

Programma en abstracts

Twaalfde nascholing van de Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep

Utrecht, 15 januari 2016

Syllabus Nascholing Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep – 15 januari 2016

Locatie: UMC Utrecht

Vrouw-specifieke risicofactoren voor een beroerte Dr. H.M. den Hertog (Medisch Spectrum Twente)	5
Neurovasculaire complicaties rondom zwangerschap Dr. J.M. Coutinho (Academisch Medisch Centrum)	19
Diagnostiek en behandeling van hemodynamische herseninfarcten Dr. M.J.H. Wermer (Leids Universitair Medisch Centrum)	25
Diagnostiek en behandeling van intracraniële dissecties Dr. M. Uyttenboogaart (Universitair Medisch Centrum Groningen)	31
Nieuwe CBO richtlijn Beroertes: implicaties Dr. J. Hofmeijer (Rijnstate)	37
Carotis plaque karakteristieken: waarde voor de klinische praktijk Dr. P.J. Nederkoorn (Academisch Medisch Centrum)	39
Beleid bij asymptomatische aneurysmata Dr. Y.M. Ruigrok (Universitair Medisch Centrum Utrecht)	45
Revalidatie na een beroerte: de laatste ontwikkelingen Prof.dr. J.M.A. Visser-Meily (Universitair Medisch Centrum Utrecht)	55

Namens de nascholingscommissie van de Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep

Jordie van Tuijl, St. Elisabeth Ziekenhuis
Mervyn Vergouwen, Universitair Medisch Centrum Utrecht
Sarah Vermeer, Rijnstate

Vrouw-specifieke risicofactoren voor een beroerte

Dr. H.M. den Hertog (Medisch Spectrum Twente)

Inleiding

De laatste jaren is er steeds meer aandacht voor sekseverschillen in vasculaire risicofactoren bij cardiovasculaire aandoeningen. Vrouwen krijgen vaker een beroerte tijdens het leven dan mannen.¹ Ook is de totale sterfte voor vrouwen ten gevolge van een beroerte groter dan voor mannen.¹ Een beroerte is voor vrouwen de tweede doodsoorzaak en voor mannen komt het op de vierde plaats.¹ Een oorzaak voor deze verschillen is dat vrouwen ouder worden dan mannen en een hoge leeftijd de belangrijkste risicofactor is voor een beroerte. Ook hebben vrouwen extra vasculaire risicofactoren beïnvloed door hormonen, zwangerschap en het kraambed. Vaker is er bij vrouwen sprake van migraine met aura, hypertensie, atriumfibrillatie en zeldzame oorzaken van een herseninfarct, zoals fibromusculaire dysplasie en stollingsafwijkingen.²

De American Heart Association en de American Stroke Association hebben in 2014 daarom de eerste richtlijn voor preventie van beroerte gepubliceerd die zich specifiek richt op vrouwen.³ De richtlijn gaat in op risicofactoren voor beroerte die uniek zijn voor vrouwen of die meer voorkomen of sterker zijn bij vrouwen dan bij mannen.

Risicofactoren die vaker voorkomen of sterker zijn bij vrouwen

Bloeddruk

Na het 55^{ste} levensjaar is de prevalentie van hypertensie bij vrouwen hoger dan bij mannen. Daarentegen hebben vrouwen onder de 45 minder vaak hypertensie.¹ Vrouwen met hypertensie hebben mogelijk een hoger risico op een beroerte dan mannen.⁴ Zo werd binnen het INTERSTROKE onderzoek gevonden dat een voorgeschiedenis van hypertensie of bloeddrukken van > 160/90 mm Hg geassocieerd waren met een mogelijk hoger risico op beroerte bij vrouwen dan bij mannen (aOR 4.89 [95% BI, 3.79–6.32] versus aOR 3.88 [95% BI, 3.22–4.68]).⁵ Echter overlappen de betrouwbaarheidsintervallen en is er niet bekeken of er sprake was van een interactie tussen bloeddruk en geslacht.

Deze bevindingen suggereren dat geslachtshormonen een belangrijke rol spelen bij de bloeddrukregulatie. Zo zijn er sekseverschillen gevonden in de autonome regulatie van de bloeddruk, de vochtregulatie en vasculaire reactiviteit.⁶ De meeste van deze onderzoeken hebben zich wel gericht op vrouwen en mannen jonger dan 45 jaar. Over de mechanismen die een rol spelen bij de bloeddrukregulatie bij postmenopauzale vrouwen is minder bekend.

Het positieve effect van het verlagen van de bloeddruk na een TIA of een herseninfarct, ook als er geen sprake is van hypertensie, is algemeen bekend. Vrouwen zijn goed vertegenwoordigd in deze onderzoeken, maar er zijn geen onderzoeken gedaan naar het verschil in het behandelingseffect tussen vrouwen en mannen. In een recente meta-analyse van 31 gerandomiseerde onderzoeken die zich richten op bloeddrukverlagende behandeling na een TIA of herseninfarct leidde behandeling van hypertensie bij vrouwen ouder dan 55 jaar tot een relatieve risicoreductie van 38% voor een beroerte.⁴

Tabel 1: Risicofactoren op basis van geslacht

Risicofactoren	Geslacht-specifiek	Sterker of vaker voorkomen bij vrouwen	Gelijk voorkomen mannen en vrouwen en onduidelijk verschil in invloed
Zwangerschap	X		
Pre-eclampsie	X		
Gebruik orale anticonceptiva	X		
Postmenopauzale hormoonsuppletie	X		
Zwangerschapsdiabetes	X		
Leeftijd			X
Diabetes		X	
Roken			X
Hypertensie		X	
Atriumfibrilleren		X	
Obesitas			X
Migraine met aura		X	
Depressie		X	
Psychosociale factoren		X	
Lichamelijke inactiviteit			X

Verskil in effectiviteit van verschillende klassen antihypertensiva tussen mannen en vrouwen is niet goed onderzocht. Vrouwen gebruiken vaker diuretica terwijl mannen vaker bètablokkers, ACE-remmers en calciumantagonisten gebruiken.⁷ Een mogelijke verklaring hiervoor is dat enkeloedeem vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen hetgeen een bijkomende reden kan zijn voor het frequenter voorschrijven van een diureticum.⁸

Op dit moment geldt dat er zowel voor mannen als vrouwen geen duidelijke voorkeur is voor welk antihypertensivum gebruikt moet worden na een TIA of herseninfarct, als het de bloeddruk maar verlaagt.³

Belangrijk is nog om er van bewust te zijn dat vrouwen vaker bijwerkingen van antihypertensiva, zoals elektrolytstoornissen en oedeem, ervaren dan mannen.^{9,10}

Zowel voor vrouwen als voor mannen geldt dat het minderen van de zoutinname leidt tot een belangrijke bloeddrukreductie. Een recente meta-analyse liet zien dat geringe vermindering van de zoutinname gedurende 4 weken leidde tot een belangrijke afname in

bloeddruk, zowel bij vrouwen als bij mannen.¹¹ Er wordt dan ook geadviseerd om de zoutinname van 9-12 gram per dag terug te brengen naar 3 gram per dag.³

Atriumfibrilleren

Atriumfibrilleren gaat gepaard met een 4-5x verhoogd risico op een herseninfarct en is geassocieerd met vaker overlijden en invaliditeit.¹² Het aantal vrouwen en mannen met atriumfibrilleren is ongeveer gelijk.¹³ Wel is het vrouwelijk geslacht een onafhankelijke voorspeller voor het krijgen van een herseninfarct bij patiënten met atriumfibrilleren.^{14,15} Dit risico neemt toe met de leeftijd.¹³ Twee grote cohortonderzoeken vonden een leeftijd-geslacht interactie met een hoger risico op een herseninfarct bij vrouwen van 75 jaar en ouder dan bij mannen.^{16,17}

Voor de individuele patiënt met atriumfibrilleren zonder reumatische klepafwijkingen kan het risico op een herseninfarct worden geschat met behulp van de CHA₂DS₂-VASc score, waarbij de kans varieert van 2% tot 15%.¹⁸ Het vrouwelijk geslacht is hierbij één van de voorspellers. Bij patiënten met atriumfibrilleren wordt geadviseerd om met orale antistolling te behandelen wanneer de CHA₂DS₂-VASc score groter of gelijk is aan 1. Dit zou betekenen dat alle vrouwen met atriumfibrilleren orale anticoagulantia zouden moeten gebruiken.¹⁹

Een groot Zweeds observationeel onderzoek met 100802 patiënten laat echter zien dat het risico op een herseninfarct bij vrouwen jonger dan 65 jaar laag is en vergelijkbaar is met het risico bij mannen (0.7% versus 0.5%).²⁰ Een ander Deens onderzoek met 73538 patiënten vond dat het vrouwelijk geslacht slechts geassocieerd was met een verhoogd risico op een herseninfarct in de leeftijdsklasse tussen de 65 en 74 jaar.²¹

Het advies is dan ook om geen orale anticoagulantia te starten als het vrouwelijke geslacht de enige risicofactor is. Er kan dan worden volstaan met plaatjesaggregatieremmers. Wel wordt vanwege de toegenomen prevalentie met de leeftijd en het hogere risico op een herseninfarct bij vrouwen op hoge leeftijd (> 75 jaar) geadviseerd om in de 1^e lijn actief te screenen op atriumfibrilleren middels het meten van de polsslag gevolgd door een ECG.³ NOAC's geven een risicoreductie van minimaal dezelfde grootte als vitamine K antagonist en gaan gepaard met een lager bloedingsrisico.²²⁻²⁶ Het effect is bij vrouwen en mannen vergelijkbaar en NOAC's zijn dus ook bij vrouwen een goed alternatief.

Migraine met aura

De prevalentie van migraine met aura is circa 4.4%.²⁷ Vrouwen zijn 4x vaker aangedaan dan mannen.²⁷ Patiënten met migraine zonder aura lijken niet of nauwelijks een verhoogde kans te hebben op een beroerte. Migraine met aura verdubbelt het risico op een herseninfarct en deze relatie is sterker voor vrouwen dan voor mannen.²⁸ Dit risico neemt toe met het aantal migraineaanvallen.²⁹ Het is echter onduidelijk of verlagen van het aantal migraineaanvallen ook leidt tot afname van dit risico.

Het absolute risico op een herseninfarct van migraine met aura blijft echter laag en in de Women's Health Study was migraine met aura vaker geassocieerd met een TIA of een klein herseninfarct hetgeen suggereert dat het gepaard gaat met een betere prognose.³⁰

Wel neemt het risico voor vrouwen met migraine met aura toe met de aanwezigheid van andere (vasculaire) risicofactoren, met als belangrijkste het gebruik van orale anticonceptiva (aOR 7.02; 95% BI, 1.51–32.68) en roken (aOR 9.03; 95% BI, 4.22–19.34).³⁰ Het verdient de voorkeur om bij patiënten met migraine met aura te kiezen voor alternatieve anticonceptie.^{3,31} Dit geldt des te meer als patiënten ook roken. Daarnaast moet dan dringend geadviseerd worden om te stoppen met roken.^{3,31}

Depressie

Het INTERSTROKE onderzoek, een grote case control studie uitgevoerd in 22 landen, liet zien dat depressieve symptomen gedurende minimaal 2 weken in het afgelopen jaar is geassocieerd met een 35% toename van het risico op een beroerte.⁵ Ook andere onderzoeken vonden een soortgelijke associatie. Naar seksspecifieke verschillen is binnen deze onderzoeken niet gekeken. Wel komen depressies veel vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.

Risicofactoren uniek voor vrouwen

Orale anticonceptiva

De orale anticonceptiepil bestaat uit een oestrogene en progestagene component. De progestagene component is belangrijk voor het anticonceptieve effect en oestrogenen dragen bij aan de stabiliteit van het endometrium. Daarnaast remmen beide de afgifte van FSH en LH uit de hypofyse hetgeen resulteert in remming van de follikelgroei en ovulatie. Er wordt onderscheid gemaakt in eerste, tweede, derde en vierde generatie anticonceptiepillen. De eerste generatie anticonceptiepillen bevat een hogere dosis oestrogenen. De anticonceptiepillen van de derde en vierde generatie bevatten andere progestagenen dan de anticonceptiepillen van de eerste en tweede generatie.

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken waarin het risico van het gebruik van orale anticonceptiva op het krijgen van een herseninfarct is onderzocht. De resultaten van observationele onderzoeken zijn samengevat in een recent Cochrane review waarbij 23 case-control onderzoeken en 1 cohortonderzoek werden geïnccludeerd.³² Er werd alleen een verhoogd risico op een herseninfarct gevonden bij vrouwen die ≥ 50 ug oestrogeen gebruikte. De combinatie van 30 ug oestrogeen met levonorgestrel leek het meest veilig als ook de veneuze trombose in ogenschouw wordt genomen. Een eerdere systematische review toonde aan dat het risico op een beroerte bij anticonceptiepillen met alleen progestagenen niet is verhoogd.³³ In een recent groot populatieonderzoek onder circa 1.6 miljoen vrouwen werd naast het verhoogde risico op een beroerte bij de hogere oestrogeendosering (30-40 ug) ook een verhoogd risico gevonden bij vrouwen die gebruik maakte van een hormoonpleister of een vaginale ring.³⁴

Aanwezigheid van additionele vasculaire risicofactoren leiden tot een verhoging van het risico op een herseninfarct bij vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken. Vrouwen met migraine met aura en orale anticonceptiva hebben ongeveer een 7-14 keer grotere kans op een herseninfarct.³¹ Ook leiden obesitas en hypercholesterolemie tot een extra verhoging van het risico.³⁵

De combinatie van trombofilie, genetische variatie in factor V Leiden of factor XIII en homocysteinemetabolisme en gebruik van orale anticonceptiva verhoogt de kans op een

herseneninfarct.^{36,37} Ook verdubbelt de aanwezigheid van B2-glycoproteïne³⁸ het risico en is het risico fors hoger bij vrouwen met een hoge concentratie van de von Willebrand factor (OR 11.4; 95% CI, 5.2–25.3).³⁹

Het absolute risico op een herseneninfarct bij gezonde jonge vrouwen is zo laag dat dit geen reden is om geen orale anticonceptie te gebruiken. Wel wordt geadviseerd om bij deze vrouwen alert te zijn op vasculaire risicofactoren en deze te behandelen. Routinematig screenen op protrombotische mutaties voor het starten met orale anticonceptiva is niet zinvol. Dit wordt alleen aangeraden in hoog-risico families. Voor vrouwen die een herseneninfarct hebben doorgemaakt is het risico op een herseneninfarct door gebruik van orale anticonceptiva niet goed bekend, maar is het raadzaam om in deze gevallen een andere vorm van anticonceptie te adviseren. Dit geldt ook voor vrouwen met migraine met aura.^{3,31} Er kan dan gekozen worden voor de Mirenaspiraal of een anticonceptiepil met alleen progestagenen.

Hormoonsuppletie tijdens menopauze en postmenopauze

Bij vrouwen met een vervroegde menopauze (< 40 jaar), wel of niet ten gevolge van een chirurgische menopauze, verdubbelt het risico op een herseneninfarct.^{40,41} Oestrogenen verwijden de bloedvaten en verlagen de lipidenconcentratie en verkleinen zo mogelijk de kans op atherosclerose. Tijdens de menopauze daalt de concentratie oestrogenen en valt dit beschermende effect weg.

Hormoonsuppletie therapie bij postmenopauzale vrouwen heeft niet de cardiovasculaire voordelen die men vroeger dacht. Uit meerdere gerandomiseerde onderzoeken, een meta-analyse en een Cochrane review is gebleken dat hormoonsuppletie de kans om een herseneninfarct te krijgen niet verkleint.⁴²⁻⁴⁵

In het Heart and Estrogen/Progestin Replacement onderzoek en het 'Women's Estrogen for Stroke' werd geen verschil gevonden in het optreden van myocardinfarct en beroerte tussen de hormoontherapie- en placebogroep. Wel was er sprake van een trend naar dat vrouwen in de hormoontherapiegroep vaker overleden aan een beroerte (RR: 2.9; 95% BI: 0.9-9.0).^{46,47}

In het daarop volgend gerandomiseerd onderzoek hadden postmenopauzale vrouwen in de hormoontherapie een verhoogd risico op een beroerte (HR, 1.55; 95% BI, 1.19–2.01).⁴⁸⁻⁵² Dit nadelige effect werd met name gezien bij vrouwen zonder vasculaire voorgeschiedenis. Eén van de gedachten is dat het nadelige effect van hormoonsuppletie therapie samenhangt met de timing. Daarom is binnen ditzelfde onderzoek een subgroup-analyse voor timing van de therapie gedaan. Hormoontherapie ging hierbij niet gepaard met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen bij vrouwen < 10 jaar voor de menopauze (HR 0.76; 95% BI, 0.50–1.16), maar wel bij vrouwen ≥ 20 jaar na de menopauze (HR 1.28; 95% BI, 1.03–1.58).⁵²

In het recente Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) onderzoek werden 727 postmenopauzale vrouwen (leeftijd 42-59 jaar) zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis binnen 3 jaar na aanvang van de menopauze gerandomiseerd voor een hoge dosis oestrogeen of lage dosering oestrogeen beide in combinatie met progesteron of placebo.⁵³

Hormoontherapie, direct gestart na het intreden van de menopauze ging niet gepaard met meer cardiovasculaire aandoeningen maar leidde wel tot afname van de aan menopauze gerelateerde klachten en had een positief effect op botdichtheid.

