



Landsdækkende retningslinjer for karkirurgisk behandling af patienter med carotisstenose

Udarbejdet af arbejdsgruppe under Dansk Karkirurgisk
Selskab

*Torben Vestersgaard-Andersen,
Francois Baudier,
Nikolaj Eldrup,
Marie-Louise Grønholdt,
Torben V. Schroeder og
Lisbet Knudsen Rathenborg*

Indledning

I foråret 2009 sammensattes under Dansk Karkirurgisk Selskab (DKKS) en arbejdsgruppe bestående af repræsentanter fra alle de afdelinger i Danmark, som havde flere års erfaring i behandling af patienter med carotisstenose. Formålet var at opnå konsensus omkring det karkirurgiske behandlingstilbud til disse patienter og at formulere et dokument som kan henvende sig – først og fremmest - til de læger, der i Danmark møder carotispatienten, men også til patienter og disses pårørende.

Retningslinjerne er baseret på evidens i den udstrækning den findes samt på bedst kvalificerede skøn i øvrigt. Hvor der ikke kan anbefales en behandling frem for en anden, kan vælges den løsning som skønnes bedst afhængigt af lokale forhold. Som referencer er i videst muligt omfang anvendt Cochrane-reviews, meta-analyser og oversigter. Hvor der ikke er referencer, henvises til lærebøger (1).

Retningslinjerne har været forelagt
Dansk Neurologisk Selskab,
Dansk Cardiologisk Selskab,
Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv medicin,
Dansk Radiologisk Selskab og
Dansk Selskab for Klinisk fysiologi og Nuklearmedicin.

Baggrund

I Danmark rammes årligt omkring 10.000 personer af apopleksi. En del dør umiddelbart, mens andre invalideres i varierende omfang. Omkring ¼ af alle apopleksier skønnes at være relateret til en carotisstenose.

Carotisstenose forårsages af arteriosklerose og defineres som en relativ forsnævring af lumen i halspulsåren. De neurologiske symptomer opstår pga. embolisering fra det arteriosklerotiske plaque, hvilket medfører varierende grader af cerebral iskæmi. Ved embolisering til a. cerebri media eller a. ophthalmica oplever patienten hemisfære-relaterede, fokale neurologiske symptomer af kortere eller længere varighed (transitorisk cerebral iskæmi (TCI) (< 24 t), apopleksi eller amaurosis fugax). Kun hos enkelte formodes de neurologiske symptomer at være hæmodynamisk betingede.

To store multicenterstudier, ECST (2) og NASCET (3) viste, at personer med carotisstenose > 50 % som havde haft hemisfærerelateret TCI, ikke-invaliderende apopleksi eller amaurosis fugax inden for hhv. 6 (2) og 4 (3) mdr. havde fordel af at få fjernet det arteriosklerotiske plaque (carotisendarterektomi, CEA). Nok var der en risiko på 5-7 % for at carotiskirurgi fremkaldte en ny apopleksi, men uden operation var risikoen for ny apopleksi endnu større. Efter to år var antallet af apopleksier omtrent halveret (50 % relativ risikoreduktion, RRR) fra ca. 20% i gruppen der alene blev medicinsk behandlet til 10% i gruppen der gennemgik carotiskirurgi og fik medicinsk behandling (10% absolut risikoreduktion, ARR).

Siden er de to studiepopulationer blevet fulgt, hvilket har resulteret i talrige publikationer og substudier. Da de to studier benyttede forskellige metoder til udregning af stenosegraden, har man re-analyseret ECST data og justeret således at data fra de knap 6.000 patienter der indgik i de to serier i dag kan analyseres under et (4).

