

# Programma en abstracts

Dertiende nascholing van de Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep

Amersfoort, 20 januari 2017



## **Syllabus Nascholing Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep – 20 januari 2017**

**Locatie: Mariënhof, Amersfoort**

Sporadische Cerebrale Amyloid Angiopathie Dr. R. Kloppenborg, Sint Franciscus Gasthuis	5
Vasculitis mimics Dr. C.J.M. Frijns, Universitair Medisch Centrum Utrecht	15
Rol van vasculaire zorg bij de preventie van dementie Dr. E. Richard, Radboudumc	21
ABCD2 score en (on)zin opname bij TIA Dr. J.R. de Kruijk, Tergooi	25
Zin en onzin van langdurige ritme-monitoring na TIA of herseninfarct Dr. N.H.T. Dinh, Maastricht UMC	27
Protrombotica bij patiënten met een intracerebrale bloeding Drs. M.I. Baharoglu, Academisch Medisch Centrum	31
Stand van zaken m.b.t. de acute behandeling van patiënten met een intracerebrale bloeding Prof. dr. C.J.M. Klijn, Radboudumc	37
Small vessel disease en genetica Prof. dr. F.E. de Leeuw, Radboudumc	45
Drugs en beroertes Dr. V.I.H. Kwa, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis	55

### **Namens de nascholingscommissie van de Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep**

Jordie van Tuijl, St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg  
Mervyn Vergouwen, Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Sarah Vermeer, Rijnstate Arnhem  
Stef Bakker, Franciscus Rotterdam  
Maarten Uyttenboogaart, Universitair Medisch Centrum Groningen  
Julie Staals, Maastricht Universitair Medisch Centrum



# Sporadische Cerebrale Amyloid Angiopathie

Dr. R. Kloppenborg, Sint Franciscus Gasthuis

## Inleiding

Cerebrale amyloïd angiopathie (CAA) is een veel voorkomende, vaak asymptomatische bevinding bij obductie-onderzoek. Bij CAA is er sprake van neerslag van amyloïd-beta in de kleine en middelgrote arteriën, arteriolen en soms ook capillairen van de meningen en hersenparenchym. De prevalentie stijgt met de leeftijd en kan stijgen tot 57% bij asymptomatische patiënten ouder dan 60 jaar.<sup>1</sup> Nog niet zo lang geleden was de aandacht voor deze voornamelijk neuropathologische bevinding niet groot, omdat er geen manier was om de ziekte in vivo af te beelden. De laatste jaren is er echter veel aandacht voor CAA die deels te danken is aan de grote vooruitgang van beeldvormende diagnostiek, in het bijzonder MRI-technieken. Hierdoor is het nu ook mogelijk om met redelijke zekerheid de diagnose bij leven vast te stellen. CAA veroorzaakt een scala aan klinische syndromen en diagnoses, waaronder intracranieële bloedingen, dementiële syndromen, ontstekingen/vasculitiden van het zenuwstelsel en transient neurological attacks (TNA's)<sup>2</sup>. Hier zal ingegaan worden op de laatstgenoemde, zeldzamere verschijningsvormen en adviezen omtrent antitrombotica bij CAA.

## MRI-diagnostiek bij CAA

### *The Boston-Criteria*

De (Modified) Boston-criteria zijn het meest gebruikt om de diagnose CAA te stellen en is verdeeld in 4 categorieën: Definite CAA, probable CAA with supporting neuropathological evidence, probable CAA en possible CAA (zie tabel 1). Grofweg kan gesteld worden dat in een normale klinische situatie, 'probable CAA' de hoogst haalbare zekerheid is. De sensitiviteit hiervan is behoorlijk hoog (95%; 95% CI 76%-99%)<sup>3</sup>, mits fatsoenlijke beeldvorming is gebruikt om (micro)bloedingen of corticale superficiale siderose (cSS) vast te stellen.

### *MRI-technieken*

Cruciaal voor het vaststellen van microbloedingen en cSS (beiden onderdeel van de criteria) is het kiezen van de juiste beeldvorming. Alle methoden zijn gebaseerd op de detectie van hemosiderinepigmenten. De meest gebruikte en bekende methode is gradiënt-echo imaging, of T2\* gewogen beelden. Probleem hiervan is dat de techniek nog niet bijzonder gevoelig is. Beter is het om Susceptibility Weighted Imaging (SWI) te gebruiken, als dit beschikbaar is. Het vergt geen bijzondere aanpassingen aan het MRI-apparaat, maar er moet wel specifieke post-processing software worden aangeschaft. Met SWI worden er vaker microbloedingen geïdentificeerd en meer gevonden. Zo werd bijvoorbeeld met SWI in 40% van een populatie patiënten met dementie microbloedingen gevonden vs 23% met T2\* beelden en werden er in totaal 30% meer microbloedingen gevonden.<sup>4</sup> Dit heeft uiteraard directe invloed op de diagnosestelling.

## CAA-related inflammation

Het klinische syndroom passend bij dit ontstekingsbeeld is een encefalopathie met soms epilepsie, hoofdpijn en focale neurologische verschijnselen. Bij MRI-onderzoek is er sprake van uitgebreid

vasogeen oedeem/leukoencefalopathie dat soms erg kan lijken op een RIP (figuur 1). De pathofysiologische achtergrond van dit proces is onduidelijk, alhoewel patiënten met CAA-related inflammation zeer vaak homozygoot zijn voor apolipoproteïne E gen (APOE e4/e4 76.9% vs 5.1% in normale CAA controles)<sup>5</sup>. Dit gen is verantwoordelijk voor complement- en microglia-activatie, wat suggereert dat patiënten met dit gen gevoeliger zijn voor het ontwikkelen van ontstekingsreacties bij aanwezigheid van amyloïd-beta in de vaatwand. Bewustzijn van het ziektebeeld is belangrijk omdat vaak een RIP wordt overwogen in het differentiaaldiagnostische proces. Als er echter een MRI met gradiënt-echo/SWI opnamen wordt verricht, kan er soms een typerend beeld worden gezien met een concentratie van voornamelijk corticale microbloedingen rondom het ontstekingsproces (figuur 1). Expert opinion suggereert dat met dit specifieke beeld een biopsie niet noodzakelijk is.<sup>6</sup> Op basis van een review van schaarse data uit meerdere case series en studies kan gesteld worden dat behandeling met immunomodulerende middelen een gunstig effect lijkt te hebben, waarbij in 76% van de patiënten er minstens gedeeltelijke verbetering was van de klinische en radiologische afwijkingen.<sup>7</sup> Soms is langdurige immunosuppressie noodzakelijk aangezien er in een kwart van de patiënten recidieven ontstaan, meestal na staken van immunotherapie.

### **Corticale superficiale siderose en convexiteits subarachnoidale bloedingen**

Patiënten met CAA kunnen zich op de beeldvorming presenteren met zogenoemde kleine subarachnoïdale bloedingen aan de convexiteit (convexity subarchnoidal hemorrhages of cSAB) en meer chronische uitgebreidere sulcale hemosiderine deposities (corticale superficiale siderose of cSS). Deze radiologische afwijkingen zijn onderdeel van de Modified Boston Criteria (zie tabel 1). De huidige hypothese is dat zowel cSAB's als cSS onderdeel zijn van hetzelfde pathofysiologische spectrum, waarbij de cSS de meer chronische variant is van cSAB's en vaker zal worden gezien op beeldvorming. Diagnostisering van deze categorie patiënten is belangrijk. Ten eerste presenteren deze mensen zich met klinische verschijnselen die gemakkelijk geïnterpreteerd kunnen worden als een TIA. Aangezien de behandeling van TIA's met antitrombotica mogelijk contraproductief is bij patiënten met CAA (zie onder) is het belangrijk om bij deze categorie patiënten de juiste diagnose te stellen. Ten tweede is het hebben van een TNA in het kader van CAA gerelateerd aan een verhoogd bloedingsrisico in de toekomst. Bij cSS en cSAB's zijn een bonte verzameling TNA's beschreven, zowel met positieve (aura-like) verschijnselen als negatieve (TIA-like) verschijnselen<sup>2</sup>, veelal corresponderend met de anatomische locatie van de bloeding.

De grootste en enige retrospectieve cohortstudie naar TNA's bij patiënten met CAA bestond uit 172 patiënten<sup>8</sup>. 14.5% (95% CI 9.6%-20.7%) van patiënten met CAA had een TNA doorgemaakt. Positieve en negatieve verschijnselen kwamen even vaak voor (52% resp. 48%). Positieve verschijnselen uitten zich vaak als paresthesieën met een march of symptoms of visuele aura's lijkend op migraine. Negatieve verschijnselen uitten zich vaak als focale zwakte of afasie. Bij 68% was er sprake van recidiverende stereotype aanvallen ( $\geq 2$ ), die korter duurden dan 30 minuten. cSS was de enige MRI-bevinding die was geassocieerd met TNA's. Opvallend was dat na een mediane follow-up van 14 maanden, 50% van de patiënten met een TNA een intracraniale bloeding had doorgemaakt. Meer dan 1/3 (37.5%, 95% CI 21.6%- 59.7%) van de patiënten met een TNA en CAA kreeg in de eerste 2 maanden een bloeding. Na samenvoegen van alle beschikbare caseseries en studies op dit moment bleef het percentage patiënten met een bloeding in de eerste 2 maanden hoog (24.5%, 15.8%- 36.9%). In bijna 60% van alle doorgemaakte bloedingen bleek deze te zijn ontstaan op de plek waar eerder de cSS was vastgesteld.

## Antitrombotische behandeling bij patiënten met CAA

Voor adviezen voor herstarten/staken van antistolling na hersenbloedingen in het algemeen wordt verwezen naar de uitstekende uiteenzetting van collega Hofmeijer in de syllabus van de neurovasculaire werkgroep van 2015 en de uitbreiding/samenvatting hiervan in het NTVG.<sup>9,10</sup> CAA is de meest voorkomende oorzaak van lobaire bloedingen. Gezien het bleedingsrisico in de populatie met CAA, is een praktische klinische vraag of er in deze groep op indicatie wel altijd gestart moet worden met trombocytenuitremmers of orale anticoagulantia. Aangezien CAA naast klinische symptomatologie vooral gedefinieerd wordt aan de hand van MRI-afwijkingen volgt hieronder een beknopte opsomming van bleedingsrisico en adviezen per radiologische bevinding; d.w.z. lobaire bloedingen, microbloedingen en cSS.

Het is daarbij van belang te realiseren in welke groep patiënten antitrombotica worden overwogen: in patiënten die een hersenbloeding hebben doorgemaakt, in patiënten met een doorgemaakte TIA en/of infarct met indicatie voor behandeling en in patiënten met een andere indicatie zonder neurologische voorgeschiedenis, zoals cardiale ischemie, die allen een ander basisrisico hebben op een hersenbloeding.<sup>11</sup> Deze laatste categorie patiënten valt officieel eigenlijk niet onder CAA, aangezien deze patiënten waarschijnlijk geen kliniek hebben passend bij CAA. In de praktijk zal de neuroloog voornamelijk te maken hebben met de 1<sup>e</sup> 2 categorieën. Vooral de groep patiënten met een doorgemaakte TIA of beroerte is een lastige categorie, aangezien CAA óók een oorzaak kan zijn van ischemische beroertes. Het verdient daarom de aanbeveling om bij elke patiënt met een TIA/herseninfectie waarbij wordt overwogen antitrombotica te starten of te staken een gedegen risico-inschatting te maken van de kans op een recidief ischemie, dan wel bleedingsrisico. In het geval van atriumfibrilleren, waarbij er een indicatie is voor sterke antistolling in de vorm van acenocoumarol of een DOAC, kan dit bijvoorbeeld met respectievelijk de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC score<sup>12</sup> en HAS-BLED score.<sup>13</sup>

Bijgevoegde tabel in de syllabus is overgenomen uit een zeer recente publicatie die zich voornamelijk op de aanwezigheid van microbloedingen richt, maar goed bruikbaar is als leidraad in de klinische praktijk (zie tabel 2)<sup>11</sup> wat betreft patiënten met verschillende uitingsvormen van CAA.

### *CAA-patiënten met een intracraniale bloeding*

CAA-patiënten met een bloeding passend bij CAA-pathologie hebben relatief hoge kans (3-14%) op het krijgen van een recidief bloeding na 1 jaar.<sup>14</sup> Het is de mening van de auteur en expert opinion om bij patiënten met een bloeding passend bij CAA-pathologie in het geheel géén antitrombotica voor te schrijven<sup>9,10</sup>, tenzij er zwaarwegende argumenten zijn om dit wel te doen, bijvoorbeeld een zeer hoge CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC score bij atriumfibrilleren. Overweeg in dit geval een DOAC in plaats van acenocoumarol, aangezien het bleedingsrisico lager is. In specifieke gevallen kan sluiting van het linkerhartoor overwogen worden.

Indien er sprake is van een *diepe* basale kernenbloeding niet passend bij CAA, met afwijkingen op de beeldvorming die wél passen bij CAA (zoals bijvoorbeeld multipole microbloedingen), overweeg dan zo mogelijk een trial (zie onder) en herstart anders op indicatie afhankelijk van persoonlijke risico-inschatting.

### *CAA-patiënten met microbloedingen*

Microbloedingen zijn een veel voorkomende radiologische bevinding in de normale populatie (24.4% in de Rotterdam studie)<sup>15</sup>. De verdeling tussen corticale microbloedingen en diepe microbloedingen is ongeveer 50-50. Alhoewel er een zeer sterke associatie is tussen de aanwezigheid van lobaire/corticale microbloedingen en lobaire bloedingen in het kader van CAA, is de aanwezigheid

van corticale microbloedingen an sich niet erg voorspellend voor CAA.<sup>16</sup> Derhalve speelt de locatie van microbloedingen vooralsnog géén rol in de besluitvorming omtrent antitrombotica. Bij patiënten zonder neurologische voorgeschiedenis met als toevalsbevinding microbloedingen is er géén reden om af te zien van antitrombotica.<sup>11</sup>

Microbloedingen zijn zowel geassocieerd met hersenbloedingen als ischemie. Zo is uit een meta-analyse van prospectieve data gebleken dat de aanwezigheid van microbloedingen bijvoorbeeld niet alleen een risicofactor voor hersenbloedingen (OR 8.52, 95% CI 4.23-17.18), maar ook voor nieuwe herseninfarcten (OR 1.55, 95% CI 1.12-2.13).<sup>17</sup> Weliswaar is er dus een groter risico op hersenbloedingen, maar individuele andere risicofactoren zijn hierbij van groot belang. Zo blijkt bijvoorbeeld uit subanalyses dat het grote risico op een hersenbloeding bij bestaan van microbloeding vooral gedragen wordt door het effect in Aziatische populaties (OR 10.43 (4.59-23.72)). Derhalve kan niet de conclusie getrokken worden dat patiënten met microbloedingen per definitie niet behandeld kunnen worden met antitrombotica. Een nieuwe, geactualiseerde meta-analyse laat echter zien dat bij toename van de hoeveelheid microbloedingen het risico op hersenbloedingen exponentieel meer toeneemt dan het risico op ischemie.<sup>18</sup> Op basis van expert opinion wordt daarom soms geadviseerd om in specifieke patiëntenpopulaties (zoals bij patiënten met een indicatie voor antitrombotica vanwege een TIA/herseninfarct) een afkappunt te gebruiken van >5 microbloedingen op MRI (Tabel 2)<sup>11</sup> en in dit geval zeer voorzichtig te zijn met antitrombotica. Deze houding kan echter bestreden worden, omdat hoewel het risico op hersenbloedingen groeit, het *absolute* aantal recidieven ischemie nog steeds hoger is.<sup>18</sup>

#### *CAA-patiënten met cSS*

CAA-patiënten met cSS, zeker de gedissemineerde vorm, hebben een fors verhoogd risico op hersenbloedingen vergeleken met patiënten zonder cSS. In een onlangs uitgevoerde multi-center cohortstudie van 118 CAA-patiënten met een mediane follow-up van 24 maanden (IQR 9-44 mnd) kreeg 60.9% van de patiënten met enige vorm van cSS een bloeding tijdens follow-up.<sup>19</sup> Er was een verhoogd risico op een ICH in patiënten met focale cSS (HR 2.53; 95% CI 1.05-6.15) en gedissemineerd cSS (HR 3.16 (1.35-7.43)). Dit vertaalde zich naar een 4-jaars risico op een ICH van maar liefst 75% in de categorie patiënten met gedissemineerde cSS. Een oudere, kleinere studie laat weliswaar lagere, maar nog steeds hoge bloedingsrisico's zien van 35.3% gedurende follow-up van enkele jaren.<sup>20</sup> Alhoewel de data beperkt zijn, lijkt het gerechtvaardigd om in deze situaties in principe in alle groepen patiënten af te zien van antithrombotica.<sup>9</sup>

## **Alternatieven voor antistollingstherapie**

### *Operatieve ingreep linkerhartoor*

Uit onderzoek is gebleken dat bij atriumfibrilleren de trombus meestal in het linker hartoor wordt gevormd. Middels percutane behandeling kan het linkerhartoor gesloten worden, waarmee de noodzaak van anticoagulantia wordt ontweken. Er is 1 trial waarin deze ingreep bewezen non-inferieur is aan behandeling met warfarine.<sup>21</sup> De follow-up duur is echter nog (te) kort en er is nog steeds behandeling nodig met duale plaatjesremming na de ingreep en levenslang monotherapie. Op dit moment wordt deze behandeling gesuggereerd door de Europese cardiologische richtlijnen, indien er geen langdurige antistolling mogelijk is met anticoagulantia.<sup>22</sup> Het nut van deze ingreep in het kader van preventie van hersenbloedingen bij patiënten met CAA nog onduidelijk. Het kan echter overwogen worden indien er een sterke indicatie is voor therapie.



## DOAC's

Niet echt een nieuwe of alternatieve therapie, maar toch de moeite van het vermelden waard zijn de DOAC's. Uit een grote meta-analyse met 42411 patiënten met een DOAC versus 29272 patiënten met warfarine is gebleken dat DOAC's (dabigatran, apixaban, rivaroxaban en edoxaban) significant minder hersenbloedingen gaven (RR 0.48, 95% CI 0.39-0.59)<sup>23</sup>. Daarnaast lijkt het gebruik van DOAC's niet te leiden tot meer microbleeds<sup>24</sup>, dit in tegenstelling tot coumarinederivaten. Alhoewel de rol van DOAC's en de mogelijke betere veiligheid niet is onderzocht in de populatie CAA-patiënten, lijkt, als er orale antistolling gegeven moet worden, een DOAC het beste alternatief.