Een ander gerandomiseerd open label onderzoek met vrouwen zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis werd vroegtijdig beëindigd vanwege een mogelijk verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. De vrouwen werden na het staken van het onderzoek nog 5 jaar vervolgd en er werd geen verschil in het optreden van een beroerte gevonden.

Samenvattend dient hormoonsuppletie therapie niet te worden voorgeschreven ter preventie van een herseninfarct of andere cardiovasculaire aandoeningen. De verhoging van het risico lijkt echter gering. Als er een goede indicatie bestaat voor hormoontherapie, zoals bijvoorbeeld hinderlijke postmenopauzale klachten wegens de voordelen waarschijnlijk op tegen de nadelen, zeker bij de vrouwen zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen.

Zwangerschap en kraambed

Dit zal door collega dr JM Coutinho behandeld worden.

Voorspellen van een beroerte m.b.v. risicoscores

Het ontwikkelen van beroeterisicoscores kan leiden tot vroege identificatie van patiënten met een hoog risico en daarop gerichte (secundaire) preventie. Het aantal beroeterisicoscores is beperkt en zijn met name gericht op mannen. De Framingham stroke risicoscore maakt wel onderscheid tussen mannen en vrouwen (Tabel 2 en 3).⁵⁴ Er zijn echter geen beroeterisicoscores die rekening houden met vrouwspecifieke risicofactoren. Gezien de sekseverschillen in de vasculaire risicofactoren zou het wenselijk zijn om deze in de toekomst te ontwikkelen, zeker om het risico bij jonge vrouwen beter te kunnen voorspellen.

Tabel 2: Framingham stroke risicoscore^{3,54}

Risicofactor	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10
Leeftijd	54- 56	57- 59	60- 62	63- 64	65- 67	68- 70	71- 73	74- 76	77- 78	79- 81	82- 84
SBD (behandeld)		95- 106	107- 118	119- 130	131- 143	144- 155	156- 167	168- 180	181- 192	193- 204	205- 216
SBD (Onbehandeld)		95- 106	107- 113	114- 119	120- 125	126- 131	132- 139	140- 148	149- 160	161- 204	204- 216
Diabetes	N			J							
Roken	N			J							
VG HVZ	N		J								
AF	N						J				
LVH	N				J	J					

*N = nee, J = ja, HVZ = hart- en vaatziekten, AF = atriumfibrilleren, LVH = linkerventrikelhypertrofie

Tabel 3: 10-jaars risico o.b.v. Framingham stroke risicoscore bij vrouwen^{3,54}

Punten	10-jaars kans (%)	Punten	10-jaars kans (%)
1	1	16	19
2	1	17	23
3	2	18	27
4	2	19	32
5	2	20	37
6	3	21	43
7	4	22	50
8	4	23	57
9	5	24	64
10	6	25	71
11	8	26	78
12	9	27	84
13	11		
14	13		
15	16		

Aanbevelingen

- Na een TIA of een herseninfarct geldt zowel voor mannen als voor vrouwen dat er geen duidelijke voorkeur is voor welk antihypertensivum moet worden gebruikt, als het de bloeddruk maar verlaagt.
- Vrouwen ervaren vaker bijwerkingen dan mannen bij antihypertensivagebruik
- Bij patiënten met atriumfibrilleren luidt het advies om geen orale anticoagulantia te starten als het vrouwelijke geslacht de enige risicofactor is. Er kan dan worden volstaan met plaatjesaggregatieremmers.
- Bij vrouwen op hoge leeftijd (> 75 jaar) wordt geadviseerd om in de 1^e lijn actief te screenen op atriumfibrilleren middels het meten van de polsslag gevolgd door een ECG
- Het dient de voorkeur om bij patiënten met migraine met aura te kiezen voor alternatieve anticonceptie. Dit geldt des te meer als patiënten ook roken. Daarnaast moet dan dringend geadviseerd worden om te stoppen met roken.
- Het absolute risico op een herseninfarct bij gezonde jonge vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken is zo laag dat dit geen reden is om geen orale anticonceptie te gebruiken. Wel wordt geadviseerd om bij deze vrouwen alert te zijn op vasculaire risicofactoren en deze te behandelen.
- Routinematig screenen op protrombotische mutaties voor het starten met orale anticonceptiva is niet zinvol. Dit wordt alleen aangeraden in hoog-risico families.
- Voor vrouwen die een herseninfarct hebben doorgemaakt is het risico op een herseninfarct door gebruik van orale anticonceptiva niet goed bekend. Toch lijkt het raadzaam om in deze gevallen een andere vorm van anticonceptie te adviseren.
- Hormoonsuppletie therapie dient tijdens/na de menopauze niet te worden voorgeschreven ter preventie van een herseninfarct of andere cardiovasculaire aandoeningen.
- Als er een goede indicatie bestaat voor hormoontherapie tijdens de menopauze, zoals hinderlijke postmenopauzale klachten, wegen de voordelen waarschijnlijk op tegen de nadelen, zeker bij de vrouwen zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen.

Referenties

1. Hart en vaatziekten in Nederland 2015. Hartstichting.
2. Egido JA, Alonso de Leciñana M. Peculiarities of stroke risk in women. *Cerebrovasc Dis* 2007;24 Suppl 1:76-83.
3. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, Howard VJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Piña IL, Reeves MJ, Rexrode KM, Saposnik G, Singh V, Towfighi A, Vaccarino V, Walters MR; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1545-88.
4. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J, Perkovic V, Li N, MacMahon S; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669–2680.
5. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf S, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112–123.
6. Wenner MM, Stachenfeld NS. Blood pressure and water regulation: understanding sex hormone effects within and between men and women. *J Physiol* 2012;590:5949–5961.
7. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005;294:466–472.
8. De Jonge JW, Knottnerus JA, Van Zutphen WM, et al. Short term effect of withdrawal of diuretic drugs prescribed for ankle oedema. *BMJ* 1994;308:511-3.
9. Rodenburg EM, Stricker BH, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:95–104.
10. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, Grossman E. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens* 2002;16:631–635.
11. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD004937.
12. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2011;42:e26]. *Stroke* 2011;42:517–584.

13. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469–473.
14. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GY, Dorian P, Shestakovska O, Connolly SJ. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J* 2013;34:170–176.
15. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Go AS. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;112:1687–1691.
16. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behlouli H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA* 2012;307:1952–1958.
17. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
18. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:1172–1179.
19. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Huezey JY, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS, Smith SC Jr, Priori SG, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WG, Tracy CM, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Tarkington LG, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association TaskForce on practice guidelines. *Circulation* 2011;123:e269–e367.
20. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
21. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
22. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanaz-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
23. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW,

- Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010;363:1877]. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
 25. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
 26. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FEMeta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol* 2014;113:485-90.
 27. Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache* 2013;53:230–246.
 28. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010;123:612–624.
 29. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009;73:581–588.
 30. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
 31. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MS, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3754-832.
 32. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD011054.
 33. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:1059–1062.
 34. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257–2266.
 35. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, Rosendaal FR, Algra A. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:1202–1208.
 36. Slioter AJ, Rosendaal FR, Tanis BC, Kemmeren JM, van der Graaf Y, Algra A. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1213–1217.

37. Pruissen DM, Slooter AJ, Rosendaal FR, van der Graaf Y, Algra A. Coagulation factor XIII gene variation, oral contraceptives, and risk of ischemic stroke. *Blood* 2008;111:1282–1286.
38. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 2009;8:998–1005.
39. Andersson HM, Siegerink B, Luken BM, Crawley JT, Algra A, Lane DA, Rosendaal FR. High VWF, low ADAMTS13, and oral contraceptives increase the risk of ischemic stroke and myocardial infarction in young women. *Blood*. 2012;119:1555–1560.
40. Lisabeth L, Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy [published correction appears in *Lancet Neurol* 2012;11:125]. *Lancet Neurol*. 2012;11:82–91.
41. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–277.
42. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157:104–113.
43. Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women’s Health Initiative trials. *Climacteric* 2012;15:229–234.
44. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004143.
45. Natri CO, Lara LA, Ferriani RA, Rosa ESAC, Figueiredo JB, Martins WP. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009672.
46. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley SB. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638–642.
47. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243–1249.
48. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O’Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women’s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–1712.
49. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, Trevisan M, Aragaki A, Baird AE, Bray PF, Buring JE, Criqui MH, Herrington D, Lynch JK, Rapp SR, Torner J; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women’s Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425–2434.
50. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for

- the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333.
51. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673–2684.
 52. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125–137.
 53. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, Brinton EA, Cedars MI, Lobo RA, Merriam GR, Neal-Perry G, Santoro NF, Taylor HS, Black DM, Budoff MJ, Hodis HN, Naftolin F, Harman SM, Asthana S. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833.
 54. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. *Stroke* 1994;25:40–43.

Cerebrovasculaire complicaties rondom de zwangerschap

Dr. J.M. Coutinho (Academisch Medisch Centrum)

Inleiding

Cerebrovasculaire complicaties tijdens de zwangerschap of kraamperiode zijn zeldzaam, maar zijn wel een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij deze patiëntengroep [1]. Tijdens de zwangerschap treden veranderingen in de stollingscascade op waardoor er onder andere een toename in fibrine productie ontstaat [2]. Deze veranderingen zijn het meest uitgesproken in het laatste trimester en het puerperium, waarschijnlijk om de kans op bloedverlies rondom de partus te minimaliseren. Dit verklaart ook waarom de meeste cerebrovasculaire complicaties zich rondom de partus voordoen [3]. Een recent onderzoek heeft aangetoond dat het risico op trombotische complicaties tot 12 weken na de partus verhoogd blijft, al is het risico de eerste 6 weken wel duidelijk hoger dan in week 7 tot 12 [4]. Andere factoren waarvan vermoed wordt dat ze een rol spelen bij het verhoogde risico op beroerte rondom de zwangerschap zijn wisselingen in bloeddruk, dehydratie en veneuze stase [1].

Er zijn weinig grote studies verricht naar de incidentie van cerebrovasculaire complicaties bij zwangeren [5,6]. Het relatieve risico is hoger voor intracerebrale bloedingen dan herseninfarcten, maar vanwege het lagere absolute risico op hersenbloedingen komen beide aandoeningen ongeveer even vaak voor. Het extra risico – dus bovenop het baseline risico voor een niet zwangere van dezelfde leeftijd – op een herseninfarct of hersenbloeding tijdens de zwangerschap of puerperium is ongeveer 8 per 100.000 zwangerschappen [5].

PRES / RCVS

Er lijkt een grote mate van overlap te zijn tussen het posterieure reversibel encefalopathie syndroom (PRES) en het reversibele cerebrale vasoconstrictie syndroom (RCVS). Beide aandoeningen treden in de zwangerschap vaak op bij patiënten met (pre-)eclampsie of HELLP en bij beide aandoeningen speelt endotheel disfunctie vermoedelijk een rol. Volgens de meest aangehangen hypothese leidt de endotheel disfunctie tot een verandering in de bloed-hersen barrière, wat weer verstoring van de cerebrale autoregulatie en vasoconstrictie veroorzaakt [1,7,8]. Thunderclap headache, vaak recidiverend, is meestal het eerste symptoom van RCVS. Voor het stellen van de diagnose dienen segmentale intracraniale arteriële vernauwingen aangetoond te worden op angiografie. Herseninfarcten, hersenbloedingen en subarachnoïdale bloedingen kunnen voorkomen bij RCVS, al worden bij de meeste patiënten geen parenchymafwijkingen gevonden. PRES kenmerkt zich door hoofdpijn, encefalopathie, visuele symptomen en epileptische insulten. Een MRI toont doorgaans vasogeen oedeem, meest uitgesproken in de witte stof van de occipitale kwabben. Zowel RCVS als PRES heeft over het algemeen een gunstige prognose. Therapie beperkt zich de meeste gevallen tot behandeling van de uitlokkende factor, bijvoorbeeld eclampsie.

Dissectie

Dissecties veroorzaken ongeveer 6% van alle zwangerschap geassocieerde herseninfarcten [5, 6]. Een langere duur van de bevalling is mogelijk een risicofactor. Een onderliggende aandoening zoals Ehlers Danlos dient overwogen te worden, al wordt dit slechts bij een minderheid van de patiënten aangetoond. Behandeling is vergelijkbaar al bij dissecties buiten de zwangerschap; in de meeste gevallen met plaatjesaggregatieremmers of antistolling [9].

AVM

De literatuur is niet eenduidig over het bloedingsrisico uit een cerebrale arterioveneuze malformatie (AVM) tijdens de zwangerschap. Een Amerikaanse studie toonde een fors verhoogd risico tijdens de zwangerschap [10], terwijl andere onderzoeken geen verhoogd risico lieten zien [11,12]. Er worden dan ook verschillende adviezen gegeven ten aanzien van het beleid bij een patiënte met een bekend AVM zie zwanger wil worden. De AHA richtlijn - die wel uit 2001 stamt en dus voor publicatie van de ARUBA studie [13] – stelt dat preventieve behandeling van het AVM overwogen dient te worden [14]. Auteurs van een grote studie die geen verhoogd risico op bloeding uit een AVM liet zien stellen daarentegen dat zwangerschap niet gecontraïndiceerd is bij vrouwen die bekend zijn met een AVM [11]. Wel liet deze studie zien dat bloedingen uit een AVM vaker voor lijken te komen in het 2^{de} en 3^{de} trimester dan 1^e trimester. Het optimale beleid ten aanzien van een AVM indien een bloeding heeft opgetreden (behandeling voor of na de bevalling) is ook onduidelijk. Variabelen die bij deze beslissing meegewogen dienen te worden zijn onder andere de zwangerschapsduur en de anatomische kenmerken van het AVM.

Aneurysmatische subarachnoïdale bloeding

De meeste onderzoeken laten zien dat er geen verhoogd risico is op een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding (SAB) tijdens de zwangerschap of puerperium [15-17]. Een verhoogd risico op een SAB, bijvoorbeeld een positieve familieanamnese, is dan ook geen contra-indicatie voor een vaginale bevalling [18]. Of dit advies ook van toepassing is op vrouwen die bekend zijn met een aneurysma is echter onduidelijk. Hiervoor ontbreken voldoende gegevens. Onderzoeken laten zien dat het percentage sectio's bij patiënten met een aneurysma erg hoog ligt [17]. De maternale mortaliteit bij het optreden van een SAB tijdens de zwangerschap is rond de 50%, wat vergelijkbaar is met de normale populatie. De foetale mortaliteit is ongeveer 20% [19].

Cerebrale veneuze sinustrombose

Zwangerschap is een bekende risicofactor voor cerebrale sinustrombose [20]. Net als bij het herseninfarct en hersenbloeding, treedt sinustrombose doorgaans op in het kraambed, en niet zozeer tijdens de zwangerschap [21]. Vroeger werd dan ook wel de term "kraamhoofd" gebruikt. Het is zelfs de vraag of tijdens de zwangerschap, zeker in het eerste en tweede trimester, het risico op sinustrombose überhaupt wel verhoogd is, al ontbreken studies met voldoende patiënten aantallen om deze vraag adequaat te beantwoorden. Het risico is hoger bij vrouwen die een sectio caesarea hebben ondergaan [22].

Het recidief risico op een (sinus)trombose bij een volgende zwangerschap is beperkt en het doormaken van een sinustrombose rondom de zwangerschap *an sich* is dan ook geen

reden om een volgende zwangerschap te ontraden. Wel moet voorafgaand aan een volgende zwangerschap advies ingewonnen worden bij een vasculair internist, waarbij doorgaans besloten wordt om trombose profylaxe met laag-moleculaire gewichtsheparine te geven gedurende een volgende zwangerschap en puerperium [23].