Stenosegrad

Stenosegraden blev i de store multicenterstudier bedømt ved arteriografi (2;3). I dag anvendes rutinemæssigt ikke-invasive metoder, ultralydscanning, CT- eller MR-angiografi (5). Mange foretrækker ultralyd (dupleks) skanning, som er valideret mod digital subtraktions angiografi: de hastigheder, hvormed blodet bevæger sig i den afficerede arterie afspejler stenosegrader som vurderet i NASCET-studiet (3). DKKS anbefaler brug af hastighedskriterier som skelner mellem 0-49 %, 50-69 %, 70 – 99 %, subtotal okklusion samt okklusion, fx som det er tilfældet med det nordamerikanske radiologiske selskabs kriterier (Tabel 1) (6). Uanset valg af billeddiagnostisk metode skal den valideres lokalt.

Stenosegrad (%)	Primære parametre		Sekundære parametre	
	ICA PSV (cm/sec)	Plaque estimat (%)	ICA/CCA PSV ratio	ICA EDV (cm/sec)
Normal	<125	Ingen	<2.0	<40
<50	<125	<50	<2.0	<40
50-69	125-230	≥50	2.0-4.0	40-100
≥70-nær okklusion	>230	≥50	>4.0	>100
Nær okklusion	Høj, lav eller umålelig	Synlig	Variabel	Variabel
Total okklusion	Umålelig	Synlig, intet lumen	Ej mulig	Ej mulig

Tabel 1. Hastighedskriterier for bestemmelse af stenosegrader med UL-skanning

Såfremt det ved ikke-invasiv billeddiagnostik ikke kan afgøres, hvorvidt arterien er åbentstående eller om plaquet er tilgængeligt for kirurgi, suppleres med anden billeddiagnostik, oftest intraarteriel arteriografi (7).

På baggrund af de store multicenterstudier udføres ikke carotis kirurgi hvis carotisstenosen vurderes til at være under 50 % eller helt okkluderet (100 %). Patienter med meget tæt stenose, "nær-okklusion" har en forøget risiko ved operation, hvorfor der er rejst tvivl om disse patienter skal tilbydes kirurgi (8). Da gevinsten ved operation er minimal, er vi i Danmark tilbageholdende med at tilbyde operation til denne patientgruppe.

Symptomer

Patienter med fokale neurologiske symptomer i form af TCI eller ikke invaliderende apopleksi (svarende til 0-3 på Rankin-skalaen) og patienter med amaurosis fugax kan henvises til karkirurgisk afdeling. Inden henvisning bør patienten være vurderet af neurolog henholdsvis øjenlæge og der bør være udført billeddiagnostik til at sandsynliggøre, at patienten har carotisstenose.

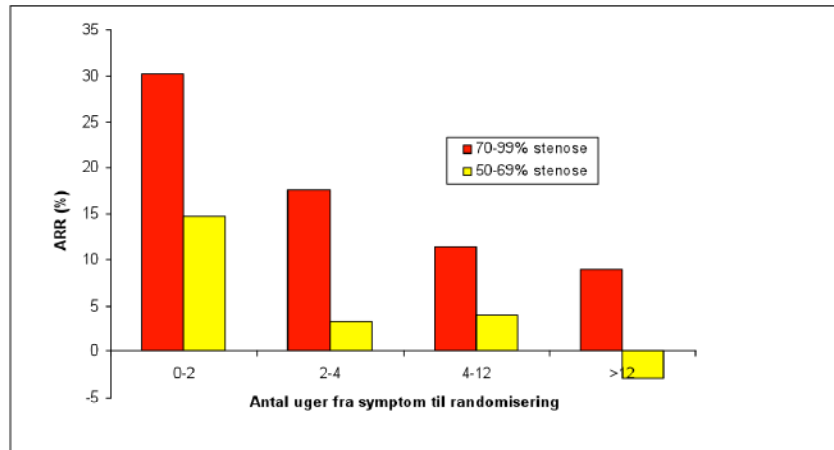


Fig. 1. Reduktion i risiko for (fornyet) apopleksi i forhold til operationstidspunkt (4)

Patienter der én gang har haft fokale neurologiske symptomer har en betydelig risiko for fornyede symptomer. Denne risiko er størst i tiden umiddelbart efter første symptom. Således skønnes CEA at kunne reducere den årlige risiko for fornyet insult med op mod 30 %, hvis operationen udføres indenfor de første 2 uger efter symptomdebut. Gevinsten ved CEA aftager derefter relativt hurtigt. Kun ganske få patienter har fordel af en operation udført mere end 3 måneder efter første symptom: generelt er risikoen for fornyet insult efter 3 måneder så lille, at stenosen da må betragtes som værende asymptomatisk (Fig. 1 og Tabel 2) (4;9).

