

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Antaget: 15. maj 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.
2. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
3. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 2005;64:817-20.
4. Rothwell PM, Buchan A, Johnston SC. Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2006;5:323-31.
5. Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM et al. Identification, prognosis, and management of patients with carotid artery near occlusion. *Am J Neuroradiol* 2005;26:2086-94.
6. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T et al. Carotid endarterectomy – an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65:794-801.
7. Redgrave JN, Rothwell PM. Asymptomatic carotid stenosis: what to do. *Curr Opin Neurol* 2007;20:58-64.
8. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-47.
9. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71.
10. Bates ER, Babb JD, Casey DE, Jr. et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *J Am Coll Cardiol* 2007;49:126-70.

Sekundær profylakse efter apopleksi – livsstilsfaktorer

1. reservelæge Thomas Clement Truelsen & forskningsoverlæge Søren Paaske Johnsen

Nordsjællands Hospital, Hillerød, Neurologisk Afdeling, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Klinisk Epidemiologisk Afdeling

Fire ud af fem apopleksipatienter kan forventes at overleve den akutte fase [1]. Personer, der har haft en apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), har en årlig recidivrisiko på omkring 7% for nye cerebrovaskulære hændelser. For disse patienter kan nedsættelse af risikoen for recidiv opnås ved forskellige interventioner. Den sekundære forebyggelse skal sigte mod at nedsætte risikoen for nye cerebrovaskulære hændelser og andre vaskulære hændelser samt forbedre livskvaliteten.

Følgende emner vil blive beskrevet i nærværende indlæg: lipidsænkende behandling, rygeophør, fysisk aktivitet, kost og alkoholindtag.

Lipidsænkende behandling

Statinbehandling har i en række randomiserede kliniske studier med patienter med kendt aterosklerotisk sygdom, primært iskæmisk hjertesygdom, reduceret risikoen for apopleksi. I MRC/BHF Heart Protection-studiet indgik der 20.536 patienter med kendt aterosklerotisk karsygdom eller diabetes samt totalcholesterol > 3,5 mmol/l [2]. Deltagerne blev randomiseret til simvastatin 40 mg dagligt eller placebo. Der

indgik 3.280 patienter med enten iskæmisk apopleksi eller TCI. I studiet blev det vist, at aktivt behandlede patienter generelt havde en reduceret risiko for ikkeletal myokardieinfarkt, ikkeletal apopleksi, vaskulær død eller revaskularisering (relativ risiko: 0,76; 95% sikkerhedsinterval (SI): 0,72-0,81), og at en lignende risikoreduktion fandtes for gruppen af patienter, der havde apopleksi/TCI. Incidensen af apopleksi i hele studiepopulationen var lavere blandt aktivt behandlede patienter med 4,3% end blandt placebobehandlede patienter med 5,7%. Denne forskel opstod på baggrund af en reduktion i incidensen af iskæmisk apopleksi, mens incidensen af hæmoragisk apopleksi var ens i de to grupper.

Effekten af statinbehandling hos patienter, der har apopleksi/TCI uden kendt iskæmisk hjertesygdom og med normalt til moderat forhøjede kolesterolværdier, er endvidere for nylig blevet undersøgt i SPARCL-studiet [3]. I studiet indgik der 4.731 patienter med apopleksi eller TCI og lavdensitet-slipoprotein (LDL)-kolesterolkoncentrationer på 2,6-4,9 mmol/l. Patienterne blev randomiseret til behandling med 80 mg atorvastatin dagligt eller placebo. Det primære endepunkt var letal eller ikkeletal apopleksi. Blandt patienter, der blev aktivt behandlet, var LDL-kolesterolniveauet i gennemsnit 1,9 mmol/l i studieperioden, mens det var 3,3 mmol/l i placebo-gruppen. I løbet af opfølgingsperioden på 4,9 år fik 11,2% af de aktivt behandlede patienter en ny apopleksi, mens andelen i placebo-gruppen var 13,1%. *Number needed to treat* (NNT) er 52 patienter for at forebygge en ny apopleksi. Der var signifikant flere tilfælde af hæmoragisk apopleksi i atorvastatin-gruppen end i placebo-gruppen (55 i forhold til 33). Dødelig-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

heden var ens i de to behandlingsgrupper med 216 (9,1%) i atorvastatingruppen og 211 (8,9%) i placebo gruppen.

