Richtlijn herseninfarct en hersenbloeding

INITIATIEF
Nederlandse Vereniging voor Neurologie

IN SAMENWERKING MET
Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlands Instituut van Psychologen
Nederlandse Internisten Vereniging/Internistisch Vasculair Genootschap
Nederlandse Vereniging voor Logopedie & Foniatrie
Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (Vaatchirurgie)
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie
Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Spoedeisende Hulp Artsen
Verenso
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (Neuro/stroke verpleegkundigen en Ambulancezorg)
Nederlandse Vereniging voor Ergotherapie

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN HERSENINFARCT EN HERSENBLOEDING
©2017
Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 33 43
vereniging@neurologie.nl
www.neurologie.nl

Alle rechten voorbehouden.
De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep 6
Samenvatting 8
Lijst met afkortingen 25
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding 26
Hoofdstuk 2 Verantwoording 31
Hoofdstuk 3 Acute opvang 42
Bijlagen bij hoofdstuk 3 48
Hoofdstuk 4 Diagnostiek 49
4.1 Welke beeldvormende techniek is het meest efficiënt bij patiënten met klinische verschijnselen van een herseninfarct om 1) een intracerebrale bloeding, of een andere oorzaak van de klinische verschijnselen, uit te sluiten, en 2) richting te geven aan de therapeutische strategie in de eerste uren? 49
4.2 Welke aanvullende beeldvorming is aangewezen voor verdere diagnostiek en behandelplanning bij een intracerebrale bloeding? 53
4.3 Welke aanvullende diagnostiek moet worden verricht naar een atherosclerotische carotisstenose bij patienten met een TIA of een niet-invaliderend herseninfarct? 56
Bijlage bij hoofdstuk 4.3 62
4.4 Hoe dient een cardiale emboliebron als oorzaak van een TIA of herseninfarct te worden gediagnosticeerd? 63
Bijlage bij Hoofdstuk 4.4 75
Hoofdstuk 5 Acute behandeling van hersenbloeding 80
5.1 Moet een verhoogde bloeddruk bij patiënten met een hersenbloeding in de acute fase medicamenteus worden verlaagd? Zo ja: hoe en wanneer? 80
Bijlagen bij 5.1 87
5.2 Wat zijn de indicaties en contra-indicaties voor acute neurochirurgische behandeling van patiënten met een hersenbloeding? 99
Bijlagen bij 5.2 103
5.3 Wat zijn de indicaties en contra-indicaties voor liquordrainage bij patiënten met een acute hersenbloeding? 118
Bijlagen bij 5.3 120
Hoofdstuk 6 Reperfusietherapie voor het acute herseninfarct 124
6.1 Onder welke (additionele) voorwaarden komt een patiënt met een acuut herseninfarct in aanmerking voor intraveneuze trombolyse als er tevens sprake is van recent gebruik van een DOAC? 124
6.2 Welke patiënten met een acuut herseninfarct hebben baat bij intraveneuze trombolyse met alteplase? 129
Bijlagen bij 6.2 143
6.3 Vergroot endovasculaire behandeling de kans op een goed herstel bij patiënten met een herseninfarct en een occlusie van één van de proximale intracraniële arteriën? 145
6.4 Doet chirurgische decompressie bij ruimte-innemende, supratentoriële herseninfarcten de kans op een slecht functioneel herstel en overlijden afnemen? 151
Bijlagen bij 6.4 160
Hoofdstuk 7 Behandeling op de Stroke Unit 163

7.1 Moeten patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding op een stroke unit worden opgenomen en waar moet een stroke unit aan voldoen? 164
7.2 Zijn monitoring en strikt reguleren (dat wil zeggen, binnen fysiologische grenzen houden van parameters zoals serumglucose, zuurstofsaturatie en lichaamstemperatuur) zinvol bij patiënten met een acuut herseninfarct of hersenbloeding? 165
7.3 Wat is de effectiviteit van maatregelen om verslikpneumonieën te voorkomen door systematisch monitoren van de slikfunctie en behandelen van dysfagie? 166
7.4 Wat is de effectiviteit van maatregelen om diepe veneuze trombose te voorkomen? 167
Hoofdstuk 8 Indicaties voor carotisendarteriëctomie 170
8.1 Wat zijn de indicaties voor een carotisendarteriëctomie? 170
8.2 Is er een indicatie voor carotisendarteriëctomie bij coronary artery bypass grafting (CABG) chirurgie ter voorkoming van een per- of postoperatieve beroerte? 176
Bijlagen bij 8.2 180
8.3 Hoe snel na een herseninfarct of TIA dient operatieve behandeling van een symptomatische carotisstenose plaats te vinden? 183
8.4 Is er plaats voor een carotisendarteriëctomie bij een asymptomatische stenose? 188
Bijlagen bij 8.4 191
8.5 Wat is de plaats van stenten van een carotisstenose (carotid artery stenting: CAS)? 194
Hoofdstuk 9 Secundaire preventie na een TIA of herseninfarct. 206
9.1 Wat is het risico op een nieuwe manifestatie van cardiovasculaire aandoeningen nadat patiënten een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt? 207
9.2.1 Hoe kan hypertensie het beste worden vastgesteld? 208
9.2.2 Welk antihypertensivum verdient de voorkeur na een herseninfarct? 209
9.2.3 Naar welke waarden dient bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij patienten met een TIA of herseninfarct te worden gestreefd? 212
9.2.4 Wanneer dient gestart te worden met bloeddrukverlagende therapie na een TIA of herseninfarct/-bloeding? 213
9.2.5 Wanneer is er een indicatie voor cholesterolverlagende medicatie na een TIA of herseninfarct? 215
9.2.6 Welke cholesterolverlagers kunnen worden voorgeschreven na een TIA of herseninfarct? 217
9.2.7 218
9.3 Met welke plaatjesaggregatieremmers moeten patiënten na een TIA of herseninfarct worden behandeld? 225
Bijlagen bij 9.3 234
9.4 Wat is de beste antitrombotische therapie in het kader van secundaire preventie na TIA of herseninfarct bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren? 241
Bijlagen bij 9.4 250
Hoofdstuk 10 Revalidatie na herseninfarct of hersenbloeding 259
10.1 Wat is het effect van intensiteit van oefentherapie op herstel van activiteiten van het dagelijks leven (ADL) na een herseninfarct of hersenbloeding? 260