Overwegingen bij diagnostiek cerebrovasculaire aandoeningen in zwangerschap

De diagnostiek bij een zwangere is grotendeels hetzelfde als bij andere patiënten met een beroerte. Beeldvorming van de hersenen is noodzakelijk, waarbij er een voorkeur bestaat voor MRI. Wanneer er toch een CT moet worden verricht dient de baarmoeder zoveel mogelijk afgeschermd te worden. Overigens is het zo dat de stralingsdosis bij een CT hersenen dermate laag is dat het waarschijnlijk geen negatieve gevolgen voor de foetus heeft. Indien mogelijk dient toediening van contrast bij CT vermeden worden tijdens de zwangerschap, echter ook hiervoor geldt dat in een acute situatie, bijvoorbeeld een herseninfarct waarvoor endovasculaire behandeling overwogen wordt, het geven van contrast verantwoord kan zijn [1]. In proefdierstudies is aangetoond dat hoge dosering gadolinium een negatieve invloed op de foetus heeft [24].

De waarde van trombofilie onderzoek bij een herseninfarct of sinustrombose in de zwangerschap is beperkt. De wetenschappelijke onderbouwing voor een associatie met een arterieel herseninfarct is twijfelachtig en het vaststellen van trombofilie heeft zelden consequenties voor het beleid.

Overwegingen bij behandeling cerebrovasculaire aandoeningen in zwangerschap

Er zijn enkele specifieke kanttekeningen te plaatsen bij de behandeling van cerebrovasculaire aandoeningen in de zwangerschap. In de klinische studies naar reperfusie therapie bij herseninfarct – zowel i.v. trombolysen als mechanische trombectomie – was zwangerschap een exclusiecriteria. Met uitzondering van case reports en case series [25-28] zijn er geen data voor deze specifieke groep beschikbaar. Vanwege de molecuulgrootte passeert rt-PA de bloed-placenta barrière niet en zijn de teratogene effecten vermoedelijk beperkt [29], [30]. In de literatuur wordt zwangerschap daarom vaak niet als een absolute contra-indicatie gezien voor i.v. trombolysen [29-31]. Voor mechanische trombectomie zijn nog minder gegevens beschikbaar, maar ook hiervoor geldt dat bij een overigens geschikte kandidaat, deze therapie niet moet worden onthouden aan zwangeren [1].

Sinustrombose tijdens de zwangerschap kan het beste worden behandeld met laag-moleculaire gewichtsheparine (bv nadroparine). Vitamine K antagonisten zijn, vooral in het eerste trimester, teratogeen en moeten vermeden worden [32]. De optimale duur van behandeling van sinustrombose bij zwangerschap staat niet vast, maar doorgaans wordt geadviseerd om in ieder geval het restant van de zwangerschap en 6 weken post-partum te behandelen [23].

Er is geen consensus over de optimale behandeling van RCVS. In de meeste gevallen is de ziekte self-limiting en is geen specifieke therapie geïndiceerd. Behandeling met steroïden (zeker wanneer er diagnostisch twijfel is over een mogelijke cerebrale vasculitis), calciumkanaal blokkers en magnesium zijn beschreven in de literatuur [33].

Referenties

- 1 O'Neal MA, Feske SK. Stroke in pregnancy: a case-oriented review. *Practical neurology*. 2015. 10.1136/practneurol-2015-001217.
- 2 Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis research*. 2004; 114: 409-14. 10.1016/j.thromres.2004.08.004.
- 3 James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstetrics and gynecology*. 2005; 106: 509-16. 10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0.
- 4 Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *The New England journal of medicine*. 2014; 370: 1307-15. 10.1056/NEJMoa1311485.
- 5 Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, Earley CJ, Johnson CJ, Macko RF, Sloan MA, Wityk RJ, Wozniak MA. Pregnancy and the risk of stroke. *The New England journal of medicine*. 1996; 335: 768-74. 10.1056/NEJM199609123351102.
- 6 Sharshar T, Lamy C, Mas JL. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. Stroke in Pregnancy Study Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1995; 26: 930-6.
- 7 Block HS, Biller J. Neurology of pregnancy. *Handbook of clinical neurology*. 2014; 121: 1595-622. 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00105-X.
- 8 Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *The Lancet Neurology*. 2012; 11: 906-17. 10.1016/S1474-4422(12)70135-7.
- 9 investigators Ct, Markus HS, Hayter E, Levi C, Feldman A, Venables G, Norris J. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2015; 14: 361-7. 10.1016/S1474-4422(15)70018-9.
- 10 Gross BA, Du R. Hemorrhage from arteriovenous malformations during pregnancy. *Neurosurgery*. 2012; 71: 349-55; discussion 55-6. 10.1227/NEU.0b013e318256c34b.
- 11 Liu XJ, Wang S, Zhao YL, Teo M, Guo P, Zhang D, Wang R, Cao Y, Ye X, Kang S, Zhao JZ. Risk of cerebral arteriovenous malformation rupture during pregnancy and puerperium. *Neurology*. 2014; 82: 1798-803. 10.1212/WNL.0000000000000436.
- 12 Horton JC, Chambers WA, Lyons SL, Adams RD, Kjellberg RN. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1990; 27: 867-71; discussion 71-2.
- 13 Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, Al-Shahi Salman R, Vicaut E, Young WL, Houdart E, Cordonnier C, Stefani MA, Hartmann A, von Kummer R, Biondi A, Berkefeld J, Klijn CJ, Harkness K, Libman R, Barreau X, Moskowitz AJ, international Ai. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014; 383: 614-21. 10.1016/S0140-6736(13)62302-8.
- 14 Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, Brown RD, Jr., Kondziolka D, Rosenwasser R, Young WL, Hademenos G, Special Writing Group of the Stroke Council ASA. AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001; 32: 1458-71.

- 15 Li G, Zeng X, Ji T, Fredrickson V, Wang T, Hussain M, Ren C, Chen J, Sikhram C, Ding Y, Ji X. A new thrombosis model of the superior sagittal sinus involving cortical veins. *World neurosurgery*. 2014; 82: 169-74. 10.1016/j.wneu.2012.11.062.
- 16 Algra AM, Klijn CJ, Helmerhorst FM, Algra A, Rinkel GJ. Female risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology*. 2012; 79: 1230-6. 10.1212/WNL.0b013e31826aace6.
- 17 Kim YW, Neal D, Hoh BL. Cerebral aneurysms in pregnancy and delivery: pregnancy and delivery do not increase the risk of aneurysm rupture. *Neurosurgery*. 2013; 72: 143-9; discussion 50. 10.1227/NEU.0b013e3182796af9.
- 18 Tiel Groenesteghe AT, Rinkel GJ, van der Bom JG, Algra A, Klijn CJ. The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009; 40: 1148-51. 10.1161/STROKEAHA.108.539700.
- 19 Dias MS, Sekhar LN. Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. *Neurosurgery*. 1990; 27: 855-65; discussion 65-6.
- 20 Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *The New England journal of medicine*. 2005; 352: 1791-8. 10.1056/NEJMra042354.
- 21 Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993; 24: 1880-4.
- 22 Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000; 31: 1274-82.
- 23 Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY, American Heart Association Stroke C, the Council on E, Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011; 42: 1158-92. 10.1161/STR.0b013e31820a8364.
- 24 Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2007; 27: 1705-22. 10.1148/rg.276075002.
- 25 Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Padovani A, Pezzini A. Ischemic Stroke during Pregnancy and Puerperium. *Stroke research and treatment*. 2011; 606780. 10.4061/2011/606780.
- 26 Mantoan Ritter L, Schuler A, Gangopadhyay R, Mordecai L, Arowele O, Losseff N, P OB, Dewan B. Successful thrombolysis of stroke with intravenous alteplase in the third trimester of pregnancy. *Journal of neurology*. 2014; 261: 632-4. 10.1007/s00415-014-7286-y.
- 27 Johnson DM, Kramer DC, Cohen E, Rochon M, Rosner M, Weinberger J. Thrombolytic therapy for acute stroke in late pregnancy with intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005; 36: e53-5.

- 28 Li Y, Margraf J, Kluck B, Jenny D, Castaldo J. Thrombolytic therapy for ischemic stroke secondary to paradoxical embolism in pregnancy: a case report and literature review. *The neurologist*. 2012; 18: 44-8. 10.1097/NRL.0b013e31823d7af0.
- 29 Demchuk AM. Yes, intravenous thrombolysis should be administered in pregnancy when other clinical and imaging factors are favorable. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013; 44: 864-5. 10.1161/STROKEAHA.111.000134.
- 30 Selim MH, Molina CA. The use of tissue plasminogen-activator in pregnancy: a taboo treatment or a time to think out of the box. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013; 44: 868-9. 10.1161/STROKEAHA.111.000677.
- 31 Broderick JP. Should intravenous thrombolysis be considered the first option in pregnant women? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013; 44: 866-7. 10.1161/STROKEAHA.112.658070.
- 32 Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, Reuvers M, Robert-Gnansia E, Arnon J, De Santis M, Clementi M, Rodriguez-Pinilla E, Dolivo A, Merlob P. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thrombosis and haemostasis*. 2006; 95: 949-57. 10.1160/TH06-02-0108.
- 33 Fugate JE, Ameriso SF, Ortiz G, Schottlaender LV, Wijdicks EF, Flemming KD, Rabinstein AA. Variable presentations of postpartum angiopathy. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012; 43: 670-6. 10.1161/STROKEAHA.111.639575.

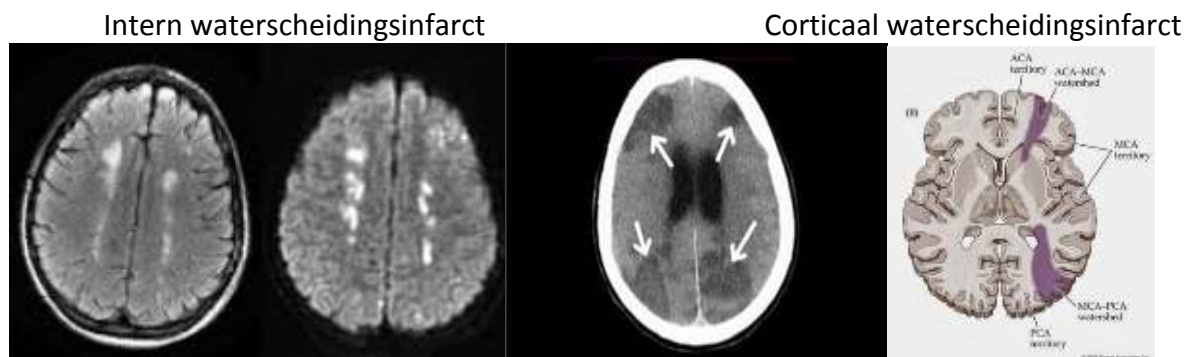
Diagnostiek en behandeling van het hemodynamische herseninfarct

Dr. M.J.H. Wermer (Leids Universitair Medisch Centrum)

Achtergrond en pathofysiologie

Een hemodynamisch infarct is een infarct dat voornamelijk wordt veroorzaakt door hypoperfusie.¹ Hypoperfusie kan ontstaan door een systemische oorzaak op basis van een verminderd bloedvolume, een ernstige hypotensie bij hartfalen of anesthesie, door hooggradige stenose(n) van de extra- of intracraniale arteriën of een combinatie van deze factoren. In het begin van de ontwikkeling van de vasculaire neurologie werd hypoperfusie naast vaatspasmen gezien als voornaamste oorzaak voor een herseninfarct. In de jaren vijftig werd door dr Miller Fisher voor het eerst het concept embolieën beschreven en verschoof de aandacht geleidelijk naar deze oorzaak voor ischemie. Inmiddels zijn er aanwijzingen voor een mogelijke interactie tussen hypoperfusie en het ontstaan van embolieën. Door verminderde perfusie rondom een hooggradige stenose zouden eerder stolsels kunnen ontstaan. Ook zou er door hypoperfusie minder uitwas mogelijk zijn van kleine embolieën in de uiterste distale takken van arteriën. Hard bewijs voor een dergelijke interactie ontbreekt echter.^{2,3}

Volgens de meeste series zijn ongeveer 10% van de herseninfarcten gerelateerd aan hypoperfusie.¹ Hemodynamische infarcten ontstaan in zogenaamde waterscheidingsgebieden. Radiologisch zijn er twee beelden verdacht voor hemodynamische infarcten. Interne waterscheidingsgebieden (links) en externe corticale waterscheidingsgebieden (rechts). Interne waterscheidingsgebieden hebben vaak een rozenkrans aspect en treden vaak op naast de laterale ventrikels in het centrum semiovale of de corona radiata. Corticale waterscheidingsgebieden ontstaan op het grensvlak van twee verschillende arteriële gebieden meestal op het gebied tussen de arteria cerebri anterior (ACA) en de arteria cerebri media (ACM) of het verzorgingsgebied tussen de ACM en de arteria cerebri posterior (ACP). Deze grensgebieden in cerebrale perfusie blijken overigens erg te variëren tussen verschillende personen waarschijnlijk door verschil in anatomie van de Cirkel van Willis.



Hoewel beide typen waterscheidingsinfarcten geassocieerd zijn met hypoperfusie is de achterliggende pathofysiologie waarschijnlijk niet geheel overeenkomstig. In een recent onderzoek met 53 patiënten met een waterscheidingsinfarct (40% corticaal en 60% intern)

leken de corticale waterscheidingsinfarcten vooral gerelateerd te zijn een cardio-embolische oorzaak (38%) en in mindere mate aan atherosclerose van de grote vaten (33%).⁴ Bij de 7 patiënten met atherosclerose van de grote vaten was er bij 3 patiënten een totale occlusie, bij 2 patiënten een 70-90% stenose, en bij 2 patiënten een 50-70% stenose in de ACI of de ACM. Interne waterscheidingsinfarcten daarentegen waren juist vaker geassocieerd met atherosclerose van de grote vaten (66%) dan met een cardio-embolische oorzaak (16%).⁴ Van de 21 mensen met atherosclerose van de grote vaten was er bij 6 patiënten sprake van een occlusie, bij 7 van een 70-95% stenose en bij 8 patiënten van een 50-69% stenose van de ICA of de MCA. Patiënten met interne waterscheidingsinfarcten hadden vaker hypertensie terwijl patiënten met een corticaal infarct vaker rookten. Een Aziatische studie met 120 patiënten met een waterscheidingsinfarct (38% intern en 62% corticaal) toonde vaker een hooggradige stenose aan bij patiënten met een intern waterscheidingsinfarct.⁵ Bij mensen met een corticaal waterscheidingsinfarct werd bij 27% helemaal geen stenose gevonden in tegenstelling tot 9% in de interne groep. Mensen met een corticaal waterscheidingsinfarct hadden in deze studie ook een betere prognose dan mensen met een diep waterscheidingsinfarct. Een week na het infarct was 42% patiënten met een intern infarct verslechterd tegenover 12% in de corticale groep. Ook na drie maanden was er een slechtere outcome in de interne groep.⁵ In een andere studie met een klein aantal patiënten maar met uitgebreid MRI, PET en TCD onderzoek werd gevonden dat een radiologisch beeld passend bij hemodynamische TIA/minor stroke zowel kan optreden bij hypoperfusie als bij een embolie bron.⁶ Er waren in deze studie geen evidente aanwijzingen voor synergie van die twee mechanisme.

Bilaterale waterscheidingsgebieden ontstaan meestal door systemische hypoperfusie. In een studie met 98 patiënten met een post-operatief herseninfarct werden bij meer dan de helft bilaterale waterscheidingsinfarcten gezien.⁷ Het ontstaan van deze bilaterale waterscheidingsinfarcten was in dit onderzoek geassocieerd met een daling in de mean arterial pressure tijdens de operatie van tenminste 10 mm Hg.

Bij een enkelzijdig corticaal waterscheidingsinfarct zonder dat er in de anamnese aanwijzingen zijn voor hypotensie moet ook aan een cardiale emboliebron of aan artery-to-artery embolieën gedacht worden.⁸ Radiologische mimics van interne waterscheidingsischemie zijn hypercoagulabiliteit bijvoorbeeld bij hematologische ziekten zoals leukemie of vasculitis.⁴

Klinische verschijnselen

Hemodynamische herseninfarcten kunnen zich op verschillende manieren uiten.¹ De anamnese is erg belangrijk voor het vaststellen van een mogelijke hemodynamische oorzaak. Wat was de patiënt aan het doen voorafgaand aan de TIA of het herseninfarct? Is de ischemie ontstaan na opstaan, net na de maaltijd, bij overgang van een koude naar een warme omgeving of bijvoorbeeld bij hoesten? Is er recent gestart met een antihypertensivum?