## Lopende trials

Er zijn 2 klinische trials gestart die zich richten op het antitrombotica beleid na hersenbloedingen in het algemeen. In de RESTART-trial worden patiënten geïncludeerd die een hersenbloeding hebben doorgemaakt onder trombocytengeragieremmers of orale anticoagulantia en deze worden gerandomiseerd tussen één herstart medicatie versus herstart van 1 of meer trombocytengeragieremmers (dus géén OAC).<sup>25</sup> De inclusie is ongeveer halverwege en de trial loopt ter verwachting in 2018 ten einde.

In de Nederlandse APACHE-AF trial zullen naar verwachting 100 patiënten met hersenbloedingen en atriumfibrilleren worden geïncludeerd, waarbij er gerandomiseerd wordt tussen apixaban 5 mg tweemaal daags en start van trombocytengeragieremmers óf geen behandeling.<sup>26</sup> Ook deze trial is naar verwachting in 2018 klaar met inclusie.

Alhoewel beide trials met een bredere, pragmatische blik zijn opgesteld, zal er ongetwijfeld ook aanvullende data beschikbaar komen wat betreft patiënten met afwijkingen passend bij CAA.

## Referenties

1. Yamada M, Tsukagoshi H, Otomo E, Hayakawa M. Cerebral amyloid angiopathy in the aged. *J Neurol*. 1987;234:371-6.
2. Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, Gruber M, Finklestein SP. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar haemorrhage. *Neurology*. 1993;43:2073-9.
3. Linn J, Halpin A, Demaerel P et-al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;74:1346-50.
4. Goos JD, van der Flier WM, Knol DL, Pouwels PJ, Scheltens P, Barkhof F, et al. Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2011;42:1894-1900.
5. Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, Smith EE, Rosand J, Frosch MP, Greenberg SM: Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology*. 2007; 68:1411-6.
6. Greenberg SM1, Rapalino O, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-2010. An 87-year-old woman with dementia and a seizure. *N Engl J Med*. 2010;363:373-81.
7. Kloppenborg RP, Richard E, Sprengers ME, Troost D, Eikelenboom P, Nederkoorn PJ. Steroid responsive encephalopathy in cerebral amyloid angiopathy: a case report and review of evidence for immunosuppressive treatment. *J Neuroinflammation*. 2010;7:18.

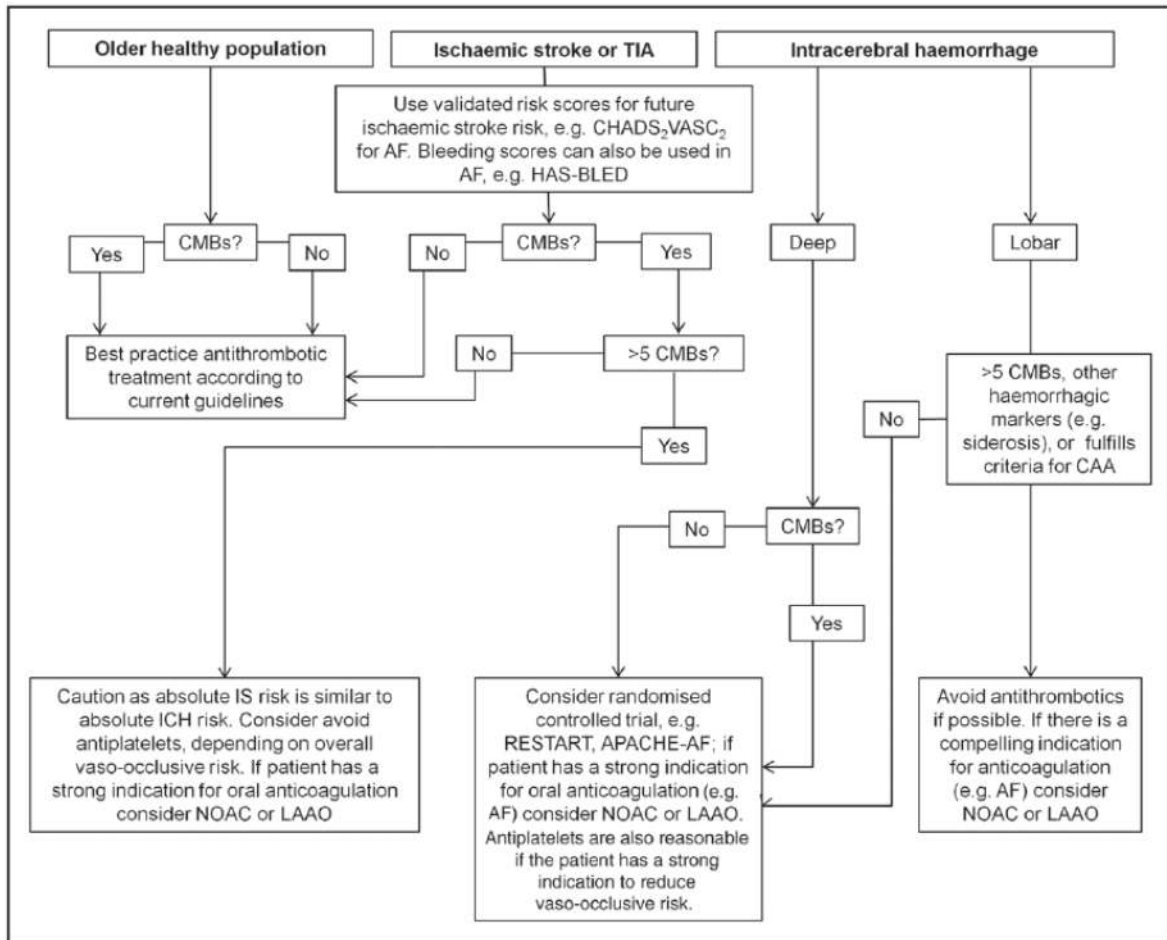
8. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, Gregoire SM, Vandermeeren Y, Laloux P et al. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy. Multicentre Magnetic Resonance Imaging Cohort Study and Meta-analysis. *Stroke* 2012;43:2324-2330.
9. Hofmeijer J. Stop-/herstartbeleid van antitrombotica na een intracerebrale bloeding of spontaan subduraal hematoom. Elfde nascholing van de Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep 2015.
10. Kappelle LJ, Hofmeijer J, Chamuleau SA, van Nieuwenhuizen KM, Hemels MEW et al. Hervatten van antistolling na een hersenbloeding. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2015;159:A8507.
11. Wilson D, Werring DJ. Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds. *Curr Opin Neurol*. 2016.
12. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41:2731-8.
13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–1100.
14. Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:660-7.
15. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2011;42:656-61.
16. Martinez-Ramirez S, Romero JR, Shoamanesh A, et al. Diagnostic value of lobar microbleeds in individuals without intracerebral hemorrhage. *Alzheimer's Dement*. 2015;11:1480–1488.
17. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral Microbleeds and Recurrent Stroke Risk Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Cohorts. *Stroke*. 2013;44: 995-1001.
18. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: a meta-analysis. *Neurology*. 2016; 87:1501–1510.
19. Charidimou A, Peeters AP, Jäger R, Fox Z, Vandermeeren Y, Laloux P et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2013;81:1666-73.
20. Linn J, Wollenweber FA, Lummel N, et al. Superficial siderosis is a warning sign for future intracranial hemorrhage. *J Neurol*. 2012;260:176–181.
21. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECTAF (Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with atrial fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013;127:720–9.
22. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1385–4131.
23. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.

24. Saito T, Kawamura Y, Sato N, Kano K, Takahashi K, Asanome A et al. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants do not increase cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:1373–1377.
25. RESTART trial. <http://www.isrctn.com/ISRCTN71907627>
26. van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, Kappelle LJ, Rinkel GJ et al.:APACHE-AF Investigators. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2015;16:393.

**Tabel 1.** Modified Boston Criteria

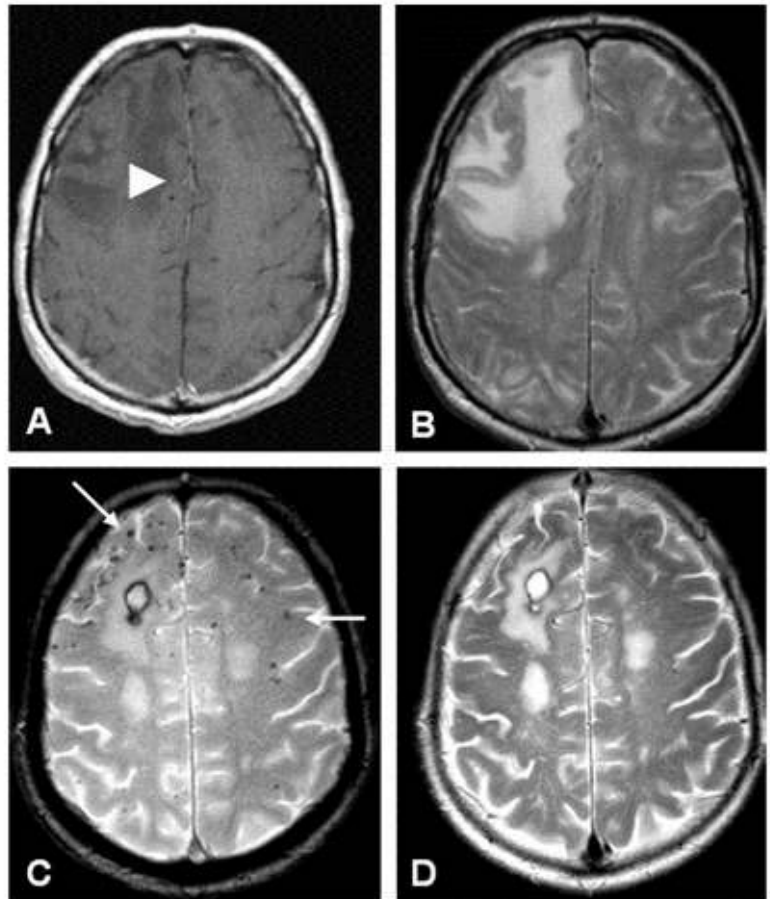
Definite CAA	Volledig post mortem onderzoek Lobaire, corticale of corticaal/subcorticale bloedingen én pathologisch bewijs van ernstige amyloïd angiopathie
Probable CAA met aanvullend pathologie	Klinische eigenschappen zoals beschreven bij probable CAA én pathologisch bewijs (bv verkregen bij verwijderen hematoom of biopt)
Probable CAA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen pathologie noodzakelijk</li> <li>• &gt;55 jaar</li> <li>• Passende kliniek</li> <li>• MRI met óf <ul style="list-style-type: none"> <li>○ multiple bloedingen lobair, corticaal, corticaal/subcortical van diverse groottes en leeftijden zonder andere verklaring; óf</li> <li>○ enkele bloeding lobair, corticaal, corticaalsubcorticaal met focale (&lt;4 sulci) of gedissemineerde (4 of meer) corticale superficiale siderose</li> </ul> </li> </ul>
Possible CAA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;55 jaar</li> <li>• Passende kliniek</li> <li>• MRI met óf <ul style="list-style-type: none"> <li>○ enkele lobaire, corticale of corticaal/subcorticale bloeding zonder andere oorzaak; óf</li> <li>○ focale of gedissemineerde corticale superficiale siderose</li> </ul> </li> </ul>

**Tabel 2.**

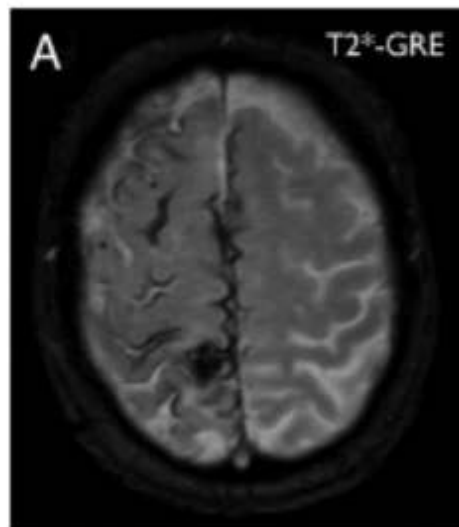


**Figuur 1.** CAA-related inflammation (Kloppenborg, Neuroinflammation 2010). Axiale MRI-beelden van patiënt met probable CAA met aanvullende pathologie met CAA-gerelateerde ontsteking bij opname (A,B) en 3 maanden na behandeling met corticosteroiden (C,D).

A. T1 opname met uitgebreide hypointensiteit van de witte stof, geringe massawerking en minimale aankleuring (witte pijl). B. T2-gewogen opname met hyperintensiteit van de witte stof rechts frontaal. C. Gradiënt-echo opname met multipole corticaal en corticosubcorticaal gelegen microbloedingen passend bij CAA, met daarbij resten van een kleine bloeding na een verricht hersenbiopt. Let ook op de opvallende vermindering van witte stof afwijkingen (D).



**Figuur 2.** Voorbeeld van corticale superficiale siderose (Charidimou, Stroke 2013). Patiënt met tintelingen in de linkerhand. Er is sprake van uitgebreide hypointensiteit op de gradiënt-echo opname, passend bij hemosiderine neerslag en CSS (A).





# Vasculitis mimics

Dr. C.J.M. Frijns, Universitair Medisch Centrum Utrecht

In deze voordracht wordt casuïstiek bij volwassen patiënten met een cerebrovasculaire aandoening besproken waarbij primaire vasculitis (of angiitis) van het centrale zenuwstelsel (PCNSV; PACNS) een belangrijke overweging is in de differentiële diagnose.

Primaire vasculitis van het centrale zenuwstelsel bij volwassenen is zeldzaam. De incidentie wordt geschat op 2,4 per miljoen persoonsjaren (gebaseerd op de grootste gepubliceerde serie van de Mayo Clinic in de VS). De frequentie waarin secundaire vasculitis van het centrale zenuwstelsel voorkomt bij een systemische vasculitis hangt af van de onderliggende systemische ziekte, waarbij incidentiecijfers variëren van 1-10%. Daarnaast kan vasculitis van het centrale zenuwstelsel ook voorkomen secundair aan infectieziekten en oncologische aandoeningen.

PCNSV komt evenveel voor bij mannen als bij vrouwen, met een mediane debuutleeftijd van 45-50 jaar met een grote spreiding (17-85 jaar). De meest voorkomende verschijnselen zijn focale afwijkingen, ten gevolge van herseninfarcten of TIA's, of minder vaak hersenbloedingen. Meer dan de helft van de patiënten rapporteert nieuwe hoofdpijn. Daarnaast komen vooral cognitieve stoornissen voor bij een derde tot de helft van de patiënten en epileptische aanvallen bij 20-30%. Hersenzenuwuitval, myelopathie en bewegingsstoornissen zijn relatief zeldzaam bij PCNSV (elk minder dan 10%). Ook systemische verschijnselen zoals koorts en malaise en laboratoriumafwijkingen van BSE, CRP en bloedbeeld worden relatief weinig gezien bij PCNSV (10-30%) maar kunnen bij secundaire vormen vaker voorkomen. Het ziektebeloop kan acuut en fulminant zijn, maar ook chronisch recidiverend, met ziektevrije intervallen van maanden tot jaren.

CNS vasculitis (CNSV) wordt vooral overwogen bij cryptogene stroke, recidiverende herseninfarcten of bloedingen in meerdere stroomgebieden, of bij bekende systemische oorzaken van secundaire CNSV. De diagnostiek begint met het uitsluiten van andere oorzaken. Een protocol voor "young stroke" of "cryptogene stroke" diagnostiek kan daarbij behulpzaam zijn.

De diagnostiek bij verdenking op een primaire CNS vasculitis in het UMCU wordt uitgevoerd aan de hand van een stroomdiagram (figuur 1). Dit stroomdiagram is gebaseerd op een volgorde van diagnostiek die zoveel mogelijk recht doet aan de klinische praktijk en aan de incidentie van de verschillende oorzaken van multipole, recidiverende of cryptogene TIA's en herseninfarcten. De differentiële diagnose van CNS vasculitis wordt weergegeven in tabel 1 en de DD van de verschillende oorzaken van CNS vasculitis in tabel 2.

## Leerpunten

- 1) Voor een definitief bewijs van de diagnose primaire CNS vasculitis is PA onderzoek noodzakelijk. Hiermee kunnen ook alternatieve diagnoses worden aangetoond. Een belangrijke mimic waarvoor PA onderzoek nodig is, is het nog zeldzamere intravasculaire lymfoom. Gezien de consequenties van behandeling met potentieel toxische middelen heeft het de voorkeur de diagnose primaire CNS vasculitis met PA te bevestigen. Indien dat niet mogelijk wordt geacht, wordt de waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld door het uitsluiten van andere oorzaken, in combinatie met ondersteunende bevindingen bij MRI, liquor en angiografisch onderzoek.
- 2) Waarschijnlijk is het zinvol om onderscheid te maken tussen een vasculitis van overwegend de kleine distale vaten en een vasculitis van overwegend de grotere arteriën van de cirkel van Willis. Bij een vasculitis van vooral de kleinere distale arteriën is de biopsie vaker positief en de angiografie vaker negatief. Bij een vasculitis van vooral de grotere arteriën is de angiografie vaker positief en de biopsie vaker negatief. Een MRI met vaatwand imaging kan belangrijk bijdragen aan de diagnostiek van vasculitis van de grotere intracranieële arteriën.
- 3) Bij een normale MRI hersenen is een primaire CNS vasculitis vrijwel uitgesloten. De meest aangetroffen afwijkingen met MRI onderzoek zijn ischemische afwijkingen. De kenmerkende lokalisatie van deze afwijkingen is in meerdere stroomgebieden en in zowel de witte als de grijze stof.
- 4) Pathologische aankleuring in niet-ischemische gebieden is een belangrijke aanwijzing voor primaire CNS vasculitis. Aankleuring in het gebied van een herseninfarct is geen teken van cerebrale vasculitis; dit komt -onafhankelijk van de etiologie- veel voor en kan na de acute fase nog maanden aanwezig blijven.
- 5) De diagnose primaire CNS vasculitis kan niet alleen op basis van angiografische afwijkingen gesteld worden. Daarvoor is de intra-arteriële angiografie te weinig sensitief en te weinig specifiek. De belangrijkste DD daarbij is RCVS en intracranieële atherosclerose. Typische angiografische kaliberwisselingen kunnen wel een bijdrage leveren aan de diagnostiek in combinatie met andere klinische, radiologische en laboratorium bevindingen die de diagnose primaire CNS vasculitis ondersteunen.
- 6) Het liquoronderzoek is waarschijnlijk bij ongeveer 10% van de patiënten geheel normaal. Het liquoronderzoek toont vaak een (lichte) verhoging van het totaal eiwit en van het leukocytengetal. Dit is natuurlijk niet specifiek maar kan de diagnose primaire CNS vasculitis ondersteunen. Eventueel dient het liquoronderzoek herhaald te worden na de acute fase als er twijfel is of de liquorafwijkingen het gevolg zijn van een acuut herseninfarct. Liquoronderzoek dient ook om een infectieuze oorzaak uit te sluiten.



