

# Sekundærprofylakse etter hjerneinfarkt og transitorisk iskemisk anfall

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Av de rundt 13 000 årlige tilfellene av hjerneinfarkt i Norge er om lag 3 000 residivinfarkter. Dessuten vil minst 10 000 pasienter oppleve et transitorisk iskemisk anfall. Formålet med denne oversiktsartikkelen er å presentere terapianbefalinger for sekundærprofylakse etter hjerneinfarkt og transitorisk iskemisk anfall.

**Materiale og metode.** Artikkelen er bygd på kunnskapsbaserte terapianbefalinger fra The European Stroke Initiative og The American Stroke Association samt oversiktsartikler funnet ved søk i Medline og Cochrane-databasen. I tillegg er resultater fra nyere relevante randomiserte studier tatt med og drøftet. Anbefalingene er forsøkt modifisert til norske forhold.

**Resultater og fortolkning.** Individualisert sekundærprofylakse etter hjerneinfarkt og transitorisk iskemisk anfall kan forhindre mange tilfeller av cerebrovaskulær sykdom og død. Spesielt viktig er det med meget god kontroll av blodtrykk og glukosenivå, samt adekvat antitrombotisk og lipidsenkende behandling.

Oppgitte interessekonflikter:  
Se til slutt i artikkelen

**David Russell**  
david.russell@medisin.uio.no  
**Christian Lund**  
**Arve Dahl**  
Cerebrovaskulær seksjon  
Neurologisk avdeling  
Nevroklinikken  
Rikshospitalet-Radiumhospitalet  
0027 Oslo

Rundt 13 000 nordmenn rammes årlig av hjerneinfarkt, for om lag 3 000 dreier det seg om residivinfarkt (1). Dessuten vil minst 5 000 personer i løpet av et år oppleve et transitorisk iskemisk anfall (TIA), ofte som et varsel om en nær forestående cerebrovaskulær katastrofe. Formålet med denne oversiktsartikkelen er å presentere terapianbefalinger for sekundærprofylakse etter hjerneinfarkt og transitorisk iskemisk anfall.

## Materiale og metode

Artikkelen er bygd på kunnskapsbaserte terapianbefalinger fra The European Stroke Initiative og The American Stroke Association samt oversiktsartikler funnet ved søk i Medline og Cochrane-databasen (2, 3). I tillegg er resultater fra nyere relevante randomiserte studier tatt med og drøftet. Anbefalingene er utformet så konkret som mulig på bakgrunn av vitenskapelig evidens og styrke, og forsøkt modifisert til norske forhold.

## Modifiserbare risikofaktorer

### Hypertensjon

Mangfoldige studier har dokumentert hvor viktig det er med god blodtrykkskontroll som primærprofylakse ved cerebrovaskulær sykdom. Kunnskapsmengden om betydningen av blodtrykket og blodtrykksbehandling under selve akuttfasen av et hjerneinfarkt er derimot begrenset (4). Det er imidlertid klart at «stram» blodtrykkskontroll fra og med den subakutte fasen ved hjerneinfarkt og TIA kan forhindre residivslag, også hos pasienter som ikke har hatt hypertensjon fra før (5). Det optimale sekundærprofylaktiske behandlingsmålet for blodtrykket er ikke entydig avklart, men gunstig profylaktisk effekt er sett allerede ved en moderat blodtrykksreduksjon på 10/5 mm Hg, og mye tyder på at man aller helst bør tilstrebe blodtrykksverdier < 120/80 mm Hg (6).

Det er ikke avklart hvilke typer antihypertensiver som gir best sekundærprofylakse etter hjerneinfarkt og TIA. Et diuretikum som monoterapi eller et diuretikum kombinert med en ACE-hemmer kan imidlertid være et godt utgangspunkt (6). For øvrig må valget av blodtrykksmedikasjon styres av eventuell komorbiditet som ekstrakranial aterosklerose, nyre- og hjertesykdom og diabetes mellitus (6). Sekundærprofylaktisk blodtrykksbehandling skal også alltid innbefatte råd om livsstilsendringer (6).