Een aanwijzing een hemodynamische gecompromitteerd brein is het verschijnsel limb-shaking.⁹ Dit wordt gezien bij ongeveer een op de tien patiënten met een carotisocclusie. Patiënten met limb-shaking TIA's bij een carotisocclusie hebben een slechtere prognose en een hoger recidief risico dan patiënten met een occlusie zonder limb-shaking. Limb-shaking

kenmerkt zich door kortdurende bewegingen van meestal een arm en soms een been. De klachten duren in de meeste gevallen korter dan 5 minuten en kenmerkend is dat er bij een groot deel (82%) van de patiënten nadien voorbijgaande zwakte van een arm of een been optreedt. Hoewel een kortdurende bewustzijnsdaling over het algemeen niet verklaard wordt door een ischemie zijn er enkele case-reports die suggereren dat dit soms kan optreden als het gevolg van hypoperfusie van het brein bijvoorbeeld na een zware maaltijd of bij hoesten.¹

Een andere bekende hemodynamische gerelateerde vorm van ischemie is retinale claudicatie. Voorbijgaande monoculaire blindheid kan optreden bij overgang van donker naar een fel verlichte omgeving. Retinale claudicatie is zeldzaam maar als het optreedt is het vrijwel altijd geassocieerd met een carotisocclusie.¹ Bij een ernstige carotisocclusie kan ook een chronische vorm van oculaire ischemie optreden. Deze chronische oculaire ischemie is het gevolg van langdurige hypoperfusie van de retina en leidt tot neovascularisatie van de retina, de optische disk of de iris. Bij oogheelkundig onderzoek wordt een kenmerkend beeld gezien met zogenaamde cotton-wool spots.¹

Chronische hypoperfusie kan ook leiden tot cognitieve klachten. In een studie met 39 patiënten met TIA's op basis van een carotisocclusie werden bij ongeveer de helft van de patiënten een cognitieve stoornis gevonden. In de literatuur is op basis van enkele case-reports gesuggereerd dat deze cognitieve achteruitgang (deels) reversibel kan zijn en zou kunnen verbeteren door revascularisatie bijvoorbeeld met bypass chirurgie.

Diagnostiek

Met CT en MRI kan de verdeling van ischemie de verdenking op hemodynamische bepaalde ischemie versterken (zie eerder). Met angiografie kunnen naast eventuele stenose(n) en oclusies ook de collateralen zoals de meningeale vaten en de collateralen via de carotis externa naar de ophthalmica goed worden afgebeeld. Mogelijk dat nieuwe CT technieken zoals 4D-CTA in de toekomst in staat zijn de angiografie te vervangen.

Er zijn verschillende technieken om een bedreigde cerebrale bloedvoorziening (cerebral blood flow, CBF) aan te tonen.¹ De meeste van deze technieken zijn gebaseerd op het meten van de reactiviteit van de autoregulatie na een vasodilatoire stimulus. Met TCD onderzoek kan niet alleen de CBF worden bekeken, ook de stroomrichting, de reactie op CO₂ en eventuele microembolieën in kaart worden gebracht. Een nadeel van de techniek is dat niet iedereen een goed venster heeft. Bij MRI onderzoek wordt vaak door het gebruik van acetazolamide een indruk verkregen van de autoregulatie.¹

Een bedreigde hemodynamiek kan worden ingedeeld in twee stadia.¹ In het eerste stadium is er een verminderd vermogen van de CBF om te reageren op een vasodilatoire stimulus. Bij het tweede stadium is wordt het normale cerebrale zuurstofmetabolisme bereikt door een verhoogde extractie van zuurstof uit het bloed. Dit laatste fenomeen kan goed worden aangetoond met behulp van PET onderzoek.¹ De mate van gestoorde autoregulatie zegt iets over de kans op een recidief herseninfarct. Bij patiënten met een symptomatische carotis oclusie en een verhoogde zuurstof extractie fractie bij PET onderzoek is de kans op een recidief infarct 6-7 keer hoger dan bij patiënten zonder een verhoogde zuurstofextractie.¹

Behandeling

De behandeling van patiënten met hemodynamische TIA's of herseninfarcten berust helaas op weinig evidence. Indien de klachten een duidelijk hemodynamisch aspect hebben en in een korte tijd recidiveren hebben kan enkele dagen bedrust overwogen worden.¹ Ondersteunende literatuur voor dit beleid ontbreekt maar ervaring leert dat stabilisatie van de klachten kan worden bereikt. Bij gebrek aan gerandomiseerde trials of cohortstudies met een controle populatie is het uiteraard onduidelijk of dit inderdaad het gevolg is van de bedrust of van het natuurlijk beloop. Pathofysiologisch gezien zou er door het liggen tijd meer kunnen tijd kunnen zijn ontstaan voor collateraalvorming of zou er een positieve invloed op de tensie/hemodynamiek kunnen zijn.

Indien de klachten hemodynamisch van aard zijn en er kort geleden is gestart met een antihypertensivum is het de moeite waard te onderzoeken of de klachten verbeteren door het antihypertensivum te staken.¹ Sommige antihypertensiva geven vaker orthostase dan andere. Een calciumantagonist lijkt een gunstiger profiel te hebben dan een betablokker of diureticum. In de stabiele fase na een carotisocclusie lijkt een bloeddruk onder de 130/85 te prevaleren boven een hogere tensie. In de Carotid Occlusion Surgery Study (COSS) werden 91 patiënten geïncludeerd met een recent symptomatische carotisocclusie, hemodynamische cerebrale ischemie en ipsilaterale verlaagde zuurstofextractie. Drie van de 41 patiënten met een tensie $\leq 130/85$ tijdens follow-up kregen een recidief herseninfarct aan de symptomatische zijde tegenover 13 van de 50 patiënten met een tensie $> 130/85$ (HR 3.7 95%CI 1.1-13.2).¹⁰ Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten met een bilaterale stenose $\geq 70\%$. In een post-hoc analyse van patiënten uit de European Carotid Endarterectomy Trial, the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial en de United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial was er een verhoogd risico bij patiënten met een bilaterale ernstige stenose en tensies onder de 150 systolisch.¹¹ In de COSS studie waren er te weinig patiënten om over deze groep een uitspraak te doen.

Er is lang onduidelijkheid geweest of een bypass operatie (anastomose van de a. temporalis superficialis en de arteria cerebri media) zinvol is bij patiënten met een carotisocclusie en hemodynamische TIAs. De Extracranial-Intracranial (EC-IC) arterial bypass studie liet geen effect zien van deze ingreep bij 808 patiënten met een carotisocclusie.¹² De kritiek op deze studie was dat er niet gekeken was of de patiënten ook daadwerkelijk hemodynamisch gecompromitteerd waren. In 2010 zijn de resultaten van de COSS studie gepubliceerd.¹⁰ In deze studie werden patiënten gerandomiseerd voor een EC-IC bypass. De patiënten moesten een recent (< 120 dagen) hemodynamisch herseninfarct hebben gehad bij een bewezen carotisocclusie en een verminderde zuurstofextractie bij PET onderzoek. De beoogde inclusie was 372 patiënten maar de trial werd voortijdig gestopt na randomisatie van 195 patiënten in verband met futility. De tweede interim analyse van de Japanse EC-IC bypass Trial liet een positief resultaat zien bij 196 patiënten met een occlusie van de ACI of ACM en een hemodynamisch gecompromitteerd brein gemeten met quantitative CBF.¹³ De uiteindelijke resultaten van deze trial zijn zover bekend nooit in de internationale literatuur gepubliceerd. Concluderend lijkt een EC-IC bypass bij de patiënt met een carotisocclusie in het algemeen niet zinvol. Uitzonderingen waarbij een bypass toch overwogen moet worden zijn recidiverende cerebrale ischemie bij een bewezen occlusie of hemodynamische ischemie bij Moya Moya. Het is onduidelijk of een bypass met behulp van de zogenaamde ELANA techniek waarbij het niet nodig is het bloedvat af te sluiten tijdens de bypass procedure, een voordeel biedt voor de patiënten met een carotisocclusie

ten opzichte van de conventionele EC-IC bypass. Tevens is het onduidelijk of het bij hemodynamische TIA's aan de kant van een carotisocclusie zinvol is om een contralaterale carotisstenose te opereren.

Net als in de SAMMPRIS trial (naar de effectiviteit van intracraniale stents bij intracraniale stenosen) werden er in de COSS trial in de medicamenteus behandelde controle groep veel minder herseninfarcten gezien dan men op basis van oude literatuur verwachtte.¹⁰ Secundaire preventie en adviezen over leefstijl zijn daarom uiteraard zeer belangrijk bij patiënten met een carotisocclusie.

Literatuur

1. Klijn CJM, Kappelle LJ. Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis and management. *Lancet Neurol* 2010;9:1008-1017.
2. Caplan LR, Wong KS, Gao S, Hennerici MG. Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovasc Dis* 2006;21:145-153.
3. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism and ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998;55:1475-1482.
4. Sorgun MH, Rzayev S, Yilmaz V, Isikay CT. Etiologic Subtypes of watershed infarctions. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2015;11:2478-283.
5. Yong SW, Bang OY, Lee PH, Li WY. Internal and cortical border-zone infarction. Clinical and diffusion weighted imaging features. *Stroke* 2006;37:841-846).
6. Moustafa RR, Izquierdo-Garcia D, Jones PS, Graves MJ, Fryer TD, Gillard JH, Warburton EA, Baron JC. Watershed infarcts in transient ischemic attack/minor stroke with =>50% carotid stenosis. *Stroke* 2010;41:1410-1416.
7. Gottesman RF, Sherman PM, Grega MA et al. Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology and outcome. *Stroke* 2006;37:2306-2311.
8. Graeber MC, Jordan E, Mishra SK, Nadeau SE. Watershed infarction on computed tomographic scan. An unreliable sign of hemodynamic stroke. *Arch Neurol* 1992;49:311-313.
9. Persoon S, Kappelle LJ, Klijn CJM. Limb-shaking transient ischaemic attacks in patients with internal carotid artery occlusion: a case-control study. *Brain* 210;133:915-922.
10. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, Videen TO, Adams HP, Derdeyn CP for the COSS investigators. Lower stroke risk with lower bloodpressure in hemodynamic cerebral ischemia. *Neurology* 2014;82:1027-1031.
11. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003;34:2583-2590.
12. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, Videen TO, Adams HP, Derdeyn CP for the COSS investigators. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the carotid occlusion surgery study: a randomized trial. *JAMA* 2011;306:1983-1992.
13. JET Study Group. Japanese EC-IC Bypass Trial: the second interim analysis (in Japanese). *Surg Cereb Stroke* 2002;30:434-37.

Diagnostiek en behandeling van intracraniële dissecties

Dr. M. Uyttenboogaart (Universitair Medisch Centrum Groningen)

Dr. A. Compter (Universitair Medisch Centrum Utrecht)

Inleiding

Bij een cervicocephale arteriële dissectie is er sprake van een beschadiging en/of hematoom in de vaatwand. Men kan hierbij een onderscheid maken tussen subintimale en subadventitiële dissecties. Bij een intracraniële arteriële dissectie (IAD) treedt deze dissectie op in het intradurale deel van de arterie, waardoor de klinische presentatie anders is dan die van een extracraniële dissectie. IAD's kunnen aanleiding geven tot subarachnoïdale bloedingen, herseninfarcten, hoofdpijn, en symptomen door compressie. Daarnaast kan een IAD asymptomatisch verlopen.¹

In tegenstelling tot extracraniële cervicale arteriële dissecties, zijn IAD's waarschijnlijk een zeldzaamheid in de dagelijkse praktijk van een neuroloog.² Mogelijkerwijs wordt de diagnose IAD in de komende jaren frequenter gesteld doordat het met geavanceerde beeldvormende technieken ook mogelijk is om de vaatwand zelf af te beelden. Tot voor kort werd er vooral in de neurochirurgische en neuro-interventie literatuur gepubliceerd over IAD met de nadruk op patiënten met een subarachnoïdale bloeding. Onder de verschillende specialismen betrokken bij de behandeling van IAD bestond geen consensus over de diagnostische criteria voor IAD of de optimale behandeling. In 2013 werd het initiatief genomen om met meerdere internationale experts op het gebied van cervicocephale arteriële dissecties diagnostische criteria samen te stellen voor IAD middels consensus bijeenkomsten. Daarnaast werden tijdens deze consensus bijeenkomsten systematisch alle literatuurgegevens over IAD besproken. De resultaten van deze consensus bijeenkomsten zijn onlangs gepubliceerd in de *Lancet Neurology*.² Het huidige abstract geeft een kort overzicht over IAD, onder andere gebaseerd op dit review artikel.

Epidemiologie

Betrouwbare epidemiologische gegevens over IAD ontbreken, omdat deze veelal vertekend zijn door zogenaamde recruitment en/of selectiebias. Van alle cervicocephale dissecties, wordt geschat dat minder dan 10% van de patiënten een IAD heeft.^{1,2} In Azië worden IAD frequenter gerapporteerd dan in niet-Aziatische landen. IAD komen vaker voor in de posterieure circulatie dan in de anterieure circulatie. Kinderen met een cervicocephale dissecties hebben vaker een IAD dan volwassenen, daarnaast treedt de IAD bij kinderen vaker op in de anterieure dan in de posterieure circulatie. Vrij consistent treden IAD frequenter op bij mannen dan bij vrouwen. Multipole IAD's zijn zeldzamer dan multipole cervicale dissecties.

Pathofysiologie

Intradurale arteriën hebben, in vergelijking met extracraniële arteriën, een stevige lamina elastica interna, een dunne tunica media en tunica adventitia en geen lamina elastica externa. Hierdoor ontstaan relatief gemakkelijk subadventitiële dissecties in intradurale arteriën, die vervolgens kunnen leiden tot subarachnoïdale bloedingen, en worden bij extracraniële cervicale dissecties eigenlijk nooit bloedingen gezien. Bij een IAD ontstaat een

onderbreking van de lamina elastica interna en de tunica media. Het is onduidelijk of bij het ontstaan van de IAD het intramuraal hematoom de oorzaak of het gevolg van de dissectie is. PA studies van IAD preparaten laten een reactieve verdikking van de tunica intima zien, met vaak ook neovascularisatie.^{3,4}

Etiologie

Er is weinig bekend over risicofactoren voor IAD. Bij kinderen worden frequent voorafgaande infecties beschreven. Trauma als oorzaak voor IAD wordt in tegenstelling tot extracraniële dissecties, nauwelijks gezien. Er bestaat een associatie tussen migraine en IAD's, daarnaast zijn IAD's mogelijk geassocieerd met vasculaire risicofactoren zoals hypertensie.² Er zijn een aantal bindweefselaandoeningen die geassocieerd zijn met IAD, zoals Ehler-Danlos, fibromusculaire dysplasie, Loeys-Dietz en het syndroom van Marfan. Er is nog onvoldoende bekend over de relatie met andere onderliggende (mono)genetische aandoeningen.^{1,2}

Diagnostische criteria

Gezien de variabele presentatie zijn er geen klinische diagnostische criteria voor IAD. Wel kan de diagnose IAD worden gesteld op basis van specifieke kenmerken op beeldvormend onderzoek.

In tabel 1 zijn de diagnostische criteria gepresenteerd, zoals die zijn opgesteld door het internationale IAD consortium.² Welk beeldvormende modaliteit het meest geschikt is, betreft een onderwerp van discussie. Voorheen werd DSA als gouden standaard beschouwd, echter voor het aantonen van een intramuraal hematoom heeft een hoge resolutie MRI (3T of hoger) de voorkeur. Vooral de T1 sequentie met vetsuppressie is van belang om een intramuraal hematoom aan te tonen. Op CT angiografie kan een intimaflap of dubbellumen worden geïdentificeerd. Om de diagnose IAD definitief te stellen dient vaak beeldvorming te worden verricht van zowel de vaatwand als het vaatlumen en dienen initiële beeldvorming en follow-up beeldvorming vaak vergeleken te worden.

Tabel 1: Beeldvorming criteria voor IAD (tenminste 1 van de criteria 1-3)

1. Fusiform of irregulair intracranieel aneurysma dat niet op een bifurcatie is gelokaliseerd i.c.m. tenminste 1 van de volgende kenmerken (A-C):	<p>A. Intramuraal hematoom, intimaflap of dubbellumen</p> <p>B. Snelle morfologische verandering bij vervolg onderzoek</p> <p>C. Focale stenose met parelsnoer aspect</p>
2. Langgerekte en/of irregulaire stenose intracranieële arterie i.c.m. 1 van de volgende kenmerken (A-C)	<p>A. Intramuraal hematoom, intimaflap of dubbellumen</p> <p>B. Snelle morfologische verandering bij vervolg onderzoek</p> <p>C. Fusiforme / aneurysmatische verwijding</p>
3. Occlusie van intracranieële arterie dat recanaliseert waarbij een fusiform / aneurysmatische dilatatie ontstaat of een langgerekte stenose / parelsnoer aspect	

Tabel 2: Gradering van diagnose IAD

<p>Definite IAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stenose / occlusie die secundair verandert in op een niet-bifurcatie locatie - intramuraal hematoom, intima flap of dubbellumen - pathologische bevestiging van IAD
<p>Probable IAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fusiforme / irregulaire aneurysmatische verwijding i.c.m. parelsnoer aspect, zonder SAB of aanwezig >1 maand na de SAB. - fusiforme / irregulaire aneurysmatische verwijding op een niet bifurcatie locatie die een snelle morfologische verandering vertoont
<p>Possible IAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fusiforme / irregulaire aneurysmatische verwijding op een niet bifurcatie locatie zonder verandering van morfologie op herhaalde beeldvorming 6-12 maanden initiële beeldvorming - Langgerekte / irregulaire stenose die afneemt of verdwijnt bij vervolg beeldvorming.