## Referenties

1. De Boysson H, Zuber M, Nagarra O, et al . Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66:1315-26.
2. Carot Artal FJ. Clinical management of infective cerebral vasculitides. *Expert Rev Neurother*. 2016;16:205-221.
3. Ferro JM, Massaro AR, Mas J-L. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2010;9:1085-95.
4. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:149-52.
5. Kempster PA, Mclean CA, Phan TG. Ten year clinical experience with stroke and cerebral vasculitis. *J Clin Neurosci*. 2016;27:119-25.
6. Lanthier S, Calabrese LH, Ferro JM, et al. The INTERNational Study on Primary Angiitis of the Central nervous system – a call to the world. *Int J Stroke*. 2014;9:E23.
7. Oudeman EA, Frijns CJM, Klijn CJM. Multiple cerebral infarctions and intracranial vessel abnormalities. *JAMA*. 2013; 310:2668-9.
8. Pagnoux C, Hajj-Ali RA. Pharmacological approaches to CNS vasculitis: where are we at now? *Expert Rev Clin pharmacol*. 2016;9:109-16.
9. Powers WJ. Primary angiitis of the central nervous system. Diagnostic criteria. *Neurol Clinics*. 2015;33:515-26.
10. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: The Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2011; 40:1195-1203.
11. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome. What's certain, what's new. *Pract Neurol*. 2011;11:136-44.
12. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT. Primary central nervous system vasculitis. Analysis of 101 patients. *Ann Neurol*. 2007;62:442-51.
13. Salvarani C, Brown RD, Christianson T, et al. An Update of the Mayo Clinic Cohort of Patients With Adult Primary Central Nervous System Vasculitis. *Medicine*. 2015; 94:1-15.
14. Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndromes and Primary Angiitis of the Central Nervous System: Clinical, Imaging, and Angiographic Comparison. *Ann Neurol*. 2016;79:882-94.
15. Xiao Bai H, Zou Y, Lee AM, et al. Diagnostic Value and Safety of Brain Biopsy in Patients With Cryptogenic Neurological Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of 831 Cases. *Neurosurgery*. 2015;77:283-295.

**Tabel 1.** Differentiële diagnose primaire en secundaire cerebrale vasculitis

<b>Aandoeningen extracraniële vaten</b>	Atherosclerose Multipele dissecties Bestralingsvasculopathie Fibromusculaire dysplasie
<b>Aandoeningen intracraniële vaten</b>	Atherosclerose Cerebrale veneuze sinustrombose Reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom* Bestralingsvasculopathie Cerebrale amyloïde angiopathie Moyamoyasyndroom Hereditaire small vessel disease** Intimahyperplasie/ a. cerebri mediastenose Susac syndroom Intravasculair lymfoom
<b>Cardiale emboliebron</b>	(Paroxismaal) Atriumfibrilleren Infectieuze en niet-infectieuze endocarditis Andere hartklepafwijkingen Cardiale shunts/PFO Open hart chirurgie/Heart Mate/extracardiale pomp Cardiomyopathie; wandafwijkingen linkerventrikel Atriaal myxoom Hypereosinofiel syndroom
<b>Hypercoagulopathie</b>	Antifosfolipidensyndroom Sneddon syndroom Maligniteit Trombotische trombocytopenische purpura/microangiopathie Diffuse intravasale stolling Beta-thalassemie Sikkel cel ziekte Ziekte van Kohlmeier-Degos (maligne atrofische papulose)
<b>Overige</b>	MELAS*** Cholesterolembolie syndroom Posterieur reversibel encefalopathie syndroom (PRES/PRLS) Ziekte van Whipple CLIPPERS#

\* In het verleden benigne angiitis van het CNS (BACNS) en vele andere benamingen

\*\* ziekte van Moyamoya, ziekte van Fabry, CADASIL/CARASIL: cerebral autosomal dominant/recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; PADMAL: pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy; HEMID: hereditary multi infarct dementia; HERNS/ AD-RVLC: hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke (AD) ofwel AD-retinal vasculopathy with cerebral leucodystrophy; HANAC: Hereditary Angiopathy, Nephropathy, Aneurysms, and Cramps (geassocieerd met COL4A1 mutatie) en andere Col4A1 mutaties; PXE: pseudoxanthoma elasticum; NF1: neurofibromatose type 1; AD-PKD: AD-polycystic kidney disease.

\*\*\* Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes.

# chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids

**Tabel 2.** Oorzaken van CNS vasculitis

CZS vasculitis	Ziekte	Oorzaak
Primaire, geïsoleerde vasculitis	Primaire angiitis van het CZS (PCNSV; PACNS)	
Primaire, systemische vasculitis	<i>Intracraniale vaten:</i> polyarteriitis nodosa, ziekte van Wegener, syndroom van Churg-Strauss, ziekte van Behçet, hypersensitiviteits vasculitis, syndroom van Cogan  <i>Extracraniale (hals-)vaten:</i> reuscelarteriitis/arteriitis temporalis, ziekte van Takayasu	
Secundaire vasculitis	Amyloïd angiopathie Infectieziekten: virussen  bacteriën  schimmels/gisten  parasieten protozoa  Systeemziekten  Medicatie en stimulerende middelen  Paraneoplastisch syndroom	VZV, hepatitis C, HIV, HSV, CMV, EBV, arbovirus, St Louis encephalitis virus treponema pallidum (lues), borrelia, mycobacteriën, meningococcus, cryptococcus, H. influenzae, mycoplasma pneumoniae, S. pneumoniae candida, aspergillus, coccidioides, mucormycosis, histoplasmose cysticercose toxoplasma  sarcoïdose, SLE, reumatoïde artritis, syndroom van Sjögren, sclerodermie, cryoglobulinemie, relapsing polychondritis  amfetamine, cocaïne, heroïne, fenypropaanolamine  lymfoom, hairy cell leukemie, longkanker

**Figuur 1**

**STROOMDIAGRAM DIAGNOSTIEK BIJ VERDENKING CNS VASCULITIS**

**NB: spoedige diagnostiek is noodzakelijk indien snelle progressie  
(diagnostiek zoveel mogelijk tegelijkertijd i.p.v. gefaseerd)**

Verdenking cerebrale vasculitis in DD

MRI-hersenen + contrast

Overweeg: MRV, MRA/CTA halsvaten, MRA/CTA cirkel van Willis

Bloedonderzoek <sup>1)</sup>

Urine onderzoek op stimulerende middelen

Indien geen verklaring:

Consult cardioloog: endocarditis, andere cardiale emboliebron?

Indien blijvende verdenking <sup>2)</sup>

Liquoronderzoek <sup>3)</sup>

Consulten: oogarts: aanwijzingen voor retinale vasculitis?

internist: systemische vasculitis of auto-immuunziekte; infectieziekte?

dermatoloog: bij huidafwijkingen (biopt)

Indien blijvende verdenking <sup>2)</sup>

overweeg cerebrale angiografie (Cave: hoge leeftijd, atherosclerose, lage specificiteit)

en/of

overweeg FDG-PET scan

(sarcoïdose, andere systemische granulomateuze afwijkingen, mogelijkheid biopsie buiten zenuwstelsel)

Indien blijvende verdenking, geen andere diagnose

èn bereidheid tot behandeling met immunosuppressiva <sup>4)</sup>

overweeg hersenbiopsie <sup>5)</sup>

1: Bloedonderzoek: BSE, CRP, bloedbeeld incl. eosinofiele granulocyten, M-proteïne, LDH, ACE, ANA, ENA, ANCA, cryoglobulines, antifosfolipiden antistoffen, TPHA, Ab-Borrelia, bloedkweken: bact/gisten/schimmels, serologie neurotrope virussen (naast PCR op HZV ook IgG en IgM) en Mycoplasma pneumoniae, cryptococcon latextest, evt. aanvullend i.o.m. infectioloog.

2: Geen andere verklaring; MRI ischemische afwijkingen en/of aankleuring ischemische lesies, bloedvaten of meningen.

3: Cellen, eiwit, glucose, lactaat, elektroforese, IgG-index, ACE, evt. grampreparaat, cytologie, spijtliquor voor virologie/MMB (zie bloedonderzoek), evt. immunofenotypering.

4: Vanwege ernst of progressie van verschijnselen.

5: Wigvormige excisie leptomeningen en cortex/subcortex of stereotactische biopsie indien mogelijk uit afwijkende regio op MRI.

# Rol van vasculaire zorg bij de preventie van dementie

Dr. E. Richard, Radboudumc

## Inleiding

Vasculaire risicofactoren zijn geassocieerd met een verhoogd risico op dementie en cognitieve achteruitgang.<sup>1</sup> Met name hypertensie is een consistent gerapporteerde risicofactor, waarbij het effect het sterkste is voor hypertensie op middelbare leeftijd.<sup>2</sup> Uit observationeel onderzoek en gerandomiseerd onderzoek met cognitie of dementie als secundaire uitkomst lijkt behandeling van hypertensie geassocieerd te zijn met een lager risico op dementie.<sup>2,3</sup>

Van alle mensen die een beroerte hebben gehad en nog geen dementie hadden, ontwikkelt 10-30% dementie.<sup>4</sup> Ook bij patiënten die een TIA hebben gehad komen cognitieve stoornissen voor tot bij 30% van de patiënten.<sup>5</sup> Factoren die voorspellen of iemand cognitieve stoornissen krijgt na een beroerte zijn vooral leeftijd, ernst van de beroerte, aanwezigheid van diabetes mellitus of atriumfibrilleren, maar ook radiologische factoren zoals de aanwezigheid van meerdere infarcten, uitgebreide witte stof afwijkingen en mate van atrofie op CT of MRI.<sup>4</sup>

Vasculaire factoren spelen dus waarschijnlijk een belangrijke rol bij het ontstaan van cognitieve stoornissen, en de laatste jaren is steeds duidelijker geworden dat de meeste mensen met dementie op hogere leeftijd zogenaamde 'gemengde dementie' hebben, vaak een combinatie van de ziekte van Alzheimer met cerebrovasculaire schade. Ook bij mensen die klinisch de ziekte van Alzheimer hebben, bepaalt cerebrovasculaire co-morbiditeit mede het ontstaan van en de ernst van cognitieve stoornissen.<sup>6,7</sup>

Dit alles roept de vraag op of intensieve vasculaire zorg bij patiënten die een beroerte hebben gehad, maar ook bij patiënten die nog nooit een beroerte hebben gehad, kan leiden tot het voorkómen van cognitieve achteruitgang en dementie.

## Vasculaire zorg ter voorkoming van dementie

*Secundaire preventie na beroerte* - In een recent gepubliceerd gerandomiseerd onderzoek onder ruim 200 mensen die een herseninfarct hadden gehad is onderzocht of intensieve vasculaire zorg na een beroerte de kans op cognitieve achteruitgang doet afnemen.<sup>8</sup> De interventiegroep kreeg een multi-domein interventie, bestaande uit vasculair risico management, een beweegprogramma en cognitieve training. Na 24 maanden follow-up was in beide groepen bij ongeveer 10% cognitieve achteruitgang opgetreden, zonder verschillen tussen de groepen. Er werd dus geen bewijs gevonden dat een dergelijke interventie zinvol is bij patiënten met een herseninfarct.

*Preventie vanuit een populatie perspectief* - In twee recent gepubliceerde gerandomiseerde onderzoeken werd onderzocht of een multi-domein interventie met een belangrijke rol voor vasculair risicomanagement kon leiden tot het voorkomen van cognitieve achteruitgang en dementie. In het Finse FINGER onderzoek werden 1260 mensen tussen de 60 en 77 jaar met een licht verhoogd risico op dementie o.b.v. de CAIDE dementie risico score gerandomiseerd naar een intensieve multi-domein interventie gericht op vasculaire risicofactoren en cognitieve training.<sup>9</sup> Na 24 maanden was in beide groepen een verbetering opgetreden in cognitief functioneren, waarbij de verbetering iets groter was in de interventiegroep (verschil van 0.04 standaard deviatie op een

gecombineerde en gestandaardiseerde maat o.b.v. neuropsychologisch onderzoek). Of dit zich op de lange termijn zal vertalen in het voorkomen van cognitieve achteruitgang is vooralsnog onbekend. Observationele follow-up van deze populatie is op dit moment gaande. In het Nederlandse preDIVA onderzoek werden 3526 ongeselecteerde thuiswonende ouderen tussen de 70-78 jaar gerandomiseerd naar intensieve vaatzorg of standaard zorg.<sup>10</sup> De interventiegroep werd gedurende 6 jaar 4-maandelijks gezien door de praktijkondersteuner bij de huisarts, die alle vasculaire risicofactoren met medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies optimaliseerde. Na 6-8 jaar follow-up was dementie ontstaan bij 6,5% in de interventie groep vs 7,0% in de controle groep. Dit verschil was niet statistisch significant. Uit vooraf gedefinieerde subgroep analyses bleek dat de interventie mogelijk wel effectief zou kunnen zijn bij mensen die onbehandelde hypertensie hebben, en mensen die therapietrouw zijn.

### **Te lage bloeddruk en het risico op dementie**

Uit observationeel onderzoek is gebleken dat het hebben van een lage bloeddruk op hogere leeftijd ook geassocieerd is met een verhoogd risico op cognitieve achteruitgang en dementie.<sup>11</sup> Verschillende mechanismen zijn gesuggereerd, waaronder een direct effect van hypoperfusie op de hersenen. Echter, ook omgekeerde causaliteit zou bij deze associatie een rol kunnen spelen, aangezien bekend is dat de bloeddruk van mensen die de ziekte van Alzheimer ontwikkelen in de jaren ervoor al omlaag gaat. Een recent onderzoek van Nederlandse bodem onder 385 ouderen liet zien dat het staken van antihypertensiva op de korte termijn (4 maanden) geen negatief, maar ook geen positief effect op de cognitie had.<sup>12</sup> Op deze korte termijn leek staken van antihypertensiva wel veilig. Een recente Cochrane review liet zien dat er weinig onderzoek van voldoende kwaliteit is gedaan naar het staken van antihypertensiva en het effect op cognitie, en dat er onvoldoende bewijs is dat staken een positief of negatief effect heeft.<sup>13</sup> De resultaten van het SPRINT onderzoek onder ruim 9000 mensen boven de 50 jaar met een verhoogd cardiovasculair risico lieten zien dat zeer intensieve bloeddrukbehandeling (streven naar onder de 120 mmHg systolisch) veilig is, ook bij ouderen, en zelfs beschermt tegen het optreden van cardiovasculaire ziekte en mortaliteit.<sup>14</sup> Of dit ook zal leiden tot cognitieve verbetering (of wellicht juist achteruitgang), zal blijken uit de resultaten van een secundaire analyse met cognitie als uitgangspunt, welke nog niet gepubliceerd maar wel gepland is.

### **Consequenties voor dagelijks handelen**

Vooralsnog zijn er dus geen aanwijzingen dat er specifieke vasculaire interventies zijn die cognitieve achteruitgang of dementie kunnen voorkómen. In uw spreekkamer, waar u toch vooral secundaire preventie uitvoert, kunt u de huidige richtlijnen voor vasculair risicomangement als secundaire preventie dus gewoon blijven volgen. En ook bij primaire preventie zijn er vooralsnog onvoldoende aanwijzingen dat striktere vasculaire zorg leidt tot minder dementie. De resultaten op cognitief functioneren van het SPRINT onderzoek kunnen mogelijk nieuwe inzichten opleveren over het effect van strikte bloeddruk behandeling op cognitief functioneren. Met name ook een analyse gestratificeerd op leeftijd lijkt hier van belang te zullen zijn.

## Consequenties voor wetenschappelijk onderzoek

In het preDIVA onderzoek lieten enkele vooraf gedefinieerde subgroep analyses interessante signalen zien. Zo was de effectschatter voor het ontstaan van dementie aanzienlijk gunstiger voor de mensen met onbehandelde hypertensie bij het begin van het onderzoek en bij mensen die trouw naar de vasculaire zorg bezoeken bij hun praktijkondersteuner gingen. Het ligt dus voor de hand om nieuw onderzoek om cognitieve achteruitgang te voorkomen vooral te richten op bepaalde groepen met een verhoogd risico en om flink te investeren in therapietrouw. Dit laatste is waarschijnlijk sowieso verstandig, aangezien bekend is dat een aanzienlijk deel van de patiënten na verloop van tijd de voorgeschreven medicatie niet of niet goed meer in neemt. Of dit ook bij patiënten na een beroerte op de lange termijn bescherming biedt tegen het ontstaan van cognitieve stoornissen is vooralsnog onbekend.

## Referenties

1. Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W, Bowen PE, Connolly ES, Jr., Cox NJ, et al. National institutes of health state-of-the-science conference statement: Preventing alzheimer disease and cognitive decline. *Ann Intern Med.* 2010;153:176-181.
2. Yasar S, Schuchman M, Peters J, Anstey KJ, Carlson MC, Peters R. Relationship between antihypertensive medications and cognitive impairment: Part i. Review of human studies and clinical trials. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:67.
3. Rouch L, Cestac P, Hanon O, Cool C, Helmer C, Bouhanick B, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: A systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs.* 2015;29:113-130.
4. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8:1006-1018.
5. van Rooij FG, Kessels RP, Richard E, De Leeuw FE, van Dijk EJ. Cognitive impairment in transient ischemic attack patients: A systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42:1-9.
6. Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnetson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of alzheimer's disease. *Lancet.* 1999;354:919-920.
7. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of alzheimer disease. The nun study. *JAMA.* 1997;277:813-817.
8. Matz K, Teuschl Y, Firlinger B, Dachenhausen A, Keindl M, Seyfang L, et al. Multidomain lifestyle interventions for the prevention of cognitive decline after ischemic stroke: Randomized trial. *Stroke.* 2015;46:2874-2880.
9. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levalahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (finger): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:2255-2263.
10. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (prediva): A cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:797-805.

11. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: The lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010;28:1366-1372.
12. Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, van der Grond J, Bertens AS, van Buchem MA, et al. Effect of discontinuation of antihypertensive treatment in elderly people on cognitive functioning--the dante study leiden: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1622-1630.
13. Jongstra S, Harrison JK, Quinn TJ, Richard E. Antihypertensive withdrawal for the prevention of cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD011971.
14. Wright JT, Jr., Whelton PK, Reboussin DM. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2016;374:2294.