Målet ved sekundærprofylaktisk blodtrykksbehandling er ikke blodtrykksverdie-

ne i seg selv, men å forhindre så mange residivhjerneslag som mulig. Det er derfor svært interessant at noen typer antihypertensiver kan ha gunstige effekter på hjernen utover selve blodtrykksreduksjonen. Det er stadig flere holdepunkter for at antihypertensiver av klassen angiotensin II-reseptorblokker kan virke nevroprotektivt (7, 8). I MOSES-studien ble angiotensin II-reseptorblokkeren eprosartan sammenliknet med kalsiumblokkeren nitrendiprine for sekundærprofylakse etter hjerneslag og TIA (9). Det var en signifikant bedre effekt av eprosartan med hensyn til det primære endepunktet som var totalmortalitet samt alle cerebro- og kardiovaskulære hendelser (hasardratio 0,79 (95 % KI 0,66–0,96),  $p = 0,014$ ). Det var isolert sett en 25 % relativ risikoreduksjon for cerebrovaskulære hendelser i eprosartangruppen. Disse gunstige effektene av angiotensin II-reseptorblokker ble oppnådd til tross for helt lik blodtrykkskontroll i behandlingsgruppene. Pågående studier, som den norkinitierte SCAST-studien (10), vil kunne gi en bedre avklaring av hvorvidt angiotensin II-reseptorblokker bør være et medikamentelt førstevalg ved og etter akutt hjerneinfarkt.

Hos de aller fleste individer vil blodtrykket naturlig variere gjennom døgnet, med de laveste verdiene sent på natten etterfulgt av en blodtrykksstigning i de tidlige morgentimene (11). Debuttidspunktet av hjerte- og karsykdom, inklusive hjerneslag, viser også et slikt døgnvariasjonsmønster med en relativt sett høyere insidens i de tidlige morgentimene (12–14). Det er derfor nødvendig at fremtidige kliniske blodtrykksstudier tar hensyn til en slik kronobiologisk faktor. Hos mange pasienter som tilsynelatende har oppnådd god blodtrykkskontroll, viser allikevel døgnkontinuerlig blodtrykksmå-

## Hovedbudskap

- Individualisert sekundærprofylakse etter hjerneinfarkt og TIA kan forhindre død og varig invaliditet
- Blodtrykksbehandling er den aller viktigste enkeltfaktoren i sekundærprofylaksen
- De fleste hjerneinfarkt- og TIA-pasienter bør få både antihypertensiv, antitrombotisk og lipidsenkende behandling
- Medikamentell sekundærprofylakse må alltid kombineres med livsstilsråd

ling at de har lange perioder gjennom døgnet med forhøyet blodtrykk (15). Angiotensin II-reseptorblokkeren telmisartan har lang halveringstid (24 timer) og har vist å gi en bedre blodtrykkskontroll gjennom hele døgnet enn andre angiotensin II-reseptorblokkere (16).

#### Diabetes mellitus

Glukosekontroll til tilnærmet normoglykemiske verdier vil redusere mikrovaskulære (17, 18), og trolig også makrovaskulære komplikasjoner hos diabetikere som har gjennomgått hjerneinfarkt eller TIA (19, 20). Målet for HbA<sub>1c</sub> ved sekundærprofylakse bør være  $\leq 7\%$  (20).

Det meste av kunnskapen om forholdet mellom blodtrycksbehandling og cerebrovaskulær sykdom hos diabetikere kommer fra primærprofylaktiske studier. Slike undersøkelser har vist at «stram» blodtrykkskontroll vil redusere risikoen for cerebrovaskulær sykdom betydelig (6, 21, 22). I de fleste studiene har behandlingsmålet for blodtrykket vært satt til 130/80 mm Hg (23–25), men epidemiologiske data viser at man trolig kan oppnå en ytterligere risikoreduksjon ved å senke blodtrykket helt ned mot 120/80 mm Hg (23–25). Det er således ingen grunn til å tro at et slikt blodtrykksmål ikke også vil være det riktige for diabetikere som har gjennomgått hjerneinfarkt eller TIA.

De fleste diabetikere vil trenge mer enn ett antihypertensivum for å kunne oppnå behandlingsmålet for blodtrykket. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere har begge vist å redusere utviklingen av nyresvikt hos diabetikere, og et preparat fra en av disse medikamentklassene bør nok alltid være en del av behandlingen for diabetikere med cerebrovaskulær sykdom (20).

