull och tillförlitlig information, samt råd och stöd i att söka resurser i samhället [674]. Upplevelserna som beskrivs av deltagarna i kontrollgruppen fokuserade på ej tillfredsställda behov för att hantera sin livssituation. De uppskattade dock det stöd de fick från vänner och andra anhöriga [674].

Emotionell support i grupp

En RCT studie, baserad på 100 deltagare som undersökte emotionell support i grupp [676]. Studien visade att undervisning i samband med gruppgemenskap (sex tillfällen) med andra anhöriga med liknande erfarenheter inte hade någon effekt vare sig kortsiktigt eller långsiktigt på upplevd livssituation, välbefinnande, hälsa eller livskvalitet. Hälften av deltagarna deltog vid mindre än halva antalet gruppstillfällen, vilket kan ha påverkat resultatet. En annan studie [677], baserad på 98 deltagare visade att samtal i grupp i kombination med undervisning kring problemlösning och copingstrategier ledde till förbättrad emotionell hälsa. Effekten kvarstod även ett halvt år efter interventionens avslutande. Studien hade dock svagheter i design.

Information och stöd på distans

En RCT studie, Harte & King [678], baserad på 88 deltagare, beskriver en telefonbaserad intervention bestående av åtta en-timmars stödsamtal mellan en stödperson (psykolog, socionom eller sjuksköterska) och en grupp anhöriga (tre till sex deltagare per grupp). Studien visar att deltagarna i interventionsgruppen skattade ökad känsla av kompetens medan kontrollgruppen skattade ökad känsla av belastning över tid. Studien har ett stort bortfall och det finns tveksamheter kring randomiseringen av kontroll- respektive interventionsgrupp, vilket gör det svårt att dra några slutsatser från studien.

Intervention i form av webb-baserade stödprogram med e-mail kontakt med sjuksköterska, e-mail kontakt med support-grupp (bestående andra anhöriga till strokedrabbade), tillgång till såväl speciellt utformat informa-

tionsmaterial som till tillförlitliga länkar med information i olika frågor har börjat utvecklas och prövas [679-682]. Studierna beskriver dock framför allt utvecklingen och innehåll i dessa webb-baserade interventioner, samt intresset hos de anhöriga att ta del av denna interventionsform [679, 683] men ger inte information om dess effekt.

Slutsats

Närstående till strokedrabbade personer upplever en minskad belastning och ökad emotionell hälsa och livskvalitet när de får praktisk träning och handledning kring strokeproblematik av professionell stödperson. Effekten kvarstår åtminstone 12 månader efter den strokedrabbades utskrivning från sjukhus (visst vetenskapligt underlag). Emotionell och praktisk support i hemmet ger motstridiga resultat och inga säkra slutsatser kan dras (otillräckligt vetenskapligt underlag).

7. Sekundärprevention

Generella insatser mot hjärt-kärlsjukdom

Livsstilsråd

Den vetenskapliga dokumentationen för sekundärprevention efter stroke följer samma mönster som för primärprevention – medan det ofta finns belägg från randomiserade studier över effekterna av läkemedel har livsstilsinsatser i bästa fall stöd av observationsstudier (vilka generellt ger större utrymme för olika tolkningar av resultaten). Med tanke på vad som är allmänt känt om insatser vid hjärt-kärlsjukdom råder det konsensus om att följande åtgärder angående livsstil är rimliga:

- rökstopp
- kost rik på grönsaker och fisk och fattig på mättat fett
- regelbunden motion anpassad till funktionsgraden.

Hur stora effekterna av dessa insatser är på återfallsrisken går inte att beräkna.

Slutsats

Livsstilsråd angående motion anpassad till funktionsnivå, hälsosam kost och rökstopp ingår i de sekundärpreventiva insatserna efter TIA och stroke.

Antihypertensiva läkemedel

Behandling av hypertoni hos en patient som haft stroke eller TIA grundas på samma principer som vid primärprevention (se kapitel 1). Enligt Systematic Cardiovascular Risk Evaluating System (SCORE) är alla patienter med symtomgivande cerebrovaskulär sjukdom högriskindivider.

En ny behandlingsprincip är att sätta in blodtryckssänkande läkemedel, oavsett blodtrycksnivå, som sekundärprevention efter stroke och TIA.

Principen bygger på att sambandet mellan strokerisk och blodtryck är log-linjärt utan något tröskelvärde. De samlade resultaten från en mycket stor randomiserad studie (PROGRESS) (gott vetenskapligt underlag) [684], och från andra prövningar, visar att behandling med antihypertensiva läkemedel minskar risken för nya hjärt-kärlsjuknanden hos patienter som haft stroke (evidensstyrka 2) [685]. I PROGRESS-studien behandlades patienter med TIA eller stroke med antingen singelterapi med ACE-hämmare eller kombinationen ACE-hämmare och diuretikum, enligt den enskilde provarens val, som tillägg till all annan behandling.

I studien inkluderades både patienter med hypertoni och patienter med normala blodtryck – cirka hälften av patienterna behandlades redan för hypertoni med andra läkemedel vid studiestarten. Behandlingen kunde påbör-

jas så fort patientens tillstånd var stabilt (efter cirka 2 veckor), men i snitt inkluderades patienterna 8 månader efter insjuknandet.

Efter i genomsnitt fyra års uppföljning minskade behandlingen risken för stroke med 28 procent, motsvarande en absolut riskreduktion på 3,7 procentenheter på 4 år (NNT=27). De gynnsamma effekterna fanns oavsett den ursprungliga blodtrycksnivån och var relaterade till graden av blodtryckssänkning. Bäst effekt sågs i gruppen som behandlades med ACE-hämmare och diuretikum i kombination, medan någon signifikant effekt inte förelåg hos patienter som behandlats med enbart diuretikum. Risken för återfall i stroke reduceras både hos dem som haft hjärninfarkt och dem som haft hjärnblödning som förstagångsinsjuknande [686]. Behandlingen tycktes också ha gynnsamma effekter på funktion och graden av ADL-beroende [687]. Generaliserbarheten av studien begränsas av att medelåldern var relativt låg (64 år). Kunskap om effekter och behandlingens säkerhet hos patienter i de högsta åldersgrupperna saknas.

Effekten av två blodtryckssänkande läkemedel (eprosartan, en angiotensin-receptor blockerare, och nitrendipin, en kalciumblockerare) jämfördes hos 1 405 patienter med TIA eller akut stroke med hypertoni i MOSES-studien (visst vetenskapligt underlag) [688]. Likartad blodtryckssänkning uppnåddes med de båda preparaten. Behandling med eprosartan minskade risken för död och alla kardio- och cerebrovaskulära händelser med 3,4 procentenheter (incidence density ratio 0,79, 95 procent KI 0,66–0,96, $p=0,014$). Studiens resultat är emellertid svårtolkade då TIA inkluderades i det primära utfallsmåttet (och utgjorde två tredjedelar av alla cerebrovaskulära händelser), även återkommande händelser hos samma patient under studien inräknades, och ett okonventionellt statistiskt mått (incidence density ratio) användes. När endast första händelsen analyserades förelåg ingen statistisk säkerställd skillnad i cerebrovaskulära händelser.

En systematisk översikt av blodtryckssänkande behandling efter TIA och hjärninfarkt [685] visade signifikant minskning såväl av risken för alla stroke (24 procent relativ riskreduktion), som för icke-dödligt stroke (21 procent), hjärtinfarkt (21 procent) och totala antalet vaskulära händelser (21 procent). Effekten var emellertid relaterad till typ av blodtryckssänkande läkemedel vilket i sin tur var kopplat till graden av blodtryckssänkning. En liknande relation mellan effekt och blodtryckssänkning har setts i en systematisk översikt av behandlingsprincipen vid olika typer av vaskulära sjukdomar [109].

Slutsats

Behandling med blodtryckssänkande läkemedel hos patienter med stroke eller TIA minskar risken för stroke och andra vaskulära händelser oavsett initial blodtrycksnivå.

Statiner

Effekt på stroke av behandling med statiner inom primärprevention och hos patienter med kranskärslssjukdom och har studerats i ett stort antal studier [689]. En studie med poolade data på individnivå (90 056 patienter) från 14 randomiserade studier (primärprevention av högriskpatienter definierat från

riskfaktorförekomst, sekundärprevention efter kranskärslssjukdom, eller blandat; ingen studie inkluderade enbart patienter med stroke eller TIA) visade att behandling minskade den relativa risken för stroke med 17 procent (95 procent KI 0,78–0,88, $p < 0,0001$) [129]. Färre studier redovisar effekter av statinbehandling hos patienter med tidigare TIA och stroke.

I Heart Protection Study (HPS) behandlades drygt 20 000 patienter med hög risk för vaskulära insjuknanden med en statin (simvastatin 40 mg) under cirka fem år [141]. Studien visade en relativ riskreduktion på cirka en fjärdedel (24 procent) för vaskulära händelser (allvarlig kranskärslssjukdom, stroke och revaskulariserande ingrepp) och en lika stor riskminskning för enbart stroke (25 procent) (se kapitlet Primärprevention), oavsett den ursprungliga kolesterolnivån. I HPS-studien ingick 3 280 patienter med tidigare stroke (16 procent av patienterna i studien), varav 1 822 hade stroke utan känd kranskärslssjukdom. En subgruppsanalys av patienter med tidigare stroke visade en minskad risk för vaskulära händelser på 20 procent (ARR 5,1 procentenheter över fem år), men effekten betingades enbart av en minskning av kranskärslssjukdom och revaskulariseringsingrepp: förekomsten av stroke var inte signifikant skild i de båda grupperna (gott vetenskapligt stöd) [690]. Generaliserbarheten av resultaten hos patienter med stroke begränsas av att patienterna inkluderades i genomsnitt 4,3 år efter strokeinsjuknandet, det vill säga vid en tidpunkt då risken för nya stroke minskat.

SPARCL-studien [691] jämförde behandling med atorvastatin 80 mg dagligen och placebo hos 4731 patienter med TIA eller stroke, och utan manifest kranskärslssjukdom, inom sex månader efter insjuknandet. Under en genomsnittlig uppföljningstid på 4,9 år minskade behandling med atorvastatin risken för stroke från 13,1 procentenheter (311 patienter) till 11,2 procent (265 patienter) (ARR 1,9 procentenheter/5år; justerat HR 0,84, 95 procent KI 0,71–0,99, $p = 0,03$). En minskad risk för ischemiskt stroke med atorvastatinbehandling (218 mot 274 patienter) motverkades delvis av en statistiskt signifikant ökning av hemorrhagiskt stroke (55 patienter mot 33 patienter). Atorvastatinbehandling minskade relativa risken för allvarliga kärlhändelser med 20 procent (ARR 3,5 procentenheter över 5 år). Ingen skillnad i allvarliga biverkningar observerades.

Orsaken till den ökade förekomsten av hemorrhagiska stroke i statergruppen i SPARCL är oklar, och har analyserats vidare [692]. Av de 4 731 patienterna i studien hade två procent hemorrhagiskt stroke som index stroke. Multivariatanalys av faktorer som ökade risken för hemorrhagiskt stroke var atorvastatin behandling (HR 1,68, 95 procent KI 1,09–2,59, $p = 0,02$), hemorrhagiskt stroke som index stroke (HR 5,65, 95 procent KI 2,82–11,30, $p < 0,001$), manligt kön (HR 1,79, 95 procent KI 1,13–2,84, $p = 0,01$), och ålder (10 års ökning av ålder HR 1,42, 95 procent KI 1,16–1,74, $p < 0,001$). Multivariat-analys visade också att hypertoni vid studiebesöket innan hemorrhagiskt stroke inträffade var förenat med ökad risk för hjärnblödning (HR 6,19, 95 procent KI 1,47–26,11, $p = 0,01$), medan inget samband sågs mellan närmast föregående värde på LDL-cholesterol hos de som behandlades med statin.

En systematisk översikt av data från patienter med tidigare TIA och stroke (data från SPARCLE, stroke-subgruppen i HPS, samt strokesubgrupper från 2 mindre studier) visade att statinbehandling medförde en RR för totalt

stroke på 0,88 (95 procent KI 0,78–0,99), ischemiskt stroke på 0,80 (95 procent KI 0,70–0,92) och hemorragiskt stroke på 1,73 (95 procent KI 1,19–2,50) [693]. Sensitivitetsanalyser av patienter i studierna där strotketypen var okänd påverkade inte resultaten nämnvärt. En ökad blödningsrisk med statinbehandling har emellertid inte observerats i den poolade analysen på individdata av statinbehandling vid andra indikationer [129] eller i en aktuell systematisk översikt av effekter av statinbehandling på stroke baserad på data från 121 000 patienter från 42 studier [692]. Det saknas direkt jämförande studier av olika statinpreparat hos patienter med tidigare TIA och stroke. I den systematiska översikten framkom inte stöd för skillnader i effekt på stroke hos olika ingående patientgrupper, med olika statinpreparat, dosering, eller förändringar i lipidnivåer.

Slutsats

Behandling med statinpreparat efter TIA och ischemisk stroke minskar relativa risken för stroke med cirka en sjättedel och för allvarliga kärlhändelser med cirka en femtedel (evidensstyrka 1). Riskreduktionen liknar den som setts vid statinbehandling i andra patientgrupper. En mindre ökning av antalet hemorragiskt stroke har observerats i studier hos patienter med TIA och stroke, men motsvarande riskökning har inte observerats i andra patientgrupper. Direkt jämförande studier av olika statinpreparat hos patienter med TIA och stroke saknas.

Läkemedelsförmånsnämnden värderar för närvarande skillnader mellan olika statinpreparat. Slutsatser från denna bedömning kan komma att modifiera ovanstående skrivning.

Antitrombotisk behandling

Trombocythämmare eller antikoagulantia?

En metaanalys av 21 studier visar att sekundärprevention med trombocythämmare ger en RRR på 22 procent och en ARR på 3,6 procent per behandlingsår (alla kardiovaskulära insjuknanden sammantagna) (evidensstyrka 1) [156]. Patienter med kardiell embolikälla har i regel inte inkluderats i de randomiserade studierna med trombocythämmare. Saknas en kardiell embolikälla har antikoagulantia inga fördelar jämfört med trombocythämmare (WARSS, Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study) (gott vetenskapligt underlag) [694] och inte ens jämfört med placebo (evidensstyrka 3) [695]. I stället löper warfarinbehandlade patienter en inte obetydlig risk (2,5 procent per år) för allvarliga blödningar [695].

Det har länge varit praxis att behandla patienter med höggradiga intrakraniella artärstenoser med antikoagulantia, baserat på resultat från observationsstudier. En nyligen publicerad randomiserad studie av sådana patienter avbröts emellertid i förtid pga. ökad förekomst av allvarliga blödningar i warfaringruppen jämfört med gruppen som behandlades med acetylsalicylsyra: någon säkerställd skillnad i effekt förelåg inte [696].

Det saknas också stöd för att antikoagulantia är effektivare än acetylsalicylsyra för att förebygga recidivstroke hos patienter med antifosfolipidantik-

roppar, enligt en stor observationsstudie (visst vetenskapligt underlag) [696] som utgjorde en substudie till WARSS [694]. De flesta patienter med antifosfolipidantikroppar i denna studie hade dock endast lätt förhöjda titrar. Randomiserade studier av patienter med TIA och stroke med höga antikroppstitrar och andra manifestationer av antifosfolipidsyndromet saknas.

Finns det en kardiell embolikälla i form av förmaksflimmer har antikoagulantia bättre förebyggande effekter mot nya embolier än trombocythämmare (evidensstyrka 3) [697, 698]. Av alla primär-och sekundärpreventiva insatser är antikoagulantia efter en cerebral emboli hos patienter med förmaksflimmer den åtgärd där flest strokeinsjuknanden kan förhindras per behandlingsår. I Sverige varierar den andel som får antikoagulantia på denna indikation avsevärt mellan olika sjukhus (från var femte till varannan patient [699]).

Det saknas sekundärpreventiva prövningar där man specifikt studerat patienter med andra kardiella embolikällor med hög risk för återinsjuknande i stroke, som paroxysmalt förmaksflimmer, förmaksfladder och mekanisk klaffprotes. Utifrån vad man känner till om risken för förstagångsinsjuknande i stroke vid dessa tillstånd (se kapitel 3) och den ytterligare risk som en dokumenterad emboli utgör, är det beprövad erfarenhet att handlägga dessa patienter på samma sätt som de med kroniskt förmaksflimmer. I det primärpreventiva avsnittet (kapitel 3) finns också en redovisning av kunskapsläget kring annan behandling, som rytmkontroll, elektrokonvertering, pacemakerbehandling och kirurgi vid kardiella embolikällor. Sekundärpreventiva studier av dessa insatser saknas.

Det är vanligt att man vid ekokardiografi hos patienter med stroke finner ett öppetstående foramen ovale, en förmaksseptumdefekt eller andra tänkbara embolikällor i hjärtat. Den kliniska betydelsen är osäker [700]. Randomiserade studier pågår där man undersöker den sekundärpreventiva effekten av att sluta öppetstående foramen ovale med olika kateterburna tekniker. Det saknas stöd för att antikoagulantia är effektivare än acetylsalicylsyra för att förebygga recidivstroke hos patienter med öppetstående foramen ovale, enligt en stor observationsstudie (visst vetenskapligt underlag) [701] som utgjorde en substudie till WARSS [694].

Nya antikoagulantia som trombinhämmare kan visa sig bli mer lättadministrerade (men också sannolikt dyrare) alternativ till warfarin [185] [702] (se kapitel 3 Primärprevention). I den enda hittills publicerade studien (SPORTIF III) hade en fjärdedel av patienterna haft stroke eller TIA tidigare [185].

Vid misstänkt embolikälla i aortabågen saknas sekundärpreventiva studier (se kapitel 3 Primärprevention), men randomiserade studier med olika behandlingsalternativ pågår.

Typ av trombocythämmare och dos

Valet står mellan acetylsalicylsyra (ASA), klopido­grel [703], dipyridamol [156, 704] och en fast kombination av ASA och dipyridamol i slow-releaseberedning [156]. Indirekta jämförelser visar liknande sekundärpreventiva effekter av lågdos-ASA (75–325 mg dagligen) som av högdos-ASA

(≥500 mg dagligen) [156]. Doser lägre än 75 mg har sämre vetenskaplig dokumentation (evidensstyrka 3) [156].

I en direkt jämförelse med ASA i dosen 325 mg dagligen hade klopido-grel marginellt bättre effekt på nya hjärt-kärlinsjuknanden hos patienter som redan drabbats av kardiovaskulär sjukdom (gott vetenskapligt underlag) [705], men i den grupp som haft stroke fanns ingen skillnad (visst vetenskapligt underlag) [705]. Klopido-grel kan användas hos patienter som är intoleranta mot acetylsalicylsyra.

När kombinationen dipyridamol+ASA testades mot enbart ASA reducerades risken för återinsjuknande i stroke med kombinationen, men överlevnaden förbättrades inte (visst vetenskapligt underlag) [706]. I denna studie användes en låg ASA-dos på 50 mg dagligen, vilket försvårar bedömningen av resultatens generaliserbarhet [156].

Kombinationen ASA och dipyridamol i depåkapselberedning jämfördes med enbart ASA i ESPRIT-studien [707], en randomiserad studie som omfattade 2 763 patienter med TIA eller hjärninfarkt uppföljda under i genomsnitt 3,5 år. Studien var öppen men utfallshändelser bedömdes blindat. ASA-dosen var icke-standardiserad mellan 30 och 325 mg; cirka hälften av patienterna behandlades med en ASA-dos under 75 mg. 83 procent av dipyridamolbehandlingen gavs som depåkapselberedning. Behandling med ASA och dipyridamol i depåkapselberedning minskade signifikant risken för död av vaskulär orsak, stroke, hjärninfarkt och allvarliga blödningskomplikationer med 20 procent (HR 0,80, 95 procent KI 0,66–0,98), motsvarande en ARR på 1 procent per år. Inga skillnader i effekt observerades i undergrupper med olika doser av ASA. Ungefär en tredjedel av patienterna i ASA+dipyridamol-gruppen avbröt behandlingen på grund av huvudvärk. Denna biverkan kan sannolikt reduceras genom initial dositering av dipyridamol (visst vetenskapligt underlag) [708]. Tre systematiska översikter av kombinationen ASA och dipyridamol i depåkapselberedning jämfört med enbart ASA har visat konsistenta fynd, varav en med analys baserad på individuella data har visat väl konsistenta fynd med en RRR på cirka en femtedel såväl för stroke som för kardiovaskulära händelser sammantaget (evidensstyrka 1) [707, 709, 710].

En direkt jämförelse mellan kombinationen ASA (25 mg x 2) och dipyridamol i depåkapselberedning (200 mg x 2), och klopido-grel 75 mg gjordes i PROFESS-studien, en randomiserad studie av 20 332 patienter med stroke följda i genomsnitt 2,5 år [711]. Studien visade mycket liknande resultat såväl för risken för nytt stroke (9,0 procent jämfört med 8,8 procent) som för kardiovaskulära händelser sammantaget (13,1 procent jämfört med 13,1 procent), även om statistisk signifikans för att visa att ASA+dipyridamol inte var sämre än klopido-grel (non-inferiority) inte uppnåddes (gott vetenskapligt underlag).

Större blödningshändelser var vanligare hos patienter som behandlades med ASA + dipyridamol (4,1 procent) än hos dem som behandlades med klopido-grel (3,6 procent HR 1,15, 95 procent konfidensintervall 1,00–1,32), inklusive intrakraniell blödning (HR 1,42, 95 procent KI 1,11–1,83). I PROFESS-studien var andelen som avbröt behandling med ASA och dipyridamol i depåkapselberedning på grund av huvudvärk cirka 6 procent, en lägre andel än i ESPRIT-studien [707], men signifikant högre än i klopido-grel-

gruppen i PRoFESS (0,9 procent). Andelen som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var totalt sett högre i ASA+dipyridamol-gruppen (16,4 procent) än i klopido­grel-gruppen (10,6 procent).

Sekundärprevention med klopido­grel i kombination med ASA 75 mg dagligen jämfördes med enbart klopido­grel hos 7 599 högriskpatienter (definierat som minst ytterligare en riskfaktor) i MATCH-studien [712]. Studien visade ingen signifikant skillnad för nya vaskulära händelser under en genomsnittlig behandlingstid på 18 månader, men kombinationsbehandlingen var förenad med en signifikant ökad risk (2,6 procent jämfört med 1,3 procent) för livshotande blödning (gott vetenskapligt underlag).