10.1.1 Hoe intensief dienen patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en een beperking in ADL zelfstandigheid (Barthel Index <19 punten) tijdens opname in een stroke unit in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis (met revalidatiefaciliteiten) minimaal dagelijks oefentherapie te ondergaan?.....261
10.1.2 Wat is het effect van het continueren van het revalidatieprogramma in hetweekend en tijdens opname op een stroke unit in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis met revalidatiefaciliteiten bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en een beperking in ADL-zelfstandigheid (BI <19)? 263
10.1.3 Wat is de effectiviteit van intensief oefenen met de paretische arm middels (modified) Constraint Induced Movement Therapy ((m)CIMT)?264
10.2 Wat is het effect van vroeg mobiliseren bij opname op een stroke unit in een ziekenhuis na een herseninfarct of hersenbloeding? 267
10.3 Wat is de doelmatigheid (effectiviteit en kosteneffectiviteit) van vervroegd ontslag uit een stroke unit in een ziekenhuis vergeleken met het reguliere zorgbeleid voor ADL-zelfstandigheid, stemming, ervaren zorglast bij partner, opnameduur en kosten bij patiënten met herseninfarct of hersenbloeding? .271
10.4 Welk diagnostisch instrument kan het beste worden aanbevolen voor het vaststellen van de aanwezigheid, de aard en de ernst van een afasie ten gevolge van een herseninfarct of hersenbloeding? 274
10.5 Behandeling van afasie ten gevolge van een herseninfarct of hersenbloeding. 278
10.5.1 Is taaltherapie effectief voor het herstel van communicatie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding? 278
10.5.2 Wat is het optimale moment voor het starten met afasietherapie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding? 281
10.5.3 Wat is de optimale intensiteit van afasietherapie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding? 284
10.6 Welk screeningsinstrument heeft de beste psychometrische eigenschappen om de aanwezigheid en ernst van cognitieve problemen in de acute en subacute fase bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding vast te stellen? 286
10.7 Wat is het beleid ten aanzien van cognitieve revalidatie bij patiënten met cognitieve stoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding?.....291
10.8 Wat is de plaats van farmacologische en gedragsmatige interventies voor het reduceren van depressie en/of angst na een herseninfarct of hersenbloeding? 301
10.9 Welke interventies kunnen worden aanbevolen voor het verbeteren van functioneren, stemming en welbevinden en verminderen van zorglast/stress bij mantelzorgers van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding?.....307

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- prof. dr. D.W.J. (Diederik) Dippel (voorzitter), neuroloog, Erasmus MC Rotterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- dr. H.B. (Bart) van der Worp, neuroloog, UMC Utrecht, namens de NVN
- dr. J. (Jeannette) Hofmeijer, neuroloog, Rijnstate ziekenhuis Arnhem, namens de NVN
- dr. R.M. (Renske) van den Berg-Vos, neuroloog, OLVG West Amsterdam, namens de NVN
- dr. E.J. (Ewoud) van Dijk, neuroloog, Radboudumc Nijmegen, namens de NVN
- M. (Marjolein) Geurts, AIOS neurologie, UMC Utrecht, namens de NVN en de Vereniging Arts-Assistenten in opleiding tot Neuroloog (VAAN)
- prof. Dr. W. (Werner) Mess, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Maastricht UMC, namens de NVN
- dr. L.M.L. (Lonneke) de Lau, neuroloog, Slotervaartziekenhuis Amsterdam, namens de NVN
- M. (Mirjam) Kouwenhoven, revalidatiearts, De Hoogstraat Utrecht, namens de Nederlandse Vereniging van Revalidatiearsten (VRA)
- dr. B.J. (Berto) Bouma, cardioloog, AMC Amsterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVvC)
- prof. dr. G.J. (Gert Jan) de Borst, vaatchirurg, UMC Utrecht, namens de Nederlandse Verenging voor Vaatchirurgie (NVvV)/Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- dr. J.A.H.R. (Jurgen) Claassen, klinisch geriater, Radboudumc Nijmegen, namens de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
- dr. M. (Monica) van Eijk, specialist ouderengeneeskunde, LUMC Leiden, namens Verenso
- dr. B.J.H. (Bert-Jan) van den Born, internist, AMC Amsterdam, namens de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)/ Internistisch Vasculair Genootschap (IVG)
- dr. H.D. (Jeroen) Boogaarts, neurochirurg, Radboudumc Nijmegen, namens de Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN)
- dr. W. (Wim) van Zwam, radioloog, Maastricht UMC, namens de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- I. (Ineke) Brummer, SEH-arts, Scheper ziekenhuis Emmen, namens de Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen (NVSHA)
- prof. dr. G. (Gert) Kwakkel, hoogleraar neurorevalidatie, Vrije Universiteit Amsterdam, namens het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)
- A.F.E. (Arianne) Verburg, huisarts, namens het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- K. (Karin) Kanselaar, MANP, verpleegkundig specialist vasculaire neurologie Radboudumc Nijmegen, namens Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN) afdeling Neuro & Revalidatie, werkgroep CVA
- G.J. (Geert-Jan) Deddens, Verpleegkundig Specialist Acute Zorg, namens V&VN afdeling Ambulancezorg

- prof. dr. C.M. (Caroline) van Heugten, hoogleraar klinische neuropsychologie, Maastricht University, namens het Nederlands Instituut van Psychologen (NIP) sectie neuropsychologie.
- dr. S.K. (Sven) Schiemanck, revalidatiearts, Leiden UMC, namens de VRA
- A. (Anke) Harbers, klinisch linguist en logopediste, Klimmendaal, namens Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie (NVLF)

Met medewerking van

- dr. P.J. Nederkoorn, neuroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. E. Steultjens, Hogeschool van Arnhem en Nijmegen, namens Ergotherapie Nederland
- E. van Gorp, namens de Patiëntenvereniging Hersenletsel.nl
- dr. R.H. Wimmers, namens de Hartstichting
- Ir. K. Idema, namens de Hart&Vaatgroep

Met ondersteuning van

- dr. M. Molag, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- dr. I. Mostovaya, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de multidisciplinaire evidence-based klinische richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Besluitvorming rond diagnostiek, behandeling en revalidatie van een individuele patiënt berust daarom altijd op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners. Voor elke behandeling kan bij een individuele patiënt een contra-indicatie bestaan. Deze aspecten benoemen we nu en zullen ze niet bij elke aanbeveling herhalen, omwille van de leesbaarheid van dit document. De aanbevelingen dienen uiteraard in samenhang met elkaar te worden gelezen.

Hoofdstuk 3 Acute opvang

Op welke wijze dient de eerste opvang voor patiënt met (verdenking op) TIA, herseninfarct of hersenbloeding buiten het ziekenhuis (ambulance, huisarts en huisartsenpost) te worden ingericht?

Advies over herkenning symptomen TIA, herseninfarct of hersenbloeding voor de bevolking

Breng de symptomen en het belang van meteen 112 bellen bij TIA, herseninfarct of hersenbloeding onder de aandacht van de Nederlandse bevolking.

Voor huisartsenzorg

Gebruik de NHG-Triagewijzer bij telefonische melding van neurologische uitvalsverschijnselen om de urgentie van de situatie in te schatten.

Maak afspraken met ambulancezorg in de regio over het direct sturen van een ambulance met A1-urgentie indien de patiënt mogelijk voor acute behandeling in aanmerking komt, voorafgaand aan beoordeling door de huisarts.

Patiënten bij wie de uitvalsverschijnselen bij presentatie volledig zijn verdwenen worden bij voorkeur binnen 24 uur door een neuroloog beoordeeld. Hiertoe overlegt de huisarts met de neuroloog.