## ABCD2 score en (on)zin opname bij TIA

Dr. J.R. de Kruijk, Tergooi

Nederlands TIA-onderzoek toonde begin jaren 90 van de vorige eeuw aan dat patiënten met een doorgemaakte TIA of lichte beroerte een verhoogd risico hebben om in de eerste 3 jaar opnieuw een vasculaire complicatie te krijgen.<sup>1</sup> Sindsdien groeide het besef dat preventieve maatregelen na een TIA belangrijk zijn. De urgentie van mogelijke preventieve maatregelen kreeg echt betekenis toen in 2004 bleek dat een mogelijke carotisendarteriëctomie vooral in de eerste 2 weken effectief was.<sup>2</sup> Het realiseren van een dergelijke ingreep op korte termijn maakte heldere logistieke afspraken over patiënten met een TIA noodzakelijk. Een werkgroep van het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie formuleerden daarom de landelijke transmurale afspraken 'TIA/CVA'.<sup>3</sup> Op grond van deze aanbeveling werd het begrip TIA-service in Nederland geïntroduceerd en op veel plaatsen als TIA-polikliniek geïmplementeerd.

In dezelfde periode werd aangetoond dat het risico op een vroeg herseninfarct na een TIA per individu nauwkeuriger kon worden ingeschat met de ABCD-score,<sup>4</sup> later uitgebreid tot de ABCD2 score. De voorspellende waarde van een hoge ABCD2-score voor een recidief vasculair 'event' werd in een multicentrische trial gevalideerd.<sup>5</sup> In 2007 werd in de 'Oxford Vascular Study' aangetoond dat zeer snelle analyse na een TIA (mediaan 1 dag) de kans op een herseninfarct in de eerste 90 dagen nadien fors verminderde in vergelijking met de tot dan toe gebruikelijke tijd (mediaan 3 dagen).<sup>6</sup> Een belangrijk detail is dat bij de 'zeer snelle' groep direct gestart werd met medicamenteuze preventieve behandeling, terwijl de mediane startdatum bij de 'minder snelle' groep op 20 dagen lag. Deze resultaten vertoonden overeenkomsten met een Franse studie waarin een zeer laag recidiefrisico werd beschreven na opname en start van de behandeling in een 24 uren-TIA-kliniek.<sup>7</sup> Ook daar was vooral een relatie tussen gunstige prognose en het vroeg starten van secundaire preventie aannemelijk. Hoewel nooit was onderzocht of het gebruik van de ABCD2 score bij triage voor een acute opname de uiteindelijke prognose verbetert, werd de toepassing van deze score in vele internationale richtlijnen opgenomen bij het besluit of acute opname na TIA zinvol is.

De toenmalige richtlijn 'Beroerte' uit 2008 benadrukte al het urgentie karakter van een TIA, maar gaf geen duidelijke advies over de bruikbaarheid van de ABCD2. Grootste bijdragen aan preventie na een TIA waren (en zijn) het snel starten van medicamenteuze secundaire preventie, inclusief orale anti-coagulantia bij AF, en het snel opheffen van een symptomatische carotisstenose. Dit leek in de Nederlandse situatie toen al geborgd met heldere transmurale afspraken over de work-up na een TIA. In de klinische praktijk waren Nederlandse neurologen zich destijds bewust van de urgentie van een TIA, maar er was geen consensus over de bruikbaarheid van de ABCD2 bij triage voor een opname met 24-uren monitoring.<sup>8,9</sup> Patiënten met hoog risico op recidief hebben mogelijk wel gezondheidswinst bij een acute opname omdat klinische monitoring de kans op vinden van atriumfibrilleren vergroot en trombolysie sneller mogelijk is, maar waarom bij voorstanders van acute opname de duur hiervan werd beperkt tot 24 uur is niet goed te begrijpen; de kans op een recidief infarct en het missen van atriumfibrilleren blijft ook na ontslag onveranderd hoog bij de opgenomen

patiënten. Bovendien kunnen ook patiënten met een lage ABCD2 score AF hebben of een recidief vasculair event krijgen.

Intussen gebruikt ook de huidige (concept) richtlijn 'Herseneninfarct en Hersenbloeding' de ABCD2 niet in de aanbevelingen bij de behandeling van een TIA of beroerte. De toepasbaarheid van de ABCD2-score is afgelopen jaar wel in een grote meta-analyse geëvalueerd. De bevindingen benadrukken de acute benadering van een TIA nog eens maar bij de vraag 'wel of niet opnemen' van deze patiënten speelt de ABCD2 score geen rol van betekenis.<sup>10</sup>

## Referenties

1. The Dutch TIA Trial Study Group. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or nondisabling stroke. *Stroke*. 1993;24:527-31.
2. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363:915-24.
3. Giesen AGM, Franke CL, Wiersma Tj, Van Binsbergen JJ, Boiten J, Flikweert S, Van der Kruijk RA, Luijckx GJR, Pleumeekers HCJM, Verhoeven S, Vriezen JA. Landelijke Transmurale Afspraken TIA/CVA. *Huisarts Wet*. 2004;46:521-6.
4. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005;366:29-36.
5. Tsivgoulis G, Stamboulis E, Sharma VK, et al. Multicenter external validation of the ABCD2 score in triaging TIA patients. *Neurology*. 2010;74:1351-7.
6. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-base sequential comparison. *Lancet*. 2007;370:1432-42.
7. Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007;6:953-60.
8. de Kruijk J. Spoedopname bij TIA meestal niet noodzakelijk. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155:A2491
9. Dippel DWJ. TIA: wél reden voor spoedopname. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155:A3133
10. Lima Filho JB, de Lima Teixeira I, Luvizutto GJ, Pereira Braga G, Bazan R. ABCD2 score and secondary stroke prevention: Meta-analysis and effect per 1,000 patients triaged. *Neurology*. 2016;86(7):697.

# Zin en onzin van langdurige ritme-monitoring na TIA of herseninfarct

Dr. N.H.T. Dinh, Maastricht UMC

An embolic stroke of undetermined source (ESUS) i.e. cryptogenic stroke is a diagnosis per exclusionem. After excluding vascular and cardioembolic causes, patients receive a one-size-fits-all prophylactic vascular treatment including amongst others anti-platelet therapy (APT), statins and angiotensin receptor blockers (ARBs) to prevent recurrent stroke. Nevertheless a significant number of patients suffer a recurrent stroke. One of the reasons for failure of standard therapy is the fact that patients may have a stroke mechanism not amenable to simple aspirin or other APT in conjunction with standard vascular prophylaxis including statins and ARBs. In this respect, one significant mechanism of recurrent stroke in cryptogenic stroke patients relates to heretofore undetected (silent) atrial fibrillation (AF). Recently it appeared that silent AF may be found in up to 30% of cryptogenic stroke patients by continuous rhythm monitoring using an implantable loop recorder. A seeming enigma now is that other studies have shown that there is not a direct temporal relationship between the newly detected episode of AF and the onset of stroke.

This feeds the following notions: (a) AF may directly promote thrombus formation and thereby put the patient at risk of stroke a few days later, i.e. the current paradigm of how AF causes embolic stroke; alternatively, (b) the temporal disconnect complies with the notion that AF produces endothelial or atrial vascular wall disruption which may set the stage for thrombus formation during the weeks and even months after that initial, even single episode of newly detected AF. Above all, (c) the temporal disconnection strongly supports the notion that AF may also be a marker of “malignant” vascular disease since there is ample evidence that long before AF emerges significant untoward atrial vascular wall remodeling happens, which produces the AF episodes but also constitutes the thrombogenic vascular atrial wall change. One or more of these scenarios may be applicable in all of our patients. At least they explain why AF and recurrent stroke go hand in hand despite the temporal disconnect in many patients who initially received the diagnosis cryptogenic stroke.

In summary, the overarching thought is that AF is a marker for malignant vascular disease (malignant vascular disease defined on the basis of biomarkers including extent of carotid and coronary plaques, intraatrial thrombi), and once AF is detected that could trigger timely initiation of appropriate antithrombotic and aggressive vascular prophylactic therapy. The hypothesis is that, with extended monitoring AF will be detected in a substantial part of participating patients and that strict prescription of anticoagulation and prophylactic vascular treatment will diminish not only recurrent stroke, but also myocardial infarction, systemic emboli, cardiovascular death and cardiovascular admissions.

## Referenties

1. Van Eeden M et al. The burden of stroke in the Netherlands: estimating quality of life and costs for 1 year poststroke. *BMJ open*. 2015; 5(11):e008220.
2. Diamantopoulos A et al. Cost-effectiveness of an insertable cardiac monitor to detect atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *Int J Stroke*. 2016; 11(3):302-12.
3. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluatie in de gezondheidszorg. Zorginstituut Nederland. 2015.
4. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices-overview: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force 1. *Value Health*. 2012;15:796-803.
5. C. Bouwmans, L. Hakkaart-van Roijen, M. Koopmanschap, M. Krol, H. Severens, W. Brouwer. Handleiding iMTA Medical Cost Questionnaire (iMCQ). Rotterdam: iMTA, Erasmus Universiteit Rotterdam, 2013. [www.imta.nl](http://www.imta.nl)
6. C. Bouwmans, L. Hakkaart-van Roijen, M. Koopmanschap, M. Krol, H. Severens, W. Brouwer. Handleiding iMTA Productivity Cost Questionnaire (iPCQ). Rotterdam: iMTA, Erasmus Universiteit Rotterdam, 2013. [www.imta.nl](http://www.imta.nl)
7. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Zorginstituut Nederland. 2015.
8. Efron B, Tibshirani R. An Introduction to the Bootstrap. New York: Chapman and Hall, 1993.
9. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478-86.
10. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129:2094-9.
11. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014; 13:429-38.
12. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee.; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507.
13. Ritter MA, Kochhauser S, Duning T, et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke*. 2013;44:1449-52.
14. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467-77.
15. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. *EurHeart J*. 2014;35:1457-65.
16. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:165-93.
17. Aune E, Baekkevar M, Roislien J, et al. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:738-44.
18. Baeten SA, van Exel JA, Dirks M, et al. Lifetime health effects and medical costs of integrated stroke services – a non-randomized controlled cluster-trial based life table approach. *Cost Eff Resour Alloc*. 2010;8:21.

19. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, et al. Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis. *Stroke*. 2015;46:2087-93.
20. Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Di Lazzaro V, Diener HC, Bernstein RA, Rymer M, Ziegler PD, Liu S, Passman RS. Uncovering Atrial Fibrillation Beyond Short-Term Monitoring in Cryptogenic Stroke Patients Three-Year Results From the Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e003333.
21. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, Diener HC, Di Lazzaro V, Rymer MM, Hogge L, Rogers TB, Ziegler PD, Assar MD. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke. Results from CRYSTAL AF. *Neurology*. 2016;86:1-9.
22. Afzal MR, Gunda S, Waheed S, Sehar N, Maybrook RJ, Dawn B, Lakkireddy D. Role of Outpatient Cardiac Rhythm Monitoring in Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:1236-45.
23. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429-38.
24. Diener HC, Easton JD, Granger CB, et al. Design of Randomized, double-blind, Evaluation insecondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke*. 2015;10:1309-12.
25. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: Design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur Stroke J*. 2016;1: 146-154. doi: 10.1177/2396987316663049.
26. Haeusler KG, Kirchhof P, Heuschmann PU, et al. Impact of standardized MONitoring for Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke (MonDAFIS): Rationale and design of a prospective randomized multicenter study. *Am Heart J*. 2016;172:19-25.



# Protrombotica bij patiënten met een intracerebrale bloeding

Drs. M.I. Baharoglu, Academisch Medisch Centrum

## Achtergrond

Volgens gegevens van de hartstichting hebben in Nederland jaarlijks ruim 9000 mensen een hersenbloeding<sup>1</sup>. Deze patiënten met een intracerebraal hematoom (ICH) hebben een slechtere uitkomst in vergelijking met patiënten met een herseninfarct. Een van de belangrijkste prognostische factoren bij patiënten met een ICH is hematoomgroei<sup>2</sup>. Hoe meer het hematoom groeit in de eerste uren, hoe slechter het klinisch herstel. Het actief groeien/bloeden van het hematoom kan in beeld worden gebracht middels CT angiografie van de hersenen. Hierin is dan een focus van aankleuring zichtbaar binnen het hematoom, het zogenaamde "spot-sign"<sup>3</sup>. De sensitiviteit van deze methode voor het vast stellen van hematoomgroei en slechte klinische uitkomst is helaas laag, ongeveer 40-50%<sup>3</sup>. We weten dat het hematoom vaker groeit onder invloed van antitrombotische medicatie die patiënten ten tijde van de bloeding gebruiken. Daarnaast kan het intracerebrale bloed zelf ook een effect hebben op het stollingsstelsel. Hier zal een kort overzicht gegeven worden van de verschillende protrombotica die gebruikt kunnen worden bij patiënten met een ICH. De tekst is opgedeeld in de verschillende patiënten doelgroepen, waarbij bepaalde protrombotica overwogen kunnen worden. Aan het einde vindt u een overzicht van de verschillende doelgroepen, behandelmogelijkheden, het bewijs hiervoor en een aanbeveling dit wel of niet toe te passen.

## Intracerebraal hematoom bij patiënten die antitrombotica gebruiken

### *Vitamine K antagonist (VKA)*

Het risico op het krijgen van een ICH bij VKA gebruik lijkt rond de 0.5% per jaar te liggen<sup>4</sup>. 36-54% van deze patiënten heeft hematoomgroei, voornamelijk in de eerste paar uur<sup>5,6</sup>. Deze middelen werken op de stolling door de actieve vorm van vitamine K te verminderen, waardoor de stollingsfactoren die afhankelijk zijn voor hun vorming van dit vitamine (factor II, VII, IX en X) verminderd worden aangemaakt. Dit komt in het bloedonderzoek tot uiting in een verlengde protrombine tijd (PT) danwel de international normalized ratio (INR). Om het effect van VKA's op de stolling te stoppen/verminderen moet men vitamine K toedienen, maar voor een snel effect (zoals noodzakelijk in het geval van ICH) zal men deze stollingsfactoren moeten suppleren. De meest gebruikte protrombotica hiervoor zijn fresh frozen plasma (FFP) en 4-factoren concentraat. Recent heeft onderzoek uitgewezen dat 4-factoren concentraat effectiever is in het normaliseren van de PT/INR en minder toename van hematoomvolume geeft<sup>7</sup>. Onduidelijk is echter het effect op de klinische uitkomst van patiënten, wat in de genoemde trial niet kon worden uitgezocht vanwege het te lage patiëntaantal. Uit ander onderzoek blijkt dat de mortaliteit af neemt bij gebruik van 4-factoren-concentraat<sup>8</sup>, maar het effect op klinisch functioneren blijft onduidelijk.

### *Directe orale anticoagulantia (DOAC)*

Recent zijn nieuwe orale anticoagulantia beschikbaar geworden, welke in een vaste dosering gegeven kunnen worden en geen controle van stollingswaarden behoeven. Het betreft hier medicatie die in twee groepen ingedeeld kan worden, namelijk remmers van factor IIa (trombine) en remmers van factor Xa. Aan de generieke naam kan worden afgeleid welke stollingsfactor het medicijn remt; in de naam van trombine remmers zit “tr” opgenomen zoals bij dabigatran en in de naam van Xa remmers zit “xa” opgenomen, zoals bij rivaroxaban. Het risico op het ontwikkelen van een hersenbloeding bij gebruik van deze middelen is lager dan bij gebruik van VKA<sup>9-11</sup> in onderzoeksverband, maar het daadwerkelijke bloedingsrisico in de algemene bevolking moet nog blijken. Bij introductie is er een discussie ontstaan over het couperen van bloedingen onder deze middelen, omdat het detecteren van deze medicatie middels gangbaar stollingsonderzoek niet mogelijk is en omdat specifieke antidota niet beschikbaar waren. Het detecteren van deze middelen is nog altijd moeilijk in de acute setting, omdat de laboratoriumbepalingen van anti-Xa (voor Xa remmers) en dTT (diluted trombine time, voor trombine remmers) niet acuut beschikbaar zijn. Vaak is wel de PT bij Xa remmers en de APTT bij trombine remmers afwijkend. De meest gangbare behandeling van patiënten met een intracerebraal hematoom onder gebruik van een DOAC is het geven van 4-factoren concentraat, omdat hierin ook factor II en X zitten. Er is enig bewijs dat de factor Xa remmers hiermee te couperen zijn qua stollingswaarden, terwijl dit bij trombine remmers niet het geval is<sup>12</sup>. Zeer recent zijn nieuwe directe antidota beschikbaar geworden om bloedingen onder deze middelen te couperen. Het gaat hier om idarucizumab, een gehumaniseerd antilichaam die bindt aan dabigatran en de werking hiervan stopt<sup>13</sup> en andexanet alfa, wat een recombinant humaan factor Xa is en bindt aan Xa remmers<sup>14</sup>. Idarucizumab is recent goedgekeurd voor gebruik in Europa. Andexanet alfa is alleen in onderzoek verband verkrijgbaar. Het klinische effect van deze middelen op het herstel van patiënten is helaas nog niet onderzocht.

### *Trombocyten aggregatieremmers*

Trombocyten aggregatieremmers worden veel gebruikt door patiënten in Westerse landen. De kans op het krijgen van een ICH wordt mogelijk iets verhoogd door gebruik van deze middelen en ongeveer een kwart van de patiënten met een ICH blijken dan ook trombocyten aggregatieremmers te gebruiken<sup>15,16</sup>. Uit onderzoek blijkt dat patiënten met een ICH onder gebruik van trombocyten aggregatieremmers een slechter klinisch herstel hebben en vaker komen te overlijden, dan patiënten die geen antitrombotica gebruiken, omdat bij deze patiënten vaker hematoomgroei wordt gezien<sup>17</sup>. Omdat plaatsjesaggregatieremmers vaak irreversibel de functie van trombocyten remmen, is couperen van deze middelen niet mogelijk. In sommige klinieken werden deze patiënten tot recent wel behandeld met een trombocytentransfusie, met de idee dat men dan ongeremde plaatjes van een donor toedient en dat deze de stolling zullen verbeteren met minder hematoomgroei tot gevolg. Recent zijn de resultaten van de PATCH studie gepubliceerd, waarin het geven van een trombocyten transfusie aan deze patiënten is onderzocht<sup>18</sup>. De resultaten van deze studie lieten zien dat een dergelijke transfusie een averechtse werking had op het herstel van patiënten, waarbij patiënten die een transfusie hadden gekregen dus een slechter klinisch herstel toonden en vaker kwamen te overlijden. De oorzaak hiervan is nog niet duidelijk. Wel lijken de complicaties van de ICH (zoals oedeem vorming) vaker voor te komen bij deze patiënten. Het behandelen van patiënten met een trombocyten transfusie wordt daarom sindsdien ontraden.