Många patienter står redan vid insjuknandet i TIA eller hjärninfarkt på någon trombocythämmare, oftast ASA, som insatts för tidigare cerebral ischemi eller annan kärlsjukdom. Nya ischemiska händelser under pågående behandling kan aktualisera överväganden om byte till annan typ av antitrombotisk behandling. Om patienter vid återinsjuknandet stod på enbart ASA ter sig ett tillägg av dipyridamol väl motiverat utifrån nytillkomna studieresultat enligt ovan. Det finns emellertid inga randomiserade studier av olika typer av trombocythämmare eller av antikoagulantia i en sådan situation. Det finns inte heller någon entydig klinisk eller laboratoriemässig definition av termen ”ASA-svikt”, och inte studier som stöder att laboratoriefynd av en trombocytdysfunktion predikterar nya vaskulära händelser hos patienter med hjärninfarkt eller TIA.

Slutsats

Behandling med trombocythämmare är klinisk rutin hos patienter med TIA och hjärninfarkt utan kardiell embolikälla.

Behandling med acetylsalicylsyra (ASA) är väl dokumenterad.

Klopido­grel var marginellt bättre än ASA i en stor studie av patienter med olika typer av kärlsjukdom, men i den grupp som haft stroke fanns ingen skillnad. Klopido­grel kan användas av patienter som är ASA-intoleranta.

Kombinationen ASA och dipyridamol i depåkapselberedning är mer effektivt än enbart ASA enligt en ny stor studie och systematisk översikt av tidigare studier (evidensstyrka 1). Andelen behandlingsavbrott på grund av huvudvärk av kombinationen ASA och dipyridamol i depåkapselberedning kan sannolikt minskas med initial dostitrering (visst vetenskapligt stöd).

En mycket stor jämförande studie av ASA och dipyridamol i depåkapselberedning och klopido­grel visade mycket liknande effekter mellan behandlingsalternativen på stroke och nya vaskulära händelser, även om statistisk signifikans för non-inferiority inte uppnåddes (gott vetenskapligt underlag).

Antikoagulantibehandling är förstahandsval hos patienter med TIA eller hjärninfarkt med kardiell embolikälla i form av förmaksflimmer.

För patienter som insjuknar med TIA eller hjärninfarkt under pågående behandling med trombocythämmare saknas det jämförande studier av olika antitrombotiska läkemedel.

Karotiskirurgi och annan kärlintervention

Karotiskirurgi

Effekten av karotisendartäktomi har främst studerats i två stora randomiserade studier (ECST och NASCET) som inkluderade patienter med symptomgivande karotisstenos (TIA eller minor stroke). Olika sätt att mäta stenosgrad användes i de två studierna, vilket har försvårat tolkningen av vissa resultat, även om en formel har framtagits för att översätta måtten på stenosgrad.

En systematisk översikt av data från ECST och NASCET visade att karotiskirurgi hos patienter med höggradig stenos (ECCT>80 procent=NASCET 70 procent) minskade risken för svårt stroke eller död med 48 procent, motsvarande ett NNT av 15 för att förebygga en händelse över 26 år (evidensstyrka 1) [713]. För patienter med måttlig stenos (ECCT 70–79 procent=NASCET 50 procent–69 procent) minskade kirurgirisken med 27 procent, motsvarande ett NNT på 21. Hos patienter med lägre stenosgrad var medicinsk behandling bättre än kirurgi.

En poolad analys av individuella data från ECST och NASCET (tillsammans med data från en mindre studie som avbröts i förtid) publicerats, i vilken stenosgraden ommäts enligt NASCET-metoden (gott vetenskapligt underlag) [714]. Den poolade analysen visade att karotiskirurgi var till stor nytta för patienter med 70–99 procent stenos, med en ARR på 16 procent, motsvarande NNT på sex för att förebygga ett ipsilateralt stroke eller stroke av något slag och död.

Effekten av karotiskirurgi var mindre hos patienter med 50–69 procent stenos, med NNT på 24 för att förhindra ett ipsilateralt stroke eller NNT 14 för att förhindra stroke av något slag eller död. Kirurgi var inte bättre än medicinsk behandling för patienter med 30–49 procent stenos, och sämre än medicinsk behandling för patienter med stenos <30 procent. Ingen klar nytta av kirurgi framkom heller för patienter med ytterst höggradig karotisstenos med kraftig minskning av kärllumen distalt om stenosen ("nästan ocklusion"), men resultatet är statistiskt osäkert.

Ett flertal analyser av effekten av kirurgi i olika undergrupper av patienter har publicerats baserade på data från någon ECST eller NASCET [715, 716]. Då det rör sig om subgruppsanalyser med litet antal patienter i många av grupperna är den statistiska osäkerheten i skattningen stor, och extern validering saknas.

Resultat i olika subgrupper från den poolade analysen [714] har nyligen publicerats (gott vetenskapligt underlag) [714]. Analysen visade att den absoluta vinsten av kirurgi var störst hos män samt hos patienter 75 år och äldre.

Studiens kanske viktigaste fynd var att en fördröjning av kirurgi med två veckor medför att effekten av operationen halveras, och effekten minskar ytterligare om tidsfördröjningen är ännu längre. NNT för att förhindra ett ipsilateralt stroke över fem år var fem för patienter som randomiserats inom två veckor efter senaste symtom, jämfört med 125 för patienter som randomiserades efter 12 veckor eller senare. [Hos patienter med stenosgrad 50–69 procent sågs till och med ingen statistiskt säkerställd nytta med ingreppet om det utfördes senare än två veckor efter symtomdebut.](#) I den poolade ana-

lysen studie var subgruppsanalyserna bestämda på förhand, och mycket snarlika resultat sågs vid analys av resultaten i vardera studien. Fynden belyser tydligt betydelsen av snabb handläggning, diagnostik och behandling vid TIA och ischemiskt stroke. Kvalitetsregistret SWEDVASC och en svensk observationsstudie [717] har visat att en betydande andel av alla patienter idag opereras senare än två veckor efter symtomdebut.

En översikt visade att komplikationsfrekvensen inte var ökad vid karotiskirurgi inom <3 till 6 veckor efter symtomdebut, jämfört med senare operation, hos patienter med stabil klinisk bild (gott vetenskapligt underlag) [718], medan en annan observationsstudie (visst vetenskapligt underlag) [719] visade en signifikant högre komplikationsfrekvens vid operation inom fyra veckor efter senaste symtom jämfört med senare.

Eftersom den förebyggande effekten av karotiskirurgi snabbt minskar med tidsfördröjning, och nyare studier visat att risken för stroke efter TIA är mycket hög tidigt för att sedan avta, har en policy med ”akut” karotiskirurgi (timmar till få dagar) jämfört med ”skyndsam” karotiskirurgi (inom två veckor) aktualiserats. Komplikationsfrekvensen till akut operation i två observationsstudier av patienter som opererades 1,5–4 dagar efter senaste symtom var 5–8 procent (visst vetenskapligt underlag) [720, 721]. Båda studierna är dock mycket små och av osäker extern validitet, saknar jämförelsegrupp, och belyser inte nyttan av operation, endast komplikationsfrekvensen. Även om det således ännu inte finns något klart vetenskapligt stöd för en generell policy med akut istället för skyndsam karotisoperation, är det under alla omständigheter angeläget att undvika tidsfördröjningar inför ingreppet.

Antitrombotisk behandling efter karotiskirurgi

En systematisk översikt av placebokontrollerade studier med trombocyt-hämmare efter genomförd karotisoperation visade att behandlingen minskade risken för stroke, medan ingen signifikant effekt på andra utfallsmått sågs (evidensstyrka 3) [722]. Endast cirka 900 patienter ingick dock i studierna. En randomiserad studie av olika doser av acetylsalicylsyra efter karotiskirurgi visade bäst effekt för doserna 81 eller 325 mg jämfört med 650 eller 1300 mg (gott vetenskapligt underlag) [723].

Endovaskulär behandling

Endovaskulär behandling med angioplastik och stent möjliggör en mindre invasiv behandling av karotisstenos än trombendartärektomi. Endovaskulär behandling kräver inte narkos, och är inte förenad med risk för lokal perifer nervskada (som kan uppkomma vid karotiskirurgi på grund av halsinsnittet).

En randomiserad studie av 504 patienter (CAVATAS) visade en liknande frekvens av stroke och död på cirka tio procent hos patienter behandlade med karotiskirurgi eller angioplastik, men i den senare gruppen användes stent endast i 26 procent av fallen och teknik för distalt emboliskydd användes inte (visst vetenskapligt underlag) [724]. En annan randomiserad studie (SAPPHIRE) (visst vetenskapligt underlag) [725] av 334 patienter visade gynnsam effekt på det primära effektmåttet (död, stroke eller hjärtinfarkt

>30 dagar eller död eller ipsilateralt stroke upp till ett år). Studiens resultat är dock svårtolkat pga. patientselektionen (hög kirurgisk risk), komplext sammansatt primärt effektmått, begränsad uppföljningstid (ett år) och inklusion av såväl symtomgivande som asymtomatiska stenoser. En nyligen publicerad långtidsuppföljning visade inga signifikanta skillnader i ett sammansatt effektmått vid 3 år (visst vetenskapligt underlag) [726].

Två randomiserade studier av endovaskulär behandling jämfört med karotiskirurgi hos patienter med symtomgivande karotisstenos publicerades 2006. SPACE-studien stoppades i förtid efter inklusion av 527 patienter då risken för stroke och död vid 30 dagar var signifikant ökad i stentgruppen (9,6 procent jämfört med 3,9 procent; RR 2,5) (visst vetenskapligt underlag) [727]. SPACE-studien (gott vetenskapligt underlag) av 1 200 patienter visade en ökad risk för ipsilateral hjärninfarkt och död vid 30 dagar på (6,84 procent i stentgruppen jämfört med 6,34 procent), studien kunde inte statistiskt säkerställa att stent inte var sämre än karotiskirurgi ($p=0,09$ för non-inferiority) [728]. Långtidsuppföljning av båda studierna pågår.

En aktuell systematisk översikt av 12 randomiserade studier med 3 227 patienter (evidensstyrka 3) [729] visade resultat som var svårtolkade på grund av skillnader i patientpopulationer, endovaskulära procedurer, och uppföljningstid. Fem studier hade stoppats i förtid. Resultaten bedömdes inte stödja en ändring i policy att rekommendera annan behandling än karotiskirurgi vid karotisstenos.

Minst två stora randomiserade studier av endovaskulär behandling jämfört med karotiskirurgi pågår.

I klinisk praxis används endovaskulär behandling istället för karotiskirurgi om det finns kontraindikation för karotiskirurgi, vid stenos som ej tillgänglig för kirurgi, vid restenos efter tidigare karotiskirurgi, eller vid karotisstenos efter strålbehandling av halsen. Randomiserade studier av endovaskulär behandling vid dessa tillstånd saknas.

Slutsats

Karotiskirurgi är mycket effektiv vid 70–99-procentig symtomgivande stenos, medan effekten är mindre (men fortfarande gynnsam) vid 50–69-procentig stenos (stenosgrad mätt enligt NASCET).

Effekten av karotiskirurgi minskar mycket snabbt om kirurgi fördröjs.

Det är osäkert om endovaskulär behandling av symtomgivande karotisstenos är sämre, jämförbar, eller bättre än behandling med karotiskirurgi (evidensstyrka 3). Minst två stora randomiserade studier pågår för närvarande.

Övrigt

Diabetes

Inga prövningar har genomförts av intensifierad diabetesterapi efter stroke. Utifrån vad som är känt om effekterna av dålig metabol kontroll på trombotiska mekanismer, diabetiska senkomplikationer och primärt strokeinsjuknande är det dock rimligt att sträva efter optimal diabeteskontroll efter stroke.

Östrogener

Utifrån fynd i observationsstudier har det spekulerats om östrogentillförsel skulle kunna påverka prognosen efter stroke. En klinisk prövning kunde dock inte påvisa några gynnsamma effekter på återinsjuknande i stroke eller risken för död hos patienter som tidigare haft stroke (gott vetenskapligt underlag) [730]. Hos patienter som insjuknar med TIA eller hjärninfarkt under pågående behandling med p-piller eller östrogenpreparat är det klinisk praxis att hormonpreparatet sätts ut, baserat på kunskapen om den riskökning som är dokumenterad i primärpreventiva studier (se kapitel 3).

Homocysteinsänkande vitaminbehandling

I den enda avslutade randomiserande studien, The Vitamin Intervention for Stroke Prevention Study (VISP), randomiserades 3 680 patienter med hjärninfarkt till högdos- eller lågdosbehandling med folsyra, vitamin B6 och vitamin B12 [61]. Efter en uppföljningstid på två år förelåg inga skillnader i risken för nytt stroke, kranskärslsjukdom eller död mellan de två behandlingsgrupperna (visst vetenskapligt underlag). Flera faktorer försvårar emellertid tolkningen av resultaten: uppföljningstiden var relativt kort, patienterna hade endast lätt förhöjda homocysteinnivåer, behandlingen medförde endast en lindrig sänkning av dessa, behandling för låga B12-nivåer gavs i kontrollgruppen och folsyraberikning i vissa livsmedel infördes under samma tidsperiod. En annan stor sekundärpreventiv randomiserad studie av homocysteinsänkande vitaminbehandling med annan studiedesign pågår (VITATOPS).

När kan sekundärpreventiv läkemedelsbehandling avslutas?

Det saknas större kliniska prövningar av utsättning av antihypertensiv, lipid-sänkande eller antitrombotisk behandling sent efter stroke. De flesta sekundärpreventiva studier har haft en uppföljningstid på cirka två år. Patienter som haft stroke har dock över lång tid en hög risk för återinsjuknande i stroke, och de har också hög risk att drabbas av andra akuta hjärtkärlsjukdomar. Om inte kontraindikationer uppträder finns därför ingen anledning att avsluta en sekundärpreventiv behandling. Hos äldre patienter med falltendens eller svårigheter med medicineringen kan det bli aktuellt att skifta antitrombotisk behandling från antikoagulantia till trombocythämmare.

8. Fortsatta åtgärder i det långa perspektivet

Medicinska kontroller

Patienter med stroke har, eller utvecklar ofta, andra komplicerande sjukdomar som hjärtsjukdom, förmaksflimmer, diabetes, hypertoni, övervikt och nedsatt kondition. Förekomst av kärlkramp, förmaksflimmer, halskärlsblåsljud, hjärtsvikt och claudicatio intermittens noteras alltid. Optimal kontroll av dessa sjukdomar eftersträvas då de i sin tur återverkar på strokesjukdomen. I regionala vårdprogram anges kvalitetsmarkörer som HbA1c, blodtryck, EKG, u-albumin, kreatinin, BMI, kolesterol och triglycerider.

Den psykiska och fysiska belastning som funktionsnedsättning vid stroke medför kan i sin tur återverka på dessa sjukdomar. Långvarig stress kan ha negativ effekt på metabol kontroll, blodtryck, kranskärlssjukdom och övrig kärlsjukdom. En biopsykosocial arbetsmodell där symtom av medicinsk, psykologisk och social natur värderas kan utmynna i riktade åtgärder.

Det är viktigt att risken för djup ventrombos beaktas. Ingen allmän rekommendation för kompressionsstrumpa finns. För vissa högriskpatienter kan användning av kompressionsstrumpa eventuellt vara motiverad [413].

Rehabilitering och rehabiliteringsmetoder

Arbetsrehabilitering

En epidemiologisk studie från Danmark visar på frekvensen av förtidspensionering efter strokeinsjuknande [731]. I denna studie får cirka 25 procent av personerna under 40 år och cirka 50 procent av de mellan 50 och 59 år någon form av ersättning via förtidspensioneringssystemet.

Det finns inga randomiserade kontrollerade prövningar om arbetsrehabilitering. Det finns en del senare studier som visar att ADL-förmågan vid utskrivning visar på chansen för en person att komma åter i arbete [732, 733].

En översikt från Australien visar på komplexiteten i rehabiliteringsarbetet i den senare delen och lyfter också fram allmänläkarens viktiga roll [734]. Erfarenheten från dagens sjukvård och arbetsmarknad i Sverige är att de patienter med stroke som kommer tillbaka i arbete ofta minskar sin arbetstid på grund av kvarstående trötthetssymtom (beprövad erfarenhet).

Rehabilitering för hemmaboende patienter med stroke inom ett år efter insjuknandet

Strokeenheter är nu allmänt accepterade som en effektiv modell för vård och rehabilitering under den akuta sjukhusvistelsen för patienter med stroke (evidensstyrka 1) [393]. Men många frågor återstår att besvara när det gäller organisation av fortsatt vård och rehabilitering efter utskrivningen från sjuk-

huset. Med ökad betoning på tidig utskrivning och fortsatt rehabilitering i hemmet (evidensstyrka 1) [401], ökar betydelsen av rehabilitering inom öppna vårdformer. Utvärdering av effektivitet av olika organisatoriska former av rehabilitering för hemmaboende patienter är därför mycket viktig för att erbjuda evidensbaserad strokevård.

En Cochrane-översikt har genomförts med syfte att utvärdera effekten av sjukgymnastik, arbetsterapi eller ett multidisciplinärt team som tränar hemmaboende patienter med stroke inom ett år efter insjuknandet eller utskrivningen från sjukhus. Rehabiliteringen har bedrivits inom olika organisatoriska former såsom öppenvård, dagvård eller i hemmiljö. I de studier som ingår i översikten har rehabiliteringens primära syfte varit att förbättra olika uppgiftsspecifika beteenden, som till exempel gångförmåga och förmåga att klä på sig. Översikten innefattar 14 studier med totalt 1 617 patienter. Medelåldern för patienterna i studierna varierar mellan 55 och 75 år (evidensstyrka 1) [735].

Slutsatserna som kan dras är att rehabiliterande insatser av sjukgymnast, arbetsterapeut eller ett multidisciplinärt team för hemmaboende patienter minskar risken för död eller försämring i förmågan att utföra aktiviteter i det dagliga livet (ADL) (oddskvot 0,72, 95 procent KI 0,57–0,92, $p=0,009$). Ungefär 13 patienter behöver tränas för att undvika att en patient försämras. De rehabiliterande insatserna har en gynnsam effekt på patientens förmåga att utföra personlig och instrumentell ADL, men storleken på effekten är osäker. Ytterligare forskning behövs för att fastställa vilken organisationsform av rehabilitering som är mest effektiv och ekonomiskt fördelaktig.

Sammanfattningsvis minskar sjukgymnastens, arbetsterapeutens eller det multidisciplinära teamets fortsatta rehabiliterande insatser hemmaboende personers risk för död och försämring under det första året (evidensstyrka 1).

Långtidsrehabilitering

Uppföljning av patienter efter flera år efter stroke visar på nedsatt förmåga till förflyttningar och dålig kondition [736]. Dessutom finns det indikationer på att ADL-beroendet har ökat två år efter utskrivning [737].

En systematisk översikt har nyligen publicerats, men de fem ingående studierna (487 patienter) är heterogena [738]. Interventionen i de ingående studierna i kunskapsöversikten syftade till att minska funktionshinder genom problemlösning och uppgiftsspecifik och målinriktad träning för att förbättra basal ADL. Två studier hade ett multidisciplinärt team (sjukgymnast och arbetsterapeut). Intensiteten i interventionerna varierade mycket. Som utfall fanns död eller dåligt utfall (försämrade i basala ADL). Det gick inte att dra generella slutsatser ifall rehabilitering ett år efter stroke påverkade på något sätt.

Slutsats

Huruvida rehabilitering mer än ett år efter insjuknandet förbättrar ADL är fortfarande oklart (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Det finns publikationer som visar på nyttan av träning exempelvis med CI-terapi [739, 740], robotträning [741, 742] samt träning av förmågan att resa sig [743]. Delaktighet påverkas av långvarig språkstörning för såväl patient som närstående och måste analyseras var för sig [744].

Klinisk erfarenhet tyder på att förbättrad aktivitet kan uppnås med träning mer än ett år efter insjuknandet. Det är dock oklart om kroppsfunktionerna förbättras. Delaktighet bör kunna förbättras.

Närstående är en stor resurs i vården av personer med stroke som bor hemma [745]. För somliga närstående återgår livet med tiden till det normala, medan andra finner ett nytt sätt att leva [746]. Många upplever det som en meningsfull och självklar insats att finnas till hands som stöd för den strokedrabbade [746, 747].

Närstående till strokedrabbade med emotionella problem, kognitiva störningar, negativa personlighets- och beteendeförändringar och med ett stort vårdbehov upplever dock ofta en långvarigt påfrestande livssituation [748, 749]. För många närstående upptar omsorgen om den strokedrabbade all tid och energi och man upplever att möjligheten att bry sig om sin egen hälsa och sitt eget välbefinnande blir begränsad [666] liksom möjligheten till egen fritid och socialt liv [658, 747]. Långvarig upplevelse av belastning medför ökad risk för såväl nedsatt psykisk [750] som fysisk hälsa [751].

Dessa närstående behöver därför stöd under lång tid, vilket kan innefatta att ha en känd kontaktperson att vända sig till, någon att dela sina känslor och erfarenheter med, att bli hörd och sedd, att få uppskattning för sin vård- och stödinsats, att få uppmuntran och stöd för att prioritera också sin egen hälsa och sitt välbefinnande, samt möjlighet till egen tid för avkoppling och egna intressen genom avlastning i sådan form att den också upplevs positiv och stimulerande av den strokedrabbade [746].

Constraint induced movement therapy

Constraint induced movement therapy (CI-terapi) innebär att den förlamade armen tränas intensivt med en kontinuerlig stegring av svårighetsgraden under övervakning av terapeut upp till sex timmar per dag i två till tre veckor. Den friska armen är under tiden helt immobiliserad upp 90 procent av patientens vakna tid. Denna utformning benämns CIMT och är den ursprungliga metoden som introducerades i hälso- och sjukvården början av 1980-talet. Ett antal varianter av CIMT med olika intensitet, innehåll i träningsövningar och längd i tid har införts, dessa benämns modifierad CIMT eller mCIMT. Modifierad CIMT kan bestå av exempelvis kortare träningstid per dag, träning i grupp och/eller fixering av den friska armen mindre del av dygnet [752-755]. Teorin bakom effekten av CIMT bygger på hjärnans plasticitet, dvs. hjärnans formbarhet och förmåga att anpassa sig till nya förutsättningar. Ny inlärning och träning stimulerar hjärnan att kompensera för skada genom att nya nervförbindelser etableras [756, 757]. Cirka 20–25 procent av patienter med stroke i kronisk fas har de motoriska förutsättningarna för att delta i rehabiliteringsformen [758].