Initieer structureel overleg tussen huisartsen en neurologen uit de regio om verandering in best practice snel te integreren binnen de dagelijkse praktijk.

Voor meldkamer ambulancezorg

Gebruik een telefonisch triagesysteem (Mond-Spraak-Arm ofwel FAST-test), sensitief voor neurologische symptomen die kunnen wijzen op een TIA, herseninfarct of hersenbloeding.

Maak afspraken met huisartsenzorg in de regio over het direct sturen van een ambulance met A1-urgentie bij aanvraag van de huisarts.

Stuur bij een positieve Mond-Spraak-Arm test (FAST-test) (<6 uur na ontstaan en bij twijfel over tijdsinterval) een ambulance met A1-urgentie naar het adres.

Maak afspraken met ziekenhuizen binnen de regio wat betreft de spreiding en beschikbaarheid van trombolysefaciliteiten en neurochirurgische expertise.

Voor ambulancezorg

Integreer scholing betreffende het herkennen van TIA, herseninfarct of hersenbloeding en therapeutische mogelijkheden in het opleidingsprogramma van ambulancezorg-medewerkers.

Presenteer de patiënt met een positieve Mond-Spraak-Arm test (FAST-test) (<6 uur na ontstaan) in een ziekenhuis met stroke unit en trombolysefaciliteit.

Het is sterk aan te raden om patiënten met een positieve FAST-test en een progressief dalende GCS-score te presenteren in een ziekenhuis met neurochirurgische faciliteiten.

Maak afspraken met ziekenhuizen in de regio over werkwijze (zoals Situation Background Assessment Recommendation: SBAR) bij aankondiging patiënt met verdenking TIA, herseninfarct of hersenbloeding.

Initieer structureel overleg met neurologen en SEH-artsen uit de regio om verandering in best practice snel te integreren binnen de dagelijkse praktijk.

Het is sterk aan te bevelen om in de situatie zonder aanwezigheid van de huisarts, de patiënt met voorbijgaande neurologische symptomen te presenteren op de SEH.

Voor spoedeisende hulp

Maak afspraken met ambulancezorg binnen de regio over wijze van vooraankondiging bij verdenking TIA, herseninfarct of hersenbloeding.

Organiseer een geprotocolleerde werkwijze voor de opvang van een patiënt met verdenking TIA, herseninfarct of hersenbloeding. Beschrijf in dit protocol coördinatie, taken en verantwoordelijkheden.

Initieer structureel overleg met ambulancezorg, neurologen en SEH-artsen uit de regio om verandering in best practice snel te integreren binnen de dagelijkse praktijk.

Hoofdstuk 4 Diagnostiek

Welke beeldvormende techniek is het meest efficiënt bij patiënten met klinische verschijnselen van een herseninfarct om 1) een intracerebrale bloeding, of een andere oorzaak van de klinische verschijnselen, uit te sluiten, en 2) richting te geven aan de therapeutische strategie in de eerste uren?

Maak direct een CT-scan zonder contrast bij een patiënt met klinische verschijnselen van een herseninfarct, ter uitsluiting van een bloeding of een andere oorzaak. Eventuele vroege ischemische veranderingen of een hyperdense arterie kunnen hiermee eveneens gedetecteerd worden.

Vervaardig een CTA, vanaf de aortaboog tot en met de intracraniële arteriën. Hiermee worden de aanwezigheid en locatie van een arteriële occlusie vastgesteld. Deze aanbeveling geldt voor alle patiënten die mogelijk voor intra-arteriële behandeling in aanmerking komen, dus met de klinische diagnose herseninfarct, zonder bloeding op de blanco CT en zonder contra-indicatie voor IAT, die binnen zes uur kunnen worden behandeld.

Er is op dit moment geen reden om standaard aanvullende CTP of DWI MRI aan te bevelen in de acute fase.

Welke aanvullende beeldvorming is aangewezen voor verdere diagnostiek en behandelplanning bij een intracerebrale bloeding?

Maak een CTA bij een patiënt met een intracerebrale bloeding op non-contrast CT, ter evaluatie van het bestaan van een behandelbare macrovasculaire oorzaak, als de patiënt jonger is dan 45, of ouder dan 45 zonder pre-existente hypertensie. Beoordeel deze CTA ook op de aanwezigheid van contrastextravasatie in het hematoom (spot sign) om het risico op hematoomexpansie in te schatten.

Er is op dit moment geen reden om aanvullende MRI of MRA aan te bevelen voor het aantonen van een macrovasculaire oorzaak van ICH. Wel kan een MRI vervaardigd worden om alternatieve diagnosen uit te sluiten alvorens DSA wordt verricht.

Welke aanvullende diagnostiek moet worden verricht naar een atherosclerotische carotisstenose bij patiënten met een TIA of een niet-invaliderend herseninfarct?

Non-invasieve beeldvorming van carotisstenose met duplex ultrasonografie (DUS), contrast MR angiografie (MRA) of multislice CT angiografie (CTA) kan conventionele intra-arteriële angiografie (DSA) vervangen als pre-interventie beeldvorming.

Kan worden volstaan met alleen duplex ultrageluid onderzoek?

De diagnostiek is erop gericht om die patiënten te identificeren die mogelijk baat hebben van operatie. DUS kan gebruikt worden als een eerste screening. Als er aanwijzingen zijn voor een stenose van meer dan 50%, dan is verificatie met CTA of CE-MRA nader onderzoek geïndiceerd. Een Duplex passend bij een stenose van meer dan 70% hoeft niet bevestigd te worden als het duplexonderzoek lokaal is gevalideerd en de mate van stenose niet kritisch is voor de beslissing om te behandelen.

Wat zijn optimale drempelwaarden voor de interpretatie van duplex onderzoek naar een carotisstenose?

De drempelwaarde om met behulp van DUS een stenose van 50% of 70% aan te tonen hangt samen met factoren als soort echo-apparatuur en interobservervariatie, en dient derhalve lokaal vastgesteld te worden. Als drempelwaarde voor een stenose van meer dan 50% kan dan 130 cm/s gebruikt worden. De optimale drempelwaarde voor een stenose van meer dan 70% ligt tussen de 200 en 230 cm/s.

Hoe dient een cardiale emboliebron als oorzaak van een TIA of herseninfarct te worden gediagnosticeerd?

Registreer bij patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt en waarbij de oorzaak van de TIA of het herseninfarct onbekend is (een zogenaamde 'cryptogenic stroke') het hartritme gedurende tenminste zeven dagen met behulp van cardiale monitoring, Holter-ECG of een '(external of internal) loop recorder'.

Ontwikkel samen met de cardiologen, al dan niet in onderzoeksverband, geprotocolleerde afspraken betreffende indicatie, duur en type van de registratie en de volgorde van cardiale monitoring-modaliteiten.

Maak een transthoracaal echocardiogram bij patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt en waarbij de oorzaak van de TIA of herseninfarct onbekend is.

