

Sekundær prævention af apopleksi med effektiv antihypertensiv behandling

Sigane Boye Knudsen^{1,2}, Svend Strandgaard^{2,3} & Olaf B. Paulson^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Neurobiologisk Forskningsenhed, Neurocentret, Rigshospitalet
2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
3) Nefrologisk Afdeling B, Herlev Hospital

Apopleksi er den tredjehyppigste dødsårsag i Danmark [1]. Ca. 15.550 mennesker rammes årligt af apopleksi, og ca. 4.700 dør af sygdommen [1]. Yderligere regner man med, at der årligt forekommer omkring 4.000 tilfælde af transitorisk iskæmisk attack (TIA) [1]. Patienter med apopleksi har en høj risiko for recidiv. I et amerikansk studie har man påvist, at patienter med apopleksi har ni gange så høj risiko for at få et sekundært tilfælde, som den generelle befolkning har for at få et primært tilfælde [2]. I andre studier har man opgjort en femårig kumulativ incidensrate for recidiv på 29-42% [3, 4]. Omkring en femtedel af de årlige apopleksitilfælde i Danmark er recidiver [1].

De iskæmiske apopleksier udgør ca. 85% af samtlige apopleksier, mens de hæmorrhagiske udgør ca.

15% [1]. Hypertension er en markant og modificerbar risikofaktor i både den primære og den sekundære apopleksiprofylakse. Antihypertensiv behandling reducerer den del af risikoen for recidiv af apopleksi, der er relateret til blodtrykket. Hæmorrhagisk apopleksi er i højere grad end iskæmisk relateret til hypertension [5]. Der er foretaget mange studier af den primære forebyggelse af apopleksi og TIA med antihypertensiv behandling, og i løbet af det seneste årti er man begyndt at foretage tilsvarende studier af antihypertensivas effekt i den sekundære forebyggelse af apopleksi og TIA.

I denne statusartikel belyses den risikoreducerende effekt af antihypertensiva på sekundære tilfælde af apopleksi, og det undersøges, om der foreligger evidens for, at nogle antihypertensiva i denne

TABEL 1

Randomiserede placebokontrollerede studier af antihypertensiv behandling af patienter, der tidligere har haft apopleksi eller transitoriske iskæmiske attack.

Reference/ behandling	Præparat	Followup- periode, år	Aktivt behandlet gruppe			Placebogruppe			Oddsratio (95% kon- fidens- interval) ^a	Absolut risiko- reduktion, %	p-værdi
			recidiv, n	total, n	syst./diast. blodtryk- reduktion, mmHg	recidiv, n	total, n	syst./diast. blodtryk- reduktion, mmHg			
PATS [6]	Diuretikum: indapamid	2	159	2.824	11/6	217	2.841	5/3	0,72 (0,58-0,89)	2	0,0026
PROGRESS [7]		3,9	307	3.051	9/4 ift. placebo	420	3.054		0,70 (0,60-0,82)	3,7	0,0001
Enkeltstof- behandling	ACE-hæmmer: perindopril		157	1.281	4,9/2,8 ift. placebo	165	1.280		0,94 (0,75-1,19)	0,6	0,6312
Kombinations- behandling	ACE-hæmmer: perindopril + diuretikum: indapamid		150	1.770	12,3/5,0 ift. placebo	255	1.774		0,55 (0,45-0,68)	5,9	0,0001
HOPE [11]	ACE-hæmmer: ramipril	4,5	43 [9]	500 [9]	11/4 [10]	51 [9]	513 [9]	0,66/1,1	0,85 (0,56-1,30)	1,3	0,4654
PROFESS [8]	ARB: telmisartan	2,5	880	10.146	3,8/1,6 ift. placebo	934	10.186		0,94 (0,85-1,04)	0,5	0,215
Efter 6. md. ^b			533	10.146	–	608	10.186		0,87 (0,77-0,98)	0,7	0,0271
SCOPE [12]	ARB: candesar- tancilexetil	3,9	6	96	20,6/11,1	15	97	20,9/9,6	0,36 (0,14-0,98)	9,2	0,0466

ACE = angiotensinconverterende enzym; ARB = angiotensinreceptorblokker.

a) Oddsratio og 95% konfidens-interval: se tekst til Figur 1; b) PROFESS-studiet, hvor resultaterne fra de første 6 mdr. af studiet er udeladt.