Tidigare har det varit mycket svårt att uttala sig entydigt om effekten av CIMT. Majoriteten av studierna har haft små populationer. I de systematiska översikterna samt i de tillkommande studierna efter 2005 har studiernas

storlek varierat mellan 6–66 deltagare [752, 754]. Undantaget är *EXCITE*-studien med 222 individer [759]. Andra problem har varit de olika utformningarna på CIMT samt att innehållet i de rehabiliterande insatserna till kontrollgrupperna också varit olika. Till sist har det stora antalet olika utvärderingsmetoder som har använts gjort det svårt att jämföra och lägga samman resultat från olika studier och därmed kunna dra slutsatser av metodens effektivitet. Genom *EXCITE*s multicenterstudie är resultaten nu mer entydiga.

I *EXCITE* kan en effekt av CIMT påvisas både i samband med avslutad intervention och i långtidsuppföljning upp till 2 år efter avslutad CIMT för patienter med stroke i subakut och kronisk fas. I den akuta fasen är effekten inte lika stor. Detta kan förklaras av att den spontana återhämtningen efter stroke sker framförallt under de första tre månaderna efter insjuknandet.

Resultaten enligt det subjektiva måttet (MAL) respektive det mer objektiva (WMFT) är inte helt konsistenta. De största effekterna kan utläsas enligt det utvärderingsinstrument där patienterna subjektivt uppskattar resultatet av behandlingen. En behandling som kräver mycket motiverade patienter då en ansevärd tid och kraft måste investeras i rehabiliteringen. I samtliga studiers kontrollgrupp har även en viss förbättring skett utifrån de rehabiliterande insatser som erbjudits.

Frågetecken finns om överförbarheten av studieresultaten. Det är dels de snäva inklusionskriterierna och dels den låga medelålder i studiernas populationer.

Hakkenes anger i sin översikt att då inklusionskriterierna är snäva skulle endast 5–20 procent av strokepatienterna kunna erbjudas CI-terapi [754]. Medelåldern i samtliga studier är relativt låg, i *EXCITE* studien 64 år, i jämförelse med medelåldern för insjuknande i stroke som i Sverige är 75 år.

Modifierad CIMT

Då den ursprungliga CIMT är en kostnads- och resursintensiv form av rehabilitering sker det en konstant utveckling av modifierade former av CIMT. I två Taiwanesiska randomiserade studier som publicerats 2007 har modifierad CIMT erbjudits med sex timmars fixering per dag, med två timmars individuell träning per dag under tre veckor [760, 761]. Även i dessa studier finns en signifikant förbättring av ADL-förmågan. Uppföljning har skett endast i samband med avslutad intervention. En svensk studie, med modifierad CIMT har genomförts där 16 patienter deltog i gruppträning sex timmar per dag med fixation av arm 90 procent av den vakna tiden under två veckor. Resultatet av studien visade en signifikant förbättring av funktionen och visar att CIMT som ges i grupp med en terapeut kan vara ett alternativ till enskild träning med terapeut [753].

Dessa resultat indikerar att formerna för en modifierad och mer kostnadseffektiv CIMT borde studeras vidare.

Slutsats

En effekt av CIMT kan påvisas när behandlingen ges till patienter i subakut och kronisk fas med viss kvarvarande rörlighet i handled och fingrar (evidensstyrka 3).

Effekt till patienter i akutfas kan ej påvisas (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Robotträning

Det finns ett flertal små studier som har studerat robotträning som redskap i rehabilitering av arm eller handfunktion efter stroke. En systematisk översikt från 2008 [762] har sammanställt data från tio RCT med sammanlagt 218 patienter. Variationen inom och mellan studierna är stora med olika effektmått, både proximal och distal träning och skillnader i träningstider mellan intervention och kontrollgrupp. Det är därför svårt att visa några säkra skillnader i effekt av robotträning. I en subgrupp som undersökt proximal träning sågs viss effekt av robotträning.

I en studie av Massiero et al [763] som undersökte 35 patienter med akut stroke med tillägg av robotträning fann man signifikant förbättrad motorik i proximal muskulatur med extra robotträning. I ytterligare en liten studie (13 patienter) av Takahashi et al [764] undersöktes effekten av aktiv rörelseträning understödd av robot jämfört med passiv robotträning. Resultaten visade att aktivrörelseträning understödd av robot gav bättre resultat både i motorik och i funktion samt aktiv rörelseträning gav förändrad fMRI bild. Volpe et al visade hos 21 personer med kronisk stroke att ett program som är lika långt, omfattar lika många repetitioner, rörelser med mera ger samma resultat om det utförs av robot eller terapeut och effekten kvarstår lika efter tre månader [765].

Slutsats

Robotträning som kan vara ett alternativ till sedvanlig träning av övre extremitet har visat positiva effekter på förbättrad motorik men de studier som har undersökt detta är i dagsläget mycket små och för heterogena för att några definitiva slutsatser om effekter skall kunna dras (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Allmän fysisk träning

En Cochrane-översikt [766] har undersökt 12 randomiserade studier. Resultaten tyder på att träning av kondition förbättrar gångförmåga (mobilitet). Dessutom tycks vissa förbättringar äga rum med uppgiftsspecifik träning.

Effekten av aerob träning har undersökts i en randomiserad kontrollerad prövning med 42 patienter [767] med lätt till medelsvår pares under minst sex månader. Cykelträning tre gånger per vecka i 30 minuter under tio veckor med ökande belastning erbjöds interventionsgruppen.

Träningsgruppen förbättrades i VO_{2max} arbetskapacitet samt uthållighet och likaså i sensomotorik utvärderat enligt Fugl-Meyer.

En före-och efterstudie av gångträning under på matta sex månader av äldre patienter med stroke visade också förbättring i aerobkapacitet [768, 769]. Den första randomiserade kontrollerade prövningen [770] med styrketräning hos personer efter stroke har just publicerats och visar på effekt i styrka samt förbättring i självrapporterad funktion och upplevda begränsningar.

Sammanfattningsvis förbättrar konditionsträning gångförmågan (evidensstyrka 4) och det finns visst vetenskapligt underlag för att aerobkapacitet förbättras med konditionsträning.

Roller, uppgifter och aktiviteter

En systematisk översikt har undersökt om arbetsterapi har någon effekt på förmågan att återta roller, uppgifter och aktiviteter hos personer som har drabbats av stroke. Studierna i denna översikt har inkluderat personer som har akut stroke (≤ 6 månader) och personer som har kronisk stroke (≥ 12 månader). Medelåldern i studierna varierade mellan 63,1 år och 76,0 år.

Resultatet visar att uppgiftsspecifik träning som utgår från aktiviteter som är valda av personen själv och företrädesvis bedrivs i en familjär och anpassad miljö ger ökad aktivitetsförmåga och ökad delaktighet i samhällslivet. Innehållet i arbetsterapibehandlingen mellan studierna varierar, liksom att patienterna har inkluderats under den akuta eller den kroniska fasen efter stroke. Mer forskning behövs inom området (evidensstyrka 2) [571].

En annan systematisk översikt har undersökt om effekt av arbetsterapi ger förbättrad funktionsförmåga. I denna översikt har man inkluderat personer som har akut stroke (≤ 7 månader) och personer som har kronisk stroke (≥ 12 månader). Medelåldern i dessa studier varierade mellan 43,7 år och 76,0 år. Resultaten indikerar att träning i hushållsaktiviteter kan påverka den kognitiva förmågan i positiv riktning och att koordinationsförmågan kan förbättras genom uppgiftsspecifik träning. Eftersom denna översikt inkluderar personer med både akut och kronisk stroke och eftersom innehållet i arbetsterapibehandlingen varierar mellan studierna behövs ytterligare forskning för att skapa evidens inom området (evidensstyrka 2) [572].

Att ha en fungerande miljö är av vikt för att fungera med en funktionsnedsättning och minskar risken för aktivitetsinskränkning. Velfungerande hjälpmedel [771, 772] kan vara en viktig förutsättning i det dagliga livet för personer med stroke även i ett långtidsperspektiv. Få randomiserade studier finns som visar effekt av användning av hjälpmedel.

I en randomiserad, kontrollerad studie som utvärderade effekten av strokeenhetsvård hos 249 patienter som var 70 år och äldre visades att majoriteten av dessa använde hjälpmedel (visst vetenskapligt underlag). Vanligast var förflyttningshjälpmedel och hjälpmedel till bad och dusch [773]. Patienterna rapporterade att hjälpmedlen i mycket hög utsträckning gav ökad trygghet, ökad aktivitetsförmåga och ökad självständighet (visst vetenskapligt underlag). Olika typer av hjälpmedel förskrevs under olika faser av rehabiliteringen, det vill säga under vårdtiden på sjukhuset respektive efter utskrivning [774].

Minskat deltagande i fritidsaktiviteter är vanligt efter stroke. Fritid är ett komplext fenomen där många faktorer påverkar val och utövande av aktiviteter. Exempel på faktorer som påverkar deltagandet i fritidsaktiviteter för patienter med stroke kan vara fysiska och intellektuella färdigheter, aktiviteter som är möjliga att utföra, faktorer i den sociala och kulturella miljön samt attityder [775]. Exempel på behandlingar inom området är musik- och rytmtterapi och ridning. För närvarande finns ett begränsat vetenskapligt underlag om effekten av rehabilitering inom fritidsområdet. En liten rando-

miserad studie (visst vetenskapligt underlag) [776] visade en ökning av deltagande i fritidsaktiviteter efter specifik fritidsrehabilitering. Detta motsägs av en randomiserad, kontrollerad multicenterstudie (visst vetenskapligt underlag) [777] som utvärderade fritidsrehabilitering och som inte kunde visa denna effekt.

Musikterapi

Det finns ett fåtal studier som studerat effekten av musik i rehabilitering av strokepatienter.

En översikt [778] finns som har sökt efter randomiserande studier där musik har använts för att minska ångest och smärta och för att öka tillfredsställelse, tolerans samt ge ett bättre humör. Totalt 29 identifierades varav 19 kvarstod efter kritisk genomgång. Studierna delades upp i en grupp där patienterna vilade till musik och en grupp där patienterna genomgick obehagliga eller invasiva procedurer under musik.

För den första gruppen kunde man visa att ångestnivån sjunker liksom att andningsfrekvensen och humöret blir bättre. För den andra gruppen hittade man ingen effekt av musik.

En RCT identifierades [779] med 23 personer, i median 44 dagar post stroke. Studien syftade till att utvärdera rytmisk auditorisk stimulering från musik till gångträning på personer med stroke. Patienterna som inkluderades kunde gå i 20 minuter utan hjälpmedel och hade en medelålder på 60 år. Intervention var en bärbarapparat med musikfeedback som ändrade hastighet utifrån gånghastigheten. Båge grupperna tränade gång 20 minuter per dag i totalt 15 sessioner. Innan och efter intervention undersöktes gånghastighet, stegtid, steglängd, gångsymmetri och häl-ned-tå-från distans. Gruppen som fått musikfeedback på sin gång förbättrades mer: steglängden ökade med 18 procent jämfört med 0, symmetriavvikelser minskade med 58 procent jämfört med 20 procent, gånghastighet ökade med 27 procent jämfört med 4 procent och häl-ned- tå-från distans med 28 procent mot 11 procent.

En RCT med 60 patienter [780] utvärderade effekt av att få lyssna på musik. Studien inkluderade 60 personer <75 år med infarkt i cerebrimedia (höger eller vänster) under den första veckan efter stroke och randomiserade dem till tre grupper (självald musik, självvald talbok eller kontroll). Första veckan, tre månader och sex månader efter stroke undersöktes olika kognitiva funktioner liksom frågeformulär avseende stämning och livskvalitet och MRI gjordes första veckan och sex månader efter stroke. Interventionen pågick under två månader då musik och språkgruppen lyssnade dagligen medan kontrollgruppen inte lyssnade på något material. Sedvanlig rehabilitering pågick samtidigt. Resultaten var att återhämtningen i verbalt minne och fokuserad uppmärksamhet förbättrades mer i musikgruppen än i de andra grupperna. Dock har man inte i studien tagit hänsyn till att man analyserar 20 variabler med Bonferroni justering, det vill säga risk för masssignifikans har inte hanterats.

Slutsats

De studier som hittills studerat musik som terapi hos patienter med stroke är små och med olika effektmått. Det är därför svårt att dra några generella slutsatser av effekterna av musik i tillägg till annan rehabilitering (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Ridterapi

Det finns ett stort utbud av träning med hästar, både som ryttare och som körare såväl i Sverige som internationellt via Federation of Riding for the Disabled International [781].

Vetenskapligt finns mycket lite utvärderat om värdet av ridterapi. Studier är ofta bristande i sin kvalitet [782]. Det finns enstaka kvalitativa rapporter från olika utbildningsenheter. Effekten på det psykologiska planet av samverkan med djur är inte studerat.

Rytmterapi

I Sverige är intresset för rytmterapi mycket stort och kurser i detta förmedlas av Ronny Gardiner [783] där tanken är att hjärnans bägge hemisfärer stimuleras genom att använda både armar och ben, rytm och ljud i takt med musik. Det finns enstaka arbeten från olika utbildningsenheter.

Vattengymnastik

Vattengymnastik börjar nu erbjudas både inom sjukhusbaserad rehabilitering och av patientföreningar. En översikt [784] identifierade 17 randomiserade kontrollerade provningar, varav två höll god kvalitet. Det tycks dock som om vattengymnastik kan ha positiv effekt som smärtlindring, ge bättre självförtroende, ledrörlighet, styrka och balans (framför allt hos äldre och hos personer med ledbesvär eller kronisk ryggsmärta).

Bildterapi

Bildterapi används framför allt inom psykiatrin som ett terapeutiskt komplement när personer har svårt att uttrycka sina känslor och tankar. På senare tid har bildterapi använts även inom rehabilitering av personer med stroke och afasi och i övrigt.

Det finns inte mycket forskning inom området. En översikt [785] med blandat patientmaterial (inga med stroke) kom dock fram till att det inte finns något som visar att denna typ av terapi är bättre än någon annan eller att den har bättre effekt än ingen intervention alls. Upplevelseaspekterna av att uttrycka sig med konst är inte studerat.

Referenser

1. Wister, A, Loewen, N, Kennedy-Symonds, H, McGowan, B, McCoy, B, Singer, J. One-year follow-up of a therapeutic lifestyle intervention targeting cardiovascular disease risk. *Cmaj*. 2007; 177(8):859-65.
2. Weinehall, L, Hellsten, G, Boman, K, Hallmans, G, Asplund, K, Wall, S. Can a sustainable community intervention reduce the health gap?--10-year evaluation of a Swedish community intervention program for the prevention of cardiovascular disease. *Scand J Public Health Suppl*. 2001; 56:59-68.
3. Persson, LG, Lindstrom, K, Lingfors, H, Bengtsson, C, Lissner, L. Cardiovascular risk during early adult life. Risk markers among participants in "Live for Life" health promotion programme in Sweden. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52(7):425-32.
4. Taylor, DH, Jr., Hasselblad, V, Henley, SJ, Thun, MJ, Sloan, FA. Benefits of smoking cessation for longevity. *Am J Public Health*. 2002; 92(6):990-6.
5. Doll, R, Peto, R, Boreham, J, Sutherland, I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328(7455):1519.
6. Bronnum-Hansen, H, Juel, K. Abstention from smoking extends life and compresses morbidity: a population based study of health expectancy among smokers and never smokers in Denmark. *Tob Control*. 2001; 10(3):273-8.
7. Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S, Dans, T, Avezum, A, Lanas, F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):937-52.
8. Lightwood, JM, Glantz, SA. Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke. *Circulation*. 1997; 96(4):1089-96.
9. SBU. Metoder för rökavvänjning. 1998
10. Lancaster, T, Stead, L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4):CD000165.
11. Rice, VH, Stead, LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1):CD001188.
12. Silagy, C, Lancaster, T, Stead, L, Mant, D, Fowler, G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3):CD000146.
13. Hughes, J, Stead, L, Lancaster, T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4):CD000031.
14. Gonzales, D, Rennard, SI, Nides, M, Oncken, C, Azoulay, S, Billing, CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(1):47-55.
15. Jorenby, DE, Hays, JT, Rigotti, NA, Azoulay, S, Watsky, EJ, Williams, KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(1):56-63.
16. Powell, KE, Thompson, PD, Caspersen, CJ, Kendrick, JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health*. 1987; 8:253-87.
17. Berlin, JA, Colditz, GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1990; 132(4):612-28.
18. Batty, GD. Physical activity and coronary heart disease in older adults. A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Public Health*. 2002; 12(3):171-6.
19. Oguma, Y, Shinoda-Tagawa, T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2004; 26(5):407-18.
20. Wannamethee, SG, Shaper, AG. Physical activity and cardiovascular disease. *Semin Vasc Med*. 2002; 2(3):257-66.

21. Blair, SN, Kohl, HW, 3rd, Barlow, CE, Paffenbarger, RS, Jr., Gibbons, LW, Macera, CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*. 1995; 273(14):1093-8.
22. Erikssen, G, Liestol, K, Bjornholt, J, Thaulow, E, Sandvik, L, Erikssen, J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet*. 1998; 352(9130):759-62.
23. Wannamethee, SG, Shaper, AG, Walker, M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet*. 1998; 351(9116):1603-8.
24. Gregg, EW, Cauley, JA, Stone, K, Thompson, TJ, Bauer, DC, Cummings, SR, et al. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA*. 2003; 289(18):2379-86.
25. Johansson, SE, Sundquist, J. Change in lifestyle factors and their influence on health status and all-cause mortality. *Int J Epidemiol*. 1999; 28(6):1073-80.
26. Lissner, L, Bengtsson, C, Bjorkelund, C, Wedel, H. Physical activity levels and changes in relation to longevity. A prospective study of Swedish women. *Am J Epidemiol*. 1996; 143(1):54-62.
27. Giannuzzi, P, Mezzani, A, Saner, H, Bjornstad, H, Fioretti, P, Mendes, M, et al. Physical activity for primary and secondary prevention. Position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003; 10(5):319-27.
28. Manson, JE, Hu, FB, Rich-Edwards, JW, Colditz, GA, Stampfer, MJ, Willett, WC, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1999; 341(9):650-8.
29. Andersen, LB. Relative risk of mortality in the physically inactive is underestimated because of real changes in exposure level during follow-up. *Am J Epidemiol*. 2004; 160(2):189-95.
30. Hillsdon, M, Foster, C, Thorogood, M. Interventions for promoting physical activity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1):CD003180.
31. SBU. Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. 2006; Mars.
32. Howard, BV, Van Horn, L, Hsia, J, Manson, JE, Stefanick, ML, Wassertheil-Smoller, S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006; 295(6):655-66.
33. Shekelle, RB, Shryock, AM, Paul, O, Lepper, M, Stamler, J, Liu, S, et al. Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western Electric study. *N Engl J Med*. 1981; 304(2):65-70.
34. Keys, A, Menotti, A, Karvonen, MJ, Aravanis, C, Blackburn, H, Buzina, R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*. 1986; 124(6):903-15.
35. Ascherio, A. Epidemiologic studies on dietary fats and coronary heart disease. *Am J Med*. 2002; 113 Suppl 9B:9S-12S.
36. Tell, GS, Evans, GW, Folsom, AR, Shimakawa, T, Carpenter, MA, Heiss, G. Dietary fat intake and carotid artery wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 1994; 139(10):979-89.
37. Salonen, JT, Tuomilehto, J, Nissinen, A, Kaplan, GA, Puska, P. Contribution of risk factor changes to the decline in coronary incidence during the North Karelia project: a within-community analysis. *Int J Epidemiol*. 1989; 18(3):595-601.
38. Mensink, RP, Katan, MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*. 1992; 12(8):911-9.
39. Kris-Etherton, P, Daniels, SR, Eckel, RH, Engler, M, Howard, BV, Krauss, RM, et al. Summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health: conference summary from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2001; 103(7):1034-9.
40. Katan, MB, Zock, PL, Mensink, RP. Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61(6 Suppl):1368S-73S.
41. Katan, MB. Trans fatty acids and plasma lipoproteins. *Nutr Rev*. 2000; 58(6):188-91.

42. Judd, JT, Clevidence, BA, Muesing, RA, Wittes, J, Sunkin, ME, Podczasy, JJ. Dietary trans fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59(4):861-8.
43. Hopkins, PN. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55(6):1060-70.
44. Harris, WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(5 Suppl):1645S-54S.
45. Djousse, L, Folsom, AR, Province, MA, Hunt, SC, Ellison, RC. Dietary linolenic acid and carotid atherosclerosis: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(4):819-25.
46. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ.* 1988; 297(6644):319-28.
47. Sacks, FM, Katan, M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2002; 113 Suppl 9B:13S-24S.
48. Hooper, L, Summerbell, CD, Higgins, JP, Thompson, RL, Clements, G, Capps, N, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (3):CD002137.
49. Pereira, MA, O'Reilly, E, Augustsson, K, Fraser, GE, Goldbourt, U, Heitmann, BL, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med.* 2004; 164(4):370-6.
50. Jacobs, DR, Jr., Gallaher, DD. Whole grain intake and cardiovascular disease: a review. *Curr Atheroscler Rep.* 2004; 6(6):415-23.
51. Anderson, JW. Whole grains protect against atherosclerotic cardiovascular disease. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62(1):135-42.
52. Oh, K, Hu, FB, Cho, E, Rexrode, KM, Stampfer, MJ, Manson, JE, et al. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and dietary fiber in relation to risk of stroke in women. *Am J Epidemiol.* 2005; 161(2):161-9.
53. Arvidsson-Lenner, R, Asp, N-G, Axelsen, M, al., e. Glycaemic index. Relevance for health, dietary recommendations and food labelling. *Scand J Nutr.* 2004; 2004:48:84-94.
54. Kelly, S, Frost, G, Whittaker, V, Summerbell, C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4):CD004467.
55. Cutler, JA, Follmann, D, Allender, PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(2 Suppl):643S-51S.
56. Hooper, L, Bartlett, C, Davey Smith, G, Ebrahim, S. Reduced dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3):CD003656.
57. Cook, NR, Cutler, JA, Obarzanek, E, Buring, JE, Rexrode, KM, Kumanyika, SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ.* 2007; 334(7599):885.
58. SBU. Att förebygga sjukdom med antioxidanter. 1997
59. Rimm, EB, Stampfer, MJ. Antioxidants for vascular disease. *Med Clin North Am.* 2000; 84(1):239-49.
60. Ness, AR. Commentary: Beyond beta-carotene-antioxidants and cardiovascular disease. *Int J Epidemiol.* 2001; 30(1):143-4.
61. Toole, JF, Malinow, MR, Chambless, LE, Spence, JD, Pettigrew, LC, Howard, VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(5):565-75.
62. Lonn, E, Yusuf, S, Arnold, MJ, Sheridan, P, Pogue, J, Micks, M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006; 354(15):1567-77.
63. Bona, KH, Njolstad, I, Ueland, PM, Schirmer, H, Tverdal, A, Steigen, T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006; 354(15):1578-88.

