

Förebyggande behandling efter ischemisk stroke/TIA har effekt

PATIENTENS STROKETYP OCH RISKPROFIL AVGÖR VALET AV SEKUNDÄRPREVENTIV BEHANDLING

Signild Åsberg, docent, överläkare, VO neurologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
 ● signild.asberg@uu.se

Petra Redfors, med dr, överläkare, neurologimottagningen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Mia von Euler, professor, överläkare, VO neurologi och rehabiliteringsmedicin, Universitetssjukhuset Örebro; Örebro universitet

I Sverige återinsjuknar cirka var femte person som drabbats av stroke eller TIA, vilket är en historiskt låg andel [1]. Riskfaktorer för stroke är välkända: data från projektet Global burden of disease påtalar fem huvudsakliga orsaker, »the big five« (Tabell 1), och studien Interstroke identifierar tio riskfaktorer hos patienter som insjuknat i ischemisk stroke (Tabell 2) [2, 3]. Förebyggande behandling delas upp i primärpreventiv och sekundärpreventiv. Primärprevention syftar till att förebygga förstagsångsinsjuknande, medan sekundärpreventionen syftar till att förebygga återinsjuknande [4]. Kunskap om sekundärprevention vilar ofta på stora randomiserade studier. En ofta refererad sådan är Express, som undersökte effekten av snabbt insatt sekundärprevention efter TIA. Studien visar att risken för stroke hos en person utan insatt sekundärprevention var 6 procent första veckan och 10 procent efter 3 månader, medan risken var 2 procent vid snabbt insatt sekundärpreventiv behandling [5]. Det innebär en absolut riskreduktion på 8 procent och en relativ riskreduktion på 79 procent, som ur ett individperspektiv är mest intressant [5].

Hypertoni är den viktigaste modifierbara riskfaktorn för stroke, både ur primär- och sekundärpreventiv synpunkt, men även för annan hjärt-kärlsjukdom [6]. Rökning, olämplig diet, för lite fysisk aktivitet, övervikt, diabetes mellitus och ogynnsam lipidprofil är andra viktiga riskfaktorer [2].

Den här artikeln fokuserar på sekundärprevention. För specifika synpunkter på TIA och åtgärder vid kardiellt orsakad stroke/TIA samt akut behandling vid

hjärnblödning hänvisar vi till separata artiklar i detta temanummer.

Strokegenes avgör sekundärprevention

Strokekodiagnostik bygger främst på anamnes och statusfynd, men också på avbildning av hjärnan, som vanligen inleds med datortomografi (DT) [7]. Även utredning av orsak till stroke utgår från DT hjärna, som skiljer intracerebral blödning från ischemisk stroke (Figur 1).

Ischemisk stroke är en heterogen sjukdom och kan delas in i subtyper baserat på orsak. Det mest förekommande klassifikationssystemet (TOAST) delar in orsak till ischemisk stroke i storkärlssjukdom, småkärlssjukdom, kardiell embolikälla, ovanlig orsak, ökad orsak eller flera samtidigt orsaker (Figur 1) [8]. I stort sett alla personer som haft ischemisk stroke/TIA löper en hög kardiovaskulär risk, och de med storkärlssjukdom ofta en mycket hög sådan [9]. Individens stroketyp och riskprofil avgör val av sekundärpreventiv behandling.

Farmakologisk sekundärprevention

Antihypertensiv behandling. Under de första två dygnen efter ett ischemiskt strokeinsjuknande bör i regel blodtryck upp till 220/110 mm Hg inte behandlas [10, 11]. Undantag gäller inför trombolys, då blodtryck högre än 185/110 mm Hg måste sänkas, och efter reperfusionsbehandling, då målet är lägre än 180 mm Hg [10]. Efter den akuta fasen är det av stor vikt att eftersträva god blodtrycks kontroll. I Sverige rekommenderas blodtryckssänkande behandling till alla patienter med ischemisk stroke/TIA/hjärnblödning, oavsett strokeetiologi, ålder eller kön [11]. Enligt de europeiska strokeriktlinjerna är målet för behandling ett blodtryck lägre än 130/80 mm Hg efter ische-