## **Protrombotica bij patiënten met een intracerebraal hematoom zonder antitrombotica**

Het best onderzochte protromboticum bij patiënten met een ICH zonder gebruik van antitrombotica is factor VIIa. De idee hierachter is dat factor VII een belangrijke rol speelt in de stolling binnen de hersenen. Het is een stollingsfactor die lokaal werkt op een plek met weefsel- of vaatwandschade door aan tissue factor te binden. Hierdoor worden er kleine hoeveelheden trombine gevormd en worden trombocyten geactiveerd<sup>19</sup>. Door het toedienen van recombinant factor VIIa zou de bloeding dus eerder gestelpt kunnen worden en hematoomgroei voorkomen. Naar aanleiding van fase II studies<sup>20</sup>, die veelbelovende resultaten leverden zijn in 2008 de resultaten gepresenteerd van een groot gerandomiseerd onderzoek naar het toedienen van recombinant factor VIIa bij patiënten met een spontaan ICH<sup>21</sup>. Er werd een duidelijk effect op hematoomgroei gezien, maar het gehoopte effect op klinisch herstel van patiënten werd niet gevonden. Hierbij viel ook een lichte toename van arteriële trombo-embolische complicaties van deze behandeling op. Op basis van deze studie wordt tegenwoordig geadviseerd recombinant factor VIIa niet routinematig toe te dienen aan patiënten met een ICH. Resultaten van andere studies naar het gebruik van recombinant factor VIIa worden wel binnenkort verwacht. Hierin zijn patiënten geselecteerd met een zogenaamd “spot-sign” als teken van een actieve bloeding, in de hoop dat binnen deze geselecteerde groep wel een klinisch effect wordt gevonden.

Een ander middel waarvan wordt gedacht dat het hematoomgroei kan voorkomen en daarmee het klinisch herstel van patiënten kan verbeteren is tranexaminezuur. Tranexaminezuur is een antifibrinolyticum wat voorkomt dat gevormde fibrine wordt afgebroken door het eigen fibrinolytische systeem. Het effect hiervan bij patiënten met een ICH wordt op dit moment onder andere onderzocht in de TICH (tranexamic acid for intracerebral haemorrhage) studie<sup>22</sup>. Hiervan worden de resultaten in 2018 verwacht.

## **Samenvatting**

Er is onvoldoende bewijs voor het toedienen van protrombotica bij alle patiënten met een ICH. Voor specifieke groepen patiënten, die ten tijde van het ICH bepaalde antitrombotische medicatie gebruiken, wordt wel aangeraden protrombotische middelen te gebruiken om deze medicatie te couperen. Dit geldt voor patiënten die VKA's gebruiken, waarbij het toedienen van 4-factoren concentraat wordt aangeraden en voor patiënten die een DOAC gebruiken, waarbij het toedienen van een specifiek antidotum indien beschikbaar de voorkeur heeft. Indien er geen antidotum beschikbaar is wordt ook bij deze patiënten het toedienen 4-factoren concentraat aangeraden. Belangrijk hierbij te vermelden is dat het effect van deze protrombotica alleen op herstel van de stolling is bewezen. Er is geen studie die ook beter klinisch herstel van patiënten na toediening van deze middelen toont. Voor patiënten die trombocyten aggregatieremmers gebruiken is sterk bewijs dat een trombocyten transfusie een averechtse werking heeft op het herstel van patiënten en wordt deze behandeling daarom ook ontraden. Binnenkort worden de resultaten verwacht van een studie naar het toedienen van tranexaminezuur bij patiënten met een ICH. Deze resultaten zullen helderheid moeten verschaffen over de zinvolheid patiënten met een ICH met antifibrinolytica te behandelen.

**Tabel**

<u>Doelgroep: patiënten die .... gebruiken</u>	<u>Protromboticum</u>	<u>Effect stolling</u>	<u>Effect kliniek</u>	<u>Advies</u>
VKA	4-factoren concentraat	Sterk bewijs dat stolling verbeterd	Weinig bewijs: enig bewijs dat mortaliteit afneemt	Aangeraden
DOAC	4-factoren concentraat	Weinig bewijs: Alleen effect bij Xa remmers beschreven	Geen bewijs	Voorkeur directe antagonist te gebruiken, zie hieronder
Dabigatran	Idarucizumab	Sterk bewijs dat stolling verbeterd	Geen bewijs	Aangeraden
Factor Xa-remmers	Andexanet-alfa	Wordt onderzocht	Geen bewijs	Alleen in onderzoek verband beschikbaar
Trombocyten aggregatieremmers	Trombocyten	Weinig bewijs: verbetering trombocyten-functie beschreven	Sterk bewijs: herstel patiënten verslechterd	Ontraden
Geen antitrombotica	rFactorVIIa	Geen bewijs	Sterk bewijs: geen effect op klinisch herstel	Niet aangeraden
Geen antitrombotica	Tranexaminezuur	Geen bewijs	Geen bewijs	Binnenkort resultaten verwacht

## Referenties

1. Hartstichting.nl/beroerte.
2. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1175-81.
3. Brouwers HB, Goldstein JN, Romero JM, Rosand J. Clinical applications of the computed tomography angiography spot sign in acute intracerebral hemorrhage: a review. *Stroke* 2012; 43: 3427-32.
4. Schols AM, Schreuder FH, van Raak EP, et al. Incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage in the Netherlands. *Stroke* 2014; 45: 268-70.
5. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63: 1059-64.
6. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313: 824-36.
7. Steiner T, Poli S, Griebel M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 566-73.

8. Hanger HC, Geddes JA, Wilkinson TJ, Lee M, Baker AE. Warfarin-related intracerebral haemorrhage: better outcomes when reversal includes prothrombin complex concentrates. *Intern Med J* 2013; 43: 308-16.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
11. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1486-90.
12. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-9.
13. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554-62.
14. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446-51.
15. Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM, Oxford Vascular S. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 487-93.
16. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
17. Naidech AM, Jovanovic B, Liebling S, et al. Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 2398-401.
18. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 2605-13.
19. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997; 99: 542-7.
20. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-85.
21. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; 358: 2127-37.
22. Sprigg N, Robson K, Bath P, et al. Intravenous tranexamic acid for hyperacute primary intracerebral hemorrhage: Protocol for a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Stroke* 2016; 11: 683-94.



# Stand van zaken m.b.t. de acute behandeling van patiënten met een intracerebrale bloeding

Prof. dr. C.J.M. Klijn, Radboudumc

De acute niet-traumatische intracerebrale bloeding is een complexe, etiologisch diverse neurovasculaire aandoening.<sup>1</sup> Hersenbloedingen vormen ongeveer een vijfde van de 16.8 miljoen nieuwe 'strokes' die ieder jaar wereldwijd optreden<sup>2</sup> en komen vaker voor in tweede en derde wereld landen (met name in Azië<sup>1</sup>) dan in de Westerse wereld door hoge prevalentie van hypertensie en door nog minder goed bekende predisponerende genetische factoren en andere omgevingsfactoren.<sup>3,4</sup> De kans op overlijden 30 dagen na een hersenbloeding is nog altijd 40%.<sup>5</sup> Hiervan overlijdt ongeveer de helft in de eerste dagen na de hersenbloeding. De kans op overlijden is in de afgelopen decennia afgenomen in patiënten van middelbare leeftijd (55-74 jaar) en in mannen <55 jaar, maar niet in patiënten ≥75 jaar.<sup>6</sup> Juist in deze groep is de incidentie het hoogst.<sup>5</sup> Het is dan ook niet verwonderlijk dat er al jarenlang klinisch nihilisme lijkt te bestaan als het gaat om de behandeling van hersenbloedingen. Frequent wordt al vroeg na het ontstaan van een hersenbloeding overgegaan van actieve naar palliatieve behandeling, in een Amerikaanse studie bij 35% in de eerste 24 uur.<sup>7</sup> In een recent onderzoek uit Groot Brittannië was het percentage patiënten bij wie in de eerste 72 uur werd besloten tot palliatie 19.3% vs 3.3% bij patiënten met een herseninfarct.<sup>8</sup> Terughoudendheid ten aanzien van agressieve behandeling wordt mede veroorzaakt door de zorg hiermee bij te dragen aan langdurige ernstige invaliditeit. Prognostische instrumenten zoals de Hemphill-ICH score<sup>9</sup> of de ICH-Grading Scale<sup>10</sup> kunnen een indruk geven van de kans op goed herstel, maar het is de vraag of een 'accuracy' van 80% (0.77-0.85; Hemphill-ICH) of 0.87 (0.84-0.90; ICH-GS) voldoende is om de belangrijke beslissing ten aanzien van wel of niet actieve behandeling op te baseren (Tabel 1).<sup>11</sup>

Omdat het moeilijk is bij het stellen van de diagnose accuraat functionele uitkomst op termijn te voorspellen en omdat bekend is dat het besluit tot niet reanimeren of palliatie een onafhankelijke voorspeller is van slechte uitkomst,<sup>7, 12</sup> is het advies om bij alle patiënten met een intracerebrale bloeding een actief behandelplan in te stellen, tenzij er specifieke omstandigheden zijn (massale bloeding met diep coma; co-morbiditeit, bv dementie; sociale omstandigheden, bv beschreven wensen bij ziekte met kans op invaliditeit). Actieve behandeling bestaat uit opname op een stroke-unit, of indien beademing gewenst op een intensive care unit, met mogelijkheden tot stabiliseren, monitoren van de klinische toestand van patiënt, behandelen en voorkómen van mogelijke complicaties (bv. hydrocefalus, insulpen, dehydratie, koorts, hyperglycaemie, trombosebeen en longembolieën)<sup>1</sup>, en counseling van familieleden. Opname op een stroke unit is bij patiënten met een hersenbloeding even effectief als bij patiënten met een herseninfarct (number needed to treat, NNT, 18).<sup>13</sup>

Diagnostisch onderzoek naar de onderliggende oorzaak van een niet-traumatische hersenbloeding is essentieel en zal in het algemeen plaatsvinden door middel van CTA of MRI/A direct aansluitend aan de blanco CT of kort daarna, omdat het vinden van een aneurysma, AVM, durale arterioveneuze fistel, cerebrale veneuze sinustrombose, tumor, of één van de meer zeldzame oorzaken belangrijke therapeutische consequenties kan hebben, ook op ultrakorte termijn (bv. bij het vinden van een aneurysma, een AV-shunt, of bij sinustrombose). Bij een hoge verdenking op een AV-shunt en

therapeutische consequenties, is een contrast angiogram aangewezen ter uitsluiting van een kleine AV-shunt, ook bij een negatieve CTA of MRI/A.<sup>14</sup>

In deze samenvatting zal ik mij beperken tot het bespreken van de acute behandeling van hypertensie bij patiënten met een hersenbloeding en het bespreken van de indicatie voor operatieve behandeling. Voor een samenvatting van de mogelijkheden tot medicamenteuze behandeling en het bewijs hiervoor verwijs ik u naar een recent overzichtartikel.<sup>1</sup>

### **Acute behandeling van hypertensie**

Driekwart van de patiënten met een intracerebrale bloeding heeft in de acute fase een hoge bloeddruk (systolische bloeddruk >160 mmHg).<sup>15</sup> Een systolische bloeddruk  $\geq$ 140 mmHg, is een onafhankelijke voorspeller van hematoomgroei, perihematomaal oedeem, neurologische achteruitgang en slechte functionele uitkomst.<sup>16</sup> De associatie tussen hoge bloeddruk bij presentatie en hematoomgroei is het sterkst voor systolische bloeddruk >175 mmHg.<sup>17</sup> Er zijn twee competitieve redeneringen ten aanzien van het managen van hoge bloeddruk in de acute fase. De eerste redenering ondersteunt terughoudendheid met als argument dat de cerebrale perfusie direct na ontstaan van een intracerebrale bloeding direct afhankelijk is van de bloeddruk en dat agressieve behandeling van hypertensie resulteert in ischaemie. De tweede redenering ondersteunt behandeling van hypertensie in de acute fase met als argument dat hierdoor minder hematoomgroei en oedeem optreedt.

Observationele studies hebben laten zien dat in de acute fase na een hersenbloeding ischemische laesies op afstand van de bloeding zichtbaar zijn op MRI bij 17-35% van de patiënten.<sup>18,19</sup> Mogelijk is er een relatie met het verlagen van de bloeddruk, hoewel geavanceerde imaging geen verband kon aantonen tussen het verlagen van de bloeddruk in de acute fase en de cerebrale perfusie rondom het hematoom.<sup>20</sup>

#### *INTERACT2 en ATACH-II*

In de Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT2) werden 2839 patiënten met een spontane intracerebrale bloeding met een systolische bloeddruk tussen de 150 en 220 mmHg, die zich presenteerden binnen 6 uur na ontstaan van klachten, gerandomiseerd tussen intensieve behandeling, nl. medicamenteus verlagen van de bloeddruk tot systolisch <140 mmHg binnen een uur en handhaven hiervan gedurende zeven dagen en standaardbehandeling met streven naar systolische bloeddruk <180 mmHg.<sup>21</sup> De behandelaar was vrij in de keuze van het medicament waarmee de bloeddruk werd verlaagd. Het primaire eindpunt (modified Rankin scale, mRS, score 3-6 na 90 dagen) was niet verschillend in beide groepen (52% in de intensieve behandelgroep versus 56% in de standaard behandelgroep, OR 0.87, 95% BI 0.75-1.01, p=0.06; NNT 28). Het vooraf vastgelegde secundaire eindpunt van de verschuiving over de mRS score categorieën na 90 dagen liet een betere uitkomst zien in het voordeel van de intensieve bloeddruk verlaging (OR voor slechtere uitkomst 0.87, 0.77-1.00, p=0.04). Een nested imaging studie van de trial toonde een gering, niet significant effect op hematoomgroei na 24 uur; wel werd er een gunstig effect gezien van intensieve bloeddruk behandeling op hematoomgroei in een meta-analyse van vier trials, echter met een relatief gering effect.<sup>22</sup>

In de recente Antihypertensive Treatment for Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH-II, n=1000) studie werd vroege (<4.5 uur na ontstaan klachten) en intensieve bloeddruk behandeling (streeftensie

systolisch 110-139 mmHg) met intraveneus nicardipine gedurende 24 uur vergeleken met standaard bloeddrukbehandeling (streeftensie systolisch 140-179 mmHg).<sup>23</sup> In de intensieve behandelgroep was de kans op het primaire eindpunt overlijden of afhankelijk zijn (mRS score 4-6) na 90 dagen 38.7% en in de controle groep 37.7% (adjusted relative risk, RR, 1.04, 0.85-1.27, p=0.72). Er was geen verschil in aan de behandeling gerelateerde ernstige ongewenste gebeurtenissen in de eerste 72 uur, maar er traden wel meer nierproblemen op in de intensieve behandelgroep gedurende de eerste zeven dagen (9% vs 4%, p=0.002; ernstige nierproblemen in respectievelijk 0.8% (n=4) en 0.2% (n=1), p=0.1804). Het percentage patiënten met hematoomgroei was 18.0% in de intensieve behandelgroep en 24.4% in de standaard behandelgroep (aRR 0.78, 0.58-1.03, p=0.08). Er zijn enkele belangrijke verschillen tussen de INTERACT2 en ATACH-II. Alle patiënten in de ATACH-II trial hadden een bloeddruk van >180 mmHg (gemiddeld 200 mmHg), waarvoor vrijwel alle patiënten direct behandeld werden, dus al voor randomisatie. In de INTERACT2 had de helft van de patiënten vergelijkbare bloeddrukwaarden. Het tweede belangrijke verschil betreft de bereikte bloeddrukwaarden in de intensieve behandelgroep en in de controlegroep. In INTERACT2 was de gemiddelde bloeddruk na 6 uur 139 mmHg in de intensieve behandelgroep en 153 mmHg in de standaard behandelgroep, terwijl dit in ATACH-II na 6 uur <120 (~118) mmHg en 140 mmHg was.

#### *Implicaties voor de Nederlandse situatie*

ATACH-II toont aan dat bij patiënten met een intracerebrale bloeding die zich binnen 4.5 uur na ontstaan van de klachten presenteren zeer intensieve behandeling van hoge bloeddruk tot een niveau van gemiddeld ~120 mmHg niet leidt tot een betere klinische uitkomst, en bij een klein percentage kan leiden tot nierproblemen (zeer zelden ernstig). INTERACT2 toonde aan dat bij patiënten die zich binnen 6 uur na klachten presenteren, verlaging van de bloeddruk tot aan 140 mmHg veilig is, en mogelijk gepaard gaat met een gunstige uitkomst, hoewel met een relatief hoge NNT van 28. Het mogelijke gunstige effect van bloeddrukverlaging bij patiënten met een hoge bloeddruk (>150mmHg) lijkt niet alleen verklaard te kunnen worden door het effect op hematoomgroei omdat dit slechts gering is.

Op basis van het huidige bewijs lijkt het verstandig bij patiënten met een intracerebrale bloeding en hypertensie, de bloeddruk in ieder geval te verlagen naar onder de 180 mmHg (conform de standaardbehandeling in INTERACT2 en ATACH-II), hoewel dit niet gebaseerd is op gerandomiseerd onderzoek maar op expert opinion. Op basis van de resultaten van INTERACT2 is te overwegen te streven naar een bloeddrukwaarde van 140 mmHg (conform de behandelgroep in INTERACT2), waarbij waarden <130 mmHg en sterke fluctuaties vermeden moeten worden.<sup>24</sup>

#### **Acute behandeling door middel van operatie**

Omdat hematoom volume een van de belangrijkste voorspellers is van uitkomst is het vanzelfsprekend dat diverse gerandomiseerde trials hebben onderzocht of bij patiënten met een niet-traumatische supratentoriële intracerebrale bloeding operatieve verwijdering van de bloeding de uitkomst kan verbeteren. De belangrijkste en grootste chirurgische trials, STICH (diepe en lobaire bloedingen) en STICH II (lobaire bloedingen), toonden echter geen effect op uitkomst.<sup>25, 26</sup> Eén van de mogelijke verklaringen hiervoor is dat patiënten gemiddeld relatief laat werden behandeld; in STICH en STICH II was de mediane tijd tot behandeling meer dan 24 uur. Een individuele patiëntendata meta-analyse suggereerde dat patiënten die relatief vroeg (binnen 8 uur na randomisatie – niet beschreven hoe lang na ontstaan van klachten dit was), en patiënten met een Glasgow Coma Score

van 9-12, het meeste baat hebben van een operatie.<sup>27</sup> Een gunstig effect van operatie bij een nog relatief hoge Glasgow Coma Score suggereert dat operatie mogelijk effectief is om achteruitgang te voorkomen, in plaats van om een patiënt te redden die al achteruit is gegaan. Methodologische beperkingen waren dat in de 8 trials (2186 patiënten) operatie kon bestaan uit craniotomie, endoscopische chirurgie, en stereotactische aspiratie, en dat de uitkomstmaten verschillend waren. Het effect van hemicraniëctomie, zonder verwijdering van het hematoom zelf, wordt momenteel onderzocht in de SWITCH trial (NCT 02258919).