Patienter med asymptomatiske carotisstenoser tilbydes ikke CEA. Med bedste medicinske behandling (se nedenfor) skønnes den absolutte risikoreduktion (ARR) for disse patienter at være under 1 % per år, svarende til at over 100 patienter skal opereres for at forebygge én apopleksi (10).

Heller ikke patienter der afventer åben hjertekirurgi tilbydes carotiskirurgi ved en asymptomatisk stenose: nok er der en let øget risiko for cerebrale komplikationer, men der er ingen evidens for at supplerende carotiskirurgi kan reducere denne risiko (11).

Patienter med ikke-hemisfære-relaterede symptomer som f. eks. svimmelhed tilbydes ikke operation - med mindre, at de optræder sammen med fokale neurologiske symptomer.

Hvilke patienter tilbydes carotiskirurgi

Patienter modtages til karkirurgisk vurdering efter henvisning enten samme dag eller førstkommande hverdag derefter. Det er vigtigt, at patienter mistænkt for carotisstenose henvises hurtigst muligt, da risikoen for nye neurologiske komplikationer er størst i timerne og dagene efter de første symptomer (9).

På baggrund af de store multicenterstudier har det været muligt at identificere en række faktorer der har betydning for naturhistorien. Det drejer sig bl.a. om patientens køn og alder, stenosegrad, symptom og tidsrum fra symptomdebut. For at kunne overskue disse ofte modsat rettede risikofaktorer er der udviklet en model til hjælp ved prædiktation af den enkelte patients risiko uden operation. Tabel 2 angiver risikoen for at få en apopleksi inden for 5 år for en patient med carotis stenose i medicinsk behandling. *Da sidstnævnte beror på vurdering af patienter i studier fra begyndelsen af 1990'erne og da nutidens bedste medicinske behandling skønnes at reducere risikoen for apopleksi i større grad end tidligere tiders behandling må det antages, at den reelle risiko er mindre end angivet i tabellen. Imidlertid savnes nyere randomiserede studier med "en medicinsk arm", hvorfor det ikke er vist i hvilket omfang moderne medicinsk behandling reducerer risikoen for apopleksi.*

Dette skal sammenholdes med den tilsvarende risiko for apopleksi ved en operation og i de følgende 5 år. Den sidste er relativt konstant 3-5 %, henholdsvis 1 % per år - eller i alt knap 10 %. Patienter med mindre end 10 % apopleksi risiko (markeret rød) vil således ikke have nogen gevinst ved operation. Omvendt vil patienter med mere end 20 % risiko for nye symptomer få denne risiko halveret ved en operation (markeret grøn). I gruppen mellem 10 og 20 % (markeret gul) vil der også være en gevinst ved operation, men mere beskeden og i nogle tilfælde marginal. Er risikoen f. eks. 15 % uden kirurgi, vil denne risiko blive reduceret til ca. 5 %.

Findes der indikation for operation, tilstræbes denne udført indenfor 48 timer.