HUVUDBUDSKAP

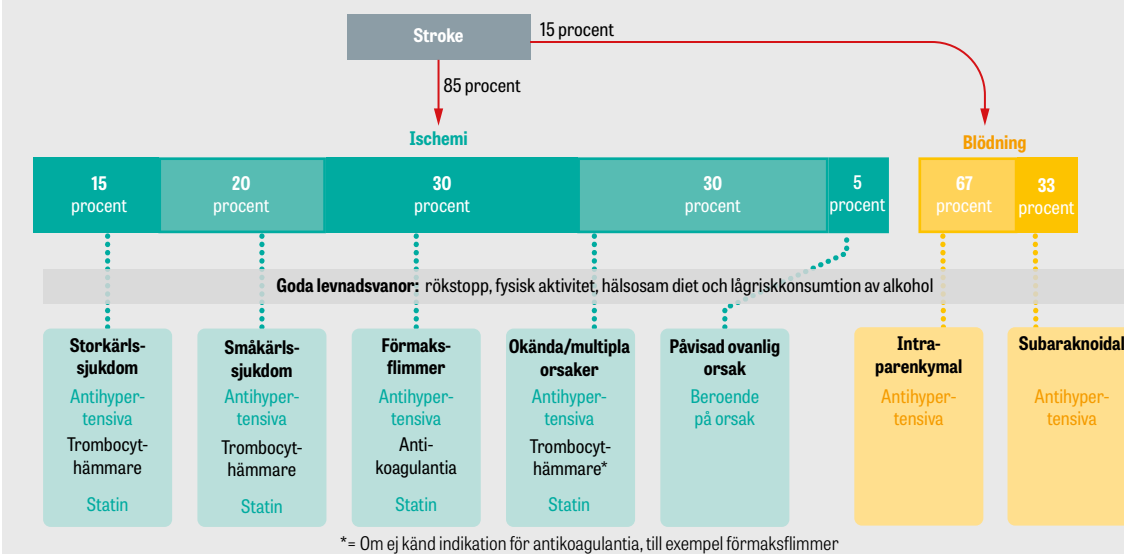
- Sekundärprevention efter stroke/TIA inleds ofta i akutskedet och är effektiv för att undvika återinsjuknande.
- Goda levnadsvanor (dvs fysisk aktivitet efter förmåga, rökfrihet, hälsosam diet och lågriskkonsumtion av alkohol) spelar en viktig roll vid prevention av stroke.
- Val av sekundärprevention styrs av vilken typ av stroke/TIA som inträffat och dess bakomliggande orsak.
- Kirurgisk strokeprevention kan vara aktuell, till exempel vid symtomgivande signifikant karotisstenos eller öppetstående foramen ovale vid kryptogen stroke.
- Artikeln beskriver standardiserad sekundär strokeprevention enligt Socialstyrelsens riktlinjer, men också när förebyggande behandling behöver individanpassas.

TABELL 1. »The big five« – riskfaktorer för stroke och deras betydelse för bördan av stroke i världen

Riskfaktor	Andel av totala strokerelaterade DALY
Hypertoni	55,5 procent
Högt BMI	24,3 procent
Högt fasteglukos	20,2 procent
Luftföroreningar	20,1 procent
Rökning	17,6 procent

DALY = Funktionsjusterade levnadsår (disability adjusted life years). Baserat på data från Global burden of disease study 2019 [2].