TABEL 2

Studier, hvor man sammenligner antihypertensiv behandling af patienter med tidligere apopleksi eller transitoriske iskæmiske angreb med forskellige farmaka.

Reference	Præparat	Followup- periode, år	Recidiv, n	Total, n	Syst./diast. blodtrykreduktion, mmHg	Oddsratio (95% konfidens- interval) ^a	Absolut risiko- reduktion, %	p-værdi
MOSES [13] ^b		2,5				0,71 (0,53-0,94)	5	0,01596
	ARB: eprosartan		102	681	13,2/3,2			
	Calciumantagonist: nitrendipin		134	671	16/7			
1. tilfælde ^c						0,87 (0,63-1,20)	1,5	0,401
	ARB: eprosartan		80	681	–			
	Calciumantagonist: nitrendipin		89	671	–			
VALUE [14] ^d		4,2				0,90 (0,69-1,17)	0,8	0,418
	ARB: valsartan		113,5 ^e [15]	1.513 [14]	15,2/8,2 for hele patientgruppen			
	Calciumantagonist: amlodipin		124,6 ^e [15]	1.501 [14]	17,3/9,9 for hele patientgruppen			

ARB = angiotensinreceptorblokker.

a) Oddsratio og 95% konfidens-interval: se tekst til Figur 1; b) Oddsratio og absolut risiko-reduktion er udregnet for gruppen, der fik eprosartan, i forhold til gruppen, der fik nitrendipin; c) Resultater fra MOSES-studiet, hvor kun det første apopleksi- eller transitorisk iskæmisk angreb-tilfælde er medtaget; d) Oddsratio og absolut risiko-reduktion er udregnet for gruppen, der fik valsartan, i forhold til gruppen, der fik amlodipin; e) Antal tilfælde er udregnet ud fra en procent opgivet i studiet.

sammenhæng er at foretrække frem for andre. Derudover vil den antihypertensive behandling af patienter med apopleksi i Danmark blive belyst.

KONTROLLERERE KLINISKE UNDERSØGELSER AF ANTIHYPERTENSIV BEHANDLING EFTER APOPLEKSI

Gennem en søgning i PubMed blev der fundet tre randomiserede placebo-kontrollforsøg, hvor man direkte undersøgte antihypertensivas betydning for den sekundære profylakse af apopleksi (PATS, PROGRESS og PRoFESS [6-8]) og to randomiserede placebo-kontrollforsøg, der var primære forebyggelsesstudier med undergrupper af patienter, der tidligere havde haft apopleksitilfælde eller TIA (HOPE og SCOPE [11, 12] (Tabel 1). Desuden har man i to studier (MOSES og VALUE [13, 14] (Tabel 2) sammenlignet antihypertensiv behandling af patienter med apopleksi med forskellige farmaka. Studiet af *Julius et al* (VALUE-studiet) er et primært forebyggelsesstudie med undergrupper af patienter, der tidligere har haft tilfælde af apopleksi eller TIA [14]. De fulde navne for studierne akronymer er angivet i Tabel 3. De i studierne fundne oddsratioer er vist i Figur 1. Vi har ikke inkluderet studier, hvor man medtog betablokkere, da *Lindholm et al* i en omfattende metaanalyse [16] tydeligt påviste, at betablokkere sammenlignet med andre antihypertensiva var mindre effektive i den primære apopleksiprofylakse. I to studier har man således ikke påvist nogen signifikant effekt af betablokkere i den sekundære apopleksiprofylakse [17,

18]. Betablokkere er derfor ikke førstevalg i hypertensionsbehandlingen af patienter med apopleksi, medmindre der samtidig er tale om iskæmisk hjerte-sygdom eller hjerteinsufficiens.

I PATS-studiet sås der en tydelig risikoreducerende effekt ved behandling med et diuretikum [6].