#### Lipider

Pasienter som har gjennomgått hjerneinfarkt eller TIA, og som har hyperlipidemi, koronar hjertesykdom eller kjent arteriosklerose i ikke-koronare kar, bør få lipidsenkende behandling slik skissert i de amerikanske anbefalingene i National Cholesterol Education Program (NCEP), sist modifisert i 2004 (26, 27). NCEP-anbefalingene innebærer både råd om generelle livsstilendringer, kostomlegging og farmakologisk behandling (26, 27). Statiner er anbefalt som primærmedikasjon for lipidverdireduksjon hos pasienter med aterosklerotisk hjerneinfarkt eller TIA med behandlingsmål for LDL-kolesterol  $< 2,6$  mmol/l og  $< 1,8$  mmol/l for henholdsvis pasienter uten og med andre kardiovaskulære risikofaktorer (26, 27).

SPARCL-studien, den første sekundærprofylaktiske studien med statiner etter cerebrovaskulær sykdom, viste at høydosert atorvastatin (80 mg daglig) reduserte risikoen for nye hjerneinfarkter hos pasienter som hadde hatt hjerneinfarkt eller TIA, også når disse ikke hadde komorbiditet eller hyperlipidemi (28).

#### Røyking

Alle som røyker og som har gjennomgått hjerneinfarkt eller TIA, må rådes og hjelpes til røykestopp (29). Det er også holdpunkter for at passiv røyking bør unngås (30).

#### Alkohol

Etter gjennomgått hjerneinfarkt eller TIA bør de pasientene som har et «høyt inntak» av alkohol rådes til å slutte med alkohol eller å begrense forbruket vesentlig (31). På den annen side kan det synes som om hjerneslagpasienter som har et «kontrollert forbruk» av alkohol kan ha en viss sekundærprofylaktisk nytte av et alkoholinntak på høyst en til to alkoholenheter daglig for menn og en enhet daglig for kvinner (31).

#### Overvekt

Overvektige hjerneinfarktpasienter bør rådes til vektreduksjon med målsetting normalvekt, det vil si en kroppsmasseindeks på 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup> (32, 33).

#### Fysisk aktivitet

Alle som har hatt hjerneinfarkt eller TIA, og som er i stand til å gjennomføre fysisk trening, bør ha minst 30 minutters moderat intens fysisk trening de fleste av ukens dager (34).

#### Aterosklerose

##### Aterosklerose i ekstrakranial a. carotis

Pasienter som har gjennomgått et ikke-invasivt hjerneinfarkt eller TIA, og som har en ipsilateral  $> 60\%$  a. carotis-stenose, bør få utført endarterektomi innen to uker ved en kirurgisk avdeling som kan dokumentere en perioperativ morbiditet og mortalitet på  $< 6\%$  (35–39). Hvorvidt pasienter med en symptomgivende 50–59% carotisstenose skal anbefales operasjon avhenger av pasientens alder, kjønn og komorbiditet, samt symptomenes alvorlighetsgrad (38–42). Ved  $< 50\%$  stenose er det uansett ikke indikasjon for endarterektomi (43).

Endovaskulær stenting av en symptomgivende  $> 60\%$  carotisstenose bør overveies i de tilfeller der endarterektomi ikke er tilrådelig, dvs. ved kirurgisk vanskelig tilgjengelige stenoser, poststrålingsstenoser, restenoser etter kirurgi og ved alvorlig komorbiditet som gjør kirurgi spesielt risikofyllt (43–45). Endovaskulær stentbehandling bør kun utføres ved sykehus som kan dokumentere  $< 4$ – $6\%$  komplikasjonsfrekvens hva angår morbiditet og mortalitet (43–45).

##### Aterosklerose i ekstrakraniale arteria vertebrobasilaris

Endovaskulær dilatasjon eller stenting av symptomgivende stenose i aa. vertebrobasilaris kan overveies utført ved utvalgte sentre hvis pasienten har hatt residivhjerneinfarkt eller TIA til tross for bred medikamentell profylaktisk behandling (46–49).

#### Aterosklerose i intrakraniale arterier

Endovaskulær dilatasjon eller stenting av hemodynamisk signifikante intrakraniale stenoser hos pasienter som får residivhjerneinfarkt eller TIA til tross for bred profylaktisk medikasjon, må foreløpig oppfattes som eksperimentell behandling (50).

#### Antitrombotisk terapi

##### Platehemmere

Profylakse med platehemmere har vist å redusere risikoen for residivhjerneinfarkt etter hjerneinfarkt og TIA. En metaanalyse av 21 randomiserte studier med 18 270 pasienter som hadde gjennomgått hjerneinfarkt eller TIA, viste at platehemmende behandling ga en relativ risikoreduksjon på 28% for ikke-dødelige og 16% før dødelige hjerneslag, sammenliknet med placebo (51).