FIGUR 1. Subtyper av stroke och icke-kirurgisk strokeförebyggande behandling



► Angivna proportioner beskriver en ungefärlig fördelning mellan ischemisk stroke och blödningsstroke samt deras undergrupper [1, 8].

misk stroke/TIA [12], men det behöver individualiseras till exempel utifrån ålder. Under förutsättning att behandlingen tolereras väl är målet 120–129 mm Hg (systoliskt blodtryck) för de som är yngre än 70 år och 130–139 mm Hg för de som är äldre [13, 14]. För sköra äldre personer kan man behöva acceptera högre värden, och behandlingen behöver anpassas för att undvika symtomgivande ortostatisk hypotension, det vill säga blodtryck behöver mätas även i stående [13]. Val av preparat (ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare och/eller kalciumflödeshämmare av dihydropyridintyp och/eller tiaziddiuretika) styrs av individens ålder och samsjuklighet. Oftast behövs flera läkemedel för att nå det önskade blodtrycket [13].

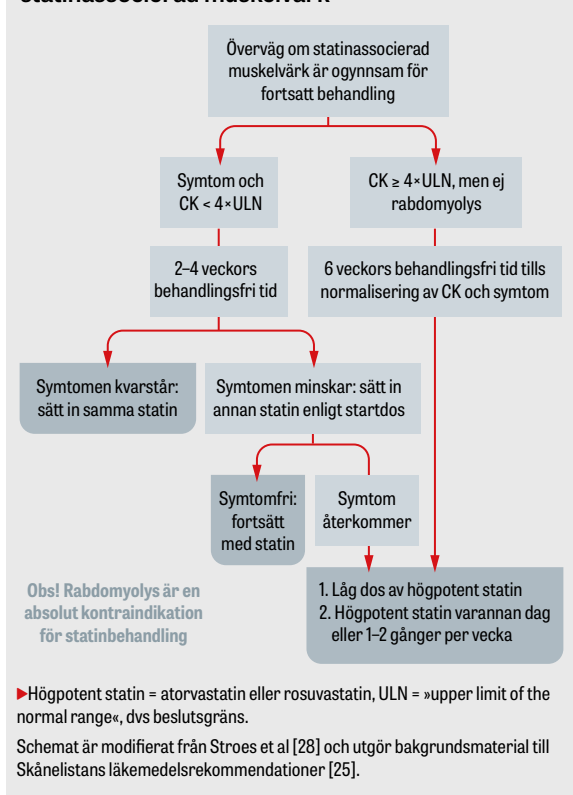
Trombocythämmare. Trombocythämning är en hörnsten i förebyggandet av ischemisk stroke/TIA (utan samtidigt förmaksflimmer). Snabbt insatt trombocythämmande behandling minskar dels konsekvenser av den akuta händelsen och dels risken för ny händelse. Risken för återinsjuknande är som störst de första dagarna efter insjuknandet, och under den här perioden finns främst data för acetylsalicylsyra (ASA) [15, 16]. Efter den akuta fasen har monoterapi med ASA eller klopidogrel prioritet 3 i Socialstyrelsens riktlinjer, medan ASA i kombination med dipyridamol har prioritet 6 [11]. Korttidsbehandling (upp till 21 dagar) med kombinationen ASA och klopidogrel rekommenderas (prioritet 3) vid lindrig ischemisk stroke eller TIA med hög risk för efterföljande stroke [11, 17]. »Lindrig stroke« definieras i dag som 0–3 poäng på svårighetsskalan för stroke (NIHSS) [18] och »högrisk-TIA« som 4–7 poäng på riskskalan för TIA (ABCD 2) [19]. Andra faktorer som kan öka risken för efterföljande stroke är symptomgivande signifikant karotisstenos, upprepade TIA eller radiologiskt verifierad ischemi. Vid osäkerhet om huruvida insjuknandet verkligen har orsakats av ische-

»Oftast behövs flera läkemedel för att nå det önskade blodtrycket.«

TABELL 2. Riskfaktorer för stroke och deras betydelse för strokeinsjuknande i världen