50-69 % stenose	KVINDER				MÆND				
Uger siden symptom	<2	2-4	4-12	>12	<2	2-4	4-12	>12	Alder
Apopleksi	25-35 %	25-30 %	20-25 %	10-15 %	30-45 %	25-40 %	25-40 %	20-30 %	75 +
TCI	20-25 %	15-20 %	10-15 %	< 10 %	20-35 %	20-35 %	20-30 %	15-25 %	
A. fugax	< 10 %	< 10 %	< 10 %	< 10 %	15-25 %	15-25 %	10-25 %	10-20 %	
Apopleksi	15-20 %	15-20 %	10-15 %	<10 %	25-35 %	20-35 %	20-30 %	15-25 %	65-74
TCI	10-15 %	10-15 %	< 10 %	< 10 %	15-30 %	15-30 %	15-25 %	10-20 %	
A. fugax	< 10 %	< 10 %	< 10 %	< 10 %	10-20 %	10-20 %	10-20 %	< 15 %	
Apopleksi	20-25 %	15-20 %	10-15 %	< 10 %	15-25 %	15-25 %	10-25 %	10-20 %	< 65
TCI	10-15 %	10-15 %	< 10 %	< 10 %	10-20 %	10-20 %	10-20 %	< 15 %	
A. fugax	<10 %	< 10 %	< 10 %	< 10 %	< 15 %	< 15 %	< 15 %	< 10 %	
70-99 % stenose	KVINDER				MÆND				
Uger siden symptom	< 2	2-4	4-12	>12	<2	2-4	4-12	>12	Alder
Apopleksi	> 50 %	> 50 %	45-50 %	25-30 %	> 45 %	> 40 %	>35 %	30-45 %	75 +
TCI	45-50 %	40-45 %	35-40 %	15-20 %	35-50 %	35-50 %	30-45 %	25-35 %	
A. fugax	20-25 %	15-25 %	15-20 %	< 10 %	25-40 %	25-35 %	20-35 %	15-25 %	
Apopleksi	40-45 %	35-40 %	25-30 %	15-20 %	35-45 %	35-50 %	30-45 %	25-35 %	65-74
TCI	25-30 %	25-30 %	20-25 %	10-15 %	30-40 %	25-40 %	25-35 %	20-30 %	
A. fugax	10-15 %	10-15 %	< 10 %	< 10 %	20-30 %	20-30 %	15-30 %	10-20 %	
Apopleksi	40-45 %	40-45 %	30-35 %	15-20 %	25-40 %	25-35 %	20-35 %	15-25 %	< 65
TCI	30-35 %	25-35 %	20-25 %	10-15 %	20-30 %	20-30 %	15-25 %	10-20 %	
A. fugax	15-20 %	10-15 %	10-15 %	< 10 %	10-25 %	10-20 %	10-20 %	< 15 %	

Tabel 2. Risiko for ipsilateral apopleksi indenfor de første 5 år efter første symptom under hensyn til stenosegrad, køn, alder, symptom og tidspunkt for symptom.

Medicinsk behandling

Patienter med carotisstenose tilbydes, uanset om de har haft symptomer eller ej, behandling med antitrombotika, lipidsænkende medicin og evt. antihypertensiva. I øvrigt henvises til generelle retningslinjer for risikoreduktion ved aterosklerose.

Antitrombotisk behandling

Alle patienter tilbydes magnyl 75 mg x 1. Symptomatiske patienter tilbydes tillige dipyridamol retard 200 mg x 2 (12) Patienter som ikke tolerer dipyridamol (oftest pga. hovedpine eller diare (5-20 %)), tilbydes clopidogrel 75 mg x 1 (13). Perioperativ kombination af clopidogrel og magnyl synes at kunne nedsætte forekomsten af neurologiske symptomer, men øger den intraoperative blødning og forlænger dermed operationstiden. Alvorlig blødning optræder dog ikke oftere (9;14;15). Patienter i behandling med clopidogrel efter PCI (perkutan koronar intervention) eller efter anlæggelse af intracerebral stent må ikke pausere med clopidogrel i forbindelse med carotiskirurgi. Clopidogrel i kombination med magnyl som langtidsbehandling hos patienter med apopleksi og TCI må frarådes på grund af en øget blødningsrisiko (16). Patienter i antikoagulationsbehandling bør kun suppleres med magnyl behandling, hvis de samtidigt har klap- eller koronar-hjertesygdom (17).