Klinische presentatie

De klinische presentatie van een IAD kan worden onderverdeeld in subarachnoïdale bloedingen (50-60% van alle IAD's), herseninfarcten/TIA's (30-70%) en symptomen door compressie van de hersenstam of hersenzenuwen door een aneurysmatische verwijding. Daarnaast worden ook asymptomatische IAD's beschreven en IAD's die leiden tot intracerebrale bloedingen.^{2,5,6} Subarachnoïdale bloedingen bij IAD treden meestal op in de posterieure circulatie en vooral bij IAD van de a. vertebralis. Voorafgaand aan de subarachnoïdale bloeding wordt niet zelden unilaterale hoofd- of nekpijn aangegeven (80% van de patiënten).

Cerebrale ischemie als uiting van IAD treedt daarentegen echter vaker op in de anterieure circulatie. Herseninfarcten kunnen zowel door gestoorde hemodynamiek ontstaan (bij een occlusieve dissectie) of door trombo-embolische complicaties van de IAD. Ook kunnen lokale perforatoren worden afgesloten door de dissectie in de arteriële vaatwand, met ischemie tot gevolg.

In geval van een IAD met aneurysmatische verwijding en massawerking ontstaan symptomen meestal door stamcompressie, of compressie van aangrenzende hersenzenuwen. Ook kunnen door compressie lokale perforatoren worden afgesloten met herseninfarcten tot gevolg.

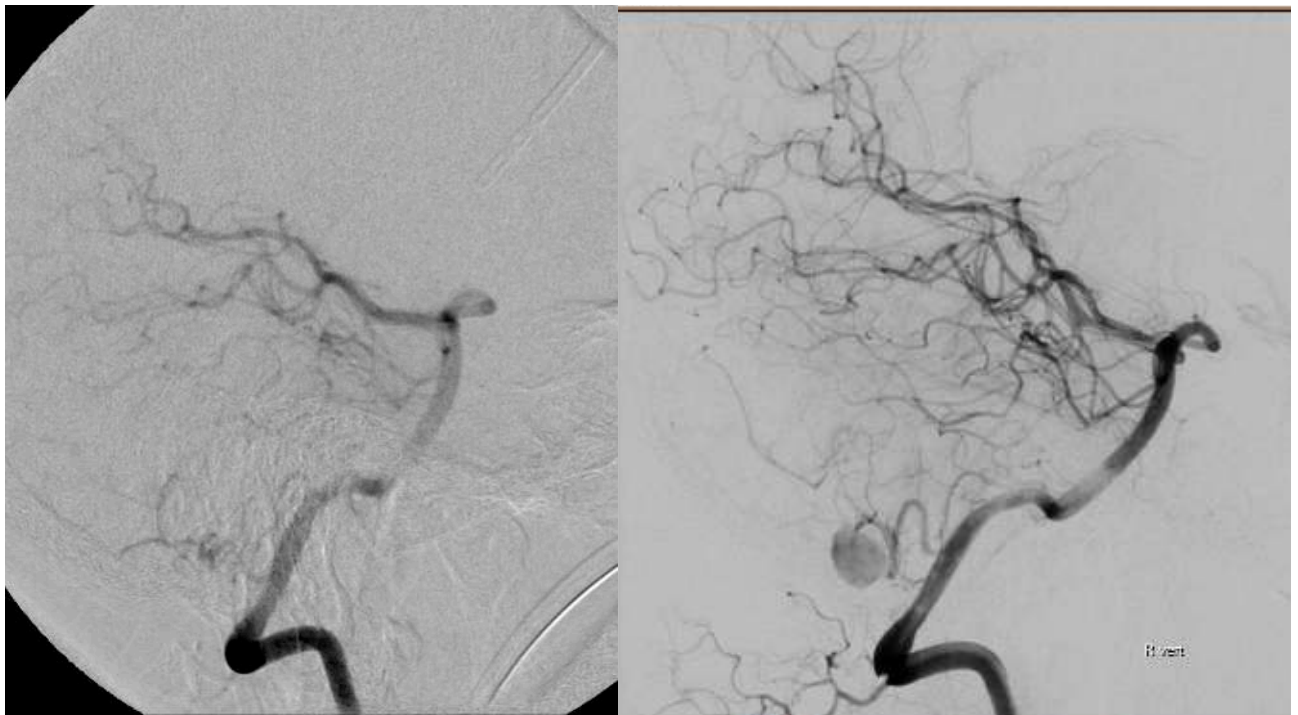
Behandeling

Uiteraard is de behandeling afhankelijk van de klinische presentatie. Er zijn geen gerandomiseerde trials gepubliceerd over behandelmethoden bij IAD. In het geval van een subarachnoïdale bloeding of IAD met aneurysmatische verwijding maakt men onderscheid in zogenaamde deconstructieve en reconstructieve behandelmethoden.^{1,2,7} In het geval van een deconstructieve benadering wordt gekozen om het gedissecteerde segment uit de circulatie te halen door het gehele aangedane arteriële segment af te sluiten. Dit is uiteraard alleen zonder (klinische) consequenties wanneer de collaterale circulatie voldoende is. Een deconstructieve behandeling gebeurt meestal via een endovasculaire benadering, maar kan ook chirurgisch. Bij een chirurgische benadering kan, indien de collaterale circulatie onvoldoende is, soms worden besloten om een bypass aan te leggen (bv PICA-PICA bypass of temporalis superficialis-media bypass). Bij een reconstructieve benadering wordt in principe het arteriële segment niet afgesloten, maar wordt het aangedane segment gestent of wordt de aneurysmatische verwijding zelf afgesloten met behulp van coils. Ook kan de neurochirurg besluiten tot het clippen van het dissectie aneurysma, in de praktijk lijkt dit echter niet vaak gedaan te worden.

Bij patiënten met een herseninfarct / TIA ten gevolge van een IAD worden plaatjesremmers gegeven. Er is geen gerandomiseerd onderzoek verricht naar het verschil tussen plaatjesremmers en anticoagulantia. Gezien de kans op subarachnoïdale bloedingen bij IAD wordt in de praktijk echter vaak besloten om geen anticoagulantia te starten, ondanks het feit dat in de literatuur geen toename van bloedingscomplicaties werd gezien bij patiënten met anticoagulantia na een IAD.^{8,9} De duur van behandeling is controversieel, in de praktijk houdt men meestal een termijn van 3-6 maanden aan. Er zijn onvoldoende data beschikbaar om een uitspraak te kunnen doen over de veiligheid en effectiviteit van IV trombolysen en mechanische trombectomie.



Figuur 1: 3D TOF MRA met een dissectie in de a. basilaris blijkend uit een dubbellumen/intimaflap. De IAD ging gepaard met een (stam) TIA. (met dank aan drs. J. Bonte, neuroloog)



Figuur 2: IAD van de distale PICA bij een patiënte met een subarachnoïdale bloeding. Ten tijde van de 1^e DSA (links) werden, net als op de CT angiografie, geen afwijkingen gezien. Op de 2^e DSA ruim 2 weken werd het distale PICA aneurysma gezien, waarop een lijmembolisatie van de distale PICA heeft plaatsgevonden.

Prognose

Bij een IAD die gepaard gaat met een subarachnoïdale bloeding is de klinische uitkomst in de regel slechter dan wanneer deze gepaard gaat met cerebrale ischemie.⁵ Dit wordt deels verklaard doordat patiënten met een IAD en een subarachnoïdale bloeding een relatief hoge kans hebben op een vroege rebleeding (22-58% binnen 24h).^{7,10} Daarnaast is er een mortaliteit onder patiënten met een IAD en subarachnoïdale bloeding hoger dan bij patiënten met een IAD en cerebrale ischemie (19-50% versus 3%).²

Conclusie

IAD's zijn een zeldzame oorzaak van subarachnoïdale bloedingen en herseninfarcten / TIA's. Mogelijkerwijs wordt een groot deel van de IAD's nog gemist, bijvoorbeeld doordat bij patiënten met een cryptogeen herseninfarct niet op systematische wijze de vaatwand wordt afgebeeld met hoge resolutie MRI. Met de recent voorgestelde diagnostische criteria is een voorzet gedaan om op een uniforme wijze IAD's te diagnosticeren binnen alle disciplines die zich met IAD bezig houden. Momenteel wordt een internationale prospectieve studie gestart waarin patiënten met een IAD prospectief worden onderzocht teneinde meer data over natuurlijk beloop, oorzaken, behandelmethoden en prognose te verkrijgen: the International Intracranial Artery Dissection Study (I-IDIS). De verwachting is dat deze registratie in 2016 start.

Referenties:

1. Sikkema T, Uyttenboogaart M, Eshghi O, De Keyser J, Brouns R, van Dijk JM, et al. Intracranial artery dissection. *Eur J Neurol*. 2014;21:820-826.
2. Debette S, Compter A, Labeyrie MA, Uyttenboogaart M, Metso TM, Majersik JJ, et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. *Lancet Neurol*. 2015;14:640-654.
3. Chen M, Caplan L. Intracranial dissections. *Front Neurol Neurosci*. 2005;20:160-173.
4. Lee RM. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacol Ther*. 1995;66:149-173.
5. Sikkema T, Uyttenboogaart M, van Dijk JM, Groen RJ, Metzemaekers JD, Eshghi O, et al. Clinical features and prognosis of intracranial artery dissection. *Neurosurgery*. 2015;76:663-671.
6. Mizutani T. Natural course of intracranial arterial dissections. *J Neurosurg*. 2011;114:1037-1044.
7. Zhao WY, Krings T, Alvarez H, Ozanne A, Holmin S, Lasjaunias P. Management of spontaneous haemorrhagic intracranial vertebrobasilar dissection: review of 21 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149:585-96.
8. Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porras M, et al. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke*. 2007;38:1837-1842.
9. Arauz A, Ruiz A, Pacheco G, Rojas P, Rodriguez-Armida M, Cantu C, et al. Aspirin versus anticoagulation in intra- and extracranial vertebral artery dissection. *Eur J Neurol*. 2013;20:167-172.
10. Kocaeli H, Chaalala C, Andaluz N, Zuccarello M. Spontaneous intradural vertebral artery dissection: a single-center experience and review of the literature. *Skull Base*. 2009;19:209-218.

Nieuwe CBO richtlijn Beroertes: implicaties

Dr. J. Hofmeijer (Rijnstate)

Dr. R. van den Berg-Vos (Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie West)

In plaats van een syllabustekst willen we u verwijzen naar de conceptringlijn die begin 2016 verschijnt.

Carotis plaque karakteristieken: waarde voor de klinische praktijk

Dr. P.J. Nederkoorn (Academisch Medisch Centrum)

'Key points'

- In de huidige klinische praktijk worden patiënten met een symptomatische carotisstenose geselecteerd voor een interventie op basis van de stenosegraad en niet op basis van plaque karakteristieken.
- Een individueel risico profiel kan preciezer geschat worden met een model waarin ook patiënt karakteristieken zijn opgenomen zoals leeftijd, geslacht, type symptomen, en aanwezigheid van een onregelmatige plaque.
- Er is steeds meer bewijs dat de samenstelling van de atherosclerotische plaque en met name de aanwezigheid van een 'intraplaque haemorrhage (IPH)' een belangrijke voorspeller is voor een nieuw event.
- Deze bevindingen ondersteunen de pathofysiologische hypothese dat het bij een herseninfarct bij een carotisstenose meestal gaat om een embolie en niet om een hemodynamisch probleem.
- De voorspellende waarde van carotis plaque karakteristieken voor wat betreft het effect van de behandeling moet worden uitgezocht in een gerandomiseerde studie.

Afkortingen plaque karakteristieken

LRNC = lipid rich necrotic core

TFC = thin fibrous cap

IPH = intraplaque haemorrhage

Inleiding

Bij ongeveer 15% van de patiënten die een TIA of herseninfarct heeft doorgemaakt wordt een carotisstenose aangetoond. Reeds in de jaren 90 van de vorige eeuw is in grote gerandomiseerde studies aangetoond dat een carotis-endarteriëctomie (CEA) zinvol is bij patiënten met een ernstige stenose van de arteria carotis interna die heeft geleid tot een transient ischaemic attack (TIA) of een niet-invalidiserend herseninfarct. Een dergelijke operatie is niet alleen zinvol bij patiënten met een carotisstenose van 70-99%, maar ook bij mannen met symptomen van de ipsilaterale hemisfeer en een stenose van 50-69%. Een operatie heeft de meeste winst indien deze snel, liefst binnen 2 weken, plaatsvindt. Leeftijd, geslacht, het type en de ernst van de symptomen, het tijdsinterval tussen de symptomen en de operatie en ook het aspect van de plaque zijn van invloed gebleken op de kans op het ontwikkelen van een recidief van een beroerte en/of de kans op complicaties bij de ingreep. De ernst van de stenose is in de huidige klinische praktijk echter nog steeds de belangrijkste parameter in de keuze tussen een CEA of conservatieve, optimale medicamenteuze therapie.

Verouderd bewijs

Hoewel het bewijs uit de oude trials erg robuust is en een solide basis vormt voor de huidige richtlijnen, zijn er ook nadelen. In de periode dat de trials werden uitgevoerd was medicamenteuze therapie zoals die werd toegepast in de controle arm minder effectief. Bij het vertalen van absolute risicoverlaging van CEA uit de trials in 'numbers needed to treat (NNT's)', blijkt dat er 9 mannen en zelfs 36 vrouwen met matige of ernstige (50-99%) symptomatische carotisstenose een operatie moeten ondergaan om één enkele beroerte te voorkomen in de 5 daarop volgende jaren. Door de enorme vooruitgang van de medicamenteuze behandeling van patiënten met een TIA of infarct, zoals het gebruik van statines en dubbele plaatjesremming, betere behandeling van de bloeddruk, en de snelle start van de medicatie, is het aannemelijk dat de NNT's voor het effect van een operatie nu nog hoger zijn. We spreken nu van optimale medicamenteuze therapie (OMT), welke de kans op een nieuwe beroerte veel sterker verlaagt dan in de tijd dat de trials werden uitgevoerd. Het effect van de operatie op groepsniveau is dus waarschijnlijk nu kleiner. De richtlijn voor de keuze voor een operatie, die voornamelijk op de stenosegraad gebaseerd is (>70%), lijkt verouderd. Dit benadrukt de noodzaak van een betere en meer individuele selectie van patiënten voor een CEA.