Riskfaktor	Andel av strokeincidens i befolkning som förklaras av given riskfaktor (PAR)	
	Ischemisk stroke	Intracerebralt hematom
Hypertension, självrapporterad	31,5 procent	44,5 procent
Frånvaro av fysisk aktivitet	29,4 procent	27,6 procent
Bukfetma	26,0 procent	26,1 procent
Rökning	21,4 procent	9,5 procent
Onyttig diet	17,3 procent	24,1 procent
Hög alkoholkonsumtion	1,0 procent	14,6 procent
Psykosocial stress	4,7 procent	3,5 procent
Höga blodfetter	35,2 procent	
Kardiell genes (förmaksflimmer)	8,5 procent	
Diabetes mellitus	7,9 procent	
Depression	6,8 procent	

PAR = »population attributable risk«, andel av (stroke)incidens i befolkningen orsakad av en given riskfaktor, det vill säga ett mått som visar hur mycket strokeincidensen skulle minska om man kunde ta bort en eller ett antal givna riskfaktorer. Tabellen är baserad på data från 2337 personer med ischemisk stroke och 663 personer med intracerebralt blödning samt 3000 kontroller i Interstroke-studien [3].

FIGUR 2. Förslag till handläggning av misstänkt statinassocierad muskelsmärk

misk stroke eller TIA är trombocythämmare i monoterapi att föredra under utredning. Det kan också noteras att personer yngre än 40 år inte ingick i alla studier av dubbel trombocythämning [20]. Huruvida det är ASA eller klopidogrel som avslutas vid övergång till monoterapi styrs av lokala traditioner. Preparaten har likvärdig effekt och samma prioritering för långtidsbehandling i svenska och europeiska strokeriktlinjer [11, 12], men ASA har en aning mindre riskreduktion för återinsjuknande i stroke jämfört med klopidogrel i monoterapi eller ASA i kombination med dipyridamol [12]. Vissa individer har en genetiskt nedsatt förmåga att konvertera klopidogrel till aktiv form, vilket kan leda till utebliven eller sämre effekt, men värdet av trombocythämningstest i rutinsjukvård har inte påvisats [21]. Kombinationen ASA och dipyridamol tolereras vanligen sämre, ger sämre följsamhet [21] och har lägre prioritering i Socialstyrelsens rekommendationer, vilket gör att kombinationen används i mindre utsträckning.

Ca 40 procent av alla patienter med ischemisk stroke/TIA (utan förmaksflimmer) i Sverige skrivs ut med kombinationen ASA och klopidogrel, ca 40 procent med ASA i monoterapi, knappt 20 procent med klopidogrel i monoterapi och ca 3 procent med andra trombocythämmare ensamt eller i kombination [1].

Antikoagulantia. Vid ischemisk stroke/TIA och samtidig förekomst av förmaksflimmer minskar perorala antikoagulantia kraftigt (men inte helt) risken för återinsjuknande [22]. I akutskedet efter ischemisk stro-

ke finns en oro att insättning av antikoagulantia ökar risken för hemorragisk omvandling i infarktområdet. Den svenska studien Timing (Timing of oral anticoagulant therapy in acute ischemic stroke with atrial fibrillation) indikerar dock att tidig (inom 4 dagar från insjuknandet) insättning av direktverkande orala antikoagulantia (NOAK) i många fall inte är sämre än senare (5-10 dagar) efter ischemisk stroke [23]. Vid TIA och samtidigt förmaksflimmer påbörjas vanligtvis NOAK-behandling omgående. I Sverige rekommenderas EKG för screening av förmaksflimmer i minst 24 timmar, och längre vid kryptogen stroke hos yngre patienter [11, 24]. Majoriteten av patienter med förmaksflimmer och akut TIA (89 procent) eller ischemisk stroke (81 procent) skrivs ut med perorala antikoagulantia, vanligtvis NOAK [1].