Behandling af dyslipædemi

Sammenhængen mellem apopleksi og dyslipædemi er ikke så entydig som ved hjertesygdom (18), men de foreliggende studier peger alle på en risikoreduktion ved kolesterolsænkende behandling (19).

Anbefalingerne til patienter med carotis stenose følger Dansk Cardiologisk Selskab (National BehandlingsVejledning) med behandlingsmål på: total kolesterol < 4,5 mmol/l og LDL kolesterol < 2,5 mmol/l (< 2,0, hvis muligt) (20). Simvastatin 40 mg/dgl bør være førstevalgspræparat. Effekten bør kontrolleres efter 4 uger og dosis reguleres. Er der herefter ikke tilfredsstillende effekt, kan behandlingen forsøgsvis ændres til Atorvastatin.

Hypertensionsbehandling

Generelt anbefales det at behandle blodtryk som findes højere end 130/80 mmHg (17). I takt med at carotiskirurgi skal tilbydes med få dages varsel, kan det være svært at nå idealet forud for operationen. Det

samme gælder de sædvanligvis få dage patienterne er indlagt efter operationen. DKKS anbefaler, at vedvarende forhøjet blodtryk bringes ned under 160/100, både før en carotis operation og inden udskrivelsen. Den endelige regulering af blodtrykket overgives til patientens egen læge.

Ved cerebral hyperperfusion er der evidens for at direkte vasodilaterende lægemidler, trods reduktion i blodtryk, kan føre til øget cerebralt blodflow. I den akutte behandling af hypertension postoperativt og ved hyperperfusion undgås derfor calcium-antagonister og nitroglycerin præparater umiddelbart. I stedet søges blodtrykket reduceret med f.eks. labetalol i refrakte doser eller som kontinuerlig infusion (21).

Perioperativ betablokering

Der synes ikke længere at være indikation for perioperativ profylaktisk betablokering (22;23). Patienter der af anden grund er i betablokade fortsætter uændret hermed.

Endovaskulær behandling – Carotis angioplastik og stent

Endovaskulær behandling med perkutan transluminal angioplastik (PTA) og anlæggelse af stent i a. carotis interna (CAS) kan ikke generelt anbefales til behandling af patienter med carotisstenose. De foreliggende randomiserede studier der har sammenholdt CEA med CAS har vist, at der er flere neurologiske komplikationer forbundet med CAS end der er ved CEA. Holdningen internationalt såvel som i Danmark er, at CAS kun kan anbefales til patienter med klart øget operationsrisiko f. eks. på grund af svære stråleskader på halsen (hvor risikoen for perifere nerveskader er øget) eller kardial ko-morbiditet (24;25;26).

Antallet af patienter der i Danmark skal behandles med CAS skønnes at være beskedent og teknikken udvikles fortsat. Derfor bør denne behandling centraliseres. DKKS anbefaler, at patienter som tilbydes CAS med en af ovennævnte begrundelser behandles på Rigshospitalet.

Da der i enkelte tilfælde er brug for at kunne foretage PTA og stentanlæggelse forud for akut intracerebral trombektomi, bør teknikken beherskes de steder, hvor akut trombektomi indgår i protokolleret sammenhæng (Rigshospitalet, Århus og Odense).

Carotis kirurgi – forberedelse

I ambulatoriet informeres patienten og evt. pårørende om operationen: om rationalet, forløbet og om risici. Der kan anføres en risiko for død og/eller apopleksi på 3-5 % i forbindelse med CEA i henhold til aktuelle årsrapport fra den landsdækkende Karbase (27). Desuden informeres om risikoen for perifer nerveskade, sårinfektion og blødning.

Der udleveres skriftlig information og information om kørselsforbud idet et evt. allerede udstedt forbud fra henvisende afdeling respekteres. De seneste regler fra 2007 er mere nuancerede end tidligere. Som hovedregel er der kørselsforbud 1 måned efter forbigående symptomer og 3 mdr. efter længerevarende symptomer (dobbeltså lang tid for persontransport). I sidstnævnte tilfælde, anbefales vurdering ved e. l. og evt. neurolog inden patienten igen kan føre motorkøretøj (28).