I PROGRESS-studiet blev der påvist en risikoreducerende effekt ved kombinationsbehandling med en angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmer og et diuretikum [7]. Den risikoreducerende effekt var omtrent den samme for hypertensive som for normotensive patienter (blodtryk < 160/90 mmHg).



TABEL 3

De refererede studiers akronymer og fulde navne.

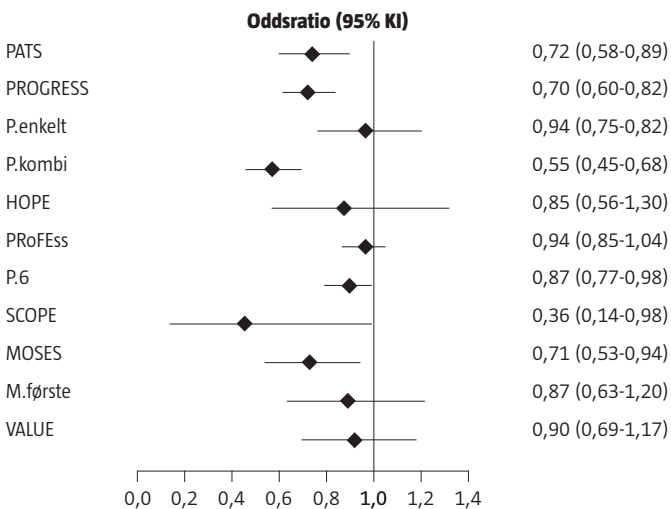
PATS	Post-stroke Antihypertensive Treatment Study
PROGRESS	The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
PRoFESS	The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial
SCOPE	The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly
MOSES	the Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention study
VALUE	The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial


FIGUR 1

Oddsratio for risikoreduktion for samtlige omtalte studier er vist. For alle studier er oddsratio < 1, hvilket peger på en risikoreduktion.

$$\text{Oddsratio} = \frac{\text{Behandlet } (\%_{\text{recidiv}} / (1 - \%_{\text{recidiv}}))}{\text{Kontrol } (\%_{\text{recidiv}} / (1 - \%_{\text{recidiv}}))}$$

KI = konfidensinterval (95-percentil) for oddsratio.



I studiet påviste man ydermere, at der var en markant fordel ved kombinationsbehandling med en ACE-hæmmer og et diuretikum i forhold til enkeltstofbehandling med en ACE-hæmmer. I den gruppe, der fik kombinationsbehandling, var risikoreduktionen for sekundær apopleksi væsentlig større end i den gruppe, der fik enkeltstofbehandling, hvilket med stor sandsynlighed skyldes den øgede blodtryksreduktion. I overensstemmelse med disse resultater så



FAKTABOKS

Efter apopleksi er der en høj risiko for recidiv.

Hypertension er en markant, potentiel reversibel risikofaktor for recidiv af apopleksi.

Studier indikerer, at der er bedre forebyggelse af recidiv af apopleksi med et diuretikum og en angiotensinconverterende enzym (ACE)-hæmmer i kombinationsbehandling frem for med enkeltstofbehandling med en ACE-hæmmer. Dette skyldes med stor sandsynlighed bedre blodtrykskontrol under kombinationsbehandling.

I danske studier er det påvist, at ca. 60% af de patienter med apopleksi, der er i live et år efter hospitalsudskrivelse, er hypertensive. Det gælder både patienter, der har fået antihypertensiv behandling, og patienter, der ikke har fået antihypertensiv behandling.

Antihypertensiv behandling af patienter med apopleksi burde kunne forbedres.

man i HOPE-studiet, at enkeltstofbehandling med en ACE-hæmmer ikke gav en signifikant risikoreduktion [11].