Lipidsänkning. I Sverige rekommenderas lipidsänkning med statin till alla patienter med ischemisk stroke/TIA, oavsett strokeetiologi, ålder eller kön [11]. I den första stora studien av statin som sekundärprevention efter stroke visades minskad risk för återinsjuknande, med störst effekt hos patienter med karotisstenos [25]. Hyperlipidemi är främst en riskfaktor för ateroskleros, det vill säga storkärlssjukdom, men observationella data talar för att även strokepatienter med förmaksflimmer gynnas av statinbehandling [26]. Behandling inleds med högpotent statin och eventuellt tillägg av ezetimib om målnivå för LDL (1,8 mmol/l) inte nås inom 6 veckor [12]. För de flesta är denna behandling oftast tillräcklig, men PCSK9-hämmare, som har begränsad subvention, kan vara ett behandlingsalternativ för vissa patienter med ateroskleros och kvarstående högt LDL trots behandling med statin och ezetimib [12]. Muskelsmärk rapporteras

»Vissa individer har en genetiskt nedsatt förmåga att konvertera klopidogrel till aktiv form, vilket kan leda till utebliven eller sämre effekt ...«

ibland vid behandling med statin; dock inte i kliniska prövningar, där det rapporterades i samma utsträckning hos behandlings- och kontrollgruppen [27], och det kan behövas en systematisk genomgång för att pröva om fortsatt behandling är ogynnsam eller inte (Figur 2) [28, 29]. I Sverige är statiner den enda enskilda läkemedelsgrupp där andelen behandlade skiljer sig mellan män (87 procent) och kvinnor (80 procent) [1].

Antidiabetika. Vid diabetes rekommenderas optimal metabol kontroll, men det finns inga studier som stödjer att intensiv blodsockerkontroll sänker risken för återinsjuknande efter ischemisk stroke/TIA.

De europeiska strokeriktlinjerna rekommenderar att HbA_{1c} är lägre än 53 mmol/mol, men mål för glukoskontroll och val av glukossänkande läkemedelsbehandling behöver anpassas efter diabetesduration samt patientens ålder, förutsättningar och samsjuklighet [12, 30]. I Sverige utgör metformin fortfarande grunden vid behandling av diabetes typ 2, även om nya antidiabetika tillkommit. Tilläggsbehandling med GLP-1-agonister eller SGLT2-hämmare har visats ge lägre mortalitet och färre kardiovaskulära händelser [30, 31]. DPP-4-hämmare påverkar inte kardiovaskulär risk, men har viss effekt på blodsockerkontroll och få biverkningar [30]. Oavsett diabetesdiagnos finns indikation för SGLT2-hämmare även vid hjärtsvikt och njursvikt med albuminuri [32].

Kirurgisk sekundärprevention

I de fall avbildning (ultraljud eller DT-angiografi) av karotis påvisar 50–99 procentig stenosis (mätt enligt NASCET-gradering) som är symtomgivande finns indikation för kirurgisk sekundärprevention [33, 34]. Karotiskirurgi bör ske snarast, helst inom 2 till 7 dagar, men åtminstone inom 14 dagar från symtomdebut [11, 34]. I enstaka fall, såsom vid stenosis sekundär till strålskada, kan stentbehandling erbjudas i stället för kirurgi [34]. För patienter med stor hjärninfarkt kan ingreppet behöva senareläggas, på bekostnad av minskad nytta. Riskreduktionen är också lägre om stenosgraden är 50–69 procent jämfört med 70–99 procent [33]. Vid total ocklusion av karotis rekommenderas inte operation, då embolirisk inte längre kvarstår [34]. Andra orsaker till att avstå operation kan vara kort förväntad överlevnad eller hög operationsrisk. Beslut om behandling av karotisstenosis tas i samråd av strokeläkare och kärlkirurg.

En annan typ av kirurgisk sekundärprevention är slutning av öppetstående foramen ovale. Ingreppet kan vara aktuellt för yngre patienter, då ingen annan orsak till ischemisk stroke påvisats [11]. Läs även artikeln om hjärta och stroke i detta temanummer.