Hoofdstuk 5 Acute behandeling van hersenbloeding

Moet een verhoogde bloeddruk bij patiënten met een hersenbloeding in de acute fase medicamenteus worden verlaagd? Zo ja: hoe en wanneer?

Streef bij patiënten met een spontane intracerebrale bloeding en een systolische bloeddruk van 150 mmHg of hoger, die binnen zes uur na ontstaan van de symptomen kunnen worden behandeld, naar een systolische bloeddruk van 140 mmHg, te bereiken binnen één uur. Gebruik hiervoor in de acute fase zo nodig intraveneuze kortwerkende medicatie (labetalol of nicardipine). Start na 24 uur medicatie per os en bouw intraveneuze medicatie af. Kies bij voorkeur voor medicatie per os die ook beoogd wordt op de langere termijn ter secundaire preventie (bijvoorbeeld diureticum en/of ACE-remmer, zie de CVRM-richtlijn 2013).

Streef bij patiënten met een spontane intracerebrale bloeding en een systolische bloeddruk hoger dan 185 mmHg, die niet binnen zes uur na ontstaan van de symptomen kunnen worden behandeld, naar een geleidelijke daling van de systolische bloeddruk in enkele uren, naar een streefwaarde van 140 mmHg. Start na 24 uur medicatie per os en bouw intraveneuze medicatie af. Kies bij voorkeur voor medicatie die ook beoogd wordt op de langere termijn ter secundaire preventie (bijvoorbeeld diureticum en/of ACE-remmer, zie de CVRM-richtlijn 2013).

Intraveneuze behandeling met labetalol of nicardipine kan worden gegeven op de stroke unit. Invasieve arteriële bloeddrukmeting is hierbij niet obligaat, als frequente bloeddrukmeting gewaarborgd is.

Wat zijn de indicaties en contra-indicaties voor acute neurochirurgische behandeling van patiënten met een hersenbloeding?

Supratentorieel

Wees zeer terughoudend met het opereren van patiënten met een spontaan intracerebraal hematoom.

Overweeg een operatie bij patiënten met progressieve neurologische achteruitgang met een oppervlakkig gelegen hematoom.

Infratentorieel

Overweeg evacuatie van een infratentorieel hematoom bij progressieve neurologische achteruitgang of bij initiële slechte neurologische toestand.

Observeer patiënten met een intracerebraal hematoom op een bewaakte afdeling (neuro medium care dan wel stroke unit).

Wat zijn de indicaties en contra-indicaties voor liquor drainage van patiënten met een acute hersenbloeding?

Supratentorieel

Overweeg liquordrainage bij een symptomatische hydrocephalus als gevolg van een supratentoriële intracerebrale bloeding met ventrikeldoorbraak.

Infratentorieel

Overweeg een externe ventrikeldrain te plaatsen bij patiënten met een cerebellair hematoom met een progressieve symptomatische obstructiehydrocephalus. Hierbij moet tevens ontlasten van het hematoom overwogen worden.

Hoofdstuk 6 Reperfusietherapie voor het acute herseninfarct

Onder welke (additionele) voorwaarden komt een patiënt met een acuut herseninfarct in aanmerking voor iv trombolyse als er tevens sprake is van recent gebruik van een DOAC?

Intraveneuze trombolyse bij actief gebruik DOAC

Behandel patiënten met een acuut herseninfarct die DOAC gebruiken alleen met intraveneuze alteplase indien het aannemelijk is dat er geen relevant antistollingseffect meer aanwezig is.

Trombolyse na gebruik dabigatran in acute fase (van herseninfarct)

Intraveneuze trombolyse kan gegeven worden in de acute fase van een herseninfarct bij gebruik van dabigatran, *mits*: - de laatste inname van dabigatran minimaal vier uur geleden is *en* de aPTT normaal is of de dTT normaal is; of - de laatste inname minimaal 48 uur geleden is en de nierfunctie normaal (eGFR≥80);[1] of

[1] Bij afwijkende nierfunctie: eGFR ≥50-80 interval minimaal 72h en bij ≥30-50 interval minimaal 96h (Zie ook tabel 8.3.2 uit richtlijn antitrombotisch beleid 2016). Op indicatie kan de dTT bepaald worden.

- de werking van dabigatran is gecoupeerd door middel van idarucizumab.

Overweeg

Trombolyse na gebruik rivaroxaban of edoxaban in acute fase (van herseninfarct)

Intraveneuze trombolyse kan gegeven worden in de acute fase van een herseninfarct bij gebruik van rivaroxaban of edoxaban, mits:
- de laatste inname van rivaroxaban of edoxaban minimaal vier uur geleden is *en* de PT normaal is of de rivaroxaban- c.q. edoxabanspecifieke Xa-test normaal is;
  of
- de laatste inname minimaal 48 uur geleden is.

Trombolyse na gebruik apixaban in acute fase (van herseninfarct)

Intraveneuze alteplase kan gegeven worden in de acute fase van een herseninfarct bij gebruik van apixaban, *mits*:
- de laatste inname van apixaban minimaal vier uur geleden is *en* de apixaban specifieke Xa-test normaal is;
  of
- de laatste inname minimaal 48 uur geleden is.

Welke patiënten met een acuut herseninfarct hebben baat bij intraveneuze trombolyse met alteplase?

Behandel patiënten met een acuut herseninfarct zonder relevante contra-indicaties zo snel mogelijk met intraveneuze alteplase, in ieder geval binnen viereneenhalf uur.

Dosering intraveneus alteplase:
0,9 mg/kg lichaamsgewicht met een maximum van 90 mg, de eerste 10% toegediend als bolus, direct gevolgd door infusie van de overige 90% over één uur.

Indicatie voor intraveneuze trombolyse:
Acuut herseninfarct, waarbij de behandeling binnen 4,5 uur na het ontstaan van de verschijnselen kan worden gestart.

Contra-indicaties
- intracraniële bloeding (inclusief hemorragische transformatie infarct) bij beeldvorming;
- matig/ernstig schedelhersenletsel in voorgaande twee maanden;
- herseninfarct in voorgaande twee maanden;
- intracraniële bloeding in voorgaande drie maanden;
- bloeding in maag-darmkanaal of urinewegen in voorgaande twee weken;
- grote chirurgische ingreep in voorgaande twee weken;
- bloeddruk systolisch ≥185 mmHg of diastolisch ≥ 110 mmHg;
- actieve bloeding of traumatisch letsel (bijvoorbeeld fractuur);
- gebruik van vitamine K-antagonist *en* INR >1,7;
- gebruik directe trombine- of factor Xa-remmer (direct oraal anticoagulantium; DOAC – zie ook hierboven);
- gebruik LMW heparine in therapeutische dosering,
- trombocyten getal <100 $x10^9$/l;

- serum glucose <2,7 mmol/l als mogelijke oorzaak van de verschijnselen of serum glucose >22,0 mmol/l;

Geen contra-indicaties
- gebruik van een trombocytenaggregatieremmer;
- menstruatie;
- gebruik van laag-moleculair-gewicht heparine in profylactische dosering;
- dissectie extracraniële a. carotis of a. vertebralis;
- vroege ischemische veranderingen op non-contrast CT die niet suggereren dat het infarct ouder is dan viereneenhalf uur;
- ongeruptureerd intracranieel aneurysma of arterioveneuze/caverneuze malformatie.