64. Wang, X, Qin, X, Demirtas, H, Li, J, Mao, G, Huo, Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369(9576):1876-82.
65. Hooper, L, Thompson, RL, Harrison, RA, Summerbell, CD, Moore, H, Worthington, HV, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4):CD003177.
66. Law, MR, Morris, JK. By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52(8):549-56.
67. 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.
68. Bazzano, LA, Serdula, MK, Liu, S. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2003; 5(6):492-9.
69. He, FJ, Nowson, CA, MacGregor, GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006; 367(9507):320-6.
70. He, K, Song, Y, Daviglus, ML, Liu, K, Van Horn, L, Dyer, AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 2004; 109(22):2705-11.
71. Hu, FB, Stampfer, MJ. Nut consumption and risk of coronary heart disease: a review of epidemiologic evidence. *Curr Atheroscler Rep*. 1999; 1(3):204-9.
72. 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.
73. de Lorgeril, M, Salen, P, Martin, JL, Monjaud, I, Delaye, J, Mamelle, N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999; 99(6):779-85.
74. Serra-Majem, L, Roman, B, Estruch, R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006; 64(2 Pt 2):S27-47.
75. Martinez-Gonzalez, MA, Fernandez-Jarne, E, Serrano-Martinez, M, Wright, M, Gomez-Gracia, E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58(11):1550-2.
76. Martinez-Gonzalez, MA, Fernandez-Jarne, E, Serrano-Martinez, M, Marti, A, Martinez, JA, Martin-Moreno, JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr*. 2002; 41(4):153-60.
77. Becker, W, Lyhne, N, Pedersen, A, Aro, A, Fogelholm, M, Dôrsdottir, I, et al. Nordic nutrition recommendations 2004 - Integrating nutrition and physical activity. Nordic Council of Ministers, Nord 2004:13. Copenhagen; 2004.
78. Brunner, EJ, Thorogood, M, Rees, K, Hewitt, G. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (4):CD002128.
79. Corrao, G, Rubbiati, L, Bagnardi, V, Zambon, A, Poikolainen, K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction*. 2000; 95(10):1505-23.
80. Fillmore, KM, Stockwell, T, Chikritzhs, T, Bostrom, A, Kerr, W. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. *Ann Epidemiol*. 2007; 17(5 Suppl):S16-23.
81. Corrao, G, Bagnardi, V, Zambon, A, Arico, S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction*. 1999; 94(10):1551-73.
82. White, IR, Altmann, DR, Nanchahal, K. Alcohol consumption and mortality: modeling risks for men and women at different ages. *BMJ*. 2002; 325(7357):191.
83. Kristenson, H, Osterling, A, Nilsson, JA, Lindgarde, F. Prevention of alcohol-related deaths in middle-aged heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002; 26(4):478-84.
84. Wilk, AI, Jensen, NM, Havighurst, TC. Meta-analysis of randomized control trials addressing brief interventions in heavy alcohol drinkers. *J Gen Intern Med*. 1997; 12(5):274-83.

85. Bertholet, N, Daeppen, JB, Wietlisbach, V, Fleming, M, Burnand, B. Reduction of alcohol consumption by brief alcohol intervention in primary care: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005; 165(9):986-95.
86. SBU. Fetma - problem och åtgärder. En systematisk litteraturöversikt. 2002 160.
87. Calle, EE, Thun, MJ, Petrelli, JM, Rodriguez, C, Heath, CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; 341(15):1097-105.
88. Garrison, RJ, Castelli, WP. Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1985; 103(6 (Pt 2)):1006-9.
89. Manson, JE, Colditz, GA, Stampfer, MJ, Willett, WC, Rosner, B, Monson, RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1990; 322(13):882-9.
90. Stevens, J, Cai, J, Pamuk, ER, Williamson, DF, Thun, MJ, Wood, JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med.* 1998; 338(1):1-7.
91. Lee, CD, Blair, SN, Jackson, AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(3):373-80.
92. Bjorntorp, P. Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obes Res.* 1993; 1(3):206-22.
93. Sjostrom, LV. Mortality of severely obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55(2 Suppl):516S-23S.
94. Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S, Bautista, L, Franzosi, MG, Commerford, P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005; 366(9497):1640-9.
95. Nilsson, PM, Nilsson, JA, Hedblad, B, Berglund, G, Lindgarde, F. The enigma of increased non-cancer mortality after weight loss in healthy men who are overweight or obese. *J Intern Med.* 2002; 252(1):70-8.
96. Goldstein, DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992; 16(6):397-415.
97. Report of a WHO consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 894:i-xii, 1-253.
98. Knowler, W, Barrett-Connor, E, Fowler, S, Hamman, R, Lachin, J, Walker, E, et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346(6):393-403.
99. Pan, XR, Li, GW, Hu, YH, Wang, JX, Yang, WY, An, ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997; 20(4):537-44.
100. Tuomilehto, J, Lindstrom, J, Eriksson, JG, Valle, TT, Hamalainen, H, Ilanne-Parikka, P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344(18):1343-50.
101. Eriksson, KF, Lindgarde, F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia.* 1998; 41(9):1010-6.
102. Padwal, R, Li, SK, Lau, DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3):CD004094.
103. Curioni, C, Andre, C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4):CD006162.
104. Sjostrom, L, Narbro, K, Sjostrom, CD, Karason, K, Larsson, B, Wedel, H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007; 357(8):741-52.
105. SBU. Måttligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturöversikt. 2007 170.
106. Lewington, S, Clarke, R, Qizilbash, N, Peto, R, Collins, R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002; 360(9349):1903-13.
107. Hansson, L, Zanchetti, A, Carruthers, SG, Dahlof, B, Elmfeldt, D, Julius, S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998; 351(9118):1755-62.

108. Psaty, BM, Lumley, T, Furberg, CD, Schellenbaum, G, Pahor, M, Alderman, MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003; 289(19):2534-44.
109. Turnbull, F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003; 362(9395):1527-35.
110. Lindholm, LH, Carlberg, B, Samuelsson, O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366(9496):1545-53.
111. Carlberg, B, Samuelsson, O, Lindholm, LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004; 364(9446):1684-9.
112. Khan, N, McAlister, FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Cmaj*. 2006; 174(12):1737-42.
113. Dahlof, B, Devereux, RB, Kjeldsen, SE, Julius, S, Beevers, G, de Faire, U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359(9311):995-1003.
114. Mancia, G, Grassi, G, Zanchetti, A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006; 24(1):3-10.
115. Zillich, AJ, Garg, J, Basu, S, Bakris, GL, Carter, BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension*. 2006; 48(2):219-24.
116. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2003; 42(3):239-46.
117. Law, MR, Wald, NJ, Morris, JK, Jordan, RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003; 326(7404):1427.
118. Blumenthal, JA, Sherwood, A, Gullette, EC, Georgiades, A, Tweedy, D. Biobehavioral approaches to the treatment of essential hypertension. *J Consult Clin Psychol*. 2002; 70(3):569-89.
119. Dickinson, HO, Mason, JM, Nicolson, DJ, Campbell, F, Beyer, FR, Cook, JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006; 24(2):215-33.
120. Hooper, L, Bartlett, C, Davey, SG, Ebrahim, S. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1):CD003656.
121. Mulrow, CD, Chiquette, E, Angel, L, Cornell, J, Summerbell, C, Anagnostelis, B, et al. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD000484.
122. Whelton, SP, Chin, A, Xin, X, He, J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002; 136(7):493-503.
123. Xin, X, He, J, Frontini, MG, Ogden, LG, Motsamai, OI, Whelton, PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001; 38(5):1112-7.
124. Keys, A, Menotti, A, Aravanis, C, Blackburn, H, Djordevic, BS, Buzina, R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984; 13(2):141-54.
125. Stamler, J, Wentworth, D, Neaton, JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986; 256(20):2823-8.
126. Assmann, G, Schulte, H, Funke, H, von Eckardstein, A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998; 19 Suppl M:M8-14.
127. Thompson, A, Danesh, J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006; 259(5):481-92.

128. van der Steeg, WA, Boekholdt, SM, Stein, EA, El-Harchaoui, K, Stroes, ES, Sandhu, MS, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med.* 2007; 146(9):640-8.
129. Baigent, C, Keech, A, Kearney, PM, Blackwell, L, Buck, G, Pollicino, C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366(9493):1267-78.
130. Kelley, GA, Kelley, KS. Aerobic exercise and HDL2-C: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2006; 184(1):207-15.
131. Kelley, GA, Kelley, KS, Tran, ZV. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med.* 2004; 38(5):651-61.
132. Kelley, GA, Kelley, KS, Tran, ZV. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt).* 2004; 13(10):1148-64.
133. Kelley, GA, Kelley, KS, Tran, ZV. Walking and Non-HDL-C in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol.* 2005; 8(2):102-7.
134. Brown, L, Rosner, B, Willett, WW, Sacks, FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(1):30-42.
135. Jenkins, DJ, Kendall, CW, Marchie, A, Faulkner, DA, Josse, AR, Wong, JM, et al. Direct comparison of dietary portfolio vs statin on C-reactive protein. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59(7):851-60.
136. Maeda, K, Noguchi, Y, Fukui, T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* 2003; 37(4):283-90.
137. Downs, JR, Clearfield, M, Weis, S, Whitney, E, Shapiro, DR, Beere, PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998; 279(20):1615-22.
138. Shepherd, J, Cobbe, SM, Ford, I, Isles, CG, Lorimer, AR, MacFarlane, PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333(20):1301-7.
139. Walsh, JM, Pignone, M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA.* 2004; 291(18):2243-52.
140. Bennett, S, Sager, P, Lipka, L, Melani, L, Suresh, R, Veltri, E. Consistency in efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins for treatment of hypercholesterolemia in women and men. *J Womens Health (Larchmt).* 2004; 13(10):1101-7.
141. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360(9326):7-22.
142. Volpe, M, Alderman, MH, Furberg, CD, Jackson, R, Kostis, JB, Laragh, JH, et al. Beyond hypertension toward guidelines for cardiovascular risk reduction. *Am J Hypertens.* 2004; 17(11 Pt 1):1068-74.
143. De Backer, G, Ambrosioni, E, Borch-Johnsen, K, Brotons, C, Cifkova, R, Dallongeville, J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003; 24(17):1601-10.
144. Conroy, RM, Pyorala, K, Fitzgerald, AP, Sans, S, Menotti, A, De Backer, G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24(11):987-1003.
145. HeartSCORE. http://www.escardio.org/knowledge/decision_tools/heartscore/se/.
146. Prochaska, JO, DiClemente, CC, Norcross, JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol.* 1992; 47(9):1102-14.
147. Wilhelmsen, L, Wedel, H, Conroy, R, Fitzgerald, T. [The Swedish SCORE chart for cardiovascular risk. Better possibilities for prevention of cardiovascular diseases]. *Lakartidningen.* 2004; 101(20):1798-801.
148. Pocock, SJ, McCormack, V, Gueyffier, F, Boutitie, F, Fagard, RH, Boissel, JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised

- blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ*. 2001; 323(7304):75-81.
149. Thomsen, TF, Davidsen, M, Ibsen, H, Jorgensen, T, Jensen, G, Borch-Johnsen, K. A new method for CHD prediction and prevention based on regional risk scores and randomized clinical trials; PRECARD and the Copenhagen Risk Score. *J Cardiovasc Risk*. 2001; 8(5):291-7.
 150. Wilson, PW, D'Agostino, RB, Levy, D, Belanger, AM, Silbershatz, H, Kannel, WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97(18):1837-47.
 151. Assmann, G, Cullen, P, Schulte, H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002; 105(3):310-5.
 152. Läkemedelsverket. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt- kärlsjukdom. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer. 2006 17:3.
 153. Castelli, WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol*. 1988; 4 Suppl A:5A-10A.
 154. Walldius, G, Jungner, I, Holme, I, Aastveit, AH, Kolar, W, Steiner, E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001; 358(9298):2026-33.
 155. Wahlberg, G. [Primary prevention in hypercholesterolemia. High HDL cholesterol levels and female gender underestimated protective factors]. *Läkartidningen*. 2006; 103(3):131-4.
 156. Antithrombotic Trialists' Collaboration. 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.
 157. Berger, JS, Roncaglioni, MC, Avanzini, F, Pangrazzi, I, Tognoni, G, Brown, DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295(3):306-13.
 158. Moøe, T. [Acetylsalicylic acid does not prevent cardiovascular disease. Poor scientific support for therapeutic guidelines according to primary prevention studies]. *Läkartidningen*. 2006; 103(38):2732-6.
 159. Benavente, O, Hart, R, Koudstaal, P, Laupacis, A, McBride, R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001927.
 160. Benavente, O, Hart, R, Koudstaal, P, Laupacis, A, McBride, R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001925.
 161. Sadler, JE. Medicine: K is for koagulation. *Nature*. 2004; 427(6974):493-4.
 162. Buller, HR, Agnelli, G, Hull, RD, Hyers, TM, Prins, MH, Raskob, GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(3 Suppl):401S-28S.
 163. 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.
 164. Gage, BF, Waterman, AD, Shannon, W, Boechler, M, Rich, MW, Radford, MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285(22):2864-70.
 165. Go, AS, Hylek, EM, Phillips, KA, Chang, Y, Henault, LE, Selby, JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285(18):2370-5.
 166. van Walraven, C, Hart, RG, Wells, GA, Petersen, P, Koudstaal, PJ, Gullov, AL, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med*. 2003; 163(8):936-43.

167. Wang, TJ, Massaro, JM, Levy, D, Vasan, RS, Wolf, PA, D'Agostino, RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003; 290(8):1049-56.
168. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994; 154(13):1449-57.
169. Mant, J, Hobbs, FD, Fletcher, K, Roalfe, A, Fitzmaurice, D, Lip, GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9586):493-503.
170. Connolly, S, Pogue, J, Hart, R, Pfeffer, M, Hohnloser, S, Chrolavicius, S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367(9526):1903-12.
171. Dentali, F, Douketis, JD, Lim, W, Crowther, M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167(2):117-24.
172. Akins, PT, Feldman, HA, Zoble, RG, Newman, D, Spitzer, SG, Diener, HC, et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke*. 2007; 38(3):874-80.
173. White, HD, Gruber, M, Feyzi, J, Kaatz, S, Tse, HF, Husted, S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007; 167(3):239-45.
174. Levine, MN, Raskob, G, Beyth, RJ, Kearon, C, Schulman, S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(3 Suppl):287S-310S.
175. Sjalander, A, Engstrom, G, Berntorp, E, Svensson, P. Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. *J Intern Med*. 2003; 254(5):434-8.
176. Torn, M, Bollen, WL, van der Meer, FJ, van der Wall, EE, Rosendaal, FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med*. 2005; 165(13):1527-32.
177. Fang, MC, Chang, Y, Hylek, EM, Rosand, J, Greenberg, SM, Go, AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004; 141(10):745-52.
178. Oden, A, Fahlen, M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ*. 2002; 325(7372):1073-5.
179. Sjoblom, L, Hardemark, HG, Lindgren, A, Norrving, B, Fahlen, M, Samuelsson, M, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke*. 2001; 32(11):2567-74.
180. Go, AS, Hylek, EM, Chang, Y, Phillips, KA, Henault, LE, Capra, AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003; 290(20):2685-92.
181. Rosendaal, FR, Cannegieter, SC, van der Meer, FJ, Briet, E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993; 69(3):236-9.
182. Cannegieter, SC, Rosendaal, FR, Wintzen, AR, van der Meer, FJ, Vandenbroucke, JP, Briet, E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995; 333(1):11-7.
183. Hylek, EM, Singer, DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994; 120(11):897-902.
184. Albers, GW, Diener, HC, Frison, L, Grind, M, Nevinson, M, Partridge, S, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293(6):690-8.

185. Olsson, SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362(9397):1691-8.
186. www.sim.nu. Verksamhetsuppföljning 2003 för internmedicinska kliniker. 2003.
187. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med*. 1997; 157(11):1237-40.
188. Hart, RG, Benavente, O, McBride, R, Pearce, LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999; 131(7):492-501.
189. Hart, RG, Pearce, LA, Aguilar, MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146(12):857-67.
190. van Walraven, C, Hart, RG, Singer, DE, Laupacis, A, Connolly, S, Petersen, P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002; 288(19):2441-8.
191. Biblo, LA, Yuan, Z, Quan, KJ, Mackall, JA, Rimm, AA. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2001; 87(3):346-9, A9.
192. Wood, KA, Eisenberg, SJ, Kalman, JM, Drew, BJ, Saxon, LA, Lee, RJ, et al. Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1997; 79(8):1043-7.
193. Jahangir, A, Lee, V, Friedman, PA, Trusty, JM, Hodge, DO, Kopecky, SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007; 115(24):3050-6.
194. Kopecky, SL, Gersh, BJ, McGoon, MD, Whisnant, JP, Holmes, DR, Jr., Ilstrup, DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med*. 1987; 317(11):669-74.
195. Reynolds, MW, Fährbach, K, Hauch, O, Wygant, G, Estok, R, Cella, C, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2004; 126(6):1938-45.
196. Ansell, J, Hirsh, J, Poller, L, Bussey, H, Jacobson, A, Hylek, E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(3 Suppl):204S-33S.
197. van Walraven, C, Jennings, A, Oake, N, Fergusson, D, Forster, AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest*. 2006; 129(5):1155-66.
198. Baglin, TP, Cousins, D, Keeling, DM, Perry, DJ, Watson, HG. Safety indicators for inpatient and outpatient oral anticoagulant care. *Br J Haematol*. 2007; 136(1):26-9.
199. Brown, ea. Canadian Agency for drug and technologies in Health. In: effectiveness; P-o-cMDfI-toAtCaC, editor.: Canadian Agency for drugs and technologies in Health; 2007.
200. Christensen, TD, Johnsen, SP, Hjortdal, VE, Hasenkam, JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2007; 118(1):54-61.
201. Heneghan, C, Alonso-Coello, P, Garcia-Alamino, JM, Perera, R, Meats, E, Glasziou, P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006; 367(9508):404-11.
202. Kortke, H, Korfer, R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg*. 2001; 72(1):44-8.
203. Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. 2008; (1):CD004462.
204. Qureshi, AI, Alexandrov, AV, Tegeler, CH, Hobson, RW, 2nd, Dennis Baker, J, Hopkins, LN. Guidelines for screening of extracranial carotid artery disease: a statement for healthcare professionals from the multidisciplinary practice guidelines committee of the American Society of Neuroimaging; cosponsored by the Society of Vascular and Interventional Neurology. *J Neuroimaging*. 2007; 17(1):19-47.
205. Wolff, T, Guirguis-Blake, J, Miller, T, Gillespie, M, Harris, R. Screening for carotid artery stenosis: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007; 147(12):860-70.

206. Wardlaw, JM, Zoppo, G, Yamaguchi, T, Berge, E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3):CD000213.
207. Olsen, TS, Langhorne, P, Diener, HC, Hennerici, M, Ferro, J, Sivenius, J, et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 16(4):311-37.
208. Adams, HP, Jr., Adams, RJ, Brott, T, del Zoppo, GJ, Furlan, A, Goldstein, LB, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke.* 2003; 34(4):1056-83.
209. Sandercock, P, Berge, E, Dennis, M, Forbes, J, Hand, P, Kwan, J, et al. A systematic review of the effectiveness, cost-effectiveness and barriers to implementation of thrombolytic and neuroprotective therapy for acute ischaemic stroke in the NHS. *Health Technol Assess.* 2002; 6(26):1-112.
210. Wester, P, Radberg, J, Lundgren, B, Peltonen, M. Factors associated with delayed admission to hospital and in-hospital delays in acute stroke and TIA: a prospective, multicenter study. *Stroke.* 1999; 30(1):40-8.
211. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Stroke: national clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). London: Royal College of Physicians; 2008.
212. Kothari, RU, Pancioli, A, Liu, T, Brott, T, Broderick, J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med.* 1999; 33(4):373-8.
213. Harbison, J, Hossain, O, Jenkinson, D, Davis, J, Louw, SJ, Ford, GA. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke.* 2003; 34(1):71-6.
214. Nor, AM, McAllister, C, Louw, SJ, Dyker, AG, Davis, M, Jenkinson, D, et al. Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke.* 2004; 35(6):1355-9.
215. Kidwell, CS, Starkman, S, Eckstein, M, Weems, K, Saver, JL. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPSS). *Stroke.* 2000; 31(1):71-6.
216. Bray, JE, Martin, J, Cooper, G, Barger, B, Bernard, S, Bladin, C. Paramedic identification of stroke: community validation of the Melbourne ambulance stroke screen. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20(1):28-33.
217. Bray, JE, Martin, J, Cooper, G, Barger, B, Bernard, S, Bladin, C. An interventional study to improve paramedic diagnosis of stroke. *Prehosp Emerg Care.* 2005; 9(3):297-302.
218. Boode, B, Welzen, V, Franke, C, van Oostenbrugge, R. Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23(4):294-8.
219. California Acute Stroke Pilot Registry (CASPR) Investigators. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology.* 2005; 64(4):654-9.
220. Mosley, I, Nicol, M, Donnan, G, Patrick, I, Kerr, F, Dewey, H. The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke.* 2007; 38(10):2765-70.
221. Alberts, MJ, Perry, A, Dawson, DV, Bertels, C. Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke.* 1992; 23(3):352-6.
222. Kothari, R, Barsan, W, Brott, T, Broderick, J, Ashbrock, S. Frequency and accuracy of prehospital diagnosis of acute stroke. *Stroke.* 1995; 26(6):937-41.
223. Morgenstern, LB, Bartholomew, LK, Grotta, JC, Staub, L, King, M, Chan, W. Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med.* 2003; 163(18):2198-202.
224. Silver, FL, Rubini, F, Black, D, Hodgson, CS. Advertising strategies to increase public knowledge of the warning signs of stroke. *Stroke.* 2003; 34(8):1965-8.
225. Hodgson, C, Lindsay, P, Rubini, F. Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke.* 2007; 38(7):2115-22.