I PRoFESS-studiet var der kun en mindre (non-signifikant) effekt af den antihypertensive behandling med angiotensinreceptorblokkeren (ARB) telmisartan [8]. Dette kan måske forklares ved en for kort followupperiode som vist i Tabel 1. Effekten af den antihypertensive behandling øgedes således, jo længere ind i studiet man kom. En stor del af patienterne i PRoFESS-studiet blev behandlet med »dobbeltblokkade«, idet de fik tilføjet telmisartan til deres eksisterende behandling med en ACE-hæmmer. I SCOPE-studiet fandt man en signifikant absolut risikoreduktion for recidiv på 9,2% i gruppen, der var blevet behandlet med ARB'en candesartan, i forhold til placebo-gruppen [19].

Der findes få studier, hvori man direkte sammenligner effekten af to forskellige stofklasser i forhold til den sekundære profylakse (MOSES- og VALUE-studierne), og resultaterne af disse studier giver ikke et entydigt svar på, hvilken type antihypertensivum der har den største risikoreducerende effekt. I MOSES-studiet fandt man en større forekomst af cerebrovaskulære tilfælde blandt de patienter, der fik calciumantagonisten nitrendipin, end blandt de patienter, der fik ARB'en eprosartan [13]. De statistiske analyser, der blev foretaget i MOSES-studiet, har dog været genstand for en del kritik. Det skyldes især, at forskellen i cerebrovaskulære tilfælde mellem de to behandlingsgrupper stort set alene blev udgjort af forskellen i antallet af TIA-tilfælde, og at man i studiet har valgt at medtage gentagne apopleksi- eller TIA-tilfælde i followupperioden. I VALUE-studiet fandt man, at calciumantagonisten amlodipin reducerede det systoliske og diastoliske blodtryk markant mere end ARB'en valsartan. Der sås dog ikke en signifikant forskel i den risikoreducerende effekt af de to stoffer ved en given blodtryksreduktion.

Et gennemgående problem i de omtalte studier er, at en stor procentdel af patienterne i placebo-gruppen fik aktiv antihypertensiv behandling, og at de patienter, der var randomiseret til aktiv antihypertensiv behandling, ofte også fik behandling med andre antihypertensiva. PATS-studiet er reelt set det eneste randomiserede placebo-kontrolforsøg. Det kan næppe være anderledes, idet man ikke helt kan undlade at behandle patienter med hypertension.

Undersøgelserne er dog også designet, så man trods disse mangler kan få værdifulde oplysninger om risikoreduktionen. Det skal også nævnes, at patienterne i studierne var relativt unge i forhold til den gennemsnitlige apopleksi-patient.

J-KURVE

Irie *et al* påviste i et ældre studie en J-formet relation mellem sekundær apopleksi og det diastoliske blodtryk i perioden efter det primære apopleksitilfælde [20]. De fandt, at det optimale diastoliske blodtryk lå på 80-84 mmHg. Patofysiologien omkring J-kurven er beskyttelsen ved blodtryksnænkningen versus risikoen ved iskæmi. I ingen af de omtalte nyere studier fandt man en J-formet relation mellem sekundær apopleksi og blodtryk. At studierne falder ud til fordel for blodtryksnænkning, er det på nuværende tidspunkt ikke muligt at give en forklaring på. Alt tyder derfor på, at jo kraftigere blodtrykket bliver reduceret, des mindre er risikoen for recidiv.

ANTIHYPERTENSIV BEHANDLING EFTER APOPEKSI I ALMEN PRAKSIS I DANMARK

I de omtalte undersøgelser er der klar evidens for, at antihypertensiva har en risikoreducerende effekt på recidiv af apopleksi. I størstedelen af disse studier opnåede man at sænke patienternes blodtryk med ca. 10/5 mmHg. I almen praksis har det dog vist sig at være vanskeligt at få blodtrykket hos patienter med apopleksi og TIA under kontrol.

I 2010 undersøgte *Hornnes et al* ændringer i blodtrykket hos patienter med apopleksi et år efter udskrivelse [21]. I studiet blev der inkluderet 173 patienter, der var blevet udskrevet fra Hvidovre Hospital. 53% af patienterne var hypertensive efter apopleksien og blev under indlæggelsen sat i antihypertensiv behandling. Ved followup et år efter udskrivelsen fik 118 af patienterne målt deres blodtryk, og 62% af dem var hypertensive. 66% af de patienter, der fik antihypertensiva, var hypertensive ved followup, og blandt de patienter, der ikke fik antihypertensiv behandling, havde 57% uerkendt hypertension. Efter et år var andelen af patienter, der fik kombinationsbehandling, steget fra 14% til 21%.