Relatieve contra-indicatie:
- epileptisch insult.

Vergroot endovasculaire behandeling de kans op een goed herstel bij patiënten met een herseninfarct en een occlusie van één van de proximale intracraniële arteriën?

Patiënten met een acuut herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of proximale M2) of a. cerebri anterior (A1 of A2) dienen endovasculair te worden behandeld met een verwijderbare stent of andere state-of-the-art techniek. Indien de patiënt ook in aanmerking komt voor intraveneuze trombolyse met alteplase dient dit eerst gestart te worden, maar het effect hiervan moet niet worden afgewacht. De endovasculaire behandeling dient zo spoedig mogelijk gestart te worden, maar in ieder geval binnen zes uur na het ontstaan van de symptomen.

Endovasculaire behandeling van het herseninfarct ten gevolge van een occlusie van de a. basilaris is een optie waarvan de effectiviteit en veiligheid niet zijn aangetoond. Behandel daarom bij voorkeur in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Contra-indicatie voor endovasculaire behandeling
Intracraniële bloeding (inclusief hemorragische transformatie infarct) bij beeldvorming.

Relatieve contra-indicatie:
Infarct in het aangedane stroomgebied in de voorgaande zes weken.

Doet chirurgische decompressie bij ruimte-innemende, supratentoriële herseninfarcten de kans op een slecht functioneel herstel en overlijden afnemen?

Overweeg chirurgische decompressie bij patiënten met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct binnen 48 uur na ontstaan van het infarct. Bespreek bij patiënten van 60 jaar of jonger dat de kans op overleven met een milde tot matig ernstige handicap toeneemt, maar ook de kans op overleven met een ernstige handicap. Bespreek bij patiënten ouder dan 60 jaar de zeer grote kans op overleven met een ernstige handicap.

Wees terughoudend met chirurgische decompressie bij patiënten met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct na 48 uur na ontstaan van het infarct.

Maak voor wat betreft de indicatie voor chirurgische decompressie geen onderscheid tussen patiënten met en zonder afasie.

Hoofdstuk 7 Behandeling op de stroke unit

Moeten patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding op een stroke unit worden opgenomen en waar moet een stroke unit aan voldoen?

Neem patiënten met een acuut herseninfarct of hersenbloeding op ter observatie en behandeling op een stroke unit of neuro-medium care, tot aan ontslag.

Een multidisciplinair stroke unit team dient te bestaan uit een hoofdbehandelaar (in Nederland zal dit bijna altijd een neuroloog zijn), speciaal getrainde verpleegkundigen, een revalidatiearts, een fysiotherapeut, een ergotherapeut, een logopedist en een maatschappelijk werker. Inbreng van een diëtist, een neuropsycholoog en de mogelijkheid van vlotte consultatie van een internist en cardioloog zijn van belang.

De stroke unit is ingebed in een stelsel van passende nazorgvoorzieningen. Regelmatige (bij)scholing van de leden van het stroke-team is essentieel om een hoog niveau van zorg te handhaven. Stroke units kunnen een doelmatige, dat wil zeggen kosteneffectieve schakel vormen in de zorgketen voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. De stroke unit is het meest effectief als het één fysieke plaatsgebonden unit betreft.

Bij ontslag naar een volgende instelling of naar huis moet de volgende informatie beschikbaar worden gemaakt: neurologische diagnose, beschrijving van de neurologische uitval en actuele functionele toestand van de patiënt, psychosociale gegevens, neuropsychologische status op het moment van ontslag, stoornissen en beperkingen op het gebied van de communicatie, adviezen omtrent medische, verpleegkundige en paramedische behandelingen.

Zijn monitoring en strikt reguleren (dat wil zeggen, binnen fysiologische grenzen houden van parameters zoals verhoogd serumglucose, verlaagde zuurstofsaturatie en koorts) zinvol bij patiënten met een acuut herseninfarct of hersenbloeding?

Bepaal bij opname het serum glucose en meet tenminste dagelijks de lichaamstemperatuur. De effectiviteit van binnen stricte fysiologische grenzen houden van deze parameters is niet aangetoond. Doe onderzoek naar het bestaan van een infectie indien koorts optreedt.

Zijn maatregelen om verslikpneumonieën te voorkomen door systematisch monitoren van de slikfunctie en behandelen van dysfagie zinvol en effectief?

Doe een watersliktest bij opname in het ziekenhuis voordat de patiënt iets te drinken of vast voedsel wordt aangeboden. Documenteer (on)veilig slikken in het patiëntendossier. Herhaal de test dagelijks bij patiënten met een gestoorde slikfunctie, en (na een normale test) bij neurologische achteruitgang.

De test kan worden uitgevoerd door daartoe geschoolde verpleegkundigen. Vervolgens kan onder deskundige begeleiding orale vocht- en voedseltoediening worden geïntroduceerd.

Tromboseprofylaxe (direct overgenomen uit richtlijn antitrombotisch beleid, 2016)

Geef patiënten met een herseninfarct die immobiel zijn (niet zelfstandig naar het toilet kunnen lopen) medicamenteuze tromboseprofylaxe met een LMWH. Geef geen elastische compressiekousen.

Geef patiënten met een hersenbloeding die immobiel zijn (niet zelfstandig naar het toilet kunnen lopen) in de eerste twee tot vier dagen intermitterende pneumatische compressie (IPC) of geen tromboseprofylaxe en overweeg daarna te starten met medicamenteuze tromboseprofylaxe met een LMWH. Geef geen elastische compressiekousen.

Hoofdstuk 8 Indicaties voor carotisendarteriëctomie

Wat zijn de indicaties voor een carotisendarteriëctomie en wanneer en hoe dient deze behandeling te worden uitgevoerd?

Bij patiënten die in de voorafgaande zes maanden een herseninfarct, TIA of retinale ischemie hebben doorgemaakt en een carotisstenose van meer dan 50% hebben dient een carotisdesobstructie te worden overwogen.

De behandelbeslissing is bij voorkeur gebaseerd op een risicomodel dat gebruik maakt van de gepoolde trialdata, zoals de CAR-score.[2]

Een operatie dient zo spoedig mogelijk na het ontstaan van de symptomen, echter niet binnen de eerste 24 uur, te gebeuren.

De longitudinale arteriotomie dient bij voorkeur te worden gesloten door middel van een patch. Er is geen verschil aangetoond in optreden van restenose of procedureel herseninfarct tussen eversie-arteriotomie en longitudinale arteriotomie.

Is er een indicatie voor carotis endarteriectomie bij coronary artery bypass grafting (CABG) chirurgie ter voorkoming van een per- of postoperatieve beroerte?

Bij patiënten die een CABG ondergaan is een asymptomatische carotisstenose geen indicatie voor een carotisendarteriëctomie of stenten van de carotis, noch pre-operatief, noch per- of postoperatief.