226. Gomez, CR, Malkoff, MD, Sauer, CM, Tulyapronchote, R, Burch, CM, Banet, GA. Code stroke. An attempt to shorten in-hospital therapeutic delays. *Stroke*. 1994; 25(10):1920-3.
227. Englander R, MD, Minniti M. Accelerating the evaluation of acute stroke patients in a community hospital. *Neurology*. 1998; 50.
228. Audebert, H. Telestroke: effective networking. *Lancet Neurol*. 2006; 5(3):279-82.
229. Wiborg, A, Widder, B. Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The Telemedicine in Stroke. *Stroke*. 2003; 34(12):2951-6.
230. Schwamm, LH, Rosenthal, ES, Hirshberg, A, Schaefer, PW, Little, EA, Kvedar, JC, et al. Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute. *Acad Emerg Med*. 2004; 11(11):1193-7.
231. Vatankhah B Fau - Schenkel, J, Schenkel J Fau - Furst, A, Furst A Fau - Haberl, RL, Haberl RI Fau - Audebert, HJ, Audebert, HJ. Telemedically provided stroke expertise beyond normal working hours. *The. Cerebrovasc Dis*. 2008; 25(4):332-7.
232. Audebert, HF, Kukla, C, Clarmann von Claranau, S, Kuhn, J, Vatankhah, B, Schenkel, J, et al. Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedic. *Stroke*. 2005; 36(2):287-91.
233. Schwab, S, Vatankhah, B, Kukla, C, Hauchwitz, M, Bogdahn, U, Furst, A, et al. Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology*. 2007; 69(9):898-903.
234. Hess, DC, Wang, S, Hamilton, W, Lee, S, Pardue, C, Waller, JL, et al. REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke*. 2005; 36(9):2018-20.
235. Mayer, SA, Brun, NC, Begtrup, K, Broderick, J, Davis, S, Diringer, MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008; 358(20):2127-37.
236. Meyer, BC, Raman, R, Chacon, MR, Jensen, M, Werner, JD. Reliability of site-independent telemedicine when assessed by telemedicine-naïve stroke practitioners. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17(4):181-6.
237. Svenson, JE, O'Connor, JE, Lindsay, MB. Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med J*. 2006; 25(4):170-2.
238. Diaz, MA, Hendey, GW, Bivins, HG. When is the helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma*. 2005; 58(1):148-53.
239. Leira, EC, Lamb, DL, Nugent, AS, Ahmed, A, Grimsman, KJ, Clarke, WR, et al. Feasibility of acute clinical trials during aerial interhospital transfer. *Stroke*. 2006; 37(10):2504-7.
240. Silliman, SL, Quinn, B, Huggett, V, Merino, JG. Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke*. 2003; 34(3):729-33.
241. Langhorne, P, Dennis, MS, Kalra, L, Shepperd, S, Wade, DT, Wolfe, CD. Services for helping acute stroke patients avoid hospital admission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD000444.
242. Lausanne, JB. Stroke prevention by the practitioner. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15 Suppl 2:1-69.
243. Giles, MF, Rothwell, PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2007; 6(12):1063-72.
244. Wu, CM, McLaughlin, K, Lorenzetti, DL, Hill, MD, Manns, BJ, Ghali, WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007; 167(22):2417-22.
245. Kumlien, S. Persons with stroke and their nursing care in nursing homes.: Karolinska Institutet; 2005.
246. von Arbin, M, Britton, M, de Faire, U, Helmers, C, Miah, K, Murray, V. Accuracy of bedside diagnosis in stroke. *Stroke*. 1981; 12(3):288-93.
247. Warlow, CP, Sandercock, P, Dennis, M, Wardlaw, J. *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science; 2000.
248. Dennis, MS, Bamford, JM, Sandercock, PA, Warlow, CP. Incidence of transient ischemic attacks in Oxfordshire, England. *Stroke*. 1989; 20(3):333-9.

249. Calanchini, PR, Swanson, PD, Gotshall, RA, Haerer, AF, Poskanzer, DC, Price, TR, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. IV. The reliability of diagnosis. *JAMA*. 1977; 238(19):2029-33.
250. Goldstein, LB, Bertels, C, Davis, JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*. 1989; 46(6):660-2.
251. Adams, HP, Jr., Davis, PH, Leira, EC, Chang, KC, Bendixen, BH, Clarke, WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999; 53(1):126-31.
252. Yan, B, Parsons, M, McKay, S, Campbell, D, Infeld, B, Czajko, R, et al. When to measure lipid profile after stroke? *Cerebrovasc Dis*. 2005; 19(4):234-8.
253. Ay, H, Arsava, EM, Saribas, O. Creatine kinase-MB elevation after stroke is not cardiac in origin: comparison with troponin T levels. *Stroke*. 2002; 33(1):286-9.
254. Chalela, JA, Ezzeddine, MA, Davis, L, Warach, S. Myocardial injury in acute stroke: a troponin I study. *Neurocrit Care*. 2004; 1(3):343-6.
255. Adams, RJ, Chimowitz, MI, Alpert, JS, Awad, IA, Cerqueria, MD, Fayad, P, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2003; 34(9):2310-22.
256. 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.
257. Lindgren, A, Roijer, A, Norrving, B, Wallin, L, Eskilsson, J, Johansson, BB. Carotid artery and heart disease in subtypes of cerebral infarction. *Stroke*. 1994; 25(12):2356-62.
258. Riks-Stroke. Analyserande rapport för helåren 2001 och 2002. 2003
259. Broderick, JP, Brott, TG, Duldner, JE, Tomsick, T, Huster, G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993; 24(7):987-93.
260. Hemphill, JC, 3rd, Bonovich, DC, Besmertis, L, Manley, GT, Johnston, SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001; 32(4):891-7.
261. Wardlaw, JM. Radiology of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70 Suppl 1:17-11.
262. von Kummer, R, Allen, KL, Holle, R, Bozzao, L, Bastianello, S, Manelfe, C, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*. 1997; 205(2):327-33.
263. Larrue, V, von Kummer, RR, Muller, A, Bluhmki, E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001; 32(2):438-41.
264. Tanne, D, Kasner, SE, Demchuk, AM, Koren-Morag, N, Hanson, S, Grond, M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation*. 2002; 105(14):1679-85.
265. Gilligan, AK, Markus, R, Read, S, Srikanth, V, Hirano, T, Fitt, G, et al. Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major hemorrhage after streptokinase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33(9):2236-42.
266. Patel, SC, Levine, SR, Tilley, BC, Grotta, JC, Lu, M, Frankel, M, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA*. 2001; 286(22):2830-8.
267. Kalafut, MA, Schrager, DL, Saver, JL, Starkman, S. Detection of early CT signs of >1/3 middle cerebral artery infarctions : interrater reliability and sensitivity of CT interpretation by physicians involved in acute stroke care. *Stroke*. 2000; 31(7):1667-71.
268. Brott, T, Broderick, J, Kothari, R, Barsan, W, Tomsick, T, Sauerbeck, L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997; 28(1):1-5.

269. Culebras, A, Kase, CS, Masdeu, JC, Fox, AJ, Bryan, RN, Grossman, CB, et al. Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke. A report of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1997; 28(7):1480-97.
270. Mohr, JP, Biller, J, Hilal, SK, Yuh, WT, Tatemichi, TK, Hedges, S, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke*. 1995; 26(5):807-12.
271. 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.
272. Wardlaw, JM, Statham, PF. How often is haemosiderin not visible on routine MRI following traumatic intracerebral haemorrhage? *Neuroradiology*. 2000; 42(2):81-4.
273. Chalela, JA, Kidwell, CS, Nentwich, LM, Luby, M, Butman, JA, Demchuk, AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007; 369(9558):293-8.
274. Redgrave, JN, Coutts, SB, Schulz, UG, Briley, D, Rothwell, PM. Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke*. 2007; 38(5):1482-8.
275. Hand, PJ, Kwan, J, Lindley, RI, Dennis, MS, Wardlaw, JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke*. 2006; 37(3):769-75.
276. Lavalley, PC, Meseguer, E, Abboud, H, Cabrejo, L, Olivot, JM, Simon, O, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007; 6(11):953-60.
277. Donnan, GA, Davis, SM. Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2002; 1(7):417-25.
278. Hand, PJ, Wardlaw, JM, Rowat, AM, Haisma, JA, Lindley, RI, Dennis, MS. Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: feasibility and patient related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(11):1525-7.
279. Cordonnier, C, Al-Shahi Salman, R, Wardlaw, J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 2007; 130(Pt 8):1988-2003.
280. Fiehler, J, Albers, GW, Boulanger, JM, Derex, L, Gass, A, Hjort, N, et al. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thromboLysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke*. 2007; 38(10):2738-44.
281. Feldmann, E, Wilterdink, JL, Kosinski, A, Lynn, M, Chimowitz, MI, Sarafin, J, et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. *Neurology*. 2007; 68(24):2099-106.
282. Allendoerfer, J, Goertler, M, von Reutern, GM. Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurol*. 2006; 5(10):835-40.
283. Nguyen-Huynh, MN, Wintermark, M, English, J, Lam, J, Vittinghoff, E, Smith, WS, et al. How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? *Stroke*. 2008; 39(4):1184-8.
284. Hankey, GJ, Warlow, CP, Sellar, RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*. 1990; 21(2):209-22.
285. Johnston, DC, Chapman, KM, Goldstein, LB. Low rate of complications of cerebral angiography in routine clinical practice. *Neurology*. 2001; 57(11):2012-4.
286. Nederkoorn, PJ, van der Graaf, Y, Hunink, MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke*. 2003; 34(5):1324-32.
287. Jogestrand, T, Lindqvist, M, Nowak, J. Diagnostic performance of duplex ultrasonography in the detection of high grade internal carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002; 23(6):510-8.
288. Nederkoorn, PJ, Elgersma, OE, Mali, WP, Eikelboom, BC, Kappelle, LJ, van der Graaf, Y. Overestimation of carotid artery stenosis with magnetic resonance an-

- giography compared with digital subtraction angiography. *J Vasc Surg.* 2002; 36(4):806-13.
289. Long, A, Lepoutre, A, Corbillon, E, Branchereau, A. Critical review of non- or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR- and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 24(1):43-52.
 290. Johnston, DC, Goldstein, LB. Clinical carotid endarterectomy decision making: noninvasive vascular imaging versus angiography. *Neurology.* 2001; 56(8):1009-15.
 291. Chervu, A, Moore, WS. Carotid endarterectomy without arteriography. *Ann Vasc Surg.* 1994; 8(3):296-302.
 292. Melissano, G, Castellano, R, Zucca, R, Chiesa, R. Results of carotid endarterectomy performed with preoperative duplex ultrasound assessment alone. *Vasc Surg.* 2001; 35(2):95-101.
 293. Kappelle, LJ, Eliasziw, M, Fox, AJ, Sharpe, BL, Barnett, HJ. Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke.* 1999; 30(2):282-6.
 294. Blaser, T, Hofmann, K, Buerger, T, Effenberger, O, Wallesch, CW, Goertler, M. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke.* 2002; 33(4):1057-62.
 295. Ferro, JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol.* 2003; 2(3):177-88.
 296. McNamara, RL, Lima, JA, Whelton, PK, Powe, NR. Echocardiographic identification of cardiovascular sources of emboli to guide clinical management of stroke: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 1997; 127(9):775-87.
 297. Omran, H, Rang, B, Schmidt, H, Illien, S, Schimpf, R, Maccarter, D, et al. Incidence of left atrial thrombi in patients in sinus rhythm and with a recent neurologic deficit. *Am Heart J.* 2000; 140(4):658-62.
 298. Mas, JL, Arquizan, C, Lamy, C, Zuber, M, Cabanes, L, Derumeaux, G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001; 345(24):1740-6.
 299. Vermeulen, M, van Gijn, J. The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990; 53(5):365-72.
 300. Vermeulen, M, van Gijn, J, Blijenberg, BG. Spectrophotometric analysis of CSF after subarachnoid hemorrhage: limitations in the diagnosis of rebleeding. *Neurology.* 1983; 33(1):112-5.
 301. UK National External Quality Assessment Scheme for Immunochemistry Working Group. National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem.* 2003; 40(Pt 5):481-8.
 302. Petzold, A, Keir, G, Sharpe, TL. Why human color vision cannot reliably detect cerebrospinal fluid xanthochromia. *Stroke.* 2005; 36(6):1295-7.
 303. Murray, V, Norrving, B, Terent, A, Wester, P. [Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. Critical analysis of current knowledge]. *Lakartidningen.* 2004; 101(8):662-8, 70-3.
 304. Hacke, W, Donnan, G, Fieschi, C, Kaste, M, von Kummer, R, Broderick, JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004; 363(9411):768-74.
 305. Hacke, W, Kaste, M, Bluhmki, E, Brozman, M, Davalos, A, Guidetti, D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359(13):1317-29.
 306. Wahlgren N Fau - Ahmed, N, Ahmed N Fau - Davalos, A, Davalos A Fau - Ford, GA, Ford Ga Fau - Grond, M, Grond M Fau - Hacke, W, Hacke W Fau - Hennerici, MG, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation. *Lancet.* 2007; 369(9558):275-82.
 307. Wahlgren N Fau - Ahmed, N, Ahmed N Fau - Davalos, A, Davalos A Fau - Hacke, W, Hacke W Fau - Millan, M, Millan M Fau - Muir, K, Muir K Fau - Roine, RO, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an. *Lancet.* 2008; 372(9646):1303-9.
 308. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke. www.acutestroke.org.

309. Graham, GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke*. 2003; 34(12):2847-50.
310. del Zoppo, GJ, Higashida, RT, Furlan, AJ, Pessin, MS, Rowley, HA, Gent, M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke*. 1998; 29(1):4-11.
311. Furlan, A, Higashida, R, Wechsler, L, Gent, M, Rowley, H, Kase, C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999; 282(21):2003-11.
312. Lewandowski, CA, Frankel, M, Tomsick, TA, Broderick, J, Frey, J, Clark, W, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke*. 1999; 30(12):2598-605.
313. Alexandrov, AV, Molina, CA, Grotta, JC, Garami, Z, Ford, SR, Alvarez-Sabin, J, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004; 351(21):2170-8.
314. Devuyst, G, Bogousslavsky, J, Meuli, R, Moncayo, J, de Freitas, G, van Melle, G. Stroke or transient ischemic attacks with basilar artery stenosis or occlusion: clinical patterns and outcome. *Arch Neurol*. 2002; 59(4):567-73.
315. Hacke, W, Zeumer, H, Ferbert, A, Bruckmann, H, del Zoppo, GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 1988; 19(10):1216-22.
316. Eckert, B, Kucinski, T, Pfeiffer, G, Groden, C, Zeumer, H. Endovascular therapy of acute vertebrobasilar occlusion: early treatment onset as the most important factor. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 14(1):42-50.
317. Levy, EI, Firlik, AD, Wisniewski, S, Rubin, G, Jungreis, CA, Wechsler, LR, et al. Factors affecting survival rates for acute vertebrobasilar artery occlusions treated with intra-arterial thrombolytic therapy: a meta-analytical approach. *Neurosurgery*. 1999; 45(3):539-45; discussion 45-8.
318. Lindsberg, PJ, Soinne, L, Tatlisumak, T, Roine, RO, Kallela, M, Hapola, O, et al. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA*. 2004; 292(15):1862-6.
319. Lindsberg, PJ, Mattle, HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2006; 37(3):922-8.
320. Pfeifferkorn, T, Mayer, TE, Opher, C, Peters, N, Straube, A, Pfister, HW, et al. Staged escalation therapy in acute basilar artery occlusion: intravenous thrombolysis and on-demand consecutive endovascular mechanical thrombectomy: preliminary experience in 16 patients. *Stroke*. 2008; 39(5):1496-500.
321. Smith, WS, Sung, G, Starkman, S, Saver, JL, Kidwell, CS, Gobin, YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005; 36(7):1432-8.
322. Smith, WS, Sung, G, Saver, J, Budzik, R, Duckwiler, G, Liebeskind, DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008; 39(4):1205-12.
323. Flint, AC, Duckwiler, GR, Budzik, RF, Liebeskind, DS, Smith, WS. Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. *Stroke*. 2007; 38(4):1274-80.
324. Sandercock, P, Gubitz, G, Foley, P, Counsell, C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2):CD000029.
325. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997; 349(9065):1569-81.
326. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997; 349(9066):1641-9.
327. Gubitz, G, Sandercock, P, Counsell, C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3):CD000024.

328. Berge, E, Sandercock, P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4):CD003242.
329. Johnston, SC, Rothwell, PM, Nguyen-Huynh, MN, Giles, MF, Elkins, JS, Bernstein, AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007; 369(9558):283-92.
330. Rothwell, PM, Giles, MF, Chandratheva, A, Marquardt, L, Geraghty, O, Redgrave, JN, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007; 370(9596):1432-42.
331. Linn, FH, Rinkel, GJ, Algra, A, van Gijn, J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*. 1996; 27(4):625-9.
332. Bamford, J, Sandercock, P, Dennis, M, Burn, J, Warlow, C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53(1):16-22.
333. Nilsson, OG, Lindgren, A, Stahl, N, Brandt, L, Saveland, H. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69(5):601-7.
334. MacDonald, R, Stoodley M, Weir B. Intracranial aneurysms. *Neurosurgery Quarterly*. 2001; 11:181-98.
335. Jakobsson, KE, Saveland, H, Hillman, J, Edner, G, Zygmunt, S, Brandt, L, et al. Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1996; 85(6):995-9.
336. Schwedt, TJ, Matharu, MS, Dodick, DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol*. 2006; 5(7):621-31.
337. Hillman, J, Fridriksson, S, Nilsson, O, Yu, Z, Saveland, H, Jakobsson, KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 2002; 97(4):771-8.
338. Winn, HR, Richardson, AE, O'Brien, W, Jane, JA. The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: II. Late morbidity and mortality. *Ann Neurol*. 1978; 4(5):418-26.
339. Adams, HP, Jr., Kassell, NF, Torner, JC, Sahs, AL. CT and clinical correlations in recent aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurology*. 1983; 33(8):981-8.
340. Cioffi, F, Pasqualin, A, Cavazzani, P, Da Pian, R. Subarachnoid haemorrhage of unknown origin: clinical and tomographical aspects. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989; 97(1-2):31-9.
341. Zouaoui, A, Sahel, M, Marro, B, Clemenceau, S, Dargent, N, Bitar, A, et al. Three-dimensional computed tomographic angiography in detection of cerebral aneurysms in acute subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1997; 41(1):125-30.
342. Whitfield, PC, Kirkpatrick, PJ. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2):CD001697.
343. de Gans, K, Nieuwkamp, DJ, Rinkel, GJ, Algra, A. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*. 2002; 50(2):336-40; discussion 40-2.
344. Brilstra, EH, Rinkel, GJ, van der Graaf, Y, van Rooij, WJ, Algra, A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke*. 1999; 30(2):470-6.
345. Koivisto, T, Vanninen, R, Hurskainen, H, Saari, T, Hernesniemi, J, Vapalahti, M. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke*. 2000; 31(10):2369-77.
346. Molyneux, A, Kerr, R, Stratton, I, Sandercock, P, Clarke, M, Shrimpton, J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 360(9342):1267-74.

347. Roos, YB, Rinkel, GJ, Vermeulen, M, Algra, A, van Gijn, J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (2):CD001245.
348. Weir, B, Grace, M, Hansen, J, Rothberg, C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg.* 1978; 48(2):173-8.
349. Lysakowski, C, Walder, B, Costanza, MC, Tramer, MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke.* 2001; 32(10):2292-8.
350. Rinkel, GJ, Feigin, VL, Algra, A, van den Bergh, WM, Vermeulen, M, van Gijn, J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (1):CD000277.
351. Rinkel, GJ, Feigin, VL, Algra, A, van Gijn, J. Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4):CD000483.
352. Treggiari, MM, Walder, B, Suter, PM, Romand, JA. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003; 98(5):978-84.
353. Newell, DW, Elliott, JP, Eskridge, JM, Winn, HR. Endovascular therapy for aneurysmal vasospasm. *Crit Care Clin.* 1999; 15(4):685-99, v.
354. Kassell, NF, Torner, JC, Haley, EC, Jr., Jane, JA, Adams, HP, Kongable, GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg.* 1990; 73(1):18-36.
355. Mayberg, MR, Batjer, HH, Dacey, R, Diringer, M, Haley, EC, Heros, RC, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation.* 1994; 90(5):2592-605.
356. Prasad, K, Mendelow, AD, Gregson, B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (4):CD000200.
357. Mendelow, AD, Gregson, BA, Fernandes, HM, Murray, GD, Teasdale, GM, Hope, DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005; 365(9457):387-97.
358. Rabinstein, AA, Atkinson, JL, Wijdicks, EF. Emergency craniotomy in patients worsening due to expanded cerebral hematoma: to what purpose? *Neurology.* 2002; 58(9):1367-72.
359. Mayer, SA, Brun, NC, Begtrup, K, Broderick, J, Davis, S, Diringer, MN, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005; 352(8):777-85.
360. Lapointe, M, Haines, S. Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD003692.
361. Cohen, ZR, Ram, Z, Knoller, N, Peles, E, Hadani, M. Management and outcome of non-traumatic cerebellar haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 14(3-4):207-13.
362. Kirollos, 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; discussion 86-7.
363. Flaherty, ML, Kissela, B, Woo, D, Kleindorfer, D, Alwell, K, Sekar, P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007; 68(2):116-21.
364. Steiner, T, Kaste, M, Forsting, M, Mendelow, D, Kwiecinski, H, Szikora, I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22(4):294-316.
365. Broderick, J, Connolly, S, Feldmann, E, Hanley, D, Kase, C, Krieger, D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of

- Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2007; 38(6):2001-23.
366. Aguilar, MI, Hart, RG, Kase, CS, Freeman, WD, Hoeben, BJ, Garcia, RC, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(1):82-92.
 367. Steiner, T, Rosand, J, Diringer, M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006; 37(1):256-62.
 368. Lee, SB, Manno, EM, Layton, KF, Wijedicks, EF. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology*. 2006; 67(7):1272-4.
 369. Steiner, T, Ringleb, P, Hacke, W. Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology*. 2001; 57(5 Suppl 2):S61-8.
 370. Juttler, E, Schwab, S, Schmiedek, P, Unterberg, A, Hennerici, M, Woitzik, J, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2007; 38(9):2518-25.
 371. Vahedi, K, Vicaut, E, Mateo, J, Kurtz, A, Orabi, M, Guichard, JP, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke*. 2007; 38(9):2506-17.
 372. Vahedi, K, Hofmeijer, J, Juettler, E, Vicaut, E, George, B, Algra, A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007; 6(3):215-22.
 373. Hornig, CR, Rust, DS, Busse, O, Jauss, M, Laun, A. Space-occupying cerebellar infarction. Clinical course and prognosis. *Stroke*. 1994; 25(2):372-4.
 374. Mathew, P, Teasdale, G, Bannan, A, Oluoch-Olunya, D. Neurosurgical management of cerebellar haematoma and infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59(3):287-92.
 375. Guillon, B, Levy, C, Bousser, MG. Internal carotid artery dissection: an update. *J Neurol Sci*. 1998; 153(2):146-58.
 376. Lyrer, P, Engelter, S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3):CD000255.
 377. Guillon, B, Brunereau, L, Biousse, V, Djouhri, H, Levy, C, Bousser, MG. Long-term follow-up of aneurysms developed during extracranial internal carotid artery dissection. *Neurology*. 1999; 53(1):117-22.
 378. Idbaih, A, Boukobza, M, Crassard, I, Porcher, R, Bousser, MG, Chabriat, H. MRI of clot in cerebral venous thrombosis: high diagnostic value of susceptibility-weighted images. *Stroke*. 2006; 37(4):991-5.
 379. Stam, J, De Bruijn, SF, DeVeber, G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4):CD002005.
 380. Ciccone, A, Canhao, P, Falcao, F, Ferro, JM, Sterzi, R. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1):CD003693.
 381. Smith, WS, Johnston, SC, Skalabrin, EJ, Weaver, M, Azari, P, Albers, GW, et al. Spinal manipulative therapy is an independent risk factor for vertebral artery dissection. *Neurology*. 2003; 60(9):1424-8.
 382. Stamou, SC, Hill, PC, Dangas, G, Pfister, AJ, Boyce, SW, Dillum, MK, et al. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke*. 2001; 32(7):1508-13.
 383. Naylor, AR, Mehta, Z, Rothwell, PM, Bell, PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002; 23(4):283-94.
 384. Naylor, AR, Cuffe, RL, Rothwell, PM, Bell, PR. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 25(5):380-9.
 385. Bogousslavsky, J, Caplan, L. Uncommon causes of stroke. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001.