Operatieve behandeling van bloedingen in het cerebellum wordt in het algemeen overwogen bij klinische achteruitgang, bij compressie op de hersenstam, en bij obstructie hydrocephalus.<sup>28</sup> Gerandomiseerde trials zijn nooit gedaan, en zullen waarschijnlijk ook niet gedaan gaan worden vanwege het ontbreken van 'clinical equipoise'. Behandeling van de hydrocephalus alleen, zonder operatieve verwijdering van het cerebellaire hematoom, is vaak niet voldoende en kan zelfs leiden tot opwaartse hernië en inklemming.

#### *Minimaal invasieve operatie*

Diverse studie hebben de afgelopen jaren onderzocht of bij patiënten met een intracerebrale bloeding minimaal invasieve operatie de uitkomst kan verbeteren. Minimaal invasieve operatie kan bestaan uit stereotactische aspiratie, al dan niet gecombineerd met trombolytica, en uit endoscopisch-geleide operatie technieken. Kleine series en een aantal kleine trials laten zien dat de technieken veilig lijken, maar effectiviteit in het verbeteren van klinische uitkomst is nog niet bewezen.<sup>29-33</sup> Een relatief grote Chinese studie vergeleek minimaal invasieve chirurgische behandeling en suggereerde effectiviteit, maar in dit onderzoek werden de data verkregen uit de medische dossiers, en waren de beoordelaars van de uitkomst niet geblindeerd voor de behandeling.<sup>33</sup> Recent systematische reviews van minimaal-invasieve chirurgie trials suggereren effectiviteit,<sup>34,35</sup> maar de grootste trial in deze meta-analyses had geen geblindeerde uitkomst beoordeling en excludeerde patiënten die opnieuw bloedden na randomisatie.<sup>36</sup> Een nieuwe Chinese studie vergelijkt twee minimaal invasieve technieken, maar heeft geen controlegroep met standaard medicamenteuze behandeling (NCT02515903). De MISTIE II trial toonde geen verschil op de primaire veiligheids-eindpunten 30-dagen overlijden, 7-dagen overlijden, en symptomatische bloeding, maar wel meer asymptomatische bloedingen na minimaal invasieve chirurgie met rt-PA in vergelijking met medicamenteuze behandeling.<sup>37</sup> Verder was er een significante vermindering van oedeem na minimaal invasieve chirurgie met rt-PA in de geopereerde groep ten opzichte van de medicamenteus behandelde groep.<sup>32</sup> MISTIE II was een fase 2 studie en dus niet bedoeld om een effect of klinische uitkomst aan te tonen. De geadjusteerde (voor leeftijd, NIHSS, ICH volume voor randomisatie, en aanwezigheid van IVH) odds ratio voor een shift over de categorieën van de mRS 0-2, 4, 5 en 6, was 0.738 (95% BI 0.329-1.653; p=0.460).<sup>37</sup> De behandeling zoals toegepast in de MISTIE trial is ingewikkeld: na bewijs dat er geen hematoomgroei meer optreedt op basis van CT, wordt er een katheter geplaatst en bloed uit het hematoom geaspireerd. Nadien volgt opnieuw een CT ter beoordeling van een juiste lokalisatie van de katheter en een stabiel hematoom volume. Na minimaal drie uur wordt dan de eerste dosis alteplase gegeven, hetgeen elke 8 uur herhaald wordt, maximaal negen keer. Na iedere dosis wordt het systeem een uur gesloten, waarna het weer geopend wordt zodat drainage van het hematoom kan plaatsvinden (op basis van zwaartekracht). Op basis van de resultaten van MISTIE II is inmiddels MISTIE III gestart. Er worden 500 patiënten geïncludeerd en de resultaten worden verwacht in 2019 (NCT01827046).



### *Nieuw onderzoek*

Er zijn recent diverse nieuwe technieken ontwikkeld waarmee op minimaal-invasieve en endoscopie-geleide wijze intracerebrale bloedingen geopereerd kunnen worden.<sup>38</sup> Deze technieken beogen maximale volume reductie met zo min mogelijk schade aan het omringende hersenweefsel. Het BrainPath® sheath systeem is FDA goedgekeurd en bestaat uit een 13.5 mm huls met een interne dilatator, die via een 2 cm craniotomie wordt ingebracht in de lengte van en distaal in het hematoom. Als de huls geplaatst is kan het hematoom geaspireerd worden, ofwel met standaard materiaal, ofwel met de Myriad®, een handsysteem dat weefsel in een smalle opening trekt waar het door een mesje klein gemaakt wordt en geaspireerd. Het Apollo® systeem is eveneens FDA goedgekeurd en is een aspiratie-irrigatie systeem dat ingebracht kan worden via een 2.1 of 2.6 mm element. Een vibratie element in het element breekt het hematoom af binnenin het element en voorkomt dat het aspiratiesysteem verstopt. Het element kan via standaard endoscopische apparatuur (19-20 French) worden ingebracht, meestal via een boorgat. Met beide technieken worden goede resultaten behaald ten aanzien van de bereikte hematoom reductie en de procedures lijken veilig. Er zijn echter nog geen gegevens over klinische uitkomst.<sup>39-41</sup>

Diverse fase III studies zijn in voorbereiding met deze nieuwe technieken, waaronder de Dutch ICH trial. In een gerandomiseerde trial zullen we onderzoeken of bij patiënten met een supratentoriële intracerebrale bloeding behandeling met minimaal-invasieve endoscopie-geleide operatie binnen acht uur na ontstaan van de klachten, de functionele uitkomst na 3 maanden verbetert ten opzichte van standaard medicamenteuze behandeling. Tegelijkertijd wordt het effect van dexamethason onderzocht (door middel van een factoriele onderzoeksopzet). We beogen 600 patiënten te includeren in 12 centra in 3,5 jaar.

### **Referenties**

1. Schreuder FHBM, Sato S, Klijn CJM, Anderson CS. Medical management of intracerebral haemorrhage. *JNNP*. 2017. In press.
2. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al., Global Burden of Diseases IRFS, and Group GBDSE. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;e259-81.
3. Tsai CF, Anderson N, Thomas B, et al. Comparing risk factor profiles between intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in chinese and white populations: systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2016;11: e0151743.
4. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388:761-775.
5. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, and Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9:167-76.
6. Jolink WM, Klijn CJM, Brouwers PJ, et al. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of Intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2015;85:1318-24.

7. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Early care limitations independently predict mortality after Intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68:1651-7.
8. Parry-Jones AR, Paley L, Bray BD, et al. Care-limiting decisions in acute stroke and association with survival: analyses of UK national quality register data. *Int J Stroke* 2016; 11: 321-331.
9. Hemphill JC III, Bonovich DC, Besmertis L, et al. the ICH score: a simple, reliable grading scale for Intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32;891-7.
10. Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, Padilla-Martinez JJ, Gaonzalez-Cornejo S. Grading scale for prediction of outcome in primary Intracerebral hemorrhages. *Stroke*. 2007;38:1641-4.
11. Mattishent K, Kwok CS, Ashkir L, et al. Prognostic tools for early mortality in hemorrhagic stroke: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurol*. 2015;11:339-48.
12. Zahuranec DB, Morgenstern LB, Sanchez BN, et al. Do-not-resuscitate orders and predictive models after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2010;75: 626–633.
13. Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, et al. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:3044-49.
14. van Asch CJJ, Velthuis BK, Rinkel GJE, et al., Klijn CJM. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. *BMJ*. 2015; 351:h5762.
15. Quereshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med*. 2007;25;32-8.
16. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*. 2004; 43: 18-24.
17. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998; 29: 1160-1166.
18. Menon RS, Burgess RE, Wing JJ, et al. Predictors of highly prevalent brain ischemia in Intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2012;71:199-205.
19. Gioia LC, Kate M, Choi V, et al. Ischemia in intracerebral hemorrhage is associated with leukoaraiosis and hematoma volume, not blood pressure reduction. *Stroke*. 2015;46:1541-7.
20. Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, et al. The intracerebral hemorrhage acutely decreasing arterial pressure trial. *Stroke*. 2013; 44: 620-626.
21. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368:2355-65.
22. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2014;83:1523-9.
23. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016. In press.
24. Arima H, Heeley E, Delcourt C, et al. Optimal achieved blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT2. *Neurology*. 2015;84:464-471.
25. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:387-97.

26. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382:397-408.
27. Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, et al. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43:1496-504.
28. Amar AP. Controversies in the neurosurgical management of cerebellar hemorrhage and infarction. *Neurosurg Focus* 2012;32:E1.
29. Akhigbe T, Okafor U, Sattar T, Rawluk D, and Fahey T. Stereotactic-Guided Evacuation of Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2015;84: 451-460.
30. Cho DY, Chen CC, Chang CS, Lee WY, and Tso M. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients. *Surg Neurol*. 2006;65:547-555.
31. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, and Hanley D. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:147-51.
32. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke*. 2013; 44: 627-34.
33. Wang WZ, Jiang B, Liu HM, Li D, Lu CZ, Zhao YD, and Sander JW. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke*. 2009;4:11-6.
34. Ramanan M, and Shankar A. Minimally invasive surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *J Clin Neurosc*. 2013;20:1650-8.
35. Zhou X, Chen J, Li Q, Ren G, Yao G, Liu M, Dong Q, Guo J, Li L, Guo J, and Xie P. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2923-30.
36. Kim YZ, and Kim KH. Even in patients with a small hemorrhagic volume, stereotactic-guided evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage improves functional outcome. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;46:109-15.
37. Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, et al., for the MISTIE investigators. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomized, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:1228-37.
38. Fiorella D, Arthur A, Bain M, Mocco J. Minimally invasive surgery of intracerebral and intraventricular hemorrhage. Rationale, review of existing data and emerging technologies. *Stroke*. 2016;47:1399-1406.
39. Labib M, Shah M, Kassam AB, et al. Britz G, Young R, et al. The safety and feasibility of image-guided BrainPath-Mediated transsulcal hematoma evacuation: a multicenter study. *Neurosurg*. 2016. In press.
40. Spiotta AM, Fiorella D, Vargas J, et al. Initial multicenter technical experience with the Apollo device for minimally invasive intracerebral hematoma evacuation. *Neurosurg*. 11 Suppl 2 2015:243-51.
41. Fiorella D, Gutman F, Woo H, Arthur A, Aranguren R, and Davis R. Minimally invasive evacuation of parenchymal and ventricular hemorrhage using the Apollo system with simultaneous

neuronavigation, neuroendoscopy and active monitoring with cone beam CT. *J Neurointervent. Surg* 2015;7:752-7.

**Tabel 1.** De Hemphill-ICH en ICH-GS prognostische score

Variabele	Hemphill-ICH <sup>9</sup>	ICH-GS <sup>10</sup>
<b>Leeftijd, j</b>	<80 = 0 ≥80 = 1	<45 = 1 45-64 = 2 >65 = 3
<b>GCS</b>	3 of 4 = 2 5-12 = 1 13-15 = 0	3-8 = 3 9-12 = 2 13-15 = 1
<b>ICH volume, mL</b>	≥30 = 1 <30 = 0	Supratentorieel <40 = 1 40-70 = 2 >70 = 3 Infratentorieel <10 = 1 10-30 = 2 >30 = 3
<b>ICH locatie</b>	Infratentorieel Ja = 1 Nee = 0	Supratentorieel = 1 Infratentorieel = 2
<b>Intraventriculaire uitbreiding</b>	Nee = 0 Ja = 1	Nee = 1 Ja = 2
<b>Maximum score</b>	6	13

Hemphill-ICH score:

30-dagen mortaliteit: score 0, geen; 1, 13%; 2, 26%; 3, 72%; 4, 97%; 5-6, 100%.

ICH-GS score:

30-dagen mortaliteit: score 5, 17%; 6, 8%; 7, 20%; 8, 43%; 9, 71%; 10, 87%; 11-13: 100%.

30-dagen goede functionele uitkomst: score 5, 83%; 6, 76%; 7, 60%; 8, 27%; 9, 16%; 10, 4%, 11-13, 0%.

# Small vessel disease en genetica

Prof. dr. F.E. de Leeuw, Radboudumc

## Small vessel disease

“small vessel disease” (SVD) is het veronderstelde onderliggende pathofysiologische mechanisme van radiologische afwijkingen (vooral goed zichtbaar op MRI) zoals lacunaire infarcten, witte stofafwijkingen en microbloedingen (microbleeds).<sup>1</sup> Zoals de naam al suggereert wordt veronderstelt dat afwijkingen, vooral atherosclerose, aan de “kleine” arteriën (arteriolen) leiden tot small vessel disease; belemmerende factor in het onderzoek naar oorzaken van SVD is onder andere dat die kleine arteriën tot zeer recent niet of nauwelijks in voldoende detail waren af te beelden. Hoge veldsterkte MRI (7T) brengt hier zo langzamerhand wat verandering in.

Vrijwel iedereen vanaf een jaar of 60 heeft, in meer of mindere mate, markers van small vessel disease op beeldvorming van de hersenen; meestal zonder directe waarneembare klinische consequenties.<sup>2</sup> Dat wil zeggen dat verreweg de meeste markers van SVD pas aan het licht komen als vanwege een andere reden een MRI scan van de hersenen wordt gemaakt.

Daarnaast is small vessel disease bij ongeveer 20% van alle herseninfarcten de belangrijkste oorzaak en bij vrijwel iedere intracerebrale bloeding boven de leeftijd van 70 jaar. Wat minder in het oog springend, omdat de effecten geleidelijk en sluipend van aard zijn, is dat small vessel disease de belangrijkste vasculaire oorzaak is van dementie en, nog veel minder bekend, parkinsonisme.

De small vessel disease waar we in dat verband over spreken wordt vrijwel zonder uitzondering verklaard door de zogenaamde “klassieke” vasculaire risicofactoren, waarbij vooral hypertensie een belangrijke rol speelt, naast diabetes en roken.

De laatste jaren is er in toenemende mate aandacht voor genetische oorzaken van small vessel disease. In deze syllabus zal ik me vooral beperken tot die small vessel diseases met een monogenetische oorzaak. Van die verschillende oorzaken zal ik de belangrijkste klinische en radiologische verschijningsvormen bespreken en een kapstok bieden voor opvallende klinische en radiologische verschillen tussen de verschillende oorzaken, die kunnen helpen bij het maken van een overzichtelijke differentiaal diagnose.

## Wanneer denken aan een genetische oorzaak voor small vessel disease?

Alhoewel de laatste jaren steeds meer monogenetische oorzaken gevonden worden voor small vessel disease, lijken die als verklaring voor bijvoorbeeld lacunaire infarcten toch nog steeds een bescheiden rol te spelen. Zeer sterk afhankelijk van de populatie wordt naar schatting bij slechts minder dan 1% procent van alle patiënten met een symptomatisch lacunair infarct dit veroorzaakt door een genetische aandoening.<sup>3,4</sup>

Er kan worden gedacht aan een (mono)genetische oorzaak voor small vessel disease als dit op jonge leeftijd (< 50 jaar) voorkomt, vooral als er geen andere risicofactoren en/of oorzaken zijn en als er bijkomende, zowel neurologische, niet neurologische als radiologische kenmerken zijn.

In de box staat een aantal klinische en radiologische kenmerken samengevat die de waarschijnlijkheid op een genetische oorzaak verhogen.

Nu zullen een aantal SVD aandoeningen worden besproken met een genetische oorzaak.

### **Cerebrale autosomale dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leukoencefalopathie (CADASIL)**

#### *Genetica en pathofysiologie*

CADASIL is de meest voorkomende genetische oorzaak van small vessel disease.<sup>5</sup> Wereldwijd zijn inmiddels duizenden families beschreven. Naar alle waarschijnlijkheid is het daarmee de belangrijkste genetische oorzaak voor SVD, maar desondanks zeer zeldzaam.<sup>3,4</sup> Mutaties in het NOTCH3 gen leiden tot arteriopathie door ophopingen van granulair osmiofiel materiaal (GOM) rond de gladde spiercellen van de kleine arteriën, die verantwoordelijk is voor het ontstaan van small vessel disease.

#### *Kliniek*

CADASIL wordt vooral gekenmerkt door neurologische verschijnselen waarbij migraine met aura in de meerderheid van de patiënten (tot wel 75% in verschillende studies) het debuutsymptoom is op reeds jonge leeftijd (20-30 jaar). In mindere mate kunnen ook depressieve episoden vooraf gaan aan de lacunaire syndromen; die laatste treden gemiddeld voor het eerst rond de 45 jaar op, echter veel ouder kan ook. Mede door accumulatie van hersenbeschadiging door de small vessel disease ontstaan reeds op vrij jonge leeftijd (vanaf 50 jaar) cognitieve stoornissen, die vaak uitmonden in dementie.

#### *Radiologische kenmerken*

Voorafgaand aan klinische verschijnselen ontstaan de typische witte stofafwijkingen, waarbij vooral die in de temporaalpool en de capsula externa een hoge sensitiviteit en specificiteit hebben voor de diagnose. De meeste patiënten hebben vanaf hun midden 30'er-jaren witte stof afwijkingen, alhoewel recent ook dragers van NOTCH3 mutaties zijn beschreven zonder een enkele witte stof afwijking.

De diagnose kan tegenwoordig eenvoudig worden gesteld via het aantonen van de NOTCH3 mutatie, waarbij het bij twijfel aan de diagnose op basis van de klinische en radiologische kenmerken soms praktisch kan zijn om alvast direct een wat uitgebreider panel aan genetische oorzaken van small vessel disease in te zetten. Verschillende centra bieden praktische small vessel disease “gen pakketten” aan (<http://www.dnadiagnostiek.nl>).

### **Cerebrale autosomale recessieve arteriopathie met subcorticale infarcten en leukoencefalopathie (CARASIL)**

#### *Genetica en pathofysiologie*

CARASIL ontstaat door een mutatie in het HTRA1 gen en komt veel minder voor dan CADASIL.<sup>6</sup> Wereldwijd zijn slechts tientallen families beschreven. Het is een autosomaal *recessieve* aandoening. Bij pathologisch onderzoek worden weinig verschillen gevonden vergeleken met de pathologie van sporadische small vessel disease, namelijk arterioclrose.

#### *Kliniek*

Er zijn belangrijke overeenkomsten in de kliniek tussen CADASIL en CARASIL, vooral het jong ontstaan van lacunaire infarcten en de cognitieve en psychiatrische verschijnselen.

### *Radiologische kenmerken*

De radiologische kenmerken helpen niet altijd om CARASIL van CADASIL te onderscheiden, alhoewel afwijkingen in de temporaalkwab en de capsula externa minder vaak voorkomen, maar zeker niet altijd afwezig zijn.