Concept van de 'vulnerable plaque'

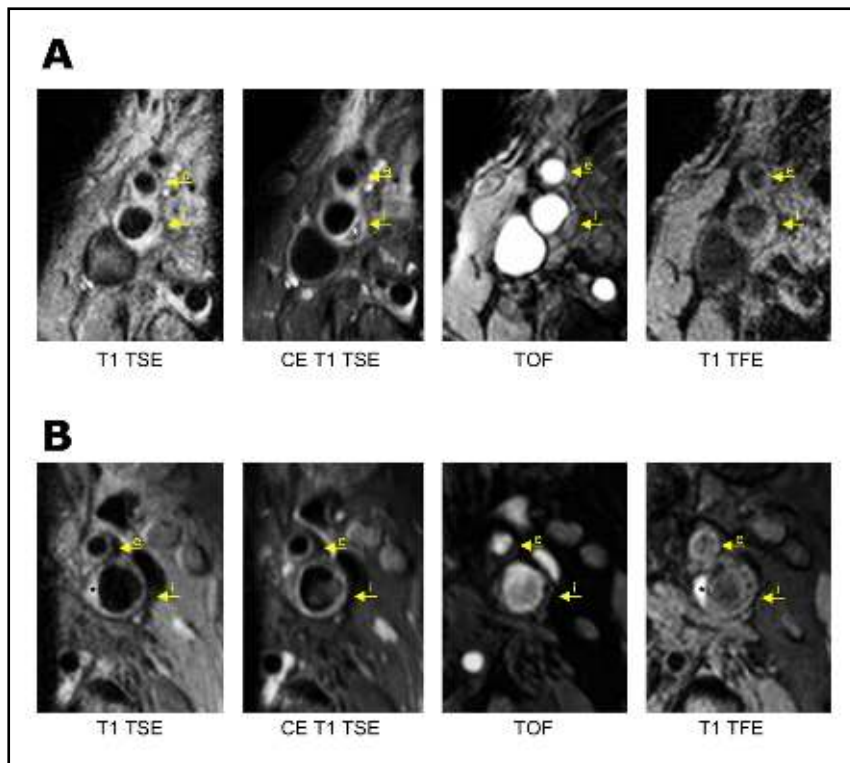
In de cardiologie is in de jaren negentig van de vorige eeuw al aangetoond dat de samenstelling van de plaque misschien wel belangrijker is dan de stenosegraad op zich in de kans op nieuwe problemen bij een vernauwing in een kransslagader. Het begrip 'vulnerable plaque' deed zijn intrede en daarmee werd bedoeld een atherosclerotische plaque in een instabiele fase, met kenmerken van ontsteking, bloedingen in de plaque, en scheurtjes in de fibreuze kap. Sinds ongeveer 10 jaar is het mogelijk om met nieuwe MRI technieken ook in de arteria carotis kenmerken van zo'n 'vulnerable plaque' te visualiseren. Het gaat hierbij om een zogenaamde 'lipid rich necrotic core (LRNC)', een 'thin fibrous cap (TFC)', of een 'intraplaque haemorrhage (IPH)'. In pathologische studies van de plaque na een CEA werden deze bevindingen bevestigd. Uit diagnostische observationele studies is intussen gebleken dat deze 3 kenmerken van een instabiele plaque, gediagnosticeerd met MRI, voorspellers zijn voor een recidief beroerte. Ook met andere beeldvormende technieken zoals duplex en CT onderzoek kunnen kenmerken van een 'vulnerable plaque' gevisualiseerd worden, maar met nieuwe MRI technieken is de meeste vooruitgang geboekt. Met zogenaamde 'multisequence' 2D technieken kunnen de plaque kenmerken in detail gevisualiseerd worden (Figuur 1), terwijl nieuwe 3D technieken van de wand van de carotis juist de lengte en omvang van de plaque goed kunnen vaststellen (Figuur 2). Met name een IPH komt relatief vaak voor bij patiënten met recente symptomen (circa 50%) en geeft in de jaren erna een erg hoge kans op een recidief (hazard ratio 12; 95% CI 5–26). In welke mate ze het effect van behandeling, CEA of OMT voorspellen, is niet bekend, maar een aanname is dat patiënten met een LRNC misschien de beste prognose hebben bij een conservatieve behandeling (OMT), terwijl patiënten met een IPH misschien veel baat hebben bij een CEA. Ook bij asymptomatische patiënten met een stenose, waarvan we op basis van de richtlijn nu alleen met OMT behandelen, kan het wel eens zo zijn dat MRI plaque imaging een kleine subgroep kan identificeren die mogelijk wel baat heeft bij een operatie. Op dit moment wordt een nieuwe RCT gestart, de 'Second European Carotid Surgery Trial (ECST-2)', waarin patiënten met een >50% stenose maar met een geschat laag risico op een nieuw event, opnieuw gerandomiseerd worden tussen OMT en CEA plus

OMT. De verwachting is dat een operatie bij veel patiënten in deze groep achterwege kan blijven omdat OMT anno 2015 een veel hoger effect zal hebben dan vroeger. Deze RCT biedt de unieke mogelijkheid om de voorspellende waarde te onderzoeken van de nieuwe MRI plaque imaging technieken op het effect van behandeling. Alle patiënten in deze trial zullen bij aanvang een MRI van de carotis plaque ondergaan. Daarna zal door het contrast van de behandeling bepaald kunnen worden welke plaque karakteristieken een goed effect van CEA of juist van OMT alleen voorspellen. De hypothese is dat patiënten met een LRNC meer baat zullen hebben bij OMT alleen, terwijl patiënten met een plaque bloeding door het hoge risico op een recidief juist baat hebben van een CEA. Na deze trial is de verwachting dat plaque imaging zijn intrede kan doen in behandelprotocollen en in de dagelijkse klinische praktijk. Een nieuw risico-model met zowel klinische als plaque gerelateerde karakteristieken zal goede individuele beslissingen kunnen ondersteunen en het grotendeels varen op de precieze graad van de carotis stenose zal zeer waarschijnlijk verlaten worden.

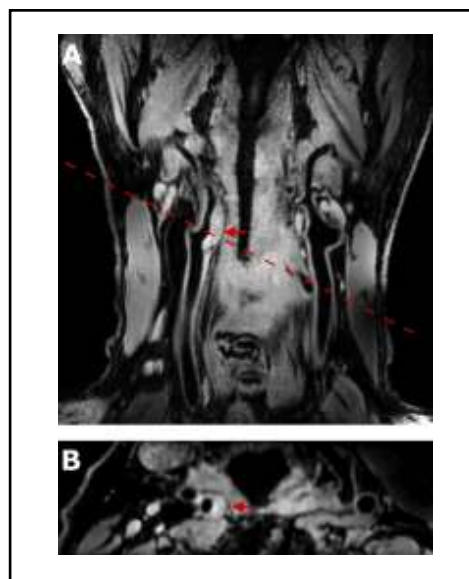
Samenvatting

Beeldvorming van karakteristieken van de atherosclerotische plaque bij patiënten met een carotisstenose, bijvoorbeeld met MRI, heeft de potentie om individuele patiënten te identificeren met een hoog risico op een recidief event en die baat zullen hebben bij een interventie. Na duidelijk bewijs uit observationele studies dat plaque karakteristieken zoals IPH sterke voorspellers zijn voor een recidief event is het nu nodig dat deze beeldvormende technieken onderzocht worden in een gerandomiseerde setting, om zo de relatie met het behandel-effect te bepalen. Na dergelijke trials is de verwachting dat plaque imaging zijn intrede kan doen in behandelprotocollen en in de dagelijkse klinische praktijk. Het nieuwe risico-model met zowel klinische als plaque gerelateerde karakteristieken zal beslissingen op niveau van de individuele patiënt kunnen ondersteunen en het grotendeels varen op de precieze graad van de carotisstenose zal zeer waarschijnlijk verlaten worden.

Figuur 1. Voorbeeld van een ‘multisequence’ 3 Tesla MRI van een carotis plaque. U ziet axiale coupes door de arteria carotis (onderste pijl). A: De CE T1–TSE laat een ‘lipid rich necrotic core (LRNC)’ zien (donkere kern), omringd door een fibreuse cap (lichte rand). B: de hyper-intense afwijking in de vaatwand op de T1–TFE opname is een ‘intraplaque haemorrhage (IPH)’.



Figuur 2. 3D opname van een carotis stenose bij een patiënt met recente symptomen, waarbij de lengte en omvang van de atherosclerotische plaque goed zichtbaar is. De rode lijn in figuur A correspondeert met de axiale coupe in figuur B waar de vernauwing zichtbaar is (rode pijl).



Referenties

1. Bonati LH, Nederkoorn PJ. Clinical perspective of carotid plaque imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2016;26:175-82.
2. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733–743.
3. Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR. Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology* 2001; 221: 285–299.
4. Kwee RM, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Prins MH, van der Geest RJ, ter Berg JW et al. MRI of carotid atherosclerosis to identify TIA and stroke patients who are at risk of a recurrence. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1189–1194.
5. Truijman MT, Kooi ME, van Dijk AC, de Rotte AA, van der Kolk AG, Liem MI, Schreuder FH, Boersma E, Mess WH, van Oostenbrugge RJ, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Nederkoorn PJ, Nederveen AJ, Hendrikse J, van der Steen AF, Daemen MJ, van der Lugt A. Plaque At RISK (PARISK): prospective multicenter study to improve diagnosis of high-risk carotid plaques. *Int J Stroke* 2014;9:747-54.
6. Saam T, Hetterich H, Hoffmann V, Yuan C, Dichgans M, Poppert H et al. Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1081–1091.
7. www.ects2.com

Contact: Paul Nederkoorn, neuroloog, klinisch epidemioloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, p.j.nederkoorn@amc.uva.nl

Beleid bij asymptomatische aneurysmata

Dr Y.M. Ruigrok, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Inleiding

Ongeruptureerde intracranieële aneurysmata (OIA's) komen bij ongeveer 3% van de volwassen algemene bevolking voor.¹ Door de toegenomen beschikbaarheid en kwaliteit van imaging worden steeds vaker bij toeval OIA's gediagnosticeerd.² De meeste OIA's blijven asymptomatisch maar sommige kunnen barsten waarbij er een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding (SAB) ontstaat. Een SAB is een relatief zeldzame aandoening met een incidentie van 9 per 100.000 personen per jaar.³ In Nederland komt dat overeen met ongeveer 1500 SAB patiënten per jaar. Een SAB is een ernstige aandoening met een slechte prognose. In totaal overlijdt 1/3 van de patiënten aan de bloeding en van de overlevenden houdt de helft ernstige restklachten.⁴ De ziekte treedt bij relatief jonge mensen (gemiddelde leeftijd van 50 jaar) op. Een SAB is één van de weinige hart- en vaatziekten die vaker bij vrouwen voorkomt dan bij mannen.⁵ Ook OIA's komen vaker bij vrouwen voor dan bij mannen.¹

OIA's kunnen preventief worden behandeld om een SAB in de toekomst te voorkomen. Preventieve behandeling van OIA's vindt plaats door middel van endovasculaire behandeling (meestal 'coiling') of door middel van een operatie ('clipping'). Clinici worden geconfronteerd met een dilemma wanneer ze moeten beslissen wat het beleid moet zijn ten aanzien van een bij toeval gevonden OIA. De volgende beleid opties zijn mogelijk:

1. Preventieve behandeling door middel van endovasculaire behandeling of operatie
2. Systematische follow-up met seriële imaging waarbij er gekeken of het OIA groeit. Bij groei wordt dan opnieuw overwogen of het OIA preventief behandeld moet worden omdat groei een risicofactor voor ruptuur is.⁶
3. Niets doen

Er zijn geen gerandomiseerde trials op basis waarvan aanbevelingen voor het beleid kunnen worden gedaan. De keuze voor het geëigende beleid bij patiënten met een OIA wordt verder gecompliceerd door de verschillende niveaus van evidence en heterogene data aangaande het natuurlijk beloop en de behandel risico's van OIA's. Dit resulteert in een aanzienlijke variabiliteit van de behandeling van OIA's in de dagelijkse praktijk van verschillende centra.⁷

In de hierna volgende paragrafen zal de evidence ten aanzien van het natuurlijk beloop, de risicofactoren voor ruptuur en de behandel risico's van OIA's besproken worden. Tot slot zullen er aanbevelingen worden gedaan voor de behandeling van OIA's.

Natuurlijk beloop van OIA's

De twee grootste prospectieve cohort studies die hebben gerapporteerd over het natuurlijk beloop van OIA's zijn de International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA), die prospectief 1692 patiënten met 2686 OIA's (6544 patiënt-jaren) uit de Verenigde Staten, Canada en Europa heeft gevolgd⁸ en de Unruptured Cerebral Aneurysms Study (UCAS), een Japans cohort dat 6697 OIA's in 5720 patiënten (11.660

aneurysma-jaren) heeft gevolgd.⁹ Het jaarlijkse risico op ruptuur was 0.95% (95% betrouwbaarheidsinterval 0.79 tot 1.15) in UCAS en bij beide studies werd gevonden dat het ruptuur risico toenam met de grootte van OIA's en dat daarnaast OIA's in de achterste circulatie een hoger ruptuur risico hadden.^{8, 9} Zo loopt in het ISUIA cohort het 5-jaars cumulatieve ruptuur risico tot 50% op voor aneurysmata van de achterste circulatie groter dan 25 mm.⁸

OIA's zijn verworven laesies die vaker voorkomen bij het stijgen van de leeftijd.¹ Echter, OIA's komen wel degelijk ook voor in jongere patiënten (20-39 jaar) en deze subpopulatie is duidelijk onder vertegenwoordigd in deze eerdere cohort studies (bijv. de gemiddelde leeftijd van de patiënten in het ISUIA cohort was 55,2 jaar (SD 13,1 jaar)). Omdat aangenomen wordt dat het risico op ruptuur stochastisch toeneemt gedurende de tijd, kunnen de huidige data over het natuurlijk beloop niet geëxtrapoleerd worden naar deze specifieke subpopulatie.

Risicofactoren voor ruptuur

In een recente gepoolde analyse van individuele patiënten data van 6 prospectieve cohort studies, werden de volgende predictoren voor ruptuur van OIA's gevonden: geografische regio (met personen afkomstig uit Finland en Japan met een hoger ruptuur risico), hypertensie, leeftijd, voorgeschiedenis met een SAB uit een ander aneurysma, OIA grootte en locatie waarbij OIA's groter dan 7 mm en gelokaliseerd op de vertebrobasilaire arteriën, a. communicans anterior, en a. communicans posterior het hoogste risico op ruptuur hebben.¹⁰ Naast deze genoemde predictoren voor ruptuur worden roken¹¹ en een positieve familie geschiedenis voor SAB¹² ook genoemd als risicofactoren voor ruptuur. Er zijn ook radiologisch detecteerbare risicofactoren zoals bepaalde grootte ratio's (bijvoorbeeld aspect ratio >1.6) en irregulaire vorm van het aneurysma.^{9, 13} Tot slot is groei van een OIA, zoals eerder genoemd, ook een risicofactor voor ruptuur.⁶

Behandel risico's van OIA's

Een systematisch review en meta-analyse van observationele studies over het chirurgische behandelrisico van OIA's uit 2013 includeerde 60 studies, met in totaal 9845 patiënten en 10.845 OIA's.¹⁴ De overall mortaliteit geassocieerd met chirurgische clipping van OIA's bleek 1,7% en een ongunstige neurologische outcome (inclusief overlijden) trad op bij 6,7%.¹⁴ Observationele studies die het risico van chirurgische en endovasculaire behandeling hebben vergeleken, vonden over het algemeen dat een slechte neurologische outcome minder vaak optrad bij endovasculaire behandeling. In de ISUIA studie, werd bij 12.6% van de patiënten bij wie het OIA chirurgisch was behandeld een slechte outcome gezien in vergelijking met 9,8% van de patiënten bij wie het OIA endovasculair was behandeld.⁸ In een meer recente cohort studie was endovasculaire behandeling in vergelijking met chirurgische behandeling geassocieerd met een lagere mortaliteit (0,6 versus 1,6%) en een lager voorkomen van perioperatieve intracerebrale bloedingen en herseninfarcten (4,3 versus 9,0%).¹⁵ Overigens betreft dit een niet gerandomiseerd onderzoek waardoor er bias by indication is. Een nadeel van endovasculaire behandeling middels coiling is echter dat er rekanalisatie en onverwachte groei, soms leidend tot aneurysma ruptuur tijdens follow-up, kan optreden.¹⁶ Daarnaast is het ook aannemelijk dat door de verbetering van neurochirurgische behandeltechnieken van OIA's zoals microchirurgie, door de jaren heen het complicatie risico van chirurgische behandeling

afneemt.¹⁷ Dit wordt ondersteund door het feit dat in de systematische review en meta-analyse van observationele studies over het chirurgische behandelrisico van OIA's uit 2013 werd gevonden dat de kans op een ongunstige neurologische outcome in de latere publicatie jaren lager was.¹⁴ Data over complicatie risico's van nieuwere vormen van endovasculaire behandelingen zoals bijvoorbeeld flow-diverter devices (FDDs)¹⁷ zijn er ook nog onvoldoende. Ook data over complicatie risico's per patiënten categorie met verschillende subtype OIA's ontbreken tot op heden.

Aanbevelingen voor de behandeling van OIA's

Richtlijnen European Stroke Organisation

De constatering en de richtlijnen ten aanzien van de behandeling van OIA's volgens de European Stroke Organisation (ESO) Guidelines uit 2013¹⁸ zijn als volgt:

- Ook al kan endovasculaire behandeling geassocieerd zijn met een lager periprocedureel risico in vergelijking met chirurgische behandeling, het lange termijn risico en de duurzaamheid van de behandeling is nog onvoldoende bekend. Langdurige follow-up data van deze patiënten zijn nodig.
- Er is een brede variabiliteit in de behandeling van OIA's tussen verschillende instituten.
- Hoe groter het OIA, hoe groter de kans op ruptuur.
- Wanneer men het risico (procedurele risico versus ruptuur risico) en de winst (levensverwachting met of zonder minimale uitval) van behandeling in overweging neemt, is de beslissing voor of tegen behandeling één die op individuele basis gemaakt moet worden waarbij patiënt gerelateerde factoren (leeftijd, roken, en mogelijk ook een eerdere ruptuur van een ander aneurysma), aneurysma factoren (grootte, locatie) en het veronderstelde risico van de behandeling meegewogen moeten worden. Daarom moet de beslissing gebaseerd zijn op een multidisciplinaire discussie van elke individuele casus.