##### Valg av platehemmer

Flere faktorer, som komorbiditet, bivirkninger og pris, bør tas med ved valget av platehemmer etter hjerneinfarkt og TIA. Acetylsalisylsyre er det klart billigste alternativ, noe som kan gi god etterlevelse over tid (52, 53). Den sekundærprofylaktiske effekten av acetylsalisylsyre er imidlertid begrenset i det medikamentet kun forhindrer en av fire nye vaskulære hendelser (51). Kombinasjonen acetylsalisylsyre og dipyridamol har på lang sikt en bedre profylaktisk effekt enn acetylsalisylsyre monoterapi hos pasienter som har hatt hjerneinfarkt eller TIA (54, 55). En sammenliknende analyse av acetylsalisylsyre monoterapi, klopidogrel monoterapi og kombinasjonen acetylsalisylsyre og dipyridamol, kan indikere at sistnevnte alternativ er det mest kostnadseffektive på lang sikt (56). Noen pasienter kan imidlertid ikke bruke dipyridamol på grunn av medikamentindusert hodepine.

##### Ikke-kardioembolisk hjerneinfarkt/TIA

Pasienter med ikke-kardioembolisk hjerneinfarkt eller TIA anbefales å bruke platehemmer som sekundærprofylakse (51). Kombinasjonen acetylsalisylsyre og dipyridamol synes noe mer effektiv enn monoterapi acetylsalisylsyre (54, 55) men acetylsalisylsyre (160 mg/døgn) eller klopidogrel monoterapi er aktuelle alternativer (57, 58). Direkte sammenliknede studier synes å vise at klopidogrel monoterapi er noe mer effektivt enn acetylsalisylsyre monoterapi, og klopidogrel vil også være et alternativ ved acetylsalisylsyreintoleranse (57). Kombinasjonen acetylsalisylsyre og klopidogrel anbefales ikke som rutinebehandling på grunn av økt risiko for blødning (59). Hvis en pasient får residivhjerneinfarkt eller TIA under behandling med acetylsalisylsyre monoterapi, er det ikke holdpunkter for at en doseøkning av acetylsalisylsyre vil gi noen klinisk gevinst (60, 61).

##### Kardioembolisk hjerneinfarkt/TIA

Cerebral kardioembolisme forårsaker trolig minst 20% av alle hjerneinfarkter. Halvpar-

ten av pasientene med kardioembolisk hjerteinfarkt vil ha atrieflimmer, en firedel hjerte-kar-sykdom, og en del vil ha en eller flere murale intraventrikulære tromber etter tidligere hjerteinfarkt (62). Hjertesvikt øker risikoen for hjerteinfarkt med en faktor på 2–3, og er assosiert med rundt 10 % av alle tilfeller av hjerteinfarkt (63).

Hjertesvikt som har hatt hjerteinfarkt eller TIA, har en betydelig relativt økt risiko for residivslag. Generelt sett vil mange av disse pasientene nok ha mest nytte av sekundærprofylaktisk antikoagulasjon fremfor platehemmende behandling, selv om de ikke har atrieflimmer, alvorlig hjerte-kar-sykdom eller påvist intrakardial trombe.

#### Atrieflimmer

De hjerteinfarkt- og TIA-pasienter som har permanent eller paroksysmalt atrieflimmer, bør gis antikoagulasjonsbehandling med warfarin med et INR-mål på 2,5 (2,0–3,0) (64). De pasientene som av ulike grunner ikke kan gjennomføre antikoagulasjonsbehandling, anbefales behandlet med acetylsalisylsyre 160 mg (64, 65).

Prinsipielt sett bør antikoagulasjonsbehandling etter kardioembolisk hjerteinfarkt eller TIA igangsettes så tidlig som mulig. Hos pasienter med store hjerteinfarkter eller med betydelig hypertensjon bør man likevel ofte vente i minst to uker før man starter slik behandling.

#### Mekanisk hjerteventil

Pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt eller TIA, og som har mekanisk hjerteventil, må gis antikoagulasjonsbehandling med warfarin med et INR behandlingsmål 3,0 (2,5–3,5) (66). De pasientene med mekanisk hjerteventil som opplever residivhjerneinfarkt, TIA eller annen embolisme til tross for adekvat antikoagulasjon med warfarin, bør, hvis de tolererer det, gis acetylsalisylsyre (75 mg) i tillegg til warfarin (66).