Teknik

Der er for mange invasive procedurer påvist en klar sammenhæng mellem volumen og kvalitet (29). Dette gælder også carotiskirurgi (30;31). Derfor anbefales indgrebet kun udført på centre, hvor der årligt udføres et minimum af carotis-operationer. Litteraturen er dog ikke entydig hvad angår antallet, men 35 procedurer årligt synes at være minimum. Den enkelte kirurg skal kunne vedligeholde sine færdigheder samtidigt med, at der altid skal være en carotiskirurg til stede i dagtiden. Derfor må der være 2-3 carotiskirurger på hvert center.

Risikoen for betydelige perifere nerveskader bør minimeres - blandt andet gennem ovennævnte tiltag ligesom apopleksi eller død indenfor 30 dage efter indgrebet bør ikke overstige 7 % afhængigt af patientklientellet (27;32).

Indgrebet indrapporteres til den landsdækkende kliniske Karbase som muliggør løbende kvalitetskontrol (27).

- Operationen kan udføres i lokal- eller generel anæstesi (33).
- Der er ikke evidens for systematisk anvendelse af shunt (34).
- De metoder, som kan anvendes til cerebral monitorering af den fuldt bedøvede patient har ringe specificitet og sensitivitet (34;35).

- Operationen kan udføres enten gennem en længdegående arteriotomi eller ved at overskære a. carotis interna og evertere denne (36). Anvendes længdesnit, bør arteriotomien lukkes med en patch for at forebygge stenosedannelse – i al fald hos patienter med spinkle kar (37). Kunststofpatch synes at mindske risikoen for udvikling af pseudo-aneurysme svarende til patchen, men serierne i de studier, der er gjort over emnet er små (38).

Ved afslutningen af operationen sikres, f.eks. med Duplexskanning, at den rekonstruerede arterie er åbentstående (39).

Postoperativ observation

De første timer efter indgrebet overvåges patienten med kontinuerlig blodtryksmåling. Vedvarende systolisk blodtryk over 160 mmHg og/eller udvikling af hovedpine behandles i med ikke-kardilaterende antihypertensiva som en α/β -blokker (labetalol) i refrakte doser samt evt. tb. paracetamol. Ved behandlingsresistens overflyttes patienten til intensiv afdeling for fortsat monitorering og eventuel kontinuerlig labetalolinfusion.

Såfremt blodtrykket er habituel (og ikke > 160/100), patienten ikke har hovedpine og der ikke er tilkommet komplikationer i øvrigt, kan patienten udskrives fra karkirurgisk afdeling 1-3 dage postoperativt (se venligst under Medicinsk behandling).

Ambulant efterkontrol

Der tilbydes ambulant kontrol efter 1 måned. Såfremt der ikke allerede er iværksat "bedste medicinske behandling" eller støtte til relevant omlægning af livsstil tilbydes denne på linje med tilbuddet til andre patienter med arteriosklerotiske manifestationer. Der er ikke tradition for at følge patienten med billeddiagnostik / ultralydscanning idet langt de fleste af de få re-stenoser, som forekommer er asymptomatiske (40). Kun ved fornyede symptomer finder der indikation for ny billeddiagnostik.