386. The Paediatric Stroke Working Group. Stroke in childhood - Clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. London: Royal College of Physicians; 2004.
387. Langhorne, P, Pollock, A. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing*. 2002; 31(5):365-71.
388. Britton, M. [Over 900 workers in different health professions have received qualification for stroke care]. *Lakartidningen*. 1999; 96(18):2232-4.
389. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4):CD000197.
390. Govan, L, Weir, CJ, Langhorne, P. Organized Inpatient (Stroke Unit) Care for Stroke. *Stroke*. 2008.
391. Seenan, P, Long, M, Langhorne, P. Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke*. 2007; 38(6):1886-92.
392. Candelise, L, Gattinoni, M, Bersano, A, Micieli, G, Sterzi, R, Morabito, A. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet*. 2007; 369(9558):299-305.
393. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1):CD000197.
394. Ilmavirta, M, Frey, H, Erila, T, Fogelholm, R. Stroke outcome and outcome of brain infarction. A prospective randomised study comparing the outcome of patients with acute brain infarction treated in a stroke unit and in an ordinary neurological ward [academic dissertation]. Tampere, Finland: University of Tampere Faculty of Medicine; 1994.
395. Sulter, G, Elting, JW, Langedijk, M, Maurits, NM, De Keyser, J. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke*. 2003; 34(1):101-4.
396. Cavallini, A, Micieli, G, Marcheselli, S, Quaglini, S. Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003; 34(11):2599-603.
397. Langhorne, P, Dey, P, Woodman, M, Kalra, L, Wood-Dauphinee, S, Patel, N, et al. Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing*. 2005; 34(4):324-30.
398. Kalra, L, Evans, A, Perez, I, Knapp, M, Donaldson, N, Swift, CG. Alternative strategies for stroke care: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 356(9233):894-9.
399. Indredavik, B, Bakke, F, Slordahl, SA, Rokseth, R, Haheim, LL. Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke*. 1999; 30(8):1524-7.
400. Langhorne, P, Taylor, G, Murray, G, Dennis, M, Anderson, C, Bautz-Holter, E, et al. Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2005; 365(9458):501-6.
401. Early Supported Discharge Trialists. Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2):CD000443.
402. Askim, T, Rohweder, G, Lydersen, S, Indredavik, B. Evaluation of an extended stroke unit service with early supported discharge for patients living in a rural community. A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2004; 18(3):238-48.
403. Langhorne, P, Holmqvist, LW. Early supported discharge after stroke. *J Rehabil Med*. 2007; 39(2):103-8.
404. Thorsen, AM, Holmqvist, LW, de Pedro-Cuesta, J, von Koch, L. A randomized controlled trial of early supported discharge and continued rehabilitation at home after stroke: five-year follow-up of patient outcome. *Stroke*. 2005; 36(2):297-303.
405. Bernhardt, J, Dewey, H, Thrift, A, Donnan, G. Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke*. 2004; 35(4):1005-9.
406. Bernhardt, J, Dewey, H, Thrift, A, Collier, J, Donnan, G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke*. 2008; 39(2):390-6.
407. Bernhardt, J, Chitravas, N, Meslo, IL, Thrift, AG, Indredavik, B. Not all stroke units are the same: a comparison of physical activity patterns in Melbourne, Australia, and Trondheim, Norway. *Stroke*. 2008; 39(7):2059-65.
408. Strasser, DC, Falconer, JA, Herrin, JS, Bowen, SE, Stevens, AB, Uomoto, J. Team functioning and patient outcomes in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86(3):403-9.

409. Ottenbacher, KJ, Cusick, A. Goal attainment scaling as a method of clinical service evaluation. *Am J Occup Ther.* 1990; 44(6):519-25.
410. Law, M, Baptiste, S, McColl, M, Opzooomer, A, Polatajko, H, Pollock, N. The Canadian occupational performance measure: an outcome measure for occupational therapy. *Can J Occup Ther.* 1990; 57(2):82-7.
411. Wressle, E, Marcusson, J, Henriksson, C. Clinical utility of the Canadian Occupational Performance Measure--Swedish version. *Can J Occup Ther.* 2002; 69(1):40-8.
412. Wressle, E, Eeg-Olofsson, AM, Marcusson, J, Henriksson, C. Improved client participation in the rehabilitation process using a client-centred goal formulation structure. *J Rehabil Med.* 2002; 34(1):5-11.
413. Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN. Management of patients with stroke. Rehabilitation, prevention and management of complication, and discharge planning. A national clinical guideline. 2002; November.
414. Kwakkel, G, Wagenaar, RC, Koelman, TW, Lankhorst, GJ, Koetsier, JC. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. *Stroke.* 1997; 28(8):1550-6.
415. Lincoln, NB, Parry, RH, Vass, CD. Randomized, controlled trial to evaluate increased intensity of physiotherapy treatment of arm function after stroke. *Stroke.* 1999; 30(3):573-9.
416. Corr, S, Bayer, A. Occupational therapy for stroke patients after hospital discharge - a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 1995; 9:291-6.
417. Logan, PA, Ahern, J, Gladman, JR, Lincoln, NB. A randomized controlled trial of enhanced Social Service occupational therapy for stroke patients. *Clin Rehabil.* 1997; 11(2):107-13.
418. Walker, MF, Gladman, JR, Lincoln, NB, Siemonsma, P, Whiteley, T. Occupational therapy for stroke patients not admitted to hospital: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 354(9175):278-80.
419. Kwakkel, G, Kollen, BJ, Wagenaar, RC. Long term effects of intensity of upper and lower limb training after stroke: a randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72(4):473-9.
420. Slade, A, Tennant, A, Chamberlain, MA. A randomised controlled trial to determine the effect of intensity of therapy upon length of stay in a neurological rehabilitation setting. *J Rehabil Med.* 2002; 34(6):260-6.
421. Bland, ST, Schallert, T, Strong, R, Aronowski, J, Grotta, JC, Feeney, DM. Early exclusive use of the affected forelimb after moderate transient focal ischemia in rats : functional and anatomic outcome. *Stroke.* 2000; 31(5):1144-52.
422. Collaboration, TSUT. What is a stroke unit? A survey of service characteristics from the randomised trials. *Br Med J.* 1997; 314:1151-9.
423. 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.
424. Liao, J, Khalid, Z, Scallan, C, Morillo, C, O'Donnell, M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke.* 2007; 38(11):2935-40.
425. Tagawa, M, Takeuchi, S, Chinushi, M, Saeiki, M, Taniguchi, Y, Nakamura, Y, et al. Evaluating patients with acute ischemic stroke with special reference to newly developed atrial fibrillation in cerebral embolism. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007; 30(9):1121-8.
426. Douen, A, Pageau, N, Medic, S. Usefulness of cardiovascular investigations in stroke management: clinical relevance and economic implications. *Stroke.* 2007; 38(6):1956-8.
427. Bath, P, Chalmers, J, Powers, W, Beilin, L, Davis, S, Lenfant, C, et al. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens.* 2003; 21(4):665-72.
428. Oppenheimer, S, Hachinski, V. Complications of acute stroke. *Lancet.* 1992; 339(8795):721-4.
429. Britton, M, Carlsson, A, de Faire, U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke.* 1986; 17(5):861-4.

430. Eames, PJ, Blake, MJ, Dawson, SL, Panerai, RB, Potter, JF. Dynamic cerebral auto-regulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(4):467-72.
431. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (3):CD000039.
432. Horn, J, Limburg, M. Calcium antagonists for ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2001; 32(2):570-6.
433. Schrader, J, Luders, S, Kulschewski, A, Berger, J, Zidek, W, Treib, J, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003; 34(7):1699-703.
434. Hacke, W, Kaste, M, Skyhoj Olsen, T, Orgogozo, JM, Bogousslavsky, J. European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol*. 2000; 7(6):607-23.
435. O'Connell, JE, Gray, C. Treating hypertension after stroke. *BMJ*. 1994; 308(6943):1523-4.
436. Anderson, CS, Huang, Y, Wang, JG, Arima, H, Neal, B, Peng, B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(5):391-9.
437. Bhalla, A, Wolfe, CD, Rudd, AG. Management of acute physiological parameters after stroke. *QJM*. 2001; 94(3):167-72.
438. 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.
439. Weir, CJ, Murray, GD, Dyker, AG, Lees, KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ*. 1997; 314(7090):1303-6.
440. Dietrich, WD, Alonso, O, Busto, R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke*. 1993; 24(1):111-6.
441. Prado, R, Ginsberg, MD, Dietrich, WD, Watson, BD, Busto, R. Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1988; 8(2):186-92.
442. Bruno, A, Biller, J, Adams, HP, Jr., Clarke, WR, Woolson, RF, Williams, LS, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology*. 1999; 52(2):280-4.
443. Scott, JF, Robinson, GM, French, JM, O'Connell, JE, Alberti, KG, Gray, CS. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke*. 1999; 30(4):793-9.
444. Scott, JF, Robinson, GM, French, JM, O'Connell, JE, Alberti, KG, Gray, CS. Blood pressure response to glucose potassium insulin therapy in patients with acute stroke with mild to moderate hyperglycaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70(3):401-4.
445. 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.
446. Reith, J, Jorgensen, HS, Pedersen, PM, Nakayama, H, Raaschou, HO, Jeppesen, LL, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet*. 1996; 347(8999):422-5.
447. Castillo, J, Davalos, A, Marrugat, J, Noya, M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998; 29(12):2455-60.
448. Ginsberg, MD, Busto, R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke*. 1998; 29(2):529-34.
449. Correia, M, Silva, M, Veloso, M. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001247.
450. Dippel, DW, van Breda, EJ, van Gemert, HM, van der Worp, HB, Meijer, RJ, Kappelle, LJ, et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: a double-blind, randomized phase II clinical trial. *Stroke*. 2001; 32(7):1607-12.

451. Kasner, SE, Wein, T, Piriyawat, P, Villar-Cordova, CE, Chalela, JA, Krieger, DW, et al. Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke: a randomized clinical trial. *Stroke*. 2002; 33(1):130-4.
452. Koennecke, HC, Leistner, S. Prophylactic antipyretic treatment with acetaminophen in acute ischemic stroke: a pilot study. *Neurology*. 2001; 57(12):2301-3.
453. Schwab, S, Schwarz, S, Spranger, M, Keller, E, Bertram, M, Hacke, W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1998; 29(12):2461-6.
454. Elizabeth, J, Singarayar, J, Ellul, J, Barer, D, Lye, M. Arterial oxygen saturation and posture in acute stroke. *Age Ageing*. 1993; 22(4):269-72.
455. Williams, AJ. ABC of oxygen: assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *BMJ*. 1998; 317(7167):1213-6.
456. Ronning, OM, Guldvog, B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke*. 1999; 30(10):2033-7.
457. Nighoghossian, N, Trouillas, P, Adeleine, P, Salord, F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke*. 1995; 26(8):1369-72.
458. Rusyniak, DE, Kirk, MA, May, JD, Kao, LW, Brizendine, EJ, Welch, JL, et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Stroke*. 2003; 34(2):571-4.
459. Roden-Jullig, A. Progressing stroke: epidemiology. *Cerebrovasc Dis*. 1997; 7(suppl 5):2-5.
460. Christensen, H, Boysen, G, Johannesen, HH, Christensen, E, Bendtzen, K. Deteriorating ischaemic stroke. cytokines, soluble cytokine receptors, ferritin, systemic blood pressure, body temperature, blood glucose, diabetes, stroke severity, and CT infarction-volume as predictors of deteriorating ischaemic stroke. *J Neurol Sci*. 2002; 201(1-2):1-7.
461. Tei, H, Uchiyama, S, Ohara, K, Kobayashi, M, Uchiyama, Y, Fukuzawa, M. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 2000; 31(9):2049-54.
462. Steinke, W, Ley, SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke*. 2002; 33(6):1510-6.
463. Caplan, LR. Worsening in ischemic stroke patients: is it time for a new strategy? *Stroke*. 2002; 33(6):1443-5.
464. Evans, A, Harraf, F, Donaldson, N, Kalra, L. Randomized controlled study of stroke unit care versus stroke team care in different stroke subtypes. *Stroke*. 2002; 33(2):449-55.
465. Norrving, B, Cronqvist, S. Clinical and radiologic features of lacunar versus nonlacunar minor stroke. *Stroke*. 1989; 20(1):59-64.
466. Irino, T, Watanabe, M, Nishide, M, Gotoh, M, Tsuchiya, T. Angiographical analysis of acute cerebral infarction followed by "cascade"-like deterioration of minor neurological deficits. What is progressing stroke? *Stroke*. 1983; 14(3):363-8.
467. Toni, D, Fiorelli, M, Zanette, EM, Sacchetti, ML, Salerno, A, Argentino, C, et al. Early spontaneous improvement and deterioration of ischemic stroke patients. A serial study with transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*. 1998; 29(6):1144-8.
468. Carter, AB. Anticoagulant treatment in progressing stroke. *Br Med J*. 1961; 2(5244):70-3.
469. Baker, RN. Anticoagulant therapy in cerebral infarction. Report on cooperative study. *Neurology*. 1962; 12:823-35.
470. Dahl, T, Sandset, P, Abildgaard, U. Heparin treatment in 52 patients with progressive ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4:101-5.
471. 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.
472. Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN. Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline. 2003.
473. Agency for Healthcare Research and Quality. Diagnosis and Treatment of Swallowing Disorders (Dysphagia) in Acute-Care Stroke Patients. Evidence Report/Technology Assessment: Number 8. 1999; www.ahrq.gov/clinic/epcsums/dysphsum.htm.

474. The intercollegiate working party for stroke. National clinical guidelines for stroke www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/stroke/. 2002.
475. Leder, SB, Espinosa, JF. Aspiration risk after acute stroke: comparison of clinical examination and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing. *Dysphagia*. 2002; 17(3):214-8.
476. Wilkinson, TJ, Thomas, K, MacGregor, S, Tillard, G, Wyles, C, Sainsbury, R. Tolerance of early diet textures as indicators of recovery from dysphagia after stroke. *Dysphagia*. 2002; 17(3):227-32.
477. Mann, G. Review of reports on relative prevalence of swallowing disorders after acute stroke (*Dysphagia* 16:141-142, 2001). *Dysphagia*. 2002; 17(1):81-2.
478. Bath, PM, Bath, FJ, Smithard, DG. Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD000323.
479. Carnaby, G, Hankey, GJ, Pizzi, J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006; 5(1):31-7.
480. Socialstyrelsen. Näringsproblem i vård och omsorg - Prevention och behandling. 2000:11
481. The Nursing and Midwifery Practice Development Unit. NUTRITION for physically frail older people. NHS Scotland - best practice statement. 2002; Maj.
482. The Nursing and Midwifery Practice Development Unit. NUTRITION assessment and referral in the care of adults in hospital. NHS Scotland - best practice statement. 2002; Maj.
483. Milne, AC, Potter, J, Avenell, A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2):CD003288.
484. Baldwin, C, Parsons, T, Logan, S. Dietary advice for illness-related malnutrition in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (1):CD002008.
485. Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN. Management of patients with stroke. Identification and management of dysphagia. A national clinical guideline. 2004.
486. Dennis, MS, Lewis, SC, Warlow, C. Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365(9461):755-63.
487. 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.
488. Finestone, HM, Greene-Finestone, LS, Wilson, ES, Teasell, RW. Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995; 76(4):310-6.
489. Dennis, M, Lewis, S, Cranswick, G, Forbes, J. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. *Health Technol Assess*. 2006; 10(2):iii-iv, ix-x, 1-120.
490. Westergren, A, (red). Svårigheter att äta. Lund: Studentlitteratur; 2003.
491. Carlsson, S, Eiman, M, Murgren, A, Nilsson, R, Stenberg, M, Willman, A. Fall, trycksår och urininkontinens hos personer med stroke. En systematisk litteratursökning om sjuksköterskans möjliga omvårdnadsåtgärder. Svensk Sjuksköterskeförening. 2003; Maj.
492. Carlsson, S, Eiman, M, Willman, A. Obstipation hos personer med stroke. En systematisk litteraturstudie om sjuksköterskans möjliga omvårdnadsåtgärder. Svensk Sjuksköterskeförening. 2003; Februari.
493. Wiesel, PH, Norton, C, Brazzelli, M. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (4):CD002115.
494. Palomaki, H, Berg, A, Meririnne, E, Kaste, M, Lonnqvist, R, Lehtihalmes, M, et al. Complaints of poststroke insomnia and its treatment with mianserin. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15(1-2):56-62.
495. Leppavuori, A, Pohjasvaara, T, Vataja, R, Kaste, M, Erkinjuntti, T. Insomnia in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 14(2):90-7.
496. Montgomery, P, Dennis, J. Physical exercise for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4):CD003404.

497. Cullum, N, Deeks, J, Sheldon, TA, Song, F, Fletcher, AW. Beds, mattresses and cushions for pressure sore prevention and treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD001735.
498. Bourdel-Marchasson, I, Barateau, M, Rondeau, V, Dequae-Merchadou, L, Salles-Montaudon, N, Emeriau, JP, et al. A multi-center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. GAGE Group. Groupe Aquitain Geriatrique d'Evaluation. *Nutrition.* 2000; 16(1):1-5.
499. Langer, G, Schloemer, G, Knerr, A, Kuss, O, Behrens, J. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4):CD003216.
500. Chamorro, A, Horcajada, JP, Obach, V, Vargas, M, Revilla, M, Torres, F, et al. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke.* 2005; 36(7):1495-500.
501. Schwarz, S, Al-Shajlawi, F, Sick, C, Meairs, S, Hennerici, MG. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS). *Stroke.* 2008; 39(4):1220-7.
502. Harms, H, Prass, K, Meisel, C, Klehmet, J, Rogge, W, Drenckhahn, C, et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS ONE.* 2008; 3(5):e2158.
503. SOSFS. Socialstyrelsens kungörelse med föreskrifter om förbud mot tvångsmedel inom somatisk långtidssjukvård. 1980:87
504. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism. 2004
505. Heuschmann, PU, Kolominsky-Rabas, PL, Misselwitz, B, Hermanek, P, Leffmann, C, Janzen, RW, et al. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med.* 2004; 164(16):1761-8.
506. Kamphuisen, PW, Agnelli, G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res.* 2007; 119(3):265-74.
507. Dentali, F, Douketis, JD, Gianni, M, Lim, W, Crowther, MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med.* 2007; 146(4):278-88.
508. Ettema, HB, Kollen, BJ, Verheyen, CC, Buller, HR. Prevention of venous thromboembolism in patients with immobilization of the lower extremities: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(7):1093-8.
509. Diener, HC, Ringelstein, EB, von Kummer, R, Landgraf, H, Koppenhagen, K, Harenberg, J, et al. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke.* 2006; 37(1):139-44.
510. Sherman, DG, Albers, GW, Bladin, C, Fieschi, C, Gabbai, AA, Kase, CS, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet.* 2007; 369(9570):1347-55.
511. CLOTS. www.dcn.ed.ac.uk/clots/.
512. Langhorne, P, Stott, DJ, Robertson, L, MacDonald, J, Jones, L, McAlpine, C, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke.* 2000; 31(6):1223-9.
513. Sandberg, O, Franklin, KA, Bucht, G, Gustafson, Y. Sleep apnea, delirium, depressed mood, cognition, and ADL ability after stroke. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49(4):391-7.
514. Loneragan, E, Luxenberg, J, Colford, J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (2):CD002852.
515. Nair, RD, Lincoln, NB. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3):CD002293.
516. Majid, MJ, Lincoln, NB, Weyman, N. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (3):CD002293.