Richtlijnen American Heart Association en de American Stroke Association

Recent zijn de richtlijnen voor de behandeling van OIA's van de American Heart Association en de American Stroke Association (AHA/ASA) ge-update.¹⁹ Een samenvatting van deze AHA/ASA richtlijnen voor OIA's is als volgt:

- Verschillende kenmerken van het aneurysma (grootte, locatie, morfologie, multiplicitéit en vastgestelde groei bij seriële imaging) moeten worden meegenomen in de besluitvorming
- Tot patiënt gerelateerde kenmerken die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op SAB behoren: voorgeschiedenis met een SAB uit een ander aneurysma, familiale intracraniele aneurysmata
- Patiënten die behandeling van het OIA moeten ondergaan moeten voorgelicht worden over de risico's en de voordelen van zowel microchirurgische en endovasculaire aneurysma behandeling (bijv., microchirurgische clipping kan een duurzamere bescherming bieden tegen nieuwe groei van het aneurysma terwijl coiling geassocieerd is met een lager periprocedureel risico op complicaties, kortere opname duur en lagere ziekenhuis kosten)

- Uitkomsten van behandeling zijn inferieur in centra waarin minder dan 20 patiënten per jaar worden behandeld
- Observatie is soms een acceptabel alternatief voor preventieve behandeling als een patiënt oud is en/of medische co-morbiditeit heeft.
- Observatie kan ook de voorkeur hebben als de patiënt een klein OIA heeft dat een laag ruptuur risico heeft op basis van locatie, diameter, morfologie van het aneurysma en de familie geschiedenis van de patiënt.
- Bij observatie met systematische follow-up met seriële imaging is een eerste follow-up onderzoek na 6 tot 12 maanden na initiële diagnose gevolgd door jaarlijkse follow-up of follow-up om het jaar verstandig.
- Patiënten met een OIA die roken moeten worden geadviseerd te stoppen met roken en patiënten met een OIA met hypertensie moeten behandeling voor de hypertensie ondergaan.

Score systemen in de literatuur

Er zijn verschillende data sets die kunnen helpen bij de beslissing wat het beleid moet zijn ten aanzien van een bij toeval gevonden OIA. Ten aanzien van het natuurlijk beloop van OIA's geeft de grootste gepoolde analyse van prospectieve cohort studies over OIA's tot nu toe, de zogenaamde PHASES score, inzicht in de risico predictie van ruptuur.¹⁰ Deze risico predictie wordt gebaseerd op 6 makkelijk verkrijgbare klinische factoren (patiënt gerelateerde factoren: leeftijd, etniciteit, aanwezigheid van hypertensie en voorgeschiedenis met SAB; aneurysma gerelateerde factoren: grootte en locatie) en maakt onderscheid in het 5-jaars absolute ruptuur risico van <1% tot 15% (zie tabel met figuur).¹⁰ Voor de inschatting over de voordelen en de risico's van preventieve behandeling moet dan tegenover dit absolute ruptuur risico het complicatie risico van preventieve behandeling gezet worden.

Recent is er ook een ander score systeem in de literatuur gepubliceerd dat kan helpen bij de beslissing wat het beleid moet zijn ten aanzien van een bij toeval gevonden OIA, de Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score (UIATS).²⁰ Deze score is gebaseerd op de mening van een internationale groep experts en geeft een idee of een expert een bepaald OIA wel of niet preventief zou behandelen. Aangezien de mening van de experts slechts deels gebaseerd was op empirische data, is het advies wel om (conform de ESO guidelines) een patiënt met een OIA te laten beoordelen in een gespecialiseerd centrum waar de casus in een multidisciplinaire discussie besproken wordt. In de dagelijkse klinische praktijk is er behoefte aan een eenvoudig evidence-based OIA beslismodel dat kan helpen bij de beslissing voor het beleid bij patiënten met een OIA, waarbij er een individuele schatting van het ruptuur risico versus het risico van preventieve behandeling gegeven wordt. Echter, voordat een dergelijk systeem ontwikkeld kan worden zijn er meer data nodig over de veiligste en meest effectieve methoden van behandeling van verschillende subtypes OIA's.

Conclusie

OIA's kunnen preventief worden behandeld om een SAB in de toekomst te voorkomen. Preventieve behandeling van OIA's vindt plaats door middel van endovasculaire behandeling of door een operatie. Naast preventieve behandeling kan ook worden gekozen voor systematische follow-up met seriële imaging. Voor de keuze tussen de twee

verschillende opties moeten voordelen en de risico's van preventieve behandeling tegen elkaar afgewogen worden. Verschillende kenmerken van het aneurysma en patiënt gerelateerde kenmerken moeten bij deze beslissing meegenomen worden. Het verdient de voorkeur dat de beslissing gebaseerd is op een multidisciplinaire discussie van elke individuele casus in een gespecialiseerd centrum. Er zijn data sets die kunnen helpen bij de beslissing wat het beleid moet zijn ten aanzien van een bij toeval gevonden OIA zoals bijvoorbeeld de PHASES score.¹⁰ Patiënten met een OIA die roken moeten worden geadviseerd te stoppen met roken en patiënten met een OIA met hypertensie moeten behandeling voor de hypertensie ondergaan.

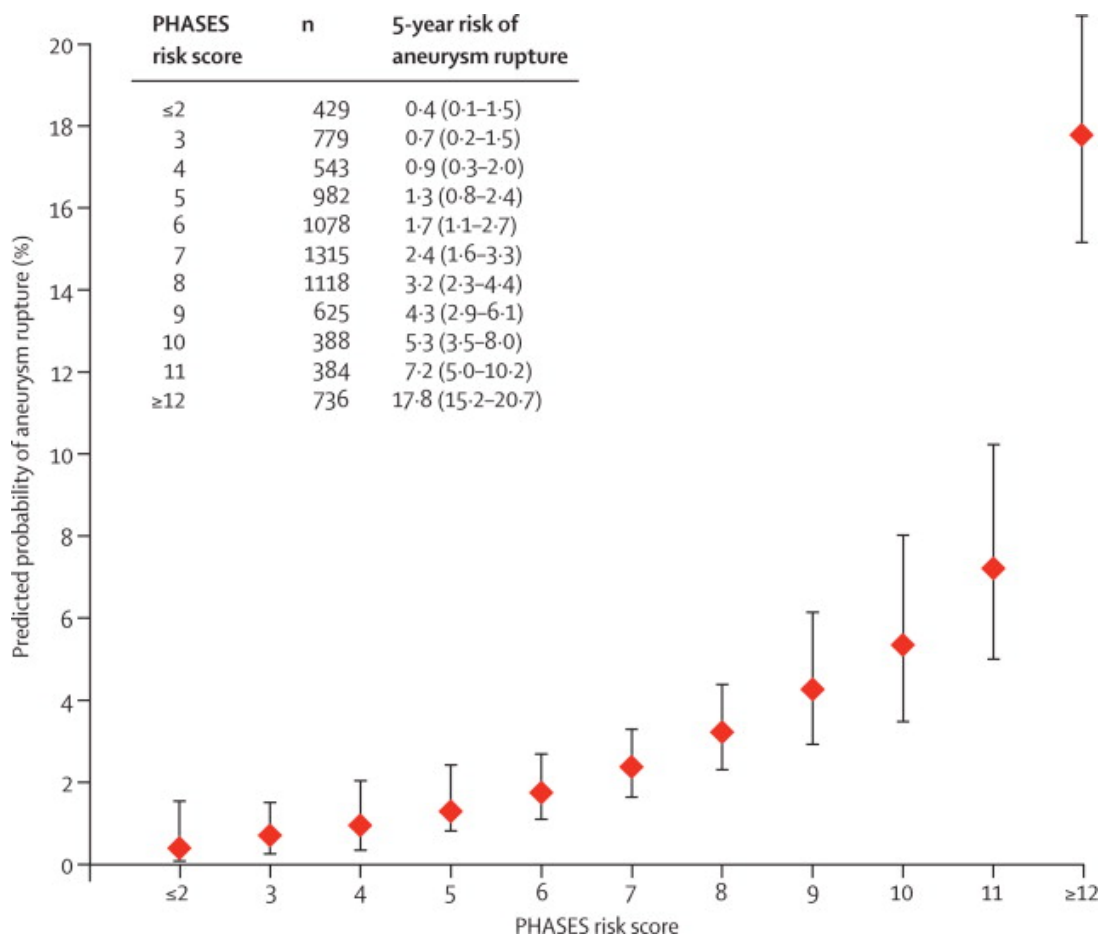
Tabel – Predictoren van de PHASES aneurysm rupture risk score¹⁰

Letter	Predictor	Categories	Points
P	Population	Non-Japanese / Finnish	0
		Japanese	4
		Finnish	6
H	Hypertension	no	0
		yes	1
A	Age (years)	< 70	0
		≥ 70	2
S	Size of aneurysm (mm)	< 7.0	0
		7.0-9.9	4
		10.0-19.9	7
		≥ 20	13
E	Earlier SAH from another aneurysm	no	0
		yes	2
S	Site of aneurysm	ICA	0
		MCA	3
		ACA	5
		Pcom / posterior	6

To calculate the PHASES risk score for an individual, the number of points associated with each indicator can be added up to obtain the total risk score. For example, a 55-year-old North American man with no hypertension, no previous SAH, and a medium-sized (8 mm) posterior circulation aneurysm will have a risk score of 0+0+0+3+0+4=7 points. According to figure 2, this score corresponds to a 5-year risk of rupture of 2-4%.

SAH = subarachnoid haemorrhage; ICA = internal carotid artery; MCA = middle cerebral artery; ACA = anterior cerebral arteries (including the anterior cerebral artery, anterior communicating artery, and pericallosal artery); Pcom = posterior communicating artery; posterior = posterior circulation (including the vertebral artery, basilar artery, cerebellar arteries, and posterior cerebral artery).

Figure. Predicted 5-year risk of aneurysm rupture according to the PHASES score¹⁰



Referenties

1. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10:626-636.
2. Gabriel RA, Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Singh V, Johnston SC, Ko NU, Achrol AS, Zaroff JG, Young WL. Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. *Stroke*. 2010;41:21-26.
3. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1365-1372.
4. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: A meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8:635-642.
5. Longstreth WT, Jr., Koepsell TD, Yerby MS, van Belle G. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1985;16:377-385.
6. Villablanca JP, Duckwiler GR, Jahan R, Tateshima S, Martin NA, Frazee J, Gonzalez NR, Sayre J, Vinuela FV. Natural history of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms evaluated at ct angiography: Growth and rupture incidence and correlation with epidemiologic risk factors. *Radiology*. 2013;269:258-265.
7. Etminan N, Beseoglu K, Barrow DL, Bederson J, Brown RD, Jr., Connolly ES, Jr., Derdeyn CP, Hanggi D, Hasan D, Juvela S, Kasuya H, Kirkpatrick PJ, Knuckey N, Koivisto T, Lanzino G, Lawton MT, LeRoux P, McDougall CG, Mee E, Mocco J, Molyneux A, Morgan MK, Mori K, Morita A, Murayama Y, Nagahiro S, Pasqualin A, Raabe A, Raymond J, Rinkel GJ, Rufenacht D, Seifert V, Spears J, Steiger HJ, Steinmetz H, Torner JC, Vajkoczy P, Wanke I, Wong GK, Wong JH, Macdonald RL. Multidisciplinary consensus on assessment of unruptured intracranial aneurysms: Proposal of an international research group. *Stroke*. 2014;45:1523-1530.
8. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC. Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362:103-110.
9. Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *New Engl J Med*. 2012;366:2474-2482.
10. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Jr., Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A. Development of the phases score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: A pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014;13:59-66.
11. Juvela S, Poussa K, Lehto H, Porras M. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: A long-term follow-up study. *Stroke*. 2013;44:2414-2421.
12. Broderick JP, Brown RD, Jr., Sauerbeck L, Hornung R, Huston J, 3rd, Woo D, Anderson C, Rouleau G, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I, Foroud T, Moomaw EC, Connolly ES. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009;40:1952-1957.
13. Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: A prospective Finnish cohort study. *Stroke*. 2014;45:1958-1963.

14. Kotowski M, Naggara O, Darsaut TE, Nolet S, Gevry G, Kouznetsov E, Raymond J. Safety and occlusion rates of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis of the literature from 1990 to 2011. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:42-48.
15. Alshekhelee A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, Mohammadi A, Kale SP, Cruz-Flores S. Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*. 2010;41:1471-1476.
16. Schaafsma JD, Sprengers ME, van Rooij WJ, Sluzewski M, Majoie CB, Wermer MJ, Rinkel GJ. Long-term recurrent subarachnoid hemorrhage after adequate coiling versus clipping of ruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009;40:1758-1763.
17. Briganti F, Leone G, Marseglia M, Mariniello G, Caranci F, Brunetti A, Maiuri F. Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review. *Neuroradiol J*. 2015;28:365-375.
18. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:93-112.
19. Thompson BG, Brown RD, Jr., Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockcroft KM, Connolly ES, Jr., Duckwiler GR, Harris CC, Howard VJ, Johnston SC, Meyers PM, Molyneux A, Ogilvy CS, Ringer AJ, Torner J. Guidelines for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:2368-2400.
20. Etminan N, Brown RD, Jr., Beseoglu K, Juvela S, Raymond J, Morita A, Torner JC, Derdeyn CP, Raabe A, Mocco J, Korja M, Abdulazim A, Amin-Hanjani S, Al-Shahi Salman R, Barrow DL, Bederson J, Bonafe A, Dumont AS, Fiorella DJ, Gruber A, Hankey GJ, Hasan DM, Hoh BL, Jabbour P, Kasuya H, Kelly ME, Kirkpatrick PJ, Knuckey N, Koivisto T, Krings T, Lawton MT, Marotta TR, Mayer SA, Mee E, Pereira VM, Molyneux A, Morgan MK, Mori K, Murayama Y, Nagahiro S, Nakayama N, Niemela M, Ogilvy CS, Pierot L, Rabinstein AA, Roos YB, Rinne J, Rosenwasser RH, Ronkainen A, Schaller K, Seifert V, Solomon RA, Spears J, Steiger HJ, Vergouwen MD, Wanke I, Wermer MJ, Wong GK, Wong JH, Zipfel GJ, Connolly ES, Jr., Steinmetz H, Lanzino G, Pasqualin A, Rufenacht D, Vajkoczy P, McDougall C, Hagggi D, LeRoux P, Rinkel GJ, Macdonald RL. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: A multidisciplinary consensus. *Neurology*. 2015;85:881-889.

Revalidatie na een beroerte: de laatste ontwikkelingen

Prof.dr J.M.A. Visser-Meily (Universitair Medisch Centrum Utrecht)

In dit hoofdstuk wordt een aantal recente ontwikkelingen geschetst qua organisatie en inhoud van de CVA revalidatiezorg.