Levnadsvanor

Omgivningsfaktorer, såsom luftföroreningar, kan vara svåra att påverka. Andra levnadsfaktorer, såsom rökning, alkoholbruk, matvanor och fysisk aktivitet, kan individen själv oftare styra över. Att ändra levnadsvanor kan vara svårt och att vidmakthålla dem kan vara en utmaning som kräver stöd och insatser från vården [3, 9].

Rökstopp. Rökstopp efter stroke/TIA är en viktig åtgärd för att minska risk för återinsjuknande. Drygt hälften (56 procent) av rökande TIA-patienter i Sverige anger att de fått råd om rökstopp [1]. Det är oklart hur snus påverkar risken för återinsjuknande, men risken för dåligt utfall vid stroke och hjärtinfarkt är högre hos snusare [35].

Fysisk aktivitet och diet. Fysisk aktivitet minskar risken för både intracerebral blödning och ischemisk stroke [36]. Att vara fysiskt aktiv och undvika en inaktiv livsstil rekommenderas av Världshälsorganisationen både för att förebygga stroke och för att återfå funktion och öka livskvaliteten efter stroke [37]. American Heart Association, som ger väldigt tydliga

FAKTA 1. Farmakologisk sekundärprevention

VID STROKE/TIA

- **Antihypertensiv behandling** – mål: <130/80 mm Hg*
 - ACE-hämmare eller ARB (angiotensinreceptorblockerare)
 - Diuretikum av tiazidtyp
 - Kalciumflödeshämmare av dihydropyridintyp
- **Vid samtidig diabetes typ 2** – mål: HbA_{1c} <53 mmol/mol*
 - GLP-1-agonist/SGLT2-hämmare/DPP-4-hämmare som tillägg till metformin
- **Vid samtidig hjärt- eller njursvikt**
 - Överväg SGLT2-hämmare

VID ISCHEMISK STROKE/TIA

- **Antitrombotisk behandling**
 - Trombocythämmare (kortvarigt i kombination, därefter monoterapi)
 - Orala antikoagulantia (vid förmaksflimmer)
- **Lipidsänkande behandling** – mål: LDL <1,8 mmol/l*
 - Statin (eventuellt i kombination med ezetimib)

* individualisera mål utifrån ålder, samsjuklighet och förutsättningar

råd, rekommenderar aerobisk träning som inkluderar stora muskelgrupper, det vill säga promenad, cykling och liknande, i 20–60 minuter, 3–5 gånger i veckan. De förespråkar även styrketräning 3–5 gånger i veckan samt balansaktiviteter, som tai chi och yoga, och anpassade fritidsaktiviteter [38, 39]. Fysisk aktivitet kan vara en utmaning vid uttalade kvarstående bortfall, men är viktig för att återfå muskelstyrka [40]. Initi-

»Karotiskirurgi bör ske snarast, helst inom 2 till 7 dagar, men åtminstone inom 14 dagar från symtomdebut.«

alt är övervakad träning lämplig; Yrkesföreningar för fysisk aktivitet rekommenderar detta i sin handbok (Fyss) under de 4 till 6 första veckorna [41].

Medelhavsdiet eller en hälsosam nordisk diet har visats minska risk för stroke [42, 43]. Interstroke-studien visade positiva resultat för högt intag av frukt och lågt intag av rött kött, inälvsmat, saltade snacks och friterad mat [3].

Hur länge ska förebyggande behandling pågå?

Normalt rekommenderas livslång behandling, även om studierna generellt inte varit konstruerade för att svara på detta [44]. Att goda levnadsvanor med fysisk

aktivitet, hälsosam diet, rökfrihet och måttlig alkoholkonsumtion är gynnsamma genom hela livet är väsentligen oomtvistat, liksom att god blodtrycks-kontroll inte bara förebygger stroke utan även annan kardiovaskulär sjuklighet, vaskulär demens, njursjukdom med mera. Vid aterosklerotisk sjukdom har dos-responssamband mellan intensitet av statinbehandling och mortalitet påvisats, även hos äldre [45].