517. 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.
518. Lincoln, NB, Majid, MJ, Weyman, N. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (4):CD002842.
519. Bowen, A, Lincoln, NB. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2):Art. No.: CD003586. DOI: 10.1002/14651858.CD003586.pub2.
520. West, C, Bowen, A, Hesketh, A, Vail, A. Interventions for motor apraxia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1):CD004132.
521. Smania N Fau - Aglioti, SM, Aglioti Sm Fau - Girardi, F, Girardi F Fau - Tinazzi, M, Tinazzi M Fau - Fiaschi, A, Fiaschi A Fau - Cosentino, A, Cosentino A Fau - Corato, E, et al. Rehabilitation of limb apraxia improves daily life activities in patients with. *Neurology.* 2006; 67(11):2050-2.
522. Nilsson, LM, Nordholm, LA. Physical Therapy in stroke rehabilitation: basis for Swedish physiotherapists' choice of treatment. *Physiotherapy theory and practice.* 1992; 8:49-55.
523. Royal College of Physicians. National Clinical Guidelines for Stroke. 2000; March.
524. Langhammer, B, Stanghelle, JK. Bobath or motor relearning programme? A comparison of two different approaches of physiotherapy in stroke rehabilitation: a randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2000; 14(4):361-9.
525. Platz, T, Eickhof, C, van Kaick, S, Engel, U, Pinkowski, C, Kalok, S, et al. Impairment-oriented training or Bobath therapy for severe arm paresis after stroke: a single-blind, multicentre randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2005; 19(7):714-24.
526. Dean, CM, Shepherd, RB. Task-related training improves performance of seated reaching tasks after stroke. A randomized controlled trial. *Stroke.* 1997; 28(4):722-8.
527. Richards, CL, Malouin, F, Wood-Dauphinee, S, Williams, JI, Bouchard, JP, Brunet, D. Task-specific physical therapy for optimization of gait recovery in acute stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993; 74(6):612-20.
528. van der Lee, JH, Snels, IA, Beckerman, H, Lankhorst, GJ, Wagenaar, RC, Bouter, LM. Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil.* 2001; 15(1):20-31.
529. Barclay-Goddard, R, Stevenson, T, Poluha, W, Moffatt, ME, Taback, SP. Force platform feedback for standing balance training after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4):CD004129.
530. Young, A. Spasticity: a review. *Neurology.* 1994; 44(Suppl 9):13-9.
531. Sommerfeld, DK, Eek, EU, Svensson, AK, Holmqvist, LW, von Arbin, MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke.* 2004; 35(1):134-9.
532. Watkins, CL, Leathley, MJ, Gregson, JM, Moore, AP, Smith, TL, Sharma, AK. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil.* 2002; 16(5):515-22.
533. Bhakta, BB, Bamford, JM. Botulinom toxin for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion (Protocol for the Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. 2003.
534. Bhakta, BB, Cozens, JA, Chamberlain, MA, Bamford, JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 69(2):217-21.
535. Mancini, F, Sandrini, G, Moglia, A, Nappi, G, Pacchetti, C. A randomised, double-blind, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Botox) for the treatment of spastic foot. *Neurol Sci.* 2005; 26(1):26-31.
536. Gracies, JM, Nance, P, Elovic, E, McGuire, J, Simpson, DM. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: General and regional treatments. *Muscle Nerve Suppl.* 1997; 6:S92-120.
537. Meythaler, JM, Guin-Renfroe, S, Brunner, RC, Hadley, MN. Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. *Stroke.* 2001; 32(9):2099-109.
538. Meythaler, JM, Guin-Renfroe, S, Hadley, MN. Continuously infused intrathecal baclofen for spastic/dystonic hemiplegia: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil.* 1999; 78(3):247-54.

539. Remy-Neris, O, Tiffreau, V, Bouilland, S, Bussel, B. Intrathecal baclofen in subjects with spastic hemiplegia: assessment of the antispastic effect during gait. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003; 84(5):643-50.
540. Francisco, GE, Boake, C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003; 84(8):1194-9.
541. Hulme, A, MacLennan, WJ, Ritchie, RT, John, VA, Shotton, PA. Baclofen in the elderly stroke patient its side-effects and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985; 29(4):467-9.
542. Moseley, AM, Stark, A, Cameron, ID, Pollock, A. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4):CD002840.
543. Sullivan, KJ, Brown, DA, Klassen, T, Mulroy, S, Ge, T, Azen, SP, et al. Effects of task-specific locomotor and strength training in adults who were ambulatory after stroke: results of the STEPS randomized clinical trial. *Phys Ther.* 2007; 87(12):1580-602; discussion 603-7.
544. Mehrholz, J, Werner, C, Kugler, J, Pohl, M. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4):CD006185.
545. Glanz, M, Klawansky, S, Stason, W, Berkey, C, Chalmers, TC. Functional electrostimulation in poststroke rehabilitation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996; 77(6):549-53.
546. Chae, J, Bethoux, F, Bohine, T, Dobos, L, Davis, T, Friedl, A. Neuromuscular stimulation for upper extremity motor and functional recovery in acute hemiplegia. *Stroke.* 1998; 29(5):975-9.
547. Powell, J, Pandyan, AD, Granat, M, Cameron, M, Stott, DJ. Electrical stimulation of wrist extensors in poststroke hemiplegia. *Stroke.* 1999; 30(7):1384-9.
548. Cauraugh, J, Light, K, Kim, S, Thigpen, M, Behrman, A. Chronic motor dysfunction after stroke: recovering wrist and finger extension by electromyography-triggered neuromuscular stimulation. *Stroke.* 2000; 31(6):1360-4.
549. Pomeroy, VM, King, L, Pollock, A, Baily-Hallam, A, Langhorne, P. Electrostimulation for promoting recovery of movement or functional ability after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (2):CD003241.
550. Beckerman, H, Becher, J, Lankhorst, GJ, Verbeek, AL, Vogelaar, TW. The efficacy of thermocoagulation of the tibial nerve and a polypropylene ankle-foot orthosis on spasticity of the leg in stroke patients: results of a randomised clinical trial. *Clin Rehabil.* 1996; 10:112-20.
551. Thijssen, DH, Paulus, R, van Uden, CJ, Kooloos, JG, Hopman, MT. Decreased energy cost and improved gait pattern using a new orthosis in persons with long-term stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88(2):181-6.
552. Danielsson, A, Sunnerhagen, KS. Energy expenditure in stroke subjects walking with a carbon composite ankle foot orthosis. *J Rehabil Med.* 2004; 36(4):165-8.
553. de Wit, DC, Buurke, JH, Nijlant, JM, Ijzerman, MJ, Hermens, HJ. The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2004; 18(5):550-7.
554. Schleenbaker, RE, Mainous, AG, 3rd. Electromyographic biofeedback for neuromuscular reeducation in the hemiplegic stroke patient: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993; 74(12):1301-4.
555. Moreland, J, Thomson, MA. Efficacy of electromyographic biofeedback compared with conventional physical therapy for upper-extremity function in patients following stroke: a research overview and meta-analysis. *Phys Ther.* 1994; 74(6):534-43; discussion 44-7.
556. Moreland, JD, Thomson, MA, Fuoco, AR. Electromyographic biofeedback to improve lower extremity function after stroke: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998; 79(2):134-40.
557. Geiger, RA, Allen, JB, O'Keefe, J, Hicks, RR. Balance and mobility following stroke: effects of physical therapy interventions with and without biofeedback/forceplate training. *Phys Ther.* 2001; 81(4):995-1005.
558. Walker, C, Brouwer, BJ, Culham, EG. Use of visual feedback in retraining balance following acute stroke. *Phys Ther.* 2000; 80(9):886-95.

559. Glanz, M, Klawansky, S, Stason, W, Berkey, C, Shah, N, Phan, H, et al. Biofeedback therapy in post stroke rehabilitation: a meta-analysis of the randomised controlled trials. *Arch Phys Med.* 1995; 76:508-15.
560. Royal College of Physicians. National Clinical Guidelines for stroke, Update 2002. 2002; June.
561. Park, J, Hopwood, V, White, AR, Ernst, E. Effectiveness of acupuncture for stroke: a systematic review. *J Neurol.* 2001; 248(7):558-63.
562. Sze, FK, Wong, E, Or, KK, Lau, J, Woo, J. Does acupuncture improve motor recovery after stroke? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2002; 33(11):2604-19.
563. Zhang, SH, Liu, M, Asplund, K, Li, L. Acupuncture for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2):CD003317.
564. Wu, HM, Tang, JL, Lin, XP, Lau, J, Leung, PC, Woo, J, et al. Acupuncture for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3:CD004131.
565. French, B, Thomas, LH, Leathley, MJ, Sutton, CJ, McAdam, J, Forster, A, et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4):CD006073.
566. Martinsson, L, Hardemark, H, Eksborg, S. Amphetamines for improving recovery after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1):CD002090.
567. Sonde, L, Lokk, J. Effects of amphetamine and/or L-dopa and physiotherapy after stroke - a blinded randomized study. *Acta Neurol Scand.* 2007; 115(1):55-9.
568. Sprigg, N, Willmot, MR, Gray, LJ, Sunderland, A, Pomeroy, V, Walker, M, et al. Amphetamine increases blood pressure and heart rate but has no effect on motor recovery or cerebral haemodynamics in ischaemic stroke: a randomized controlled trial (ISRCTN 36285333). *J Hum Hypertens.* 2007; 21(8):616-24.
569. Warlow, CP. Epidemiology of stroke. *Lancet.* 1998; 352 Suppl 3:SIII1-4.
570. Steultjens, EM, Dekker, J, Bouter, LM, van de Nes, JC, Cup, EH, van den Ende, CH. Occupational therapy for stroke patients: a systematic review. *Stroke.* 2003; 34(3):676-87.
571. Trombly, CA, Ma, HI. A synthesis of the effects of occupational therapy for persons with stroke, Part I: Restoration of roles, tasks, and activities. *Am J Occup Ther.* 2002; 56(3):250-9.
572. Ma, HI, Trombly, CA. A synthesis of the effects of occupational therapy for persons with stroke, Part II: Remediation of impairments. *Am J Occup Ther.* 2002; 56(3):260-74.
573. Legg, LA, Drummond, AE, Langhorne, P. Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4):CD003585.
574. Steultjens, EM, Dekker, J, Bouter, LM, van de Nes, JCM, Cup, EHC, van den ende, CHM. Occupational therapy for cognitive impairment in stroke patients (Protocol for a Cochrane Review) In: *The Cochrane Library, Issue 1.* Oxford. Update Software. 2003.
575. Pedersen, PM, Jorgensen, HS, Nakayama, H, Raaschou, HO, Olsen, TS. Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery. *Ann Neurol.* 1995; 38(4):659-66.
576. Kagan, A. Philosophical, practical and evaluative issues associated with supported communication for adults with aphasia: a reply. *Aphasiology.* 1998; 12(9):851-64.
577. Robey, RR, Schultz M.C., Crawford A.B., Sinner C.A. Single-subject clinical outcome research: design, data, effect sizes, and analyses. *Aphasiology.* 1999; 13(6):445-73.
578. Greener, J, Enderby, P, Whurr, R. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD000425.
579. Greener, J, Enderby, P, Whurr, R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (4):CD000424.
580. Garrett, KL, Beukelman, DR. Changes in the interaction patterns of an individual with severe aphasia given three types of partner support. *Clinical Aphasiology Conference.* 1995; 23.
581. Eriksson, H. *Neuropsykologi. Normalfunktion, demenser och avgränsade hjärnskador:* Liber; 2001.

582. Myers, PS. Right Hemisphere Damage: Disorders of communication and cognition. San Diego: Singular Publishing Press; 1999.
583. Tompkins, CA. Right hemisphere communication disorders. Theory and management: Singular Publishing Group, Inc; 1995.
584. Tompkins, CA, Lehman, MS. Interpreting Intended Meanings after Right Hemisphere Brain Damage: An Analysis of Evidence, Potential Accounts, and Clinical Implications. *Topics in Stroke Rehabilitation*. 1998; 5(1):29-47.
585. Sonered, E. Störningar i språk och kommunikation efter hjärnskada. Broschyr från Akademiska sjukhuset i Uppsala.
586. Appelros, P, Karlsson, GM, Seiger, A, Nydevik, I. Neglect and anosognosia after first-ever stroke: incidence and relationship to disability. *J Rehabil Med*. 2002; 34(5):215-20.
587. Yorkston, KM. Treatment efficacy: dysarthria. *J Speech Hear Res*. 1996; 39(5):S46-57.
588. Murdoch, BE, editor. *Dysarthria: A Physiological Approach to Assessment and Treatment*. Cheltenham: Stanley Thomes; 1998.
589. Yorkston, KM, Spencer, KA, Duffy, JR, Beukelman, DR, Golper, LA, Miller, RM, et al. Evidence-based practice guidelines for dysarthria: management of velopharyngeal function. *Journal of medical speech-language pathology*. 2001; 9:257-74.
590. Sellars, C, Hughes, T, Langhorne, P. Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3):CD002088.
591. Tolkcentralerna i Sverige. www.tolkcentralen.se. Ansvarig utgivare: Sylvia Lång
592. Robinson, RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(3):376-87.
593. Sembi, S, Tarrier, N, O'Neill, P, Burns, A, Faragher, B. Does post-traumatic stress disorder occur after stroke: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998; 13(5):315-22.
594. Astrom, M. Generalized anxiety disorder in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke*. 1996; 27(2):270-5.
595. Castillo, CS, Schultz, SK, Robinson, RG. Clinical correlates of early-onset and late-onset poststroke generalized anxiety. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(8):1174-9.
596. House, A, Dennis, M, Molyneux, A, Warlow, C, Hawton, K. Emotionalism after stroke. *BMJ*. 1989; 298(6679):991-4.
597. Glader, EL, Stegmayr, B, Asplund, K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke*. 2002; 33(5):1327-33.
598. Turner-Stokes, L. Poststroke depression: getting the full picture. *Lancet*. 2003; 361(9371):1757-8.
599. Carota, A, Staub, F, Bogousslavsky, J. Emotions, behaviours and mood changes in stroke. *Curr Opin Neurol*. 2002; 15(1):57-69.
600. Burvill, PW, Johnson, GA, Jamrozik, KD, Anderson, CS, Stewart-Wynne, EG, Chakera, TM. Prevalence of depression after stroke: the Perth Community Stroke Study. *Br J Psychiatry*. 1995; 166(3):320-7.
601. House, A, Dennis, M, Mogridge, L, Warlow, C, Hawton, K, Jones, L. Mood disorders in the year after first stroke. *Br J Psychiatry*. 1991; 158:83-92.
602. Herrmann, N, Black, SE, Lawrence, J, Szekely, C, Szalai, JP. The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke*. 1998; 29(3):618-24.
603. Kneebone, II, Dunmore, E. Psychological management of post-stroke depression. *Br J Clin Psychol*. 2000; 39 (Pt 1):53-65.
604. Sinyor, D, Amato, P, Kaloupek, DG, Becker, R, Goldenberg, M, Coopersmith, H. Post-stroke depression: relationships to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke*. 1986; 17(6):1102-7.
605. Parikh, RM, Robinson, RG, Lipsey, JR, Starkstein, SE, Fedoroff, JP, Price, TR. The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. *Arch Neurol*. 1990; 47(7):785-9.
606. Carota, A, Bogousslavsky, J. Poststroke depression. *Adv Neurol*. 2003; 92:435-45.
607. Robinson, RG, Bolla-Wilson, K, Kaplan, E, Lipsey, JR, Price, TR. Depression influences intellectual impairment in stroke patients. *Br J Psychiatry*. 1986; 148:541-7.

608. Anderson, CS, Linto, J, Stewart-Wynne, EG. A population-based assessment of the impact and burden of caregiving for long-term stroke survivors. *Stroke*. 1995; 26(5):843-9.
609. Ahlsio, B, Britton, M, Murray, V, Theorell, T. Disablement and quality of life after stroke. *Stroke*. 1984; 15(5):886-90.
610. Astrom, M, Asplund, K, Astrom, T. Psychosocial function and life satisfaction after stroke. *Stroke*. 1992; 23(4):527-31.
611. Morris, PL, Robinson, RG, Andrzejewski, P, Samuels, J, Price, TR. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry*. 1993; 150(1):124-9.
612. House, A, Knapp, P, Bamford, J, Vail, A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke*. 2001; 32(3):696-701.
613. Ramasubbu, R, Patten, SB. Effect of depression on stroke morbidity and mortality. *Can J Psychiatry*. 2003; 48(4):250-7.
614. Stenager, EN, Madsen, C, Stenager, E, Boldsen, J. Suicide in patients with stroke: epidemiological study. *BMJ*. 1998; 316(7139):1206.
615. Pohjasvaara, T, Vataja, R, Leppavuori, A, Kaste, M, Erkinjuntti, T. Suicidal ideas in stroke patients 3 and 15 months after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2001; 12(1):21-6.
616. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
617. Whooley, MA, Avins, AL, Miranda, J, Browner, WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med*. 1997; 12(7):439-45.
618. Hackett, ML, Anderson, CS, House, AO. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3):CD003437.
619. Andersen, G, Vestergaard, K, Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke*. 1994; 25(6):1099-104.
620. Fruehwald, S, Gatterbauer, E, Rehak, P, Baumhackl, U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression--a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol*. 2003; 250(3):347-51.
621. Lipsey, JR, Robinson, RG, Pearlson, GD, Rao, K, Price, TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet*. 1984; 1(8372):297-300.
622. Reding, MJ, Orto, LA, Winter, SW, Fortuna, IM, Di Ponte, P, McDowell, FH. Anti-depressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol*. 1986; 43(8):763-5.
623. 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.
624. Ohtomo, E, Hirai, S, Terashi, A, Hasegawa, K, Tazaki, Y, Araki, G, et al. Clinical evaluation of aniracetam on psychiatric symptoms related to cerebrovascular disease. *J Clin Experimental Med*. 1991; 156:143-87.
625. Murray, V, von Arbin, M, Bartfai, A, Berggren, AL, Landtblom, AM, Lundmark, J, et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(6):708-16.
626. White, MA, Johnstone, AS. Recovery from stroke: does rehabilitation counselling have a role to play? *Disabil Rehabil*. 2000; 22(3):140-3.
627. Development of the Guideline was led by the British Psychological Society Centre for Outcomes Research and Effectiveness. *Treatment Choice in Psychological Therapies and Counselling*. Department of Health Publications, London. 2001.
628. Andersen, G, Vestergaard, K, Riis, JO. Citalopram for post-stroke pathological crying. *Lancet*. 1993; 342(8875):837-9.
629. Brown, KW, Sloan, RL, Pentland, B. Fluoxetine as a treatment for post-stroke emotionalism. *Acta Psychiatr Scand*. 1998; 98(6):455-8.
630. Ohkawa, S, Mori, E, Yamadori, A. [Treatment of pathological laughing with amitriptyline]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1989; 29(9):1183-5.
631. 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.

632. 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.
633. House, AO, Hackett, ML, Anderson, CS, Horrocks, JA. Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2):CD003690.
634. Kim, JS, Choi, S, Kwon, SU, Seo, YS. Inability to control anger or aggression after stroke. *Neurology*. 2002; 58(7):1106-8.
635. Widar, M, Samuelsson, L, Karlsson-Tivenius, S, Ahlstrom, G. Long-term pain conditions after a stroke. *J Rehabil Med*. 2002; 34(4):165-70.
636. Leijon, G, Boivie, J, Johansson, I. [Central post-stroke pain is a confusing and forgotten condition]. *Lakartidningen*. 1990; 87(5):294-300.
637. Leijon, G, Boivie, J. Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain*. 1989; 36(1):27-36.
638. Leijon, G, Boivie, J. Central post-stroke pain--the effect of high and low frequency TENS. *Pain*. 1989; 38(2):187-91.
639. Bowsher, D. The management of central post-stroke pain. *Postgrad Med J*. 1995; 71(840):598-604.
640. Van Ouwenaller, C, Laplace, PM, Chantraine, A. Painful shoulder in hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986; 67(1):23-6.
641. Wanklyn, P, Forster, A, Young, J. Hemiplegic shoulder pain (HSP): natural history and investigation of associated features. *Disabil Rehabil*. 1996; 18(10):497-501.
642. Roy, C, Sands, M, Hill, L. Shoulder pain in acutely admitted hemiplegics. *Clin Rehabil*. 1994; 8:334-40.
643. Price, CI, Pandyan, AD. Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (4):CD001698.
644. Mok, E, Woo, CP. The effects of slow-stroke back massage on anxiety and shoulder pain in elderly. *Complement Ther Nurs Midwifery*. 2004; 10(4):209-16.
645. Ada, L, Foongchomcheay, A, Canning, C. Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1):CD003863.
646. Griffin, A, Bernhardt, J. Strapping the hemiplegic shoulder prevents development of pain during. *Clin Rehabil*. 2006; 20(4):287-95.
647. Gustafsson, L, McKenna, K. A programme of static positional stretches does not reduce hemiplegic shoulder. *Clin Rehabil*. 2006; 20(4):277-86.
648. Sjogren, K, Fugl-Meyer, AR. Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J Psychosom Res*. 1982; 26(4):409-17.
649. Muller, JE. Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol*. 2000; 86(2A):14F-8F.
650. Muller, JE. Sexual activity as a trigger for cardiovascular events: what is the risk? *Am J Cardiol*. 1999; 84(5B):2N-5N.
651. Muller, JE, Mittleman, MA, Maclure, M, Sherwood, JB, Tofler, GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA*. 1996; 275(18):1405-9.
652. DeBusk, R, Drory, Y, Goldstein, I, Jackson, G, Kaul, S, Kimmel, SE, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2000; 86(2):175-81.
653. Cullberg, J. *Kris och utveckling. Tredje upplagan*. Stockholm: Natur och Kultur; 1992.
654. Forsberg-Warleby, G, Moller, A, Blomstrand, C. Spouses of first-ever stroke patients: psychological well-being in the first phase after stroke. *Stroke*. 2001; 32(7):1646-51.
655. Forsberg-Warleby, G, Moller, A, Blomstrand, C. Spouses of first-ever stroke patients: their view of the future during the first phase after stroke. *Clin Rehabil*. 2002; 16(5):506-14.
656. Brereton, L, Nolan, M. 'Seeking': a key activity for new family carers of stroke survivors. *J Clin Nurs*. 2002; 11(1):22-31.
657. Hanger, HC, Wilkinson, TJ. Stroke education: can we rise to the challenge? *Age Ageing*. 2001; 30(2):113-4.