Over de meest wenselijke volgorde van operaties – carotisendarteriëctomie en CABG - bij een symptomatische stenose kan geen uitspraak worden gedaan.

[2] www.ecst2.com

Hoe snel na een herseninfarct of TIA dient operatieve behandeling van een symptomatische carotisstenose plaats te vinden?

Een carotisdesobstructie dient zo spoedig mogelijk na het ontstaan van de symptomen, echter niet binnen de eerste 24 uur, te gebeuren. Echter, ook na enkele weken tot maanden kan voor symptomatische patienten een indicatie bestaan voor operatie, op grond van de CAR-score.

Bij recidiverende TIA's (>2 in één week) bestaat een indicatie voor relatieve spoedinterventie (binnen 72 uur).

Is er plaats voor een carotis endarteriectomie bij een asymptomatische stenose?

Een asymptomatische carotisstenose op zich vormt geen indicatie voor een carotis-endarteriëctomie.

Echter, bij mannen jonger dan 75 jaar met een asymptomatische stenose van meer dan 70% kan een carotisendarteriëctomie worden overwogen indien het operatierisico op een invaliderend herseninfarct of hersenbloeding of overlijden lager is dan 3%.

Wat is de plaats van stenten van een carotisstenose (carotid artery stenting: CAS)?

Behandel symptomatische patiënten bij voorkeur met carotisendarteriëctomie. Overweeg alleen behandeling met een stent als er sprake is van ernstige comorbidteit zoals een 'hostile neck' of als de patiënt jonger is dan 70 jaar.

Pas bij asymptomatische patiënten buiten trialverband geen a. carotisstenting toe.

Hoofdstuk 9 Secundaire preventie na TIA, herseninfarct of hersenbloeding

Welke medicamenteuze interventies zijn na een TIA of herseninfarct geïndiceerd om de kans op een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis te verkleinen?

Hoe kan hypertensie het beste worden vastgesteld?

Bevestig bij voorkeur de bereikte bloeddrukwaarden met thuis of ambulant gemeten bloeddruk bij de behandeling van hypertensie bij patiënten met een TIA of herseninfarct. Eventueel kan als alternatief een automatische bloeddrukmeting in het ziekenhuis worden overwogen van 30 minuten (met interval van tenminste vijf minuten en weglaten van de eerste meting).

Welk antihypertensivum verdient de voorkeur na een herseninfarct of hersenbloeding?

Bepaal de aard van de antihypertensieve behandeling na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding op grond van individuele patiëntkarakteristieken (zoals etnische afkomst, comorbiditeit en leeftijd). Voor combinatietherapie is er het meeste bewijs van effectiviteit voor een combinatie van een thiazidediureticum en een ACE-remmer (of angiotensinereceptorblokkers (ARB)). Een combinatie van een calciumantagonist en ACE-remmer (of ARB) lijkt daarbij een goed alternatief.

Naar welke waarden dient bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij patienten met een TIA, herseninfarct of hersenbloeding te worden gestreefd?

Initieer of intensiveer bloeddrukverlagende therapie bij patiënten met hypertensie die een TIA, herseninfarct of hersenbloeding hebben doorgemaakt met als doel de bloeddruk te verlagen tot lager dan 140 mmHg systolisch en lager dan 90 mmHg diastolisch, tenzij hiervoor een absolute contra-indicatie bestaat. Voor zowel het ambulante daggemiddelde als de thuis gemeten bloeddruk is de streefwaarde minimaal 135/85 mmHg.

Wanneer dient gestart te worden met bloeddrukverlagende therapie na een TIA of herseninfarct/-bloeding?

Start behandeling met antihypertensiva na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding als de patiënt medisch en neurologisch stabiel is, en orale of enterale toediening mogelijk is.

Bloeddrukken boven de 220/120 mmHg moeten worden gezien als een medisch noodgeval, en verlaging van de MAP met 15% met bij voorkeur labetalol is daarbij geïndiceerd. Dit komt overeen met het streven naar een maximale bloeddruk van 185/110 mmHg.

Wanneer is er indicatie voor cholesterolverlagende medicatie na een TIA of herseninfarct?

Patienten dienen na een TIA of herseninfarct behandeld te worden met cholesterolverlagende therapie, tenzij uitsluitend een andere oorzaak dan atherosclerose is aangetoond.

Kies voor een statine bij patiënten met een TIA/herseninfarct en atherosclerose van de grote vaten of coronairlijden of perifeer arterieel vaatlijden of een lacunair infarct.

Welke cholesterolverlagers kunnen worden voorgeschreven na een TIA of herseninfarct, en welke streefwaarden moeten worden bereikt voor het (LDL-) cholesterol-gehalte?

Streef bij deze patiënten met behulp van statines naar een LDL-cholesterolgehalte van <1,8 mmol/l (70 mg/dl in internationale literatuur).

Overweeg indien dat doel niet wordt gehaald om de statinebehandeling te intensiveren tot atorvastatine 80 mg of rosuvastatine 40 mg en/of ezitimibe 10 mg toe te voegen.

Schrijf geen statines voor aan patiënten met een TIA of herseninfarct met uitsluitend cardio-embolische oorzaak of zeldzame, andere oorzaken zoals een dissectie, tenzij deze patiënten door vasculaire risicofactoren in een groep met zodanig hoog cardiovasculair risico vallen dat op basis daarvan behandeling met statines geïndiceerd is. In dat geval wordt behandeling met statines van matige intensiteit (bijvoorbeeld simvastatine 20 tot 40 mg, atorvastatine 10 tot 20 mg, rosuvastatine 5 tot 10 mg) aanbevolen, waarbij een streefwaarde voor het LDL-cholesterol <2,5 mmol/l dient te worden nagestreefd.

In de praktijk kan het moeilijk zijn de streefwaarde van <1,8 mmol/l, respectievelijk <2,5 mmol/l te halen. Intensiveer de behandeling alleen bij gedocumenteerde therapietrouw.

Gezien het hoge uitgangsrisico van deze groep patiënten gelden deze aanbevelingen ook voor patiënten ouder dan 80 jaar, tenzij de levensverwachting sterk is gereduceerd.

Met welke plaatjesaggregatieremmers moeten patiënten na een TIA of herseninfarct worden behandeld?

Behandel patiënten na een TIA of herseninfarct (zonder cardiale emboliebron waarvoor orale anticoagulantia zijn geïndiceerd, of zeldzame andere oorzaak) met:

- Clopidogrel eenmalige oplaaddosis 300 mg, gevolgd door eenmaal daags 75 mg (eerste keus), *of:*
- Acetylsalicylzuur oplaaddosis 160 tot 300 mg, minimaal eenmalig, gevolgd door acetylsalicylzuur eenmaal daags 30 tot 100 mg in combinatie met dipyridamol tweemaal daags 200 mg retard (tweede keus), *of:*
- Acetylsalicylzuur oplaaddosis 160 tot 300mg, minimaal eenmalig, gevolgd door acetylsalicylzuur monotherapie eenmaal daags 30 tot 100 mg (derde keus).