Den generelle anbefaling er, at patienter med iskæmisk apopleksi påbegynder statinbehandling, selv når der foreligger total- og LDL-kolesteroltal, der er inden for normalområdet. De rekommanderede behandlingsmål er total kolesterol < 4,5 mmol/l og LDL-kolesterol < 2,5 mmol/l. Der er ikke påvist forskel i effekt af forskellige typer af statiner. Kolesterol-sænkende diæt bør endvidere indgå i behandlingen.

Rygeophør

Aktiv og passiv tobaksrygning har i flere epidemiologiske studier vist sig at være associeret med en øget risiko for førstegangsapopleksi [4]. Der er ingen randomiserede kliniske studier, hvori man belyser effekten af rygeophør blandt patienter med apopleksi/TCl. Med udgangspunkt i observationelle studier kan den forventede årlige absolutte recidivreduktion estimeres til 2,3% [5]. NNT for at undgå et nyt tilfælde er 43, hvilket er på niveau med medicinsk sekundær profylakse. Til trods for manglende dokumentation må man forvente, at denne intervention er omkostningseffektiv, selv når gener, der behandles med nikotinsubstitution i forbindelse med rygeophør, medregnes. Dette hænger bl.a. sammen med, at der er relativt beskedne bivirkninger (vægtøgning), og at der ved rygeophør opnås nedsat risiko for en lang række andre sygdomme, herunder særligt andre hjerte-kar-sygdomme og lungesygdomme.

Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet er associeret med lavere blodtryk, nedsat forekomst af diabetes mellitus type 2 og forbedret metabolisme og har desuden en gavnlig virkning på det vaskulære system. Disse virkninger på kendte risikofaktorer for apopleksi er formentlig årsagen til, at øget fysisk aktivitet er associeret med nedsat risiko for førstegangsapopleksi. Træning er anbefalet både til primær og sekundær forebyggelse af apopleksi [6, 7]. Den optimale mængde og type af motion er ikke dokumenteret, og mens man i nogle studier har påvist en U-formet sammenhæng mellem fysisk aktivitet og apopleksiforekomst, har man i andre påvist en lineær sammenhæng. Sammenligninger mellem studier vanskeliggøres af metodemæssige forskelle. I et danskinitieret internationalt multicenterstudie undersøger man p.t., om motionsvaner hos apopleksipatienter kan bedres, og om det har effekt på recidivrisikoen [8].

Kost

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

Et kostmønster præget af et højt indhold af frugt og grøntsager, fuldkornsprodukter samt fisk synes således at være forbundet med en nedsat risiko for førstegangsapopleksi [9]. Specifikke sammenhænge mellem forskellige fødevarer her-

under frugt og grøntsager, fisk og omega-3- flerumættede fedtsyrer og risikoen for førstegangsapopleksi er også påvist i observationelle undersøgelser. En kost rig på frugt og grøntsager samt fedtfattige mejeriprodukter og med et begrænset indhold af totalfedt, mættet fedt, kolesterol og salt er endvidere i randomiserede studier påvist at kunne sænke blodtrykket. Forhøjet blodtryk er den vigtigste modificerbare risikofaktor for apopleksi og er stærkt associeret med en øget risiko for recidivapopleksi.

Der er endnu ikke gennemført videnskabelige undersøgelser af effekten af kostomlægning hos patienter med apopleksi. Der er dog konsensus om, at patienter med apopleksi bør motiveres til en salt- og fedtfattig kost med et højt indhold af frugt, grøntsager, fuldkornsprodukter og fisk.

Alkoholindtag

I epidemiologiske studier har man påvist, at personer, der har et moderat alkoholindtag har lavere risiko for førstegangsapopleksi end personer, der ikke drikker, og end personer med et højt alkoholindtag [10]. Denne sammenhæng kan muligvis have relation til typen af alkohol, hvor (rød-) vin synes at være associeret med den laveste risiko. Den mulige apopleksi-reducerende effekt af alkohol er associeret med en lavere forekomst af iskæmisk apopleksi, mens der er en lineær sammenhæng mellem alkoholindtag og forekomsten af hæmorrhagisk apopleksi. Højt alkoholindtag kan øge risikoen for apopleksi blandt andet via en forøgelse af blodtrykket og øget forekomst af atrieflimmer.

Man har ikke i nogen kliniske studier belyst sammenhængen mellem alkoholindtag og risikoen for recidivapopleksi, og der er ingen studier hvori man har undersøgt effekten af en reduktion i alkoholindtag efter apopleksi. Der er ikke evidens for at påbegynde eller øge alkoholforbruget for at forebygge apopleksi. Det anbefales, at apopleksipatienter overholder Sundhedsstyrelsens anbefalinger for maksimalt ugentligt alkoholindtag, dvs. henholdsvis 14 og 21 genstande for kvinder og mænd.