#### Akutt hjerteinfarkt

##### med intraventrikulær trombe

Ved akutt hjerteinfarkt med venstre ventrikel-trombe bør de pasientene som tidligere har gjennomgått hjerteinfarkt eller TIA, gis antikoagulasjonsbehandling med warfarin med INR-mål 2,5 (2,0–3,0) i minst tre måneder og i inntil et år (67).

#### Ekstrakranial arterieveggsdisseksjon

Ekstrakranial arterieveggsdisseksjon er en ganske vanlig årsak til hjerteinfarkt og TIA, særlig i aldersgruppen under 50 år. Pasienter med ekstrakranial arterieveggsdisseksjon kan de første 3–6 månedene etter den cerebrovaskulære hendelsen enten behandles med antikoagulasjon i form av warfarin eller med en platehemmer (68, 69). For sekundærprofylakse utover 3–6 måneder anbefales generelt platehemmer, hvis det ikke er tegn til residivsymptomer (69).

Pasienter som har opplevd residivhjerne-

infarkt eller TIA grunnet ekstrakranial arterieveggsdisseksjon til tross for adekvat antitrombotisk behandling, kan vurderes for endovaskulær stenting (70, 71).

#### Åpent foramen ovale

I de tilfellene der man ved et hjerteinfarkt eller TIA etter en nøyaktig utredning står igjen med et åpent foramen ovale som den mest sannsynlige årsak til hendelsen, anbefales det primært platehemmende behandling (72). Antikoagulasjon med warfarin anbefales kun for dem som i tillegg til åpent foramen ovale har tilleggsfaktorer som hyperkoagel tilstand eller venetrombose (72).

Det er per i dag utilstrekkelig kunnskap til å anbefale endovaskulær lukking av åpent foramen ovale etter et førstegangs hjerteinfarkt. Slik endovaskulær behandling bør likevel overveies hos dem som får residivhjerneinfarkt av ukjent årsak til tross for adekvat profylaktisk behandling, særlig hvis det er strukturelle forandringer i myokard i tilslutning til foramenet (73).

#### Intrakranial venetrombose

Pasienter med intrakranial venetrombose bør straks etter diagnosetidspunkt behandles med antikoagulasjon i form av lavmolekylært heparin, selv om det foreligger hemoragisk transformasjon i eventuelle infarkt-områder (74, 75). Etter akuttfasen startes peroral warfarinbehandling som opprettholdes i 3–6 måneder, etterfulgt av behandling med platehemmer.

#### Konklusjon

Hjerneslag er en svært hyppig årsak til innleggelse i sykehus og sykehjem. Hjerneslag-sykdommen koster samfunnet betydelige summer i pleie og omsorg. Mange pasienter vil dessverre få mer enn ett hjerneslag, og som regel blir pasienten ytterligere funksjonsmessig redusert ved residivslaget. En god og individuelt tilpasset sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt og TIA kan redde liv, minske behovet for pleie og omsorg, og spare samfunnet for store utgifter. Sekundærprofylaksen består oftest av relativt enkle medikamentelle tiltak kombinert med livsstilsråd. Utfordringen for helsevesenet er at de anbefalte tiltakene virkelig tas i bruk, og at pasientene får den regelmessige oppfølgingen de trenger.

**Oppgitte interessekonflikter:** David Russell har mottatt honorar, reisetilskudd eller forskningsmidler fra flere medisinske firmaer de siste fem år, bl.a. AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer, Solvay. Christian Lund har mottatt honorar eller reisetilskudd fra AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Nycomed Pharma, Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb og Solvay Pharma. Arve Dahl har mottatt honorar eller reisetilskudd fra AstraZeneca, MSD, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb og Solvay Pharma.

#### Litteratur

- Ellekjer H. Epidemiological studies of stroke in a Norwegian population. Incidence, risk factors and prognosis. Doktoravhandling. Trondheim: Det medisinske fakultet, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, 2000.
- Leys D, Kwicinski H, Bogousslavsky J et al. Prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (suppl 2): 15–29.
- Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006; 113: e409–e449.
- Laves CMM, Bennett DA, Feigin VL et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 776–85.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2741–8.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. For the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–71.
- Li J, Culman J, Hortnagl H, et al. Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury. *FASEB J* 2005; 19: 617–9.
- Thone-Reineke C, Steckelings UM, Unger T. Angiotensin receptor blockers and cerebral protection in stroke. *J Hypertens* 2006; 24 (suppl): 115–21.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A 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: 1218–26.
- Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST). [www.scast.no](http://www.scast.no) [2.10.2006].
- Millar-Craig MW, Bishop CN, Rafferty EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978; 1: 795–7.
- Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset – a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 992–6.
- Casetta E, Granieri E, Fallica O et al. Patient demographic and clinical features and circadian variation in onset of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2002; 59: 48–53.
- Kario P, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401–6.
- Redon J, Roca-Cusachs A, Mora-Macia J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. Analysis of the control of blood pressure using ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2002; 7: 111–6.
- Neutel J, Smith DH. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 58–63.
- Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304–9.
- Grundy SM, Benjamin EJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134–46.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
- American Diabetes Association. ADA clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2004; 27 (suppl): 1–143.