658. Thommessen, B, Wyller, TB, Bautz-Holter, E, Laake, K. Acute phase predictors of subsequent psychosocial burden in carers of elderly stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2001; 11(3):201-6.
659. Bakas, T, Austin, JK, Okonkwo, KF, Lewis, RR, Chadwick, L. Needs, concerns, strategies, and advice of stroke caregivers the first 6 months after discharge. *J Neurosci Nurs.* 2002; 34(5):242-51.
660. Kalra, L, Evans, A, Perez, I, Melbourn, A, Patel, A, Knapp, M, et al. Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. *BMJ.* 2004; 328(7448):1099.
661. Smith, J, Forster, A, House, A, Knapp, P, Wright, J, Young, J. Information provision for stroke patients and their caregivers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2):CD001919.
662. Persson, L. [Support to relatives of patients with stroke]. *Lakartidningen.* 1995; 92(5):400-3.
663. King, RB, Carlson, CE, Shade-Zeldow, Y, Bares, KK, Roth, EJ, Heinemann, AW. Transition to home care after stroke: depression, physical health, and adaptive processes in support persons. *Res Nurs Health.* 2001; 24(4):307-23.
664. SOSFS. Samverkan vid in- och utskrivning av patienter i sluten vård. 2005:27
665. Indredavik, B, Fjaertoft, H, Ekeberg, G, Loge, AD, Morch, B. Benefit of an extended stroke unit service with early supported discharge: A randomized, controlled trial. *Stroke.* 2000; 31(12):2989-94.
666. Periard, ME, Ames, BD. Lifestyle changes and coping patterns among caregivers of stroke survivors. *Public Health Nurs.* 1993; 10(4):252-6.
667. Hanger, HC, Walker, G, Paterson, LA, McBride, S, Sainsbury, R. What do patients and their carers want to know about stroke? A two-year follow-up study. *Clin Rehabil.* 1998; 12(1):45-52.
668. Mant, J, Carter, J, Wade, DT, Winner, S. Family support for stroke: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000; 356(9232):808-13.
669. Patel, A, Knapp, M, Evans, A, Perez, I, Kalra, L. Training care givers of stroke patients: economic evaluation. *Bmj.* 2004; 328(7448):1102.
670. Dennis, M, O'Rourke, S, Slattery, J, Staniforth, T, Warlow, C. Evaluation of a stroke family care worker: results of a randomised controlled. *Bmj.* 1997; 314(7087):1071-6; discussion 6-7.
671. Lincoln, NB, Francis, VM, Lilley, SA, Sharma, JC, Summerfield, M. Evaluation of a stroke family support organiser: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2003; 34(1):116-21.
672. Tilling, K, Coshall, C, McKevitt, C, Daneski, K, Wolfe, C. A family support organiser for stroke patients and their carers: a randomised. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20(2):85-91.
673. Forster, A, Young, J. Specialist nurse support for patients with stroke in the community: a randomised. *Bmj.* 1996; 312(7047):1642-6.
674. Dowswell, G, Lawler, J, Young, J, Forster, A, Hearn, J. A qualitative study of specialist nurse support for stroke patients and. *Clin Rehabil.* 1997; 11(4):293-301.
675. Lilley, SA, Lincoln, NB, Francis, VM. A qualitative study of stroke patients' and carers' perceptions of the stroke. *Clin Rehabil.* 2003; 17(5):540-7.
676. Larson, J, Franzen-Dahlin, Å, Billing, E, Arbin, M, Murray, V, Wredling, R. The impact of a nurse-led support and education programme for spouses of stroke. *J Clin Nurs.* 2005; 14(8):995-1003.
677. Wilz, G, Barskova, T. Evaluation of a cognitive behavioral group intervention program for spouses of. *Behav Res Ther.* 2007; 45(10):2508-17.
678. Hartke, RJ, King, RB. Telephone group intervention for older stroke caregivers. *Top Stroke Rehabil.* 2003; 9(4):65-81.
679. Pierce, LL, Steiner, V, Govoni, AL. In-home online support for caregivers of survivors of stroke: a feasibility. *Comput Inform Nurs.* 2002; 20(4):157-64.
680. Steiner, V, Pierce, L, Drahuschak, S, Nofziger, E, Buchman, D, Szirony, T. Emotional support, physical help, and health of caregivers of stroke survivors. *J Neurosci Nurs.* 2008; 40(1):48-54.
681. Tran, BQ, Buckley, KM, Prandoni, CM. Selection & use of telehealth technology in support of homebound caregivers of. *Caring.* 2002; 21(3):16-21.

682. Lutz, BJ, Chumbler, NR, Lyles, T, Hoffman, N, Kobb, R. Testing a home-telehealth programme for US veterans recovering from stroke and. *Disabil Rehabil.* 2008;1-8.
683. Buckley, KM, Tran, BQ, Prandoni, CM. Receptiveness, use and acceptance of telehealth by caregivers of stroke patients in the home. *Online J Issues Nurs.* 2004; 9(3):9.
684. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001; 358(9287):1033-41.
685. Rashid, P, Leonardi-Bee, J, Bath, P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke.* 2003; 34(11):2741-8.
686. Chapman, N, Huxley, R, Anderson, C, Bousser, MG, Chalmers, J, Colman, S, et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke.* 2004; 35(1):116-21.
687. Fransen, M, Anderson, C, Chalmers, J, Chapman, N, Davis, S, MacMahon, S, et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6105 patients with cerebrovascular disease: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2003; 34(10):2333-8.
688. Schrader, J, Luders, S, Kulschewski, A, Hammersen, F, Plate, K, Berger, J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke.* 2005; 36(6):1218-26.
689. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård 2004. 2004
690. Collins, R, Armitage, J, Parish, S, Sleight, P, Peto, R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004; 363(9411):757-67.
691. Amarenco, P, Bogousslavsky, J, Callahan, A, 3rd, Goldstein, LB, Hennerici, M, Rudolph, AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355(6):549-59.
692. O'Regan, C, Wu, P, Arora, P, Perri, D, Mills, EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med.* 2008; 121(1):24-33.
693. Vergouwen, MD, de Haan, RJ, Vermeulen, M, Roos, YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2008; 39(2):497-502.
694. 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.
695. Sandercock, P, Mielke, O, Liu, M, Counsell, C. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1):CD000248.
696. Chimowitz, MI, Lynn, MJ, Howlett-Smith, H, Stern, BJ, Hertzberg, VS, Frankel, MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2005; 352(13):1305-16.
697. Saxena, R, Koudstaal, PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2):CD000185.
698. Koudstaal, PJ. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD000186.
699. Glader, EL, Stegmayr, B, Norrving, B, Terent, A, Hulter-Asberg, K, Wester, PO, et al. Large variations in the use of oral anticoagulants in stroke patients with atrial fibrillation: a Swedish national perspective. *J Intern Med.* 2004; 255(1):22-32.
700. Messe, SR, Silverman, IE, Kizer, JR, Homma, S, Zahn, C, Gronseth, G, et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2004; 62(7):1042-50.

701. Homma, S, Sacco, RL, Di Tullio, MR, Sciacca, RR, Mohr, JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002; 105(22):2625-31.
702. Verheugt, FW. Can we pull the plug on warfarin in atrial fibrillation? *Lancet*. 2003; 362(9397):1686-7.
703. Hankey, GJ, Sudlow, CL, Dunbabin, DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001246.
704. De Schryver, EL, Algra, A, van Gijn, J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1):CD001820.
705. Committee, CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348(9038):1329-39.
706. 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.
707. Halkes, PH, van Gijn, J, Kappelle, LJ, Koudstaal, PJ, Algra, A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ES-PRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367(9523):1665-73.
708. Chang, YJ, Ryu, SJ, Lee, TH. Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 22(4):258-62.
709. Halkes, PH, Gray, LJ, Bath, PM, Diener, HC, Guiraud-Chaumeil, B, Yatsu, FM, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(11):1218-23.
710. Verro, P, Gorelick, PB, Nguyen, D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke*. 2008; 39(4):1358-63.
711. Diener, HC, Sacco, RL, Yusuf, S, Cotton, D, Ounpuu, S, Lawton, WA, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008; 7(10):875-84.
712. Diener, HC, Bogousslavsky, J, Brass, LM, Cimminiello, C, Csiba, L, Kaste, M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9431):331-7.
713. Cina, CS, Clase, CM, Haynes, RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001081.
714. Rothwell, PM, Eliasziw, M, Gutnikov, SA, Fox, AJ, Taylor, DW, Mayberg, MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003; 361(9352):107-16.
715. Naylor, AR, Rothwell, PM, Bell, PR. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 26(2):115-29.
716. Rothwell, PM. Preventing stroke in patients with symptomatic carotid stenosis I: Wahlgren, Ahmed, Hårdemark, eds. *Update on Stroke Therapy*, Karolinska Stroke Update. 2002-2003:45-72.
717. Johansson, EP, Wester, P. Delay from symptoms to carotid endarterectomy. *J Intern Med*. 2008; 263(4):404-11.
718. Bond, R, Rerkasem, K, Rothwell, PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke*. 2003; 34(9):2290-301.
719. Rockman, CB, Maldonado, TS, Jacobowitz, GR, Cayne, NS, Gagne, PJ, Riles, TS. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J Vasc Surg*. 2006; 44(3):480-7.

720. Aleksic, M, Rueger, MA, Lehnhardt, FG, Sobesky, J, Matoussevitch, V, Neveling, M, et al. Primary stroke unit treatment followed by very early carotid endarterectomy for carotid artery stenosis after acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22(4):276-81.
721. Sbarigia, E, Toni, D, Speziale, F, Acconcia, MC, Fiorani, P. Early carotid endarterectomy after ischemic stroke: the results of a prospective multicenter Italian study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 32(3):229-35.
722. Engelter, S, Lyrer, P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3):CD001458.
723. Taylor, DW, Barnett, HJ, Haynes, RB, Ferguson, GG, Sackett, DL, Thorpe, KE, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet.* 1999; 353(9171):2179-84.
724. Brown, MM, Rogers, J, Bland, JM. 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.
725. Yadav, JS, Wholey, MH, Kuntz, RE, Fayad, P, Katzen, BT, Mishkel, GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004; 351(15):1493-501.
726. Mas, JL, Chatellier, G, Beyssen, B, Branchereau, A, Moulin, T, Becquemin, JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006; 355(16):1660-71.
727. Ringleb, PA, Allenberg, J, Bruckmann, H, Eckstein, HH, Fraedrich, G, Hartmann, M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2006; 368(9543):1239-47.
728. Gurm, HS, Yadav, JS, Fayad, P, Katzen, BT, Mishkel, GJ, Bajwa, TK, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 358(15):1572-9.
729. Ederle, J, Featherstone, RL, Brown, MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4):CD000515.
730. 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.
731. Teasdale, TW, Engberg, AW. Disability pensions in relation to stroke: a population study. *Brain Inj.* 2002; 16(11):997-1009.
732. Flick, CL. Stroke rehabilitation. 4. Stroke outcome and psychosocial consequences. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999; 80(5 Suppl 1):S21-6.
733. Wozniak, MA, Kittner, SJ. Return to work after ischemic stroke: a methodological review. *Neuroepidemiology.* 2002; 21(4):159-66.
734. Pollack, MR, Disler, PB. 2: Rehabilitation of patients after stroke. *Med J Aust.* 2002; 177(8):452-6.
735. Outpatient Service Trialists. Therapy-based rehabilitation services for stroke patients at home. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1):CD002925.
736. Michael, KM, Allen, JK, Macko, RF. Reduced ambulatory activity after stroke: the role of balance, gait, and cardiovascular fitness. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86(8):1552-6.
737. Grimby, G, Andren, E, Daving, Y, Wright, B. Dependence and perceived difficulty in daily activities in community-living stroke survivors 2 years after stroke: a study of instrumental structures. *Stroke.* 1998; 29(9):1843-9.
738. Aziz, NA, Leonardi-Bee, J, Phillips, M, Gladman, JR, Legg, L, Walker, MF. Therapy-based rehabilitation services for patients living at home more than one. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2):CD005952.
739. van der Lee, JH, Wagenaar, RC, Lankhorst, GJ, Vogelaar, TW, Deville, WL, Bouter, LM. Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single-blind randomized clinical trial. *Stroke.* 1999; 30(11):2369-75.

740. Bourbonnais, D, Bilodeau, S, Lepage, Y, Beaudoin, N, Gravel, D, Forget, R. Effect of force-feedback treatments in patients with chronic motor deficits after a stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002; 81(12):890-7.
741. Fasoli, SE, Krebs, HI, Stein, J, Frontera, WR, Hogan, N. Effects of robotic therapy on motor impairment and recovery in chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003; 84(4):477-82.
742. Hesse, S, Schulte-Tigges, G, Konrad, M, Bardeleben, A, Werner, C. Robot-assisted arm trainer for the passive and active practice of bilateral forearm and wrist movements in hemiparetic subjects. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003; 84(6):915-20.
743. Monger, C, Carr, JH, Fowler, V. Evaluation of a home-based exercise and training programme to improve sit-to-stand in patients with chronic stroke. *Clin Rehabil.* 2002; 16(4):361-7.
744. Santos, ME, Farrajota, ML, Castro-Caldas, A, de Sousa, L. Problems of patients with chronic aphasia: different perspectives of husbands and wives? *Brain Inj.* 1999; 13(1):23-9.
745. van den Berg, B, Brouwer, W, van Exel, J, Koopmanschap, M, van den Bos, G, Rutten, F. Economic valuation of informal care: Lessons from the application of the opportunity costs and proxy good methods. *Social Science & Medicine*, online doi:10.1016/j.socscimed.2005.06.046. 2005; 62(4):835-45.
746. Hulter-Asberg, K, Johansson L. Två år med stroke ur ett anhörig-perspektiv. *Socialmedicinsk tidskrift.* 2002; (2):147-52.
747. Johnson, PD. Rural Stroke Caregivers: A qualitative study of the positive and negative response to the caregiver role. *Top Stroke Rehabil.* 1998; 5(3):51-68.
748. Han, B, Haley, WE. Family caregiving for patients with stroke. Review and analysis. *Stroke.* 1999; 30(7):1478-85.
749. van den Heuvel, ET, de Witte, LP, Schure, LM, Sanderman, R, Meyboom-de Jong, B. Risk factors for burn-out in caregivers of stroke patients, and possibilities for intervention. *Clin Rehabil.* 2001; 15(6):669-77.
750. Kotila, M, Numminen, H, Waltimo, O, Kaste, M. Depression after stroke: results of the FINNSTROKE Study. *Stroke.* 1998; 29(2):368-72.
751. Schulz, R, Beach, SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *JAMA.* 1999; 282(23):2215-9.
752. Bonaiuti, D, Rebasti, L, Sioli, P. The constraint induced movement therapy: a systematic review of randomised controlled trials on the adult stroke patients. *Eura Medicophys.* 2007; 43(2):139-46.
753. Brogardh, C, Sjolund, BH. Constraint-induced movement therapy in patients with stroke: a pilot study on effects of small group training and of extended mitt use. *Clin Rehabil.* 2006; 20(3):218-27.
754. Hakkennes, S, Keating, JL. Constraint-induced movement therapy following stroke: a systematic review of randomised controlled trials. *Aust J Physiother.* 2005; 51(4):221-31.
755. Taub, E, Uswatte, G, King, DK, Morris, D, Crago, JE, Chatterjee, A. A placebo-controlled trial of constraint-induced movement therapy for upper extremity after stroke. *Stroke.* 2006; 37(4):1045-9.
756. Ericsson, T, Ericsson, E. Medicinska sjukdomar. Specifik omvårdnad, medicinsk behandling, patofysiologi: Studentlitteratur; 2002.
757. Carnerud, R, Olsson, K. Effekter av CI-Terapi hos patienter som drabbats av stroke: Luleå tekniska universitet, sjukgymnastprogrammet; 2006.
758. Danielsson, A, Stibrant-Sunnerhagen, K. Muskelfunktion och träning. *Stroke - vård, omsorg och rehabilitering.* 2007.
759. Wolf, SL, Winstein, CJ, Miller, JP, Taub, E, Uswatte, G, Morris, D, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA.* 2006; 296(17):2095-104.
760. Lin, KC, Wu, CY, Wei, TH, Lee, CY, Liu, JS. Effects of modified constraint-induced movement therapy on reach-to-grasp movements and functional performance after chronic stroke: a randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2007; 21(12):1075-86.
761. Wu, CY, Lin, KC, Chen, HC, Chen, IH, Hong, WH. Effects of modified constraint-induced movement therapy on movement kinematics and daily function in patients

- with stroke: a kinematic study of motor control mechanisms. *Neurorehabil Neural Repair*. 2007; 21(5):460-6.
762. Kwakkel, G, Kollen, BJ, Krebs, HI. Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008; 22(2):111-21.
 763. Masiero, S, Celia, A, Rosati, G, Armani, M. Robotic-assisted rehabilitation of the upper limb after acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007; 88(2):142-9.
 764. Takahashi, CD, Der-Yeghiaian, L, Le, V, Motiwala, RR, Cramer, SC. Robot-based hand motor therapy after stroke. *Brain*. 2008; 131(Pt 2):425-37.
 765. Volpe, BT, Lynch, D, Rykman-Berland, A, Ferraro, M, Galgano, M, Hogan, N, et al. Intensive sensorimotor arm training mediated by therapist or robot improves hemiparesis in patients with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008; 22(3):305-10.
 766. Saunders, DH, Greig, CA, Young, A, Mead, GE. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1):CD003316.
 767. Potempa, K, Lopez, M, Braun, LT, Szidon, JP, Fogg, L, Tincknell, T. Physiological outcomes of aerobic exercise training in hemiparetic stroke patients. *Stroke*. 1995; 26(1):101-5.
 768. Macko, RF, DeSouza, CA, Tretter, LD, Silver, KH, Smith, GV, Anderson, PA, et al. Treadmill aerobic exercise training reduces the energy expenditure and cardiovascular demands of hemiparetic gait in chronic stroke patients. A preliminary report. *Stroke*. 1997; 28(2):326-30.
 769. Macko, RF, Smith, GV, Dobrovolsky, CL, Sorkin, JD, Goldberg, AP, Silver, KH. Treadmill training improves fitness reserve in chronic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001; 82(7):879-84.
 770. Ouellette, MM, LeBrasseur, NK, Bean, JF, Phillips, E, Stein, J, Frontera, WR, et al. High-intensity resistance training improves muscle strength, self-reported function, and disability in long-term stroke survivors. *Stroke*. 2004; 35(6):1404-9.
 771. Sorensen, HV, Lendal, S, Schultz-Larsen, K, Uhrskov, T. Stroke rehabilitation: assistive technology devices and environmental modifications following primary rehabilitation in hospital--a therapeutic perspective. *Assist Technol*. 2003; 15(1):39-48.
 772. Lag. Lag om medicintekniska produkter. 1993:584.
 773. Gosman-Hedstrom, G, Claesson, L, Blomstrand, C, Fagerberg, B, Lundgren-Lindquist, B. Use and cost of assistive technology the first year after stroke. A randomized controlled trial. *Int J Technol Assess Health Care*. 2002; 18(3):520-7.
 774. Gosman-Hedstrom, G, Claesson L, Blomstrand C. Assistive devices in elderly people after stroke - a longitudinal, randomized study. The Göteborg 70+ Stroke study. *Scand J Occup Ther*. 2002; 9:109-18.
 775. Gillen, G, Burkhardt, A. Stroke rehabilitation. A function-based approach. St. Louis, Mosby; 1998.
 776. Drummond, AER, Walker, MF. A randomized controlled trial of leisure rehabilitation after stroke. *Clin Rehabil*. 1995; 9:283-90.
 777. Parker, CJ, Gladman, JR, Drummond, AE, Dewey, ME, Lincoln, NB, Barer, D, et al. A multicentre randomized controlled trial of leisure therapy and conventional occupational therapy after stroke. TOTAL Study Group. *Trial of Occupational Therapy and Leisure*. *Clin Rehabil*. 2001; 15(1):42-52.
 778. Evans, D. Best Practice. Music as an Intervention in Hospitals. The Joanna Briggs Institute for Evidence Based Nursing and Midwifery, Adelaide. 2001; 5(4).
 779. Schauer, M, Mauritz, KH. Musical motor feedback (MMF) in walking hemiparetic stroke patients: randomized trials of gait improvement. *Clin Rehabil*. 2003; 17(7):713-22.
 780. Sarkamo, T, Tervaniemi, M, Laitinen, S, Forsblom, A, Soinila, S, Mikkonen, M, et al. Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke. *Brain*. 2008; 131(Pt 3):866-76.
 781. www.frdi.net. Federation of Riding for the Disabled International.
 782. Pauw, J. Therapeutic horseback riding studies: problems experienced by researchers. *Physiotherapy*. 2000; 86:523-7.
 783. www.rgrm.se. Ronny Gardiner.

784. Geytenbeek, J. Evidence for effective hydrotherapy. *Physiotherapy*. 2002; 88(9):514-29.
785. Reynolds, MW, Nabors, L, Quinlan, A. The effectiveness of art therapy: does it work? *Art Therapy: Journal of the American Art Therapy Association*. 2000; 17(3):207-13.

Bilaga, Evidensgradering

Medicinsk evidens har bedömts enligt graderingen i tabell 1 a och b. Evidensgradering med siffror görs endast när slutsatsen bygger på en systematisk kunskapsöversikt av god kvalitet.

Tabell 1 a. Evidensgradering när slutsatsen bygger på en systematisk kunskapsöversikt av god kvalitet.

Evidensgradering	Systematisk kunskapsöversikt av god kvalitet som bygger på:	Undantag
1	minst två randomiserade studier av högt bevisvärde.	Enstaka mycket stor randomiserad kontrollerad studie (med smalt konfidensintervall) utförd på ett stort antal centra. "Allt eller inget" – studier som visar en dramatisk och odiskutabel effekt t.ex. penicillin vid stora pneumonier, eller insulin vid typ 1 diabetes
2	en randomiserad studie med högt bevisvärde + minst två med medelhögt bevisvärde och entydiga resultat	En systematisk översikt som bygger på väl upplagda kohortstudier eller fall-kontrollstudier med entydiga resultat. En systematisk översikt som bygger på ett flertal randomiserade kontrollerade studier med medelhögt och lågt bevisvärde med entydigt resultat.
3	minst två randomiserade studier med medelhögt bevisvärde och entydigt resultat.	En systematisk översikt som bygger på väl upplagda kohortstudier eller fall-kontrollstudier med divergerande resultat En systematisk översikt som bygger på ett flertal randomiserade kontrollerade studier med medelhögt eller lågt bevisvärde
4	enbart studier av lågt bevisvärde eller där den systematiska kunskapsgenomgången visat avsaknad av studier	

Tabell 1b. Evidensgradering vid enskilda studier om en systematisk kunskapsöversikt saknas.

Evidensgradering	Underlag
Mycket gott vetenskapligt underlag	Minst två prospektiva kontrollerade studier* av högt bevisvärde med entydiga resultat
Gott vetenskapligt underlag	Minst en prospektiv kontrollerad studie* av högt bevisvärde, alternativt minst två prospektiva kontrollerade studier* av lägre kvalitet men som pekar i samma riktning
Visst vetenskapligt underlag	Minst en kohort- eller fall-kontrollstudie av tillfredsställande kvalitet eller minst en prospektiv kontrollerad studie* av lägre kvalitet
Otillräckligt vetenskapligt underlag	Studier med heterogena utfall, observationsstudier mm lägre kvalitet, expert- eller konsensusuttalanden mm
Inget vetenskapligt underlag	Studier saknas helt på området
Konsensus	Internationella riktlinjer (guidelines) ger stöd för rekommendationen
Beprövad erfarenhet	Klinisk praxis (och konsensus i riktlinjegruppen) ger stöd för rekommendationen

* en prospektiv studie kan vara av interventionstyp (t ex randomiserad prövning) eller observationstyp (kohortstudie)