Sammanfattning

Förebyggande av återinsjuknande i stroke/TIA med hjälp av blodtrycksbehandling och goda levnadsvanor är aktuellt för den absoluta majoriteten av patienter efter stroke/TIA. För dem med ischemisk stroke/TIA är även antitrombotisk behandling och statiner indicerade, och för vissa även kirurgiska åtgärder. Läkemedelsbehandlingen ska vanligen fortsätta livet ut och behöver följas upp årligen (Fakta 1).

Många behöver uppmuntras och motiveras till att fortsätta med föreskriven läkemedelsbehandling och goda levnadsvanor, men för patienter med stroke/TIA i sin sjukhistoria är detta extra viktigt [44]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Signild Åsberg var biträdande nationell koordinerande provare i den avslutade Timing-studien [22]. Hon har inga personliga arvoden, men forskningsanslag och ersättning för föreläsningssupplett har utgått till huvudmannen från Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb och IPSEN.

Citera som: Läkartidningen. 2023;120:23061

SUMMARY

Preventive treatment to avoid recurrence of stroke and TIA is effective

Healthy living with physical activity, healthy eating habits, no smoking, and no alcohol overuse have an important role in primary and secondary stroke prevention. Further secondary prevention depends on type and cause of stroke or TIA. After intracerebral bleeding, ischemic stroke or TIA, preventive pharmacological therapies include antihypertensive drugs. After ischemic stroke or TIA, treatment with antithrombotics (oral anticoagulants or antiplatelets) and statins is recommended. In stroke due to unusual causes, the pharmacological preventive treatment described above may need modification. For symptomatic carotid stenosis, carotid surgery is recommended, preferably within the first 14 days after onset. A surgical preventive treatment is closure of patent foramen ovale in patients aged 18-60 years with ischemic stroke of unknown cause.