Start bovenstaande behandeling zo snel mogelijk, maar bij behandeling met alteplase pas na 24 uur. Bij patiënten die reeds succesvol worden behandeld met acetylsalicylzuur en dipyridamol is er geen medische reden tot overstappen naar clopidogrel.

Behandel patiënten op indicatie met een protonpompremmer naast clopidogrel, er is een voorkeur voor pantoprazol boven omeprazol en esomeprazol.

Indicaties voor een protonpompremmer zijn: gastro-intestinale bloeding in anamnese; infectie met *Helicobacter pylori;* hogere leeftijd (vooral >70 jaar); ernstige comorbiditeit (in elk geval: hartfalen, diabetes mellitus, reumatoide artritis); gelijktijdig gebruik van klassieke NSAID of COX2-selectieve remmer, acetylsalicylzuur, oraal anticoagulans, oraal corticosteroïd, SSRI, venlafaxine, duloxetine of spironolacton.

Bepaal de plaatjesfunctie bij gebruik van clopidogrel niet routinematig.

Continueer de plaatjesaggregatieremmer bij alle ingrepen, met uitzondering van intracraniële neurochirurgische ingrepen en eventueel prostaatbiopsieën. Stoppen lijkt een hoger risico te hebben (zie ook richtlijn Antitrombotische therapie 2016, NIV).

Wat is de beste antitrombotische therapie in het kader van secundaire preventie na TIA of herseninfarct bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren?

Voor secundaire preventie van herseninfarct bij niet-valvulair atriumfibrilleren kan gekozen worden voor één van de DOACs en als tweede keus een VKA.

Schrijf een trombocytenaggregatieremmer voor aan patiënten met een doorgemaakte TIA/herseninfarct en atriumfibrilleren, die een absolute contra-indicatie hebben voor een VKA of DOAC.

Hoofdstuk 10 Revalidatie na herseninfarct of hersenbloeding

Wat is het effect van intensiteit van oefentherapie op herstel van activiteiten van het dagelijks leven (ADL) na een herseninfarct of hersenbloeding?

Hoe intensief dienen patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en een beperking in ADL-zelfstandigheid (Barthel Index <19 punten) tijdens opname in een ziekenhuis stroke unit, revalidatiecentrum of verpleeghuis (met revalidatiefaciliteiten) minimaal dagelijks oefentherapie te ondergaan?

Stel patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding die opgenomen zijn in een stroke unit in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis met revalidatiefaciliteiten en die beperkingen hebben in het ADL (Barthel Index <19 punten) in de gelegenheid om dagelijks minimaal 40 tot 60 minuten te oefenen. Hiervoor dienen patiënten zowel neurologisch als cardiovasculair voldoende stabiel te zijn zonder verlaagd bewustzijn.

Wat is het effect van het continueren van het revalidatieprogramma in het weekend en tijdens opname in een ziekenhuis stroke unit, revalidatiecentrum of verpleeghuis met revalidatie faciliteiten bij herseninfarct of hersenbloeding-patiënten die een beperking in ADL-zelfstandigheid (BI <19)?

Stel patiënten die een beperking hebben in hun dagelijks leven ook in de weekenden tijdens opname in de gelegenheid om te oefenen.

Is intensief oefenen met de paretische arm middels (modified) Constraint Induced Movement Therapy ((m)CIMT) zinvol en effectief?

Overweeg (modified) Constraint Induced Movement Therapy ((m)CIMT) bij patiënten die enige willekeurige controle hebben over de extensiefunctie van de pols en één of meerdere vingers van de paretische arm.

Is vroeg mobiliseren bij opname op een ziekenhuis stroke unit na een herseninfarct of hersenbloeding zinvol en effectief?

Mobiliseer patienten met een ernstig herseninfarct of ernstige hersenbloeding (NIHSS >16) in de eerste dagen na een herseninfarct kort (niet langer dan 10 minuten achtereen) en frequent (minimaal 2 à 3 keer per dag).

Mobiliseer de overige patiënten met een hersenbloeding of herseninfarct op geleide van kunnen.

Early supported discharge

Overweeg bij patiënten met een lichte of geringe beperking in ADL (Barthel Index >16) snel ontslag naar de eigen thuissituatie met de nodige multidisciplinaire ondersteuning.

Zie patienten enkele weken tot maanden na de opname poliklinisch terug. Leg de mate van residuale uitval vast geef (nogmaals) voorlichting over oorzaak en prognose en stel preventieve preventieve medicatie bij.

Welk diagnostisch instrument kan het beste worden aanbevolen voor het vaststellen van de aanwezigheid, de aard en de ernst van een afasie ten gevolge van een herseninfarct of hersenbloeding?

Er zijn geen specifieke aanbevelingen welk testinstrument gebruikt dient te worden bij patiënten met een verdenking op afasie door een herseninfarct of hersenbloeding.

In de acute fase kan de ScreeLing worden gebruikt als instrument om vast te stellen of er sprake is van afasie en op welk linguïstisch niveau (fonologie, semantiek, syntaxis) er stoornissen zijn.

Behandeling van afasie ten gevolge van een herseninfarct of hersenbloeding.
Is taaltherapie effectief voor het herstel van communicatie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding?

Bij patiënten met afasie als gevolg van een recent(e) herseninfarct of hersenbloeding dient te worden gestart met taaltherapie door een logopedist**.**

Als gerichte taaltherapie door logistieke beperkingen niet mogelijk is kunnen getrainde familieleden of vrijwilligers worden ingezet om met de patiënt te communiceren.

Wat is het optimale moment voor het starten met afasietherapie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding?

Start bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding binnen drie maanden met afasietherapie. Wacht niet onnodig met diagnostiek en communicatie-adviezen.

Wat is de optimale intensiteit van afasietherapie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding?

Bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding dient te worden gestreefd naar afasietherapie met een intensiteit van minimaal drie à vier uur per week. Minimaal twee uur hiervan dient plaats te vinden onder begeleiding van een logopedist, de overige tijd kan worden ingevuld met zelfstandig oefenen middels digitale of papieren oefenprogramma's.

Welk screeningsinstrument heeft de beste psychometrische eigenschappen om de aanwezigheid en ernst van cognitieve problemen in de acute en subacute fase bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding vast te stellen?

Onderzoek elke patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding indien mogelijk op de aanwezigheid van cognitieve stoornissen met behulp van tenminste de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in de acute/subacute fase. De MMSE is als screeningsinstrument voor cognitieve problemen na een herseninfarct of hersenbloeding onvoldoende sensitief gebleken en dient daarom niet te worden gebruikt.

Voer een kort neuropsychologisch onderzoek uit volgens de richtlijnen van het Nederlands Instituut van Psychologen na een eerste positieve cognitieve screening.

Wat is het beleid ten aanzien van cognitieve revalidatie bij patiënten met cognitieve stoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding?

Verwijs de patiënt die een hersenbloeding of herseninfarct heeft gehad door voor revalidatie indien de cognitieve screening positief is.