&gt;&gt;&gt;

21. UKPDS 38: UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
22. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
23. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG 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: 1755–62.
24. Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–9.
25. Genuth S, Eastman R, Kahn R et al, for the American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care* 2003; 26 (suppl 1): 28–32.
26. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. For the National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.
27. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
28. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
29. Naidoo B, Stevens W, McPherson K. Modelling the short term consequences of smoking cessation in England on the hospitalisation rates for acute myocardial infarction and stroke. *Tob Control* 2000; 9: 397–400.
30. Bonita R, Duncan J, Truelsen T et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 1999; 8: 156–60.
31. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 579–88.
32. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997; 277: 1539–45.
33. Kurth T, Gaziano JM, Berger K et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2557–62.
34. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 2475–81.
35. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991; 325: 445–53.
36. RC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis: European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337: 1235–43.
37. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis: Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991; 266: 3289–94.
38. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al; Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915–24.
39. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415–25.
40. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR et al. The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol* 1995; 52: 246–9.
41. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ et al. 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: 282–6.
42. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ et al. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke* 2000; 31: 128–32.
43. Alberts MJ, for the Publications Committee of the WALLSTENT. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs. carotid endarterectomy. *Stroke* 2001; 32: 325.
44. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1729–37.
45. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. For the Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid stenting versus endarterectomy in high risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493–1501.
46. Chastain HD 2nd, Campbell MS, Iyer S et al. Extracranial vertebral artery stent placement: in-hospital and follow-up results. *J Neurosurg* 1999; 91: 547–52.
47. Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC et al. Treatment of posterior circulation ischemia with extracranial percutaneous balloon angioplasty and stent placement. *Stroke* 1999; 30: 2073–85.
48. Piotin M, Spelle L, Martin JB et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting of the proximal vertebral artery for symptomatic stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 727–31.
49. Jenkins JS, White CJ, Ramee SR et al. Vertebral artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 1–5.
50. SSVL VIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSVL VIA): study results. *Stroke* 2004; 35: 1388–92.
51. 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: 71–86.
52. Knapp M, King D, Pugner K et al. Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 509–16.
53. Piette JD, Heisler M, Wagner TH. Problems paying out-of-pocket medication costs among older adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 384–91.
54. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study, 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.
55. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–73.
56. Jones L, Griffin S, Palmer S et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1–196.
57. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE): CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
58. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients: Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
59. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. For the MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–7.
60. The Dutch TIA trial: protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke: the Dutch TIA Study Group. *Stroke* 1988; 19: 512–7.
61. Farrell B, Godwin J, Richards S et al. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044–54.
62. Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989; 46: 727–43.
63. Fuster V, Halperin JL. Left ventricular thrombi and cerebral embolism. *N Engl J Med* 1989; 320: 392–4.
64. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al., American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology Board. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences [committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation]: developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231–66.
65. Connolly SJ. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation: current treatments and new concepts. *Am Heart J* 2003; 145: 418–23.
66. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 114: 450–527.
67. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. for the American College of Cardiology, American Heart Association, Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366–74.
68. Engelter S, Lyrer P, Kirsch E et al. Long-term follow-up after extracranial internal carotid artery dissection. *Eur Neurol* 2000; 44: 199–204.
69. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD000255.
70. Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC et al. Endovascular management of extracranial carotid artery dissection achieved using stent angioplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1280–92.
71. Muller BT, Luther B, Hort W et al. Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. *J Vasc Surg* 2000; 31: 980–8.
72. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR et al. For the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICCS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625–31.
73. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR et al, for the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 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: 1042–50.
74. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597–600.
75. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484–8.

*Manuskriptet ble mottatt 2.10. 2006 og godkjent 23.1. 2007. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.*