### *Differentiaal diagnostische “tips and tricks”*

Bij CARASIL wordt vaak op ongewoon jonge leeftijd (20-30 jaar) uitgebreide kaalheid gezien en lage rugklachten, vaak op basis van discus degeneratie. De neurologische verschijnselen zijn over het algemeen meer uitgesproken bij CARASIL dan bij CADASIL en leiden nogal eens tot volledige afhankelijkheid vanaf het 40ste levensjaar.

## **Cathepsine A related arteriopathie met strokes en leukoencefalopathie (CARASAL)**

### *Genetica en pathofysiologie*

CARASAL is recent voor het eerst beschreven en heeft als genetische achtergrond een verandering in het Cathepsine A gen (CTSA gen).<sup>7</sup> Cathepsine A is een lysosomaal eiwit waar het enzymen stabiliseert (recessieve mutaties in het CTSA gen veroorzaken het onder kinderneurologen wellicht bekende galactosialidosis). Bij pathologisch onderzoek blijken opmerkelijke veranderingen (anders dan bij niet erfelijke small vessel disease) in vooral distale arteriolen aanwezig, bestaande uit vaatwandverdickking, verlies van glad spierweefsel en vrijwel volledig afgesloten vaatlumen.

### *Kliniek*

Naast het feit dat CARASAL een zeer zeldzame aandoening is (tot nu toe twee beschreven families) kan de verdenking op een genetische oorzaak laag zijn omdat de tot nu toe gerapporteerde patiënten een ernstige, therapie resistente hypertensie hadden. Met andere woorden, er lijkt een al duidelijke verklaring voor de small vessel disease. Echter ook bij patiënten met hypertensie worden toch maar zelden zulke uitgesproken radiologische afwijkingen gezien (zie onder) op relatief jonge leeftijd. Naast hypertensie, en de small vessel kliniek van lacunaire infarcten, intracerebrale bloedingen en cognitieve achteruitgang, rapporteerden sommige patiënten droge ogen en mond, met daarnaast spierkrampen.

### *Radiologische kenmerken*

De witte stof afwijkingen zijn ook bij deze aandoening weer opvallend uitgebreid voor de leeftijd, terwijl de locatie niet heel specifiek is voor de ziekte. De temporaalpool en de capsula interna zijn over het algemeen niet aangedaan. Enkele patiënten hadden een microbloeding in de basale kernen.

## **Retinale vasculopathie met cerebrale leukodystrofie (RVCL)**

### *Genetica en pathofysiologie*

RVCL ontstaat door een mutatie in het TREX1 gen en is een autosomaal *dominante* aandoening.<sup>8</sup> Deze aandoening heeft nogal eens heterogene kenmerken, zodanig dat in het verleden verschillende aandoeningen werden onderscheiden, die nu op basis van de gemeenschappelijke genetische oorzaak als RVCL kunnen worden gediagnosticeerd. De ooit als aparte syndromen beschouwde Cerebroretinale vasculopathie (CVR), Hereditaire endotheliopathie, retinopathie, nefropathie en stroke (HERNS) en hereditaire vasculaire retinopathie (HVR) worden nu gezien als onderdeel van het RVCL spectrum.

Pathologisch anatomisch onderzoek toont fibrotisch verdikte arteriolen met necrose.

Neuropathologisch onderzoek van pseudotumor afwijkingen op beeldvorming toont necrotische gebieden in de witte stof als gevolg van ischemie.

#### *Kliniek*

Anders dan de hiervoor beschreven small vessel diseases presenteert RVCL zich typisch met progressief visus verlies vanaf het 40ste jaar door retinale vaatafwijkingen (onder andere retinale bloedingen en ischemie). Patiënten zullen over het algemeen òf al bij een oogarts zijn geweest, òf door de oogarts worden verwezen. De vasculopathie kan zich ook in andere organen manifesteren (nier, lever) met de betreffende orgaanfunctiestoornissen tot gevolg. Daarna ontstaan de typische “small vessel disease” symptomen zoals eerder beschreven met een vrij snel beloop tot afhankelijkheid en overlijden; vaak al binnen enkele jaren na de eerste symptomen.

#### *Radiologische kenmerken*

Radiologisch is er een opvallend kenmerk dat helpt bij het stellen van de diagnose (alhoewel niet iedere patiënt de afwijking heeft), namelijk aankleurende, door oedeem omgeven pseudotumoren, die ook weer kunnen verdwijnen in de loop der maanden.

#### *Differentiaal diagnostische “tips and tricks”*

De initiële presentatie (visusverlies op de voorgrond) en het snel progressieve beloop kunnen helpen in de differentiaal diagnose van small vessel disease.

## **COL4A1, COL4A2**

### *Genetica en pathofysiologie*

COL4A1 en COL4A2 kunnen autosomaal dominant worden overgeërfd; er zijn ook de novo mutaties beschreven. Genetische afwijkingen bevinden zich in respectievelijk de alfa 1 dan wel alfa 2 keten van het collageen IV gen. Het pathologisch anatomisch substraat (zowel bij COL4A1 als COL4A2) lijkt een abnormale aanleg dan wel verandering van de basaalmembraan en de gladde spiercel te zijn.<sup>9</sup>

### *Kliniek*

Ook aandoeningen op basis van COL4A1/2 mutaties kunnen zich klinisch zeer heterogeen presenteren waardoor, voor het ontdekken van het onderliggende genetische defect, deze aandoeningen bekend stonden onder verschillende namen.<sup>10</sup>

Zowel het fenotype als de debuutleeftijd van symptomen van COL4A1 geassocieerde small vessel disease varieert enorm, zelfs binnen families. COL4A1 presenteert zich vaak al op de kindertijd met hemiparese en ontwikkelingsachterstand. Daarnaast ontstaan intracerebrale hematomen; hetzij spontaan, hetzij na relatief geringe traumata. Echter ook bij jong-volwassenen kan de mutatie leiden tot intracerebrale bloedingen en lacunaire infarcten.

### *Radiologische kenmerken*

Naast de frequent en uitgebreid voorkomende witte stof afwijkingen (niet in de temporaal kwab of capsula externa) worden op susceptibiliteit gewogen MRI vrijwel altijd microbloedingen gezien.

### *Differentiaal diagnostische “tips and tricks”*

Andere klinische kenmerken overlappen met die van de hiervoor beschreven small vessel disease aandoeningen (epilepsie, cognitieve en psychiatrische symptomen), echter ook cardiale en nefrogene afwijkingen zijn beschreven.



## **Hereditaire Cerebrale amyloid angiopathie (CAA), ofwel Hereditary Cerebral Hemorrhage With Amyloidosis, Dutch type (HCHWA-D)**

### *Genetica en pathofysiologie*

Erfelijke CAA (er is ook een sporadische) is (gewoonlijk) autosomaal dominant en ontstaat door mutaties in het APP gen op chromosoom 21.<sup>11</sup> Als gevolg van CAA ontstaan amyloid neerslagen in (onder andere) de arteriolen in de hersenen en leptomeningen. Daardoor wordt geleidelijk aan de normale architectuur en functie van de arteriolen aangetast met als gevolg chronische ischemie (leidend tot witte stofafwijkingen), acute ischemie (lacunaire infarcten) maar ook intracerebrale bloedingen.

### *Kliniek*

Klinisch ontstaan de “typische” small vessel disease symptomen met vooral lacunaire infarcten en cognitieve achteruitgang (tot dementie aan toe) met daarbij (terugkerende) intracerebrale, vooral lobaire hematomen.

### *Radiologische kenmerken*

Op conventionele FLAIR of T2 gewogen opnames vallen de uitgebreide witte stofafwijkingen op (over het algemeen niet in de temporaalkwab of capsula interna). Wat helpt in de differentiaal diagnose van small vessel disease is het vervaardigen van een susceptibiliteit gewogen MRI, waarbij vrijwel altijd microbloedingen worden gezien, naast zogenaamde superficiale siderose.

### *Differentiaal diagnostische “tips and tricks”*

Erfelijke CAA, ook wel de Katwijkse ziekte, is ontstaan vanuit een familie uit Katwijk, afstammelingen daarvan wonen nog steeds vaak in die regio (of hebben daar voorouders). Informatie daaromtrent kan dus eenvoudig worden gevraagd aan de patiënt. De superficiale siderose op susceptibiliteit gewogen MRI helpt bij het stellen van de diagnose, en komt maar zelden voor bij andere (erfelijke) small vessel diseases.

## **Diagnostiek genetica small vessel disease**

Het spectrum van genetische small vessel disease breidt zich razendsnel uit; er zijn inmiddels 10-tallen genen geassocieerd met cerebrale small vessel disease. Op basis van de kliniek, neurologisch en aanvullend onderzoek is de aandoening vaak niet (meer) te diagnosticeren. Ook is het onderscheid tussen large artery disease en small vessel disease enigszins arbitrair en kan ook bij de eerst genoemde groep van oorzaken wel degelijk small vessel disease voorkomen,<sup>10</sup> zelfs op basis van een erfelijke oorzaak (denk bijvoorbeeld aan de ziekte van Fabry).

Een geaccepteerde benadering is dan ook om bij patiënten, bijvoorbeeld zoals geschetst in de box, laagdrempelig een zogenaamd small vessel disease genpakket aan te vragen wat vaak wel uit meer dan 20 met small vessel disease geassocieerde genen bestaat (<http://www.dnadiagnostiek.nl>). Om een iets meer gerichte aanpak voor te staan valt het organiseren van een gezamenlijk spreekuur met uw klinisch geneticus te overwegen. In ons Nijmeegs Centrum voor vroege hart –en vaatziekten organiseren wij zo enkele malen per jaar een gecombineerd spreekuur met een gespecialiseerd klinisch geneticus, vasculair geneeskundige en vasculair neuroloog; speciaal voor jonge patiënten met een nog onduidelijke oorzaak voor het optreden van hun herseninfarct of intracerebrale bloeding op jonge leeftijd.

## Referenties

1. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12:822-38.
2. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Wittteman JCM, van Gijn J, Hofman A, Breteler MMB. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:9-14.
3. Kilarski LL, Rutten-Jacobs LC, Bevan S, Baker R, Hassan A, Hughes DA, Markus HS; UK Young Lacunar Stroke DNA Study. Prevalence of CADASIL and Fabry Disease in a Cohort of MRI Defined Younger Onset Lacunar Stroke. *PLoS One*. 2015;10:e0136352.
4. Rutten-Jacobs LC, Traylor M, Adib-Samii P, Thijs V, Sudlow C, Rothwell PM, Boncoraglio G, Dichgans M, Bevan S, Meschia J, Levi C, Rost NS, Rosand J, Hassan A, Markus HS. Common NOTCH3 Variants and Cerebral Small-Vessel Disease. *Stroke*. 2015;46:1482-7.
5. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. CADASIL. *Lancet Neurol*. 2009;8:643-53. Review
6. Verdura E, Hervé D, Scharrer E, Amador Mdel M, Guyant-Maréchal L, Philippi A, Corlobé A, Bergametti F, Gazal S, Prieto-Morin C, Beaufort N, Le Bail B, Viakhireva I, Dichgans M, Chabriat H, Haffner C, Tournier-Lasserre E. Heterozygous HTRA1 mutations are associated with autosomal dominant cerebral small vessel disease. *Brain*. 2015;138(Pt 8):2347-58.
7. Bugiani M, Kevelam SH, Bakels HS, Waisfisz Q, Ceuterick-de Groote C, Niessen HW, Abbink TE, Lesnik Oberstein SA, van der Knaap MS. Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL). *Neurology*. 2016;87:1777-1786.
8. Pelzer N, de Vries B, Boon EMJ. Heterozygous TREX1 mutations in early-onset cerebrovascular disease. *J Neurol*. 2013;260:2188-2190.
9. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke*. 2010;41:e513-8.
10. Tan RY, Markus HS. Monogenic causes of stroke: now and the future. *J Neurol*. 2015;262:2601-16.
11. Rost NS, Greenberg SM, Rosand J. The genetic architecture of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39:2166-73.

Box: **klinische en radiologische kenmerken die de waarschijnlijkheid op een genetische oorzaak van small vessel disease verhogen.**

**Klinische kenmerken - anamnese**

- Herseninfarct op jonge leeftijd (< 50 jaar).
- Bijkomende klinische verschijnselen in de voorgeschiedenis.
  - Migraine, epilepsie, depressieve, cognitieve stoornissen op jonge leeftijd.
  - Skelet, gezichts –of oogheelkundige afwijkingen, vroege kaalheid.
- Positieve familie anamnese voor cognitieve stoornissen op jonge leeftijd

**Kenmerken - aanvullend onderzoek.**

- Afwezigheid “klassieke” vasculaire risicofactoren.
- Afwezigheid andere oorzaken voor een herseninfarct.

**Kenmerken – beeldvorming**

- (veel) meer small vessel disease dan verwacht voor leeftijd (voorbeeld: Fazekas 3 op 50 jarige leeftijd)
- Atypische lokatie small vessel disease (temporal kwab, capsula externa bij CADASIL)
- “veel” microbloedingen (COL4A1 en 2 mutaties)

Tabel: Genetische oorzaken small vessel disease

	CADASIL	CARASIL	CARASAL	RVCL	COL4A1/2	HCHWA-D
aandoening	Cerebrale autosomale dominante arteriopathie met subcorticale infarcten en leukoencefalopathie	Cerebrale autosomale recessieve arteriopathie met subcorticale infarcten en leukoencefalopathie	Cathepsine A related arteriopathie met strokes en leukoencefalopathie	Retinale vasculopathie met cerebrale leukodystrofie		Erfelijke cerebrale amyloid angiopathie (erfelijke CAA)
gen	NOTCH3	HTRA1	CTSA	TREX1	COL4A1/2	APP
pathologie	granulair osmiofiel materiaal (GOM) wat gladde spiercellen vaatwand aantast	Arterioclrose (als bij sporadische small vessel disease)	vaatwandverdickking, verlies van glad spierweefsel en vrijwel volledig afgesloten vaatlumen van distale arteriolen	- fibrotisch verdikte arteriolen met necrose. - De pseudotumor afwijkingen op beeldvorming toont necrotische gebieden in de witte stof als gevolg van ischemie.	abnormale aanleg, danwel verandering van de basaalmembraan en de gladde spiercel van de arteriole.	amyloid neerslagen in (o.a.) de arterioles in de hersenen en leptomeningen.
overerving	AD	AR	AD	AD	AD	AD
debuutleeftijd infarct	40-50 jaar	eind 20-40 jaar	30-40 jaar	Eind 40, 50 jaar	Kinderleeftijd tot (jong) volwassen	45-55 jaar*
kliniek	Migraine (met aura)	Lacunaire infarcten	Lacunaire infarcten	Visusverlies	Kinderen: hemiparese, intracerebrale bloeding, ontwikkelingsachterstand Volwassen: lacunaire infarcten, intracerebrale bloedingen	Lacunaire infarcten  Cognitieve achteruitgang  Lobaire intracerebrale bloedingen
	Depressie	Cognitieve achteruitgang	Cognitieve achteruitgang	Lacunaire infarcten		
	Epilepsie					
	Cognitieve achteruitgang					

\* debuut leeftijd verwijst naar eerste lobair hematoom.  
AD: autosomaal dominant, AR: autosomaal recessief

	CADASIL	CARASIL	CARASAL	RVCL	COL4A1/2	HCHWA-D
<b>Radiologische kenmerken</b>	Wittestofafwijkingen, temporaal en in capsula externa gelokaliseerde afwijkingen sensitief en specifiek voor de aandoening	Confluerende wittestofafwijkingen en lacunaire infarcten (niet temporaal en in capsula externa)	Confluerende wittestofafwijkingen en lacunaire infarcten (niet temporaal en in capsula externa)	Confluerende wittestofafwijkingen en lacunaire infarcten (niet temporaal en in capsula externa)	Confluerende wittestofafwijkingen en lacunaire infarcten (niet temporaal en in capsula externa)	Confluerende wittestofafwijkingen en lacunaire infarcten (niet temporaal en in capsula externa)
			Microbloedingen in basale kernen	Aankleurende, door oedeem omgeven pseudotumoren (die weer kunnen verdwijnen)	Intracraniale aneurymata	Micorbloedingen (lobair)
					microbloedingen	Superficiale siderose
<b>“tips and tricks”</b>	Wittestofafwijkingen temporaal en capsula externa	Vroege kaalheid Lage rugpijn	Onbehandelbare hypertensie	Snel progressief beloop na eerste, vaak visus, symptomen	Betrokkenheid vasculopathie in andere organen	Geboren/familie regio Katwijk/Scheveningen Superficiale siderose
<b>diagnostiek</b>	<a href="http://www.dnadiagnostiek.nl">http://www.dnadiagnostiek.nl</a>					



# Drugs en beroertes

Dr. V.I.H. Kwa, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis

## Inleiding

In dit overzicht worden alleen de beroertes die veroorzaakt worden door het zogenaamd "recreatieve" gebruik van illegale hard- en softdrugs besproken, maar niet die door alcohol- of tabaksgebruik, of door medicamenteus gebruik van bepaalde drugs. Er wordt ook aandacht besteed aan nieuwe drugs die in de laatste jaren trendy zijn geworden. Een deel van de tekst komt uit de syllabus van de nascholing in 2009 van dezelfde auteur.

## "Epidemiologie"

Het recreatieve gebruik van drugs onder de bevolking is in omvang veel geringer dan het gebruik van alcohol en tabak. Uit enquêtes onder de algemene bevolking in 2015 blijkt 7 % van de ondervraagden cannabis, 3 % ecstasy, 2 % cocaïne, 3 % ecstasy, 1 % amfetamine en 1 % diverse drugs (GHB, opiaten) te gebruiken.<sup>1</sup> Daarentegen gebruikt 81 % alcohol en rookt 26 %. In de laatste jaren zijn zogenaamde 'designer drugs' in zwang gekomen, die veel ophef hebben veroorzaakt vanwege ernstige bijeffecten (zie hieronder).

Sinds 2011 worden door het European Monitoring Centre of Drugs and Drug Abuse (EMCDDA) jaarlijks in een bepaalde tijdsperiode analyses van monsters uit het rioolwater van bepaalde geografische gebieden verricht.<sup>1</sup> Ondanks dat hieruit geen individuele data van gebruikers gehaald kunnen worden, zeggen deze metingen iets over het patroon en de ontwikkelingen van drugsgebruik in de verschillende steden. Ook zouden nieuwe 'designer drugs', waarvan gebruikers geregeld zich niet bewust zijn dat zij deze middelen consumeren, ook sneller gemonitord kunnen worden zodra zij bekend worden. In 2015 stond Amsterdam op nummer twee (na Londen) wat betreft de gemiddelde dagelijkse cocaïne 'load'. Wat betreft MDMA load stond Amsterdam in een lijst van 44 steden ruimschoots op de eerste plaats, op de voet gevolgd door Eindhoven (alleen in het weekend). Voor amfetamine waren de gemiddelde 'loads' het hoogst in drie Belgische steden (Antwerpen-Zuid, Geraardsbergen, Oostende).<sup>1</sup>

Over de prevalentie of incidentie van beroertes bij drugsgebruik zijn geen grote systematische studies gedaan. De neuroloog moet er aan denken bij jonge patiënten met een beroerte. In series van patiënten met beroertes op jonge leeftijd bestaat bij 10-35 % een relatie met drugsgebruik.<sup>2</sup> Geschat wordt dat minder dan 1 % van alle beroertes te maken heeft met drugs.