Organisatie

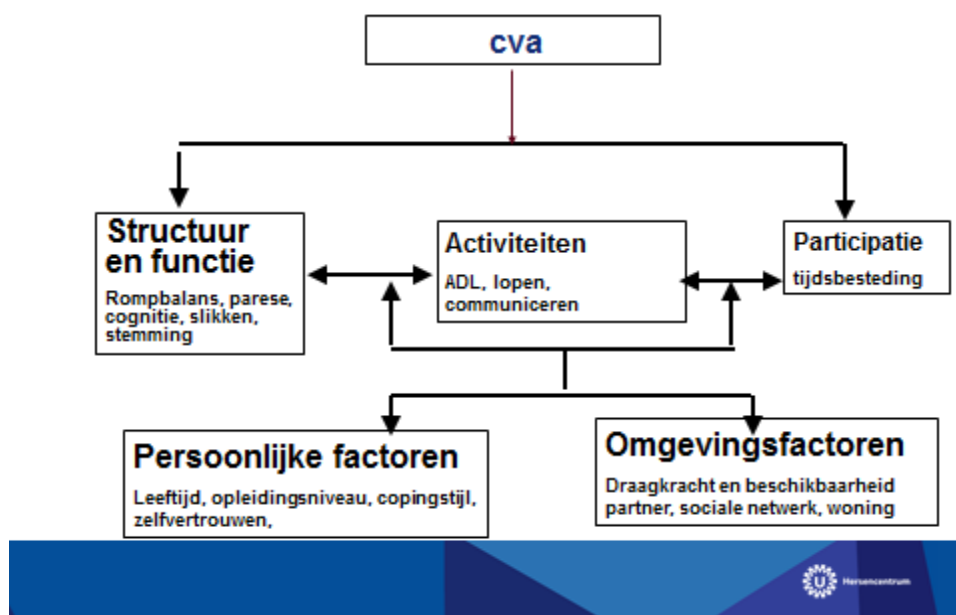
Om getroffenene de kans te geven om zo goed mogelijk te herstellen moet de zorg zo georganiseerd zijn dat iedere CVA patiënt de begeleiding kan krijgen (liefst van uit thuis) die hij nodig heeft. De zorg verschuift naar de eerste lijn, en de chronische fase en de onzichtbare problemen krijgen landelijk meer aandacht. De mogelijkheden voor begeleiding en ondersteuning na het eerste jaar nemen toe, financiering en indicering van deze zorg is echter onduidelijk. Goede (revalidatie) diagnostiek blijft ook in de 'chronische fase' nodig. Voorbeelden van begeleidingsmogelijkheden zijn poliklinische (geriatrische) revalidatie, professionals NAH, HersenZ, Activiteiten Centra, Meet me @ the gym, buurtcentra, aangepast sporten / meer bewegen voor ouderen, 1^{ste} lijns FT (vaak ook fitness groepen).¹

Het aantal stroke services in Nederland steeg van dertien in 1997 naar tachtig in 2015, waarvan 73 aangesloten bij het Kennisnetwerk CVA NL en daarmee wordt in Nederland in bijna alle ziekenhuizen geïntegreerde zorg aan geboden aan CVA patiënten. Aan een stroke keten nemen veelal de volgende instellingen deel: een ziekenhuis met een stroke-unit, revalidatiecentrum (specialistische revalidatie), verpleeghuis met revalidatieafdeling voor CVA-patiënten (geriatrische revalidatie) en de 1^{ste} lijns zorg (thuiszorg, HA met POH, paramedici). Het verpleeghuis heeft de afgelopen jaren een duidelijke rol gekregen als instelling voor de geriatrische CVA-patiënt. Alhoewel de meeste ketens inmiddels bestaan uit één ziekenhuis, één revalidatiecentrum, één verpleeghuis en 1^{ste} lijn is de samenwerking toch complex. Een stroke keten biedt namelijk verschillende revalidatie-programma's aan (klinisch/poliklinisch) in verschillende instellingen (ziekenhuis, revalidatiecentrum, verpleeghuis) in de verschillende fasen na een beroerte. Helaas zijn er schotten in de financiering en helpt het vastgoed (gebouwen) niet om intensief samen te werken. Desondanks proberen de revalidatiearts en de specialist ouderen geneeskunde steeds meer samen op te trekken; de revalidatiearts als de specialist in 'revalideren' en de specialist ouderen geneeskunde specialist op het gebied van 'multimorbiditeit en polyfarmacie'.^{2,3}

De rol van patiëntparticipatie in zorg, onderwijs en onderzoek neemt toe; ook de rol van Hersenletsel.nl (de patiëntenvereniging voor mensen met hersenletsel, o.a. beroerte). Het bevragen van patiënten naar de kwaliteit van de zorg deden we al jaren om zo verbeterlagen te kunnen maken. Maar ook Patient-Centered Outcome Measures (PROMs) worden steeds belangrijker.^{4,5}

Inhoud

Revalidatie is gericht op herstellen en (her) leren van vaardigheden om zo op het hoogst mogelijke niveau mee te doen (participatie) in onze maatschappij en om Kwaliteit van Leven te waken. Er wordt ingezet op verkleinen van de schade in het brein (door de neurologie), op verbeteren van functieniveau (nog in studie verband TMS voor verbeteren van hand/arm in Utrecht, tDCS voor balans training in Amsterdam, voor verbeteren van afasie in Rotterdam), maar vooral ook op het verbeteren van vaardigheden (activiteiten en participatie niveau). Het wordt steeds duidelijker dat naast intensief oefenen er veel meer rekening moet worden gehouden met persoonlijke en omgevingsfactoren. Iemand kan met dezelfde manier van lopen maar met meer zelfvertrouwen beter zijn rol weer oppakken in de maatschappij. Integratie van psychologische en sociale kennis in de revalidatiegeneeskunde is nodig. Het ICF model (WHO) dient als kapstok om te invloed van de verschillende factoren duidelijk te maken.



Intensieve oefentherapie

In de CBO richtlijn van 2009 luidde de richtlijn over intensief oefenen als volgt: Intensieve oefentherapie bij opname in een stroke unit, revalidatiecentrum of verpleeghuis (van gemiddeld 48 minuten fysio en 23 minuten ergotherapie per werkdag) leidt tot betere uitkomsten in termen van loopvaardigheid, ADL zelfstandigheid (zoals lopen, aankleden en wassen) en instrumentele ADL vaardigheden (zoals buitenshuis lopen, koken en doen van huishoudelijke activiteiten). *A1 Kwakkel 2004*

Aan dit bewijs zijn de afgelopen jaar meerdere studies toegevoegd. In Nederland is de Explicit studie afgerond. 58 patiënten, met gunstige prognose voor herwinnen handfunctie deden aan een RCT waarbij modified constraint induced movement therapy (mCIMT) gedurende 3 weken 1 uur per dag werd gegeven versus care as usual (in de subacute fase). Er was een significant en klinisch relevant effect in het kunnen inzetten van de arm/hand functie tot 12 weken maar niet meer bij 26 weken na CVA. Wellicht was de duur (1 uur per dag) en of aantal weken (3 weken) niet voldoende om verbetering te kunnen uitbouwen.

Het onderliggend mechanisme van CIMT is nog onduidelijk. Kinematische studies suggereren dat de verbetering van handfunctie slechts lijkt terug te voeren op adaptatie waarbij geleerd wordt om optimaal gebruik te maken van intacte cortico-spinale banen (end-effectors).⁷⁻⁹ Er lopen nu nog aantal studies zoals 'inzet van de familie bij het oefenen' die ook gericht zijn op vergroten van intensiteit van oefenen en het op een andere manier motiveren van mensen om te oefenen (gedragsmatige manier, bijhouden van resultaten).

Vroegtijdig mobiliseren

De richtlijn ten aanzien van het vroegtijdig mobiliseren zal worden aangepast (CBO concept 2016) naar aanleiding van de bevindingen van de AVERT study. In 2009 luidde de richtlijn: Er is indirect bewijs dat vroegtijdige mobilisatie, bij voorkeur binnen 24 uur na ontstaan van een beroerte, de kans op complicaties, overlijden en blijvende ADL-afhankelijkheid vermindert.^{A2} *Indredavik 1991, Govan 2007*

De AVERT trial vergeleek de uitkomsten van 1054 CVA patiënten die binnen 24 uur gemobiliseerd werden (gemiddeld 18.5 uur na beroerte) met 1050 die usual care kregen (gemiddeld 22.4 uur na een beroerte gemobiliseerd). De studie kon niet aantonen dat vroeg te mobiliseren het neurologisch herstel, loopvaardigheid en ADL-zelfstandigheid na 3 maanden gunstig beïnvloedde en er bleek geen bewijs dat vroege mobilisatie een gunstig effect heeft op duur van opname. De studie gaf zelfs aanwijzingen dat vroege mobilisatie binnen 24 uur na een beroerte nadelig kan zijn voor patiënten met een hemorragie of ernstige neurologische uitval (NIHSS >16) bij opname op een stroke unit. Opvallend in deze studie was dat in 'usual care' in vergelijking met vroegere studies CVA patiënten al tussen de 22-30 uur CVA patiënten eerder gemobiliseerd werden. Slechts 7% van de patiënten in de usual care groep verbleef nog in bed 48 uur na de beroerte.

De aanbeveling in de CBO richtlijn van 2009 zal waarschijnlijk genuanceerd worden in

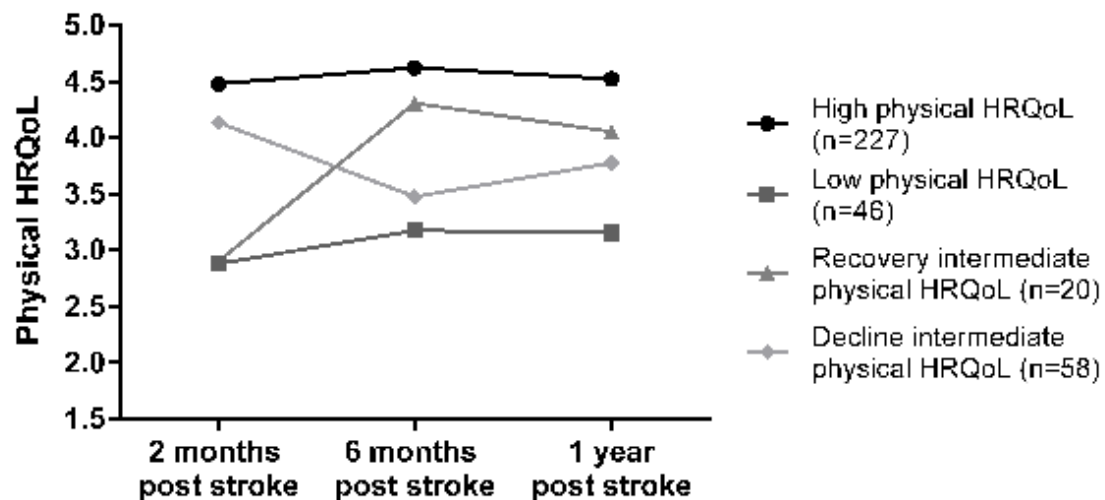
- Patiënten worden bij voorkeur binnen 24 uur na ontstaan van een beroerte gemobiliseerd
- Er is sterk bewijs dat patiënten op geleide van *kunnen* gemobiliseerd dienen te worden.
- Er is geen bewijs dat door vroege mobilisatie binnen 24 uur secundaire complicaties kunnen worden voorkomen.

De mens achter de beroerte; de ReStoRe4Stroke study.

In de Restore4Stroke Patiënt Cohort studie zijn tussen 2011 en 2013 bijna 400 patiënten gedurende 2 jaar gevolgd om het beloop van kwaliteit van leven (KvL) en participatie in kaart te brengen en factoren te signaleren die deze uitkomst belemmeren of bevorderen. Factoren die hierbij zijn meegenomen zijn demografische factoren, factoren gerelateerd aan de beroerte (NIHSS, MOCA, Barthel Index) en psychologische factoren. De resultaten laten zien dat veranderingen in KvL verrassend alleen plaats lijken te vinden tot één jaar na de beroerte, waarbij de meeste veranderingen plaatsvinden in de eerste zes maanden.¹²

In ReStoRe4 Stroke werd gezocht naar de relatie tussen psychologische factoren en depressieve symptomen twee maanden na de beroerte. Alle mee genomen psychologische factoren hingen bivariaat samen met depressieve symptomen. Meer neuroticisme, pessimisme, passieve coping en gevoelens van hulpeloosheid, en minder extravertie,

optimisme, zelf-effectiviteit, acceptatie van de beroerte, het ervaren van voordelen van de beroerte en proactieve coping hingen samen met de aanwezigheid van depressieve symptomen. Van de demografische en beroerte-gerelateerde factoren hing alleen *cognitief* functioneren bivariaat samen met depressieve symptomen. Multivariate analyses lieten zien dat meer hulpeloosheid en passieve coping en minder acceptatie van de beroerte en het ervaren van voordelen van de beroerte onafhankelijk waren geassocieerd met de aanwezigheid van depressieve symptomen. Onderzoek is nodig of en hoe deze psychologische factoren veranderd kunnen worden bij patiënten met een beroerte.



Ook werd onderzocht of verschillende trajecten van KvL tussen twee maanden en één jaar na de beroerte geïdentificeerd kunnen worden. Daarnaast is gekeken of er factoren zijn die voorspellen in welk traject iemand terecht komt. Verwacht werd dat demografische en beroerte-gerelateerde factoren zouden voorspellen in welke fysieke KvL traject iemand terecht zou komen. Er werden vier verschillende trajecten geïdentificeerd: hoog, laag, herstel en daling van KvL (zie figuur). De meeste patiënten, 69%, kwamen in de High physical HRQoL traject terecht. Patiënten in de meer ongunstige trajecten, de dalende en de lage KvL trajecten, hadden hogere niveaus van negatieve psychologische factoren hebben, zoals passieve coping en neuroticisme, en lagere niveaus van positieve psychologische factoren hebben, zoals zelfeffectiviteit en acceptatie van de beroerte.

Psychologische factoren hebben een grote invloed op de kwaliteit van leven die door de mensen wordt ervaren. Hoe kijkt iemand naar zijn ziekte? Voelt hij zich hulpeloos en gaat hij problemen uit de weg? Of heeft iemand zelfvertrouwen en kan hij accepteren dat het misschien wat moeizamer gaat? Het is daarom belangrijk dat er tijdens de zorg na een beroerte ervan wordt uitgegaan dat iedere patiënt anders is en dat er rekening wordt gehouden met de persoonlijke opmaak van de individuele patiënt. Op deze manier kan er zorg op maat worden gegeven en wordt er beter aangesloten bij de patiënt. Dat is echter niet makkelijk. 'personalised care' is geen gemeengoed en vraagt om goede diagnostiek (niet alleen naar motorische, cognitieve problemen en bv comorbiditeit maar ook naar persoonlijke en omgevingsfactoren) en beoordeling van deze diagnostiek. Het ICF model kan daar bij behulpzaam zijn. Het ReStoRe4Stroke onderzoek heeft geleid tot een cursus voor paramedici, aangeboden door Nederland Paramedisch Instituut. Het doel van de cursus, deels e-learning, is om bewust te worden van het belang van psychologische factoren.

Cognitieve revalidatie

Ook op het gebied van de cognitieve revalidatie zijn er recent in Nederland aan aantal studies afgerond. Een van de studies laat zien dat het aanleren van dagelijkse handelingen ook bij patiënten met executieve problemen mogelijk is via 'Errorless Goal Management Training'.¹³ De dagelijkse handelingen waren taken waarvan de patiënt had aangegeven dat zij belangrijk waren voor hem (personalised care). Patiënten meer vertrouwen geven over hun functioneren met geheugenproblemen bleek een gunstig effect te hebben op 'geheugenzelfvertrouwen en kwaliteit van leven'. Het toevoegen van gedrags-therapeutische factoren aan de compensatie strategie training bleek effectief.¹⁴

Tot slot

Nieuwe fundamentele kennis over trainen en over hoe het cognitief functioneren verbeterd kan worden moet leiden tot gerichtere, meer op maat gesneden trainingsprotocollen waarbij psychologische aspecten meer op de voorgrond zullen komen te staan en die beter zullen aansluiten bij wat de patiënt en zijn naasten zelf willen en kunnen.

Referenties

1. Visser-Meily JMA, Meijer JW. Stel de huisarts centraal in de chronische fase na een beroerte. *NTVG* 2014; 158; A7865.
2. Fengler R, Schiekmanck S, Deetman S, Sicking S, Kouwenhoven M, Visser-Meily J. Revalidatiezorg voor jonge patiënten met ernstig hersenletsel; goede samenwerking tussen revalidatiearts en specialist ouderenzorg noodzakelijk. *NTR* 2015;2:71-74.
3. Achterberg W, Visser-Meily A. Herstel van kwetsbare ouderen kan beter. Verbreding en verbinding van zorg nodig om herstel te optimaliseren. *Medisch Contact* 2015;859-861.
4. www.hersenletsel.nl
5. Domecq JP, Prutsky G, Elraiyah T et al. Patient engagement in research: a systematic review. *BMC Health Services Research* 2014;14:89.
6. <http://www.rivm.nl/who-fic/icf.htm>
7. Kwakkel G, Verbeek JM, van Wegen EE, Wolf SL. Constraint-induced Movement Therapy after stroke. *Lancet Neurol* 2015;14:224-234.
8. Kwakkel G, Winters C, van Wegen EE et al. Effects of unilateral upper limb training in the two distinct prognostic groups early after stroke. The Explicit Stroke RCT. *Neurorehabilitation & Neural Repair*. In press
9. Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, van der Wees PJ, Hendriks E, Rietberg M, Kwakkel G. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and metanalysis. *Plos One* 2014;4:e87987.
10. Avert Trial Collaboration group: Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:46-55.
11. Berhardt J, Raffelts A, Churilov L et al. Exploring threats to generalisability in a large international rehabilitation trial (AVERT). *BMJ open* 2015; 5e008378.
12. Van Mierlo ML, van Heugten CM, Post MW, Hajos TR, Kappelle LJ, Visser-Meily JM. Quality of life during the first two years post stroke: the Restore4Stroke cohort Study. *Cerebrovasc Dis* 2015;41: 19-26.

13. Bertens D, Kessels R, Fiorenzato E, et al. A randomized controlled trial of errorless goal management training in persons with brain injury. *J Int Neuropsych Soc* 2015;21:639-649.
14. Aben L, Heijenbrok-Kal MH, Ponds RW, Busschbach JJ, Ribbers GM. Long-lasting effects of a new memory self-efficacy training of stroke patients: a randomized controlled trail. *Neurorehabil Neural Repair* 2014;28:199-206.