Korrespondance: Søren Paaske Johnsen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: spj@dce.au.dk

Antaget: 6. august 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås hos forfatterne.

Litteratur

1. Truelsen T, Gronbaek M, Schnohr P et al. Stroke case fatality in Denmark from 1977 to 1992: the Copenhagen City Heart Study. *Neuroepidemiology* 2002;21:22-7.
2. 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;360:7-22.
3. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
4. 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.
5. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke:

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354:1457-63.
6. Thompson PD, Buchner D, Pina IL et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
 7. Gordon NF, Gulanick M, Costa F et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke* 2004;35:1230-40.
 8. Boysen G. ExStroke. Physical Exercise After Acute Ischemic Stroke. www.strokecenter.org/trials/ Juni 2007.
 9. Fung TT, Stampfer MJ, Manson JAE et al. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke* 2004;35:2014-9.
 10. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-88.

Hypertension og apopleksi

Afdelingslæge Hanne Christensen & overlæge Kent Lodberg Christensen

Bispebjerg Hospital, Neurologisk Afdeling N, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk-cardiologisk Afdeling A

Hypertension er den vigtigste enkelte risikofaktor for apopleksi, og i en troværdig opgørelse kunne 26% af apopleksitilfældene i en population forklares ved tilstedeværelse af hypertension [1]. En blodtryksstigning på 7 mmHg diastolisk fordobler apopleksirisikoen, og tilsvarende sænker et farmakologisk induceret fald på 5-6 mmHg risikoen for apopleksi med ca. 40%. Oftest forekommer apopleksi dog ved normale eller nærnormale blodtryk. I nærværende artikel har vi valgt at lægge noget af fokus på håndtering af blodtrykket ved den akutte apopleksi, et emne som har stor bevågenhed i øjeblikket, og som har stor betydning i den kliniske situation.

For systematisk gennemgang og vægtning af de randomiserede kliniske behandlingsundersøgelser ved hypertension (primær apopleksiprofylakse) henvises til Dansk Hypertensionsselskabs behandlingsvejledning fra 2004 [2].

Hvad med blodtrykket dage til måneder efter apopleksi?

I en oversigtsartikel over behandlingsstudier omfattende patienter med tidligere apopleksi (infarkt, spontane hæmatomer eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI)) understreges den signifikante association mellem blodtryksnedsættende behandling og reduktion i cerebrovaskulære og kardiovaskulære episoder, helt ned i det blodtryksområde, som anses for at være normalt i Danmark (<140/90 mmHg). Der er ikke fundet sikre forskelle i effekt mellem forskellige grupper af antihypertensiva. Som ved primær profylakse har den opnåede blodtryksreduktion størst betydning [3], om end man må notere sig, at der nu i flere primærprofylaktiske (LIFE, NORDIL, ASCOT og JIKEI) studier og sekundærprofylaktisk (MOSES) er fundet

resultater, som vanskeligt lader sig forklare alene ved den opnåede sænkning i klinikblodtryk.

I PROGRESS-studiet undersøgte man effekten af blodtryksreduktion hos patienter, der havde haft tidligere apopleksi eller TCI inden for fem år [4] med randomisering til behandling med perindopril, med perindopril + indapamid eller med placebo. Kombinationsbehandlingen af angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmer og diuretikum resulterede i en 43%’s reduktion i risikoen for fornyet apopleksi, uafhængigt af om patienten havde hypertension (her: $\geq 160/90$ mmHg), mens der ikke fandtes hverken statistisk eller klinisk signifikant effekt ved behandling med perindopril alene, hvilket er bemærkelsesværdigt og taler imod blodtryksuafhængige effekter af ACE-hæmning. I LIFE-studiet blev effekten af losartan, en angiotensin II-receptorblokker (ARB), sammenlignet med effekten af atenolol, en betablokker, hvad angår reduktion af kardiovaskulære hændelser hos hypertensivere med tegn til venstre ventrikel-hypertrofi i elektrokardiogrammet. Der fandtes en 25% yderligere reduktion



Blodtryksnænkning under akut apopleksi er næppe tilrådeligt, men senere bør hænderne komme op af lommen. Foto: Anette Vestergaard.