## Soorten drugs

De voor recreatieve doeleinden gebruikte drugs kunnen worden onderverdeeld in de volgende groepen.

### *Stimulerende middelen*

Deze groep drugs wordt ook wel "uppers" genoemd. Hiertoe behoren cocaïne en de amfetamines. Deze middelen stimuleren de activiteit van het centrale en perifere zenuwstelsel en geven verhoogde

aliertheid, uithoudingsvermogen en productiviteit. Zij worden met name in het uitgaansleven gebruikt. Amfetamine wordt ook wel gebruikt als doping bij duursporten en zit soms in voedingssupplementen.

#### *Verdovende middelen*

Ook wel "downers" genoemd. Tot deze groep behoren de opiaten, zoals opium of het opiumderivaat heroïne. Deze drugs kunnen worden gerookt, gesnoven of gespoten worden. Zij geven de gebruikers een ontspannen gevoel, maar zijn sterk verslavend en geeft bij uitwerken ervan al snel onthoudingsverschijnselen ("cold turkey"). In zekere zin behoort cannabis (hennep) ook tot de verdovende middelen, hoewel zij meestal tot de hallucinogenen wordt gerekend.

#### *Hallucinogene middelen*

Tot deze groep behoren onder andere cannabis, LSD en hallucinogene paddenstoelen zoals kaalkopjes of de vliegenzwam. Van deze groep drugs is cannabis, waar wiet (van het Engelse "weed", marihuana) en hasj (hasjiesj) onder vallen, de bekendste. Het geeft een soort dromerigheid, waarin de meest wilde maar ook creatieve gedachten de geest kunnen ontspruiten. Zij worden ook in bepaalde religieuze rituelen gebruikt.

#### *Andere drugs*

Drugs die hierboven nog niet zijn genoemd zijn ketamine (bedoeld als verdovingsmiddel voor paarden), gamma-hydroxy-boterzuur (GHB), slaapmiddelen en inhalatie middelen in de vorm van gassen, aërosolen of oplosmiddelen, zoals lachgas en solutie (bandenplak oplosmiddel).

### **Nieuwe psychoactieve stoffen (NPS) of 'designer drugs'**

Deze drugs zijn structurele en functionele analogen van bekende middelen, die aanvankelijk gemaakt werden door academische en farmaceutische instituten met de bedoeling derivaten te maken met betere werking en minder bijwerkingen ('legal highs', 'research chemicals'). De drugs die hier bedoeld worden zijn analogen die in clandestiene laboratoria worden gemaakt om het verbod van het betreffende middel te omzeilen en om niet in de standaard drugtests gedetecteerd te worden. Ze worden op de illegale markt dan ook wel 'badzout' of 'plantenvoeding' genoemd. Voorbeelden van in Nederland gebruikte NPS zijn: 4-fluoramfetamine (4-FA), 4-MEC en 6-APB. Uiteraard zijn deze drugs niet getest op werking en veiligheid. De bijwerkingen van deze middelen zijn onbekend en kunnen ernstig zijn.

Vanwege het in snel tempo verschijnen en verdwijnen van stoffen en veranderingen in (inter)nationale wetgeving is NPS een fluïde begrip. Meestal blijft het gebruik van NPS beperkt tot een kleine gebruikersgroep en is het een tijdelijk fenomeen. Slechts van een enkel middel lijkt het gebruik wat bestendiger, zoals 4-FA. Desondanks is de NPS markt de afgelopen jaren sterk toegenomen en daarmee het risico op (soms fatale) gevolgen voor de volksgezondheid. Om deze reden is 4-FA ook opgenomen in de lijst van verboden middelen. Het gebruik lijkt onder bepaalde risicogroepen, zoals uitgaande jongeren, mannen die seks hebben met mannen, injecterend drugsgebruikers en gevangenen, relatief hoog te zijn.<sup>1</sup>

### **Mechanismen leidend tot beroerte**

Drugs kunnen via verschillende mechanismen leiden tot een herseninfarct, een hersenbloeding of een subarachnoïdale bloeding:



1. plotselinge sterke bloeddrukverhoging
2. sterke vasoconstrictie
3. vasculitis
4. als gevolg van i.v. injecties:
  - endocarditis
  - verontreiniging (talk)
  - overdosis waardoor hypoventilatie en hypotensie (bv. globus pallidus infarct bdz.)
  - direct toxisch effect (bij onbedoelde intra-arteriële injectie)
  - HIV
5. embolie bij druggerelateerde cardiomyopathie of myocardinfarct

## Specifieke drugs

### Cocaïne

Deze drug is het vaakst geassocieerd met beroertes. Cocaïne wordt geëxtraheerd uit de cocoplant (*Erythroxylum coca*). De cocaïne hydrochloride is de klassieke vorm, is wateroplosbaar en wordt gesnoven of intraveneus geïnjecteerd. Na het in zwang komen van de alkaloïde vorm van cocaïne in 1983, die sterkere effecten geeft en gerookt kan worden waardoor het continue gebruikt kan worden, nam het aantal gerapporteerde gevallen met beroertes toe. Er zijn ongeveer evenveel herseninfarcten als hersenbloedingen beschreven, hoewel de hydrochloride vorm meer gerelateerd zou zijn aan hersenbloedingen. Het gebruik van deze drug geeft bij jonge patiënten een 7 tot 8 keer hogere kans op een beroerte.<sup>3</sup> Vaker en chronisch gebruik geeft een hogere kans op neurologische complicaties.

### Herseninfarcten

Een spasme van de cerebrale vaten door cocaïne kan een herseninfarct veroorzaken. Bij vrijwilligers werd cerebrale vaatspasme bij cocaïnegebruik met een MR-angiografie aangetoond.<sup>4</sup> Er bleek een positieve correlatie te bestaan met de dosis en met de duur van het gebruik gedurende het leven. In combinatie met amfetamine geeft cocaïne in proefdieren altijd cerebrale vasospasme. Een dergelijke combinatie van drugs wordt in het uitgaansleven vaker gebruikt. Ook kan cocaïne een spasme van de coronaire arteriën geven, waardoor een myocardinfarct of ritmestoornissen kunnen ontstaan, die op hun beurt weer kunnen leiden tot herseninfarcten. Ondanks dat de halfwaardetijd van cocaïne 1 uur is, kunnen de metaboliëten uren en soms dagen later nog vasoconstrictie geven, wat een delay van symptomen na het gebruik van cocaïne kan geven.

Er bestaat controverse over de vraag of cocaïne vasculitis veroorzaakt. De diagnose wordt in de meeste gerapporteerde gevallen m.b.v. angiografie gesteld en niet o.b.v. pathologisch anatomisch onderzoek. De angiografie beelden kunnen echter ook een uiting van vasoconstrictie zijn.

Waarschijnlijk wordt te vaak gedacht, dat vasculitis het pathofysiologisch mechanisme is bij cocaïne gerelateerde herseninfarcten.

Intraveneuze trombolysie lijkt veilig te kunnen worden toegepast bij herseninfarcten na cocaïne gebruik. Intra-arteriële trombectomie met een stent lijkt een effectieve therapie te zijn bij een herseninfarct veroorzaakt door cerebrale vasospasme na cocaïne gebruik.<sup>5</sup>

### *Intracerebrale bloedingen*

Cocaïne geeft een sterke stijging van de bloeddruk en cardiac output. Dit kan leiden tot alle soorten bloedingen: intracerebraal, intraventriculair en subarachnoïdaal. In de helft van deze gevallen wordt een aneurysma of een arterioveneuze malformatie gevonden. Beeldvorming van de hersenvaten behoort derhalve verricht te worden bij een evaluatie van een patiënt met intracerebrale bloeding bij cocaïne gebruik. Omdat de halfwaarde tijd van cocaïne kort (1 uur) is, kan de bloeddruk alweer genormaliseerd zijn als de patiënt op de SEH arriveert. Bij een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding bij cocaïne gebruik zijn wisselende berichten over een al dan niet verhoogde kans op vasospasmes.<sup>6</sup>

### **Amfetamine / ecstasy**

Tot de amfetamines horen MDA (3,4-methyleendioxyamfetamine) of het verwante MDMA (3,4-methyleendioxymethylamfetamine). De meest voorkomende vorm is MDMA die, vaak samengevoegd met amfetamine (speed) als pil wordt verkocht onder de naam XTC (van "ecstasy", extase). Deze drugs worden veel gebruikt in de uitgaanswereld. De chemische voorlopers van MDA en MDMA werden oorspronkelijk geëxtraheerd uit planten zoals sassafras en nootmuskaat. Tegenwoordig worden ze synthetisch geproduceerd uit voornamelijk de grondstoffen safrol en piperonal. Alle vormen van inname zijn geassocieerd met een 4 keer verhoogde kans op beroertes. Vaker dan cocaïne veroorzaken amfetamines vasculitis in de grote en in de kleine vaten. De vasculitis leidt tot herseninfarcten of intracerebrale bloedingen. Deze middelen geven een acute sterke bloeddrukstijging, waardoor intracerebrale of subarachnoïdale bloedingen kunnen ontstaan. Ook hier geldt dat dit vaak optreedt bij een combinatie met een aneurysma of een arterioveneuze malformatie. Beeldvorming van de hersenvaten behoort derhalve ook verricht te worden bij een evaluatie van deze patiënten. Het is nuttig om te weten, dat een aantal vrij verkrijgbare vermageringsmiddelen amfetamines bevatten. In het verleden heeft dit in een aantal gevallen geleid tot intracerebrale bloedingen.

Ecstasy verandert de concentratie van serotonine in de hersenen. Postsynaptische 5-HT<sub>2</sub> receptoren spelen een rol in de regulatie van de cerebrale microvasculatuur. Herseninfarcten door ecstasy ontstaan derhalve vaak in de occipitale cortex en de globus pallidus, waar een hoge expressie van de serotonine receptoren zijn.

### **4-fluoramfetamine(4-FA)**

Deze 'designer drug' is in de laatste jaren sterk in populariteit toegenomen als party-drug. Het is een afgeleide van amfetamine en heeft het imago van 'ecstasy light', omdat het mildere effecten zou hebben waarbij de gebruiker het gevoel heeft zichzelf meer onder controle te hebben. Ook zou na gebruik minder vaak een kater ontstaan. 4-FA neemt steeds meer de plaats van amfetamine over. De milde werking maakt dat sommige gebruikers in de loop van een feest een tweede dosis neemt, dat mogelijk tot overdosering kan leiden. Er zijn in 2016 ernstige bijwerkingen gemeld met hartritmestoornissen en intracerebrale bloedingen. Opvallend is dat de verschijnselen aanvankelijk mild lijken te zijn in de vorm van hoofdpijn. Plotseling manifesteert het intracerebraal hematoom zich met verergering van de hoofdpijn en het ontstaan van neurologische uitvalsverschijnselen. Er zijn ook subarachnoïdale bloedingen beschreven.

## **Opiaten / heroïne**

Door de betere opvang en gereguleerde verstrekking van methadon is het aantal problemen door gebruik van opiaten in Nederland in het afgelopen decennium gedaald.<sup>1</sup> Er zijn vele vormen van opiatenmisbruik, maar de meeste problemen waren geassocieerd met heroïne. Doordat heroïne veelal i.v. geïnjecteerd wordt, is deze drugs geassocieerd met endocarditis, die vaak fulminant en dodelijk verloopt. Endocarditis kan ook aanleiding geven tot herseninfarcten of ruptuur van een intracranieel mycotisch aneurysma. In zeldzame gevallen treedt een direct neurotoxisch effect bij onbedoelde intra-arteriële injectie op. Vermenging met talk of andere poeders geeft embolieën in de hersenen. In Nederland zijn nog maar weinig heroïne i.v. gebruikers.

In tegenstelling tot cocaïne geeft heroïne hypotensie waardoor bilaterale waterscheidinginfarcten kunnen ontstaan. Dit gebeurt bij een ernstige depressie van het bewustzijn, waardoor naast hypotensie, ademhalingsstoornis en hypoxie optreden. Soms is er ook directe compressie van de carotiden door een vreemde houding. Vasculitis is waarschijnlijk zeldzaam. Er bestaat slechts indirect bewijs hiervoor.

## **Cannabis (hennep)**

Het gebruik van cannabis is wijdverbreid en is zelden gerelateerd aan beroertes. Er zijn case-reports van aan cannabis gerelateerde herseninfarcten, waarbij in een deel van gevallen vasospasme een rol speelt. Ook werd er regelmatig een combinatie van drugs gebruikt.<sup>7</sup>

## **LSD**

Wat structuur betreft lijkt deze stof op een ergotalkaloid. Het is niet verbazingwekkend dat de stof vasoconstrictie kan geven met een herseninfarct als gevolg. Ook kan LSD vasculitis veroorzaken.

## **Phencyclidine**

Is een vasoconstrictor, die hypertensie met ICH of hypertensieve encefalopathie kan geven. Er is geen vasculitis beschreven.

## **Barbituraten**

Veroorzaken herseninfarcten door overdosering met hypoventilatie en shock. Soms veroorzaken deze middelen in combinatie met andere drugs een vasculitis.

## **Diagnostiek**

Denk bij een beroerte bij een jonge patiënt aan het gebruik van drugs. Meestal is uit de anamnese of hetero-anamnese al duidelijk om welk middel het gaat. Indien nodig kan een urine portie naar het laboratorium ingestuurd worden voor toxicologisch onderzoek. Omdat de meeste drugs snel uit het lichaam worden geklaard, moet dit gebeuren op de dag van opname of presentatie. De kans op het aantreffen van drugs in de urine hangt af ook van de soort en de hoeveelheid gebruikte drugs (zie tabel). Sommige drugs kunnen ook in het bloed worden bepaald. Bedenk dat drugsgebruik nogal eens wordt ontkend, ook bij direct navragen.

Het kan handig zijn informatie op te vragen bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) (zie hieronder voor telefoonnummer). Dit instituut geeft niet alleen informatie over acute vergiftigingen, maar ook over ongewenste effecten van drugs.

## Registratie

Er is geen registratieplicht voor ongewenste effecten van drugs, maar het verzamelen van kennis hierover is nuttig, zeker bij de NPS. Het opduiken van steeds nieuwe middelen vraagt om voortdurende input van kennis over de (bij-)effecten ervan. Er is voor drugs in het algemeen een meldpunt ingericht: Monitoring Drugsincidenten Nederland (MDI) (zie hieronder voor telefoonnummer).

## Conclusie

Aan drugs gerelateerde beroertes is in Nederland geen omvangrijk probleem. In het laatste decennium zijn verschuivingen in het gebruik van drugs waarbij 'designer drugs' een steeds prominentere rol spelen. Voor de individuele patiënt met een beroerte bij het gebruik van drugs, zijn niet alleen de gevolgen van het beroerte een probleem, maar vaak ook de verslaving aan de drugs zelf. Indien nodig kan toxicologisch urineonderzoek op drugs verricht worden, maar dit dient meteen bij opname of presentatie gedaan te worden. Hoewel het niet verplicht is, is het nuttig om ongewenste effecten van drugs te melden.

**Tabel.** Duur aantoonbaarheid drugs in urine.<sup>8</sup>

Drug	Duur aantoonbaarheid na gebruik
barbituraten	enkele dagen tot weken (afhankelijk van middel en frequentie)
benzodiazepinen	12 uur tot 2 weken (afhankelijk van middel)
cannabis	1-2 weken
cocaïne	2-3 dagen
GHB	enkele uren tot maximaal 12 uur bij hoge doseringen
ecstasy / speed	2 tot 3 dagen
opiaten	2 tot 6 dagen

## Referenties

1. Nationale Drug Monitor. Jaarbericht 2016. Van Laar MW, van Ooyen-Houben MMJ, Cruts AAN, Meijer RF, Croes EA, Ketelaars APM, van der Pol PM, van Dijk JJ, editors. Utrecht: Trimbos-instituut; 2016.
2. Adams HP, Jr., Hachinski VC, Norris JW. Stroke in children and young adults and genetic causes of stroke. In: Adams HP, Jr., Hachinski VC, Norris JW, editors. Ischemic cerebrovascular disease. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 281-310.
3. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry C, Bernstein A. Stroke and cocaine or amphetamine use. *Epidemiology*. 1998;9:596-600.
4. Kaufman MJ, Levin JM, Ross MH, Lange N, Rose SL, Kukes TJ et al. Cocaine-Induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. *JAMA*. 1998;279:376-80.
5. Vidale S, Peroni R, di Palma F, Sampietro A, Gozzi G, Arnaboldi M. Intra-arterial thrombolysis in a young patient with cocaine-associated stroke. *Neurol Sci*. 2014;35:1465-6.
6. Fonseca AC, Ferro JM. Drug abuse and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13:325.
7. Hackam DG. Cannabis and stroke. Systematic appraisal of case reports. *Stroke* 2015;46:852-6.
8. Horn J. Neurologische verschijnselen bij partydrugs; gebruik en overdosering. Syllabus Biemond Cursus 'Raakvlakken met de neurologie', Nederlandse Vereniging van Neurologie 2013.

## Nuttige adressen

- Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) informatie opvragen over acute vergiftigingen. Het NVIC is bereikbaar via: **030-274 8888** (24 uur per dag en 7 dagen in de week) en [www.vergiftigingen.info](http://www.vergiftigingen.info).
- Melden incidenten bij gebruik NPS: Monitoring Drugsincidenten Nederland (MDI): Esther Croes: 030 – 2959230  
Ook melden via websites:
  - <https://www.trimbos.nl/themas/monitoring-markten-incidenten-drugs/monitoring-drugsincidenten-in-nederland-mdi>
  - <https://drugsincidenten.nl/>

## Websites

[www.trimbos.nl](http://www.trimbos.nl)  
[www.jellinek.nl/informatie-over-alcohol-drugs](http://www.jellinek.nl/informatie-over-alcohol-drugs)  
[www.unity.nl](http://www.unity.nl)  
[www.drugsinfo.nl](http://www.drugsinfo.nl)  
[www.drugsuitgaan.nl](http://www.drugsuitgaan.nl)  
[www.vergiftigingen.info](http://www.vergiftigingen.info)  
[www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org)