REFERENSER

- Stroke och TIA. Riksstrokes årsrapport för 2021 års data. https://www.riksstroke.org/wp-content/uploads/2022/11/Riksstroke_Arsrapport_2021.pdf.
- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al; INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112-23.
- Oyedele NK, Ganoza LF, Schully SD, et al. NIH primary and secondary prevention research in humans: a portfolio analysis of study designs used in 2012-2019. *Prev Sci.* 2022;23(4):477-87.
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al; Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. 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.
- Sundström J, Arima H, Jackson R, et al; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):184-91.
- Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård. Personcentererat och sammanhållet vårdförlopp Stroke och TIA - tidiga insatser och vård. 15 sep 2022 [citerat 9 feb 2023]. https://www.riksstroke.org/wp-content/uploads/2022/09/15_sep_2022_stroke_och_tia_tidiga_insatser_och_vard_forlopp.pdf
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
- Janusinfo; Region Stockholms läkemedelskommittés expertgrupp för hjärt- och kärlsjukdomar. Kardiovaskulär prevention i praktiken. 28 mar 2023. <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlåtanden/hjartochkarlsjukdomar/hjartochkarlsjukdomar/kardiovaskularpreventionipraktiken.5.26a2e-e5b17c8f2cf46aae8a.html>
- Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J.* 2021;6(2):II. Retraction: 2022;7(1):NP1.
- Nationella riktlinjer för vård vid stroke. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2020. Artikelnr 2020-1-6545.
- Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J.* 2022;7(2):I-11.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
- Minhas JS, Chithiramohan T, Wang X, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;(1):CD000029.
- Valls J, Peiro-Chamarro M, Cambra S, et al. A current estimation of the early risk of stroke after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis of recent intervention studies. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(1-2):90-8.
- Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018;363:k5130.
- Sveriges Kommuner och regioner, Nationella arbetsgruppen för stroke & Riksstroke. Manual NIHSS (National Institutes of Health stroke scale). Februari 2018. <https://www.riksstroke.org/sve/riksstroke-registreringsplattform/nihss/>
- Internetmedicin.se. Verktyg. ABC-score [citerat 11 feb 2023]. <http://icd.internetmedicin.se/ABCD2>
- Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischaemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369(1):11-9.
- Bhatia K, Ladd LM, Carr KH, et al. Contemporary antiplatelet and anticoagulant therapies for secondary stroke prevention: a narrative review of current literature and guidelines. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(5):235-62.
- Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD000187.
- Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, et al; National TIMING Collaborators. Early versus delayed non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischaemic stroke in atrial fibrillation (TIMING): a registry-based randomized controlled noninferiority study. *Circulation.* 2022;146(14):1056-66.
- Nationell arbetsgrupp (NAG) Stroke. Riktlinje för handläggning av kryptogen stroke - slutning av PFO. Version 3. 16 feb 2022 [citerat 12 maj 2023]. www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/globalassets/nkk/media/dokument/kunskapsstod/vardriktlinjer/riktlinje-for-handlaggning-av-kryptogen-stroke-slutning-av-pfo.pdf
- Amarencio P, Bogouslavsky J, Callahan A 3rd, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischaemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355(6):549-59.
- Choi KH, Seo WK, Park MS, et al. Effect of statin therapy on outcomes of patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013941.
- Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388(10059):2532-61.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-22.
- Region Skåne. Skånelistan med bakgrundsmaterial. 2 Jan 2023 [citerat 28 mar 2023]. <https://vardgivare.skane.se/var-driktlinjer/lakemedel/skanelistan-med-bakgrundsmaterial/>
- Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2017;28(4):29-48.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2021;372:m4573. Erratum: 2022;376:o109.
- Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-Transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(6):632-44.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet.* 2003;361(9352):107-16.
- Naylor R, Rantner B, Ancetti S, et al. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 clinical practice guidelines on the management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;65(1):7-111.
- Folkhälsomyndigheten. Snus och hälsorisker. 24 maj 2022 [citerat 9 feb 2023]. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvalkor-levnadsvanor/ands/utveckling-inom-ands-anvandning-och-ohalsa/skadeverknigar/tobaks-och-nikotinprodukters-skadeverknigar/snus-och-halsorisker/>
- Viktorissov A, Buvarp D, Reinholdsson M, et al. Associations of pre-stroke physical activity with stroke severity and mortality after intracerebral hemorrhage compared to ischaemic stroke. *Neurology.* 2022;99(19):e2137-48.
- WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.
- Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(8):2532-53.
- American Heart Association, Professional Heart Daily. Recovering from a stroke: the role of exercise. 29 Jul 2022 [citerat 9 feb 2023]. <https://professional.heart.org/en/science-news/physical-activity-and-exercise-recommendations-for-stroke-survivors/Commentary>
- Wist S, Clivaz J, Sattelmayer M. Muscle strengthening for hemiparesis after stroke: a meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016;59(2):114-24.
- Willén C, Grimby G, Stibrant Sunnerhagen K. Fysisk aktivitet vid stroke. I: Yrkesföreningar för fysisk aktivitet (YFA). Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling. Stockholm: Läkartidningen Förlag; 2018. <https://www.fyss.se/wp-content/uploads/2018/01/Stroke-1.pdf>
- Hansen CP, Overvad K, Kyro C, et al. Adherence to a healthy Nordic diet and risk of stroke: a Danish cohort study. *Stroke.* 2017;48(2):259-64.
- Lakkur S, Judd SE. Diet and stroke: recent evidence supporting a Mediterranean-style diet and food in the primary prevention of stroke. *Stroke.* 2015;46(7):2007-11.
- Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård. Personcentererat och sammanhållet vårdförlopp Stroke och TIA - fortsatt vård och rehabilitering 15 sep 2022 [citerat 9 feb 2023]. https://www.riksstroke.org/wp-content/uploads/2022/09/15_sep_2022_stroke_och_tia_fortsatt_vard_och_rehabilitering_personcenterat-och-sammanhållet-vardforlopp.pdf
- Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, et al. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2(1):47-54.