I et senere studie med samme gruppe fandt man ved followup et år efter udskrivelse af 303 (349 ved forsøgets start) patienter med apopleksi eller TIA minimale ændringer i blodtrykket [22]. Ved followup var den samlede andel af hypertensive patienter steget fra 58% til 61,4%, mens andelen af patienter, som fik antihypertensiv behandling og fortsat var hypertensive, var steget fra 60,6% til 64,7%.

Samme problemstilling ses også i andre dele af verden. I et lille canadisk studie med 112 patienter med apopleksi fandt man, at andelen af patienter, der var hypertensive trods antihypertensiv behandling, var blevet reduceret fra 34% til 14% ved followup efter et år [23]. I et australsk studie med 978 patienter med apopleksi, var 441 stadig i live efter fem år [24]. Af disse blev 305 undersøgt: 30,4% var hypertensive.

Blandt dem, der var i antihypertensiv behandling, var 31,8% hypertensive, og blandt dem, der ikke var i antihypertensiv behandling, havde 25% uerkendt hypertension.

Det overordnede billede er, at der er plads til store forbedringer mht. kontrol og behandling af blodtrykket hos patienter med apopleksi og TIA.

KLINISKE RETNINGSLINJER OG BEHANDLINGSMÅL

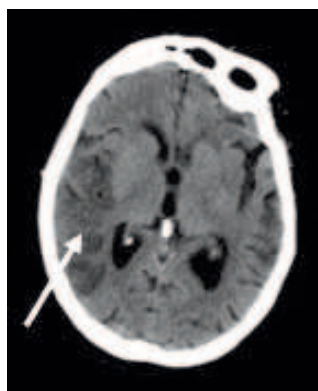
I kliniske retningslinjer på området pointeres det, at en reduktion af blodtrykket er afgørende for den sekundære forebyggelse af apopleksi [25-27]. Alle anbefaler antihypertensiv behandling uanset patofysiologi, alder og blodtryksniveau, med undtagelse af hos patienter, der har risiko for hjertesvigt eller hæmodynamisk apopleksi pga. stenoser i hjernens arterier. I de fleste retningslinjer sættes der et behandlingsmål på < 130/80 mmHg. Patienter > 80 år omtales ikke, men behandlingsmål for denne patientgruppe er nok et lidt højere blodtryk (150/90 mmHg).

Dansk Hypertensionsselskab fremhæver, at det formentlig er blodtryksreduktionen i sig selv, der er det primære i profylaksen. European Stroke Organisation (ESO) anbefaler individualiserede mål, dvs. man anbefaler blodtryksnænkning, men lægger sig ikke fast på et veldefineret mål. Der gives ikke specifikke anbefalinger i forhold til valg af antihypertensiva i de omtalte retningslinjer, men i overensstemmelse med PROGRESS-studiet påpeges det i flere retningslinjer, at kombinationsbehandling med ACE-hæmmere og diuretika må foretrækkes frem for enkeltstofbehandling med ACE-hæmmer.

Resultaterne af SCAST-studiet tyder på, at antihypertensiv behandling ikke skal påbegyndes i den første uge efter det akutte *insult* [28]. Behandlingen bør formentlig først påbegyndes efter 1-2 uger.

KONKLUSION

I de omtalte undersøgelser, som beskæftiger sig med den sekundære profylakse, er der klar evidens for, at



Computertomografi. Der ses et infarkt i højre hemisfære (hypodensitet i venstre side af skanningsfiguren, markeret med hvid pil) hos en hypertensiv patient. Patienten holder hovedet lidt drejet i skanneren, så det fremstår let asymmetrisk. Foto: Hanne Christensen, Neurologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital.

antihypertensiva reducerer risikoen for recidiv af apopleksi. Med de nuværende data er det ikke muligt at give et entydigt svar på, hvilke antihypertensiva der er optimale i behandlingen af patienter med apopleksi og TIA. Resultaterne af nogle studier tyder på, at der ved behandling med bestemte grupper af antihypertensiva er en effekt ud over den antihypertensive, men der må yderligere forskning til, før man eventuelt vil kunne anbefale en stofklasse frem for en anden.