Overweeg bij iedere patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding screening op de aanwezigheid van cognitieve stoornissen. Overweeg, indien uit de screening blijkt dat cognitieve stoornissen aanwezig zijn, doorverwijzing voor cognitieve revalidatie (ziekenhuis, revalidatie-instelling of geriatrische revalidatiezorg). Indien uit de screening geen duidelijke cognitieve stoornissen naar voren komen, dient bij een controleafspraak expliciet gevraagd te worden naar klachten op cognitief gebied. Dit is van belang omdat subtielere cognitieve stoornissen niet kunnen worden vastgesteld met een globale screening.

Overweeg cognitieve revalidatie na een herseninfarct of hersenbloeding bij patiënten met cognitieve stoornissen, om hen te leren omgaan met (blijvende) cognitieve gevolgen in het dagelijks leven. Gerichte informatie en psycho-educatie dient altijd aangeboden te worden.

Strategietraining is effectief op de volgende gebieden: aandacht, neglect, apraxie, geheugen en executieve functies. Het aanleren van externe strategieën (zoals agenda's en planners) om te leren omgaan met cognitieve beperkingen kan worden aangeboden tot vele jaren na herseninfarct of hersenbloeding bij lichte of matige cognitieve stoornissen.

Er is nog geen effectieve behandeling voor stoornissen in sociale cognitie en emotieregulatie, maar behandelteams dienen hierop wel alert te zijn aangezien deze stoornissen grote impact op het dagelijks leven en voor sociale relaties kunnen hebben.

Laagfrequente poliklinische groepsprogramma's kunnen worden aangeboden om patiënten te ondersteunen bij het realiseren van individuele doelen met betrekking tot het omgaan met cognitieve tekorten in het dagelijks leven. Groepsinterventies waarbij cognitieve training en psychotherapeutische interventies worden gecombineerd (zogenaamde holistische aanpak), kunnen cognitieve en functionele mogelijkheden vergroten bij matige en ernstige vormen van een herseninfarct of hersenbloeding.

Dergelijke programma's worden vaak in de chronische fase – soms zelf jaren na het incident – aangeboden omdat de problemen op lange termijn vooral veroorzaakt worden door de cognitieve, emotionele en gedragsproblemen. Nazorg gericht op signalering van deze problematiek en vervolgens gerichte doorverwijzing verdient aanbeveling.

Vooralsnog worden trainingen gericht op het herstel van cognitieve functies (digitale cognitieve training, non-invasieve corticale stimulatie, medicatie) niet aangeraden omdat er geen langetermijn effecten of generalisatie van behandeleffecten naar het dagelijks leven optreden.

Wat is de plaats van farmacologische en gedragsmatige interventies voor het reduceren van depressie en/of angst na een herseninfarct of hersenbloeding?

De volgende screeningsinstrumenten zijn geschikt voor de beoordeling van het bestaan van angst of depressie bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Beck Depression Inventory (BDI), Symptom CheckList (SCL-90) subschaal depressie en de Hamilton Depression Scale.

Beperk het gebruik van antidepressiva tot patiënten met langer durende depressieve klachten. In de eerste maanden na het herseninfarct of hersenbloeding wordt het gebruik vooral aangeraden als hiermee de voorwaarden voor revalidatiebehandeling kunnen worden verbeterd (i.e. initiatiefname, motivatie).

Overweeg behandeling met antidepressiva om depressieve klachten te behandelen, emotionele labiliteit te verminderen en controle over emotionele ontremming (dwanglachen en -huilen) te verkrijgen. Gelet op het bijwerkingenprofiel gaat de voorkeur uit naar SSRIs met korte halfwaardetijd, bijvoorbeeld citalopram. Bij gecombineerd gebruik met vitamine K antagonisten dient de INR extra gecontroleerd te worden.

Overweeg psychologische behandeling om depressie te voorkomen waarbij probleem-oplossende vaardigheden kunnen worden aangeleerd of 'motivational interviewing' kan worden toegepast.

Overweeg bij zowel depressie, angst als bij emotionele labiliteit psycho-educatie voor patiënt en naaste familie.

Voor angstklachten en posttraumatische stressreactie kan de richtlijn Angststoornissen worden gevolgd.

Welke interventies kunnen worden aanbevolen voor het verbeteren van functioneren, stemming en welbevinden en verminderen van zorglast/stress bij informele mantelzorgers van herseninfarct of hersenbloeding patiënten?

Veel patiënten worden na een herseninfarct of hersenbloeding naar huis ontslagen en dit aantal zal de komende jaren verder stijgen. Thuis wordt de zorg vooral geleverd door mantelzorgers. Besteed specifiek aandacht aan de mantelzorgers en hun wensen en doelen.

Meet de door de partner ervaren belasting met een standaard meetinstrument, bij voorkeur de Caregiver Strain Index (CSI). Het is van belang om naasten met een hoog-risicoprofiel (CSI >7, lagere gezondheidstoestand van de naaste zelf en veel andere zorgtaken zoals verzorging van kinderen) bij de start van de revalidatie op te sporen en extra te begeleiden.

Gerichte informatievoorziening, bijvoorbeeld in de vorm van psycho-educatie (individueel of groepsgewijs) over de gevolgen van een herseninfarct of hersenbloeding en mogelijke vormen van zorg en ondersteuning die in de regio beschikbaar zijn, dient altijd aangeboden te worden aan de mantelzorgers. Partnercursussen en gezamenlijke voorlichtingsbijeenkomsten worden aangeraden.

Bij de informatievoorziening aan patiënt en naaste dient specifieke aandacht te worden besteed aan de onderwerpen intimiteit en seksualiteit aangezien er veel veranderingen op dit gebied kunnen optreden die niet altijd begrepen worden en die de kwaliteit van leven kunnen beinvloeden. Seksuele functiestoornissen dienen besproken te worden en zonodig dient een verwijzing naar een seksuoloog te volgen.

Daarnaast is het van belang om de mantelzorgers kennis over de gevolgen van een herseninfarct of hersenbloeding en praktische en probleemoplossende vaardigheden aan te leren en te ondersteunen bij het omgaan met stress, en hen zo te helpen in de zorg voor hun naaste met een herseninfarct of hersenbloeding.

Familiebesprekingen dienen deel uit te maken van de standaardzorg voor de patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding.

Maak afspraken binnen de stroke service en leg schriftelijk vast wie de contacten en eventuele zorg voor de naastbetrokkenen op zich neemt.

Maak desgewenst gebruik van het steunpunt mantelzorgers: www.mezzo.nl

Lijst met afkortingen

AF	Atriumfibrilleren
BI	Barthel Index
CEA	Kosten-effectiviteits analyse
CTA	CT angiografie (meestal wordt hier de techniek gericht op de arteriële fase mee bedoeld).
CTP	CT Perfusie
DOAC	Directe orale anticoagulantia
ELR	Externe loop recorder
DWI	Diffusion weighted imaging (MRI techniek)
ICH