Referencer

Reference List

1. Rutherford's *Vascular Surgery*. 6th edn. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2005.
2. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-87.
3. **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.
4. **Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ.** Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915-24.
5. **Chappell FM, Wardlaw JM, Young GR et al.** Carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive tests--individual patient data meta-analysis. *Radiology* 2009; 251: 493-502.
6. **Grant EG, Benson CB, Moneta GL et al.** Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003; 229: 340-6.
7. **Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E.** Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 1503-12.
8. **Giannoukas AD, Labropoulos N, Smith FC, Venables GS, Beard JD.** Management of the near total internal carotid artery occlusion. *Eur.J Vasc.Endovasc.Surg* 2005; 29: 250-5.
9. **Rothwell PM.** Prediction and prevention of stroke in patients with symptomatic carotid stenosis: the high-risk period and the high-risk patient. *Eur.J Vasc.Endovasc.Surg* 2008; 35: 255-63.
10. **Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM.** Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? *Eur.J Vasc.Endovasc.Surg* 2009; 37: 625-32.
11. **Baiou D, Karageorge A, Spyt T, Naylor AR.** Patients undergoing cardiac surgery with asymptomatic unilateral carotid stenoses have a low risk of peri-operative stroke. *Eur.J Vasc.Endovasc.Surg* 2009; 38: 556-9.
12. **Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A.** Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665-73.
13. **Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al.** Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N.Engl.J Med.* 2008; 359: 1238-51.

14. **Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM.** Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 961-9.
15. **Markus HS, Droste DW, Kaps M et al.** Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005; 111: 2233-40.
16. **Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al.** Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-7.
17. Dansk Selskab for Apopleksi. Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi . <http://www.dsfa.dk/> . 23-1-2010.
18. **Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al.** Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
19. **Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG et al.** Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008; 39: 3297-302.
20. Dansk Cardiologisk Selskabs arbejdsgruppe for Præventiv kardiologi og hjerterehabilitering. Forebyggelse af hjertesygdom. http://www.cardio.dk/sw13307.asp#516_13202 . 23-1-2010.
21. **van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW et al.** Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 877-88.
22. **Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S et al.** Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-47.
23. **Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al.** 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am.Coll.Cardiol.* 2009; 54: e13-e118.
24. **Ederle J, Featherstone RL, Brown MM.** Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2009; 40: 1373-80.
25. **Naylor AR.** ICSS and EXACT/CAPTURE: More questions than answers. *Eur.J Vasc.Endovasc.Surg* 2009; 38: 397-401.
26. **Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G et al for the CREST investigators.** Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 2010 May 26. [Epub ahead of print]

27. Dansk Karkirurgisk Selskab. **Karbase Landsregister**. <http://www.karbase.dk/> . 23-1-2010.
28. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om neurologiske sygdomme og kørekort. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=114489> . 23-1-2010.
29. Kunnskapssenteret. **Pasientvolum og behandlingskvalitet ved hjerte- og karsykdommer** <http://www.kunnskapssenteret.no/binary/648/file> . 2007.
30. **Holt PJ, Poloniecki JD, Loftus IM, Thompson MM**. The relationship between hospital case volume and outcome from carotid endarterectomy in England from 2000 to 2005 *Eur.J Vasc.Endovasc.Surg* 2007; 34: 646-54.
31. **Holt PJ, Poloniecki JD, Loftus IM, Thompson MM**. Meta-analysis and systematic review of the relationship between hospital volume and outcome following carotid endarterectomy *Eur.J Vasc.Endovasc.Surg* 2007; 33: 645-51.
32. **Naylor AR**. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *Eur.J Vasc.Endovasc.Surg* 2008; 35: 383-91.
33. **Rerkasem K, Rothwell PM**. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2008; CD000126.
34. **Rerkasem K, Rothwell PM**. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2009; CD000190.
35. **Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C**. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials *Anesthesiology* 2007; 107: 563-9.
36. **Cao P, De Rango P, Zannetti S**. Eversion vs conventional carotid endarterectomy: a systematic review *Eur.J Vasc.Endovasc.Surg* 2002; 23: 195-201.
37. **Rerkasem K, Rothwell PM**. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2009; CD000160.
38. **Bond R, Rerkasem K, Naylor R, Rothwell PM**. Patches of different types for carotid patch angioplasty *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2004; CD000071.
39. **Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D et al**. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques *Eur.J Vasc.Endovasc.Surg* 2009; 37: 1-19.
40. **Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ et al**. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial *Lancet Neurol.* 2009; 8: 908-17.