Antihypertensiv behandling af patienter med apopleksi burde kunne forbedres. I studier har man påvist, at det er svært at få blodtrykket hos patienter med apopleksi og TIA under kontrol efter hospitalsindlæggelsen. For at mindske hyppigheden af apopleksirecidiv må man satse på at opruste indsatsen i almen praksis i tæt samarbejde med den sekundære sektor. Man må gøre en større indsats for at fastholde patienter med apopleksi i et behandlingsforløb. Her giver overenskomsten for alment praktiserende læger nu lægerne mulighed for selv at indkalde deres patienter til kontrol. Samtidig gør implementeringen af Datafangst i almen praksis det nemmere at føre kontrol med patienter, der har kroniske sygdomme som f.eks. hypertension [29]. Datafangst er allerede indført i almen praksis for at optimere behandlingen af diabetes mellitus type 2. Myndighederne kan f.eks. ved økonomisk tilskyndelse fremme praktiserende lægers aktivitet mht. efterbehandlingen af patienter med apopleksi. Den model kendes allerede i behandlingen af diabetes mellitus type 2.

KORRESPONDANCE: Olaf B. Paulson, Neurobiologisk Forskningsenhed, N-9201, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: olaf.paulson@nru.dk

ANTAGET: 15. oktober 2012

FØRST PÅ NETTET: 10. december 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. www.hjerteforeningen.dk/hjertestatistik/fakta_om_apopleksi/ (28. jun 2012).
2. Burn J, Dennis M, Bamford J et al. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994;25:333-7.
3. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP et al. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998;50:208-16.
4. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB et al. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke* 1982;13:290-5.
5. Stemmermann GN, Hayashi T, Resch JA et al. Risk factors related to ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease at autopsy: the Honolulu Heart Study. *Stroke* 1984;15:23-8.
6. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-7.
7. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
8. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.
9. 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.
10. Bath PM, Sprigg N. Control of blood pressure after stroke. *Hypertension* 2006;48:203-4.
11. Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
12. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the

- Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
13. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nifedipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-26.
 14. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
 15. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24:2163-8.
 16. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? *Lancet* 2005;366:1545-53.
 17. The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke* 1993;24:543-8.
 18. Eriksson S, Olofsson B-O, Wester P-O. Atenolol in secondary prevention after stroke. *Cerebrovascular Dis* 1995;5:21-5.
 19. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – major CV events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14:31-7.
 20. Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K et al. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993;24:1844-9.
 21. Hornnes N, Larsen K, Boysen G. Little change of modifiable risk factors 1 year after stroke: a pilot study. *Int J Stroke* 2010;5:157-62.
 22. Hornnes N, Larsen K, Boysen G. Blood pressure 1 year after stroke: the need to optimize secondary prevention. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:16-23.
 23. Mouradian MS, Majumdar SR, Senthilvelan A et al. How well are hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and smoking managed after a stroke or transient ischemic attack? *Stroke* 2002;33:1656-9.
 24. Paul SL, Thrift AG. Control of hypertension 5 years after stroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study. *Hypertension* 2006;48:260-5.
 25. Dansk Selskab for Apopleksi. www.dsfa.dk/wp/wp-content/uploads/Refprogram-for-behandling-af-patienter-med-apopleksi-final.pdf (28. jun 2012).
 26. Dansk Hypertensionsselskab. www.dahs.dk/fileadmin/Behandlingsvejled0910-endelig-printversion.pdf (28. jun 2012).
 27. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.pdf (28. jun 2012).
 28. Sandset EC, Bath PM, Boysen G et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011;377:741-50.
 29. www.dak-e.dk/flx/datafangst/datafangst/ (28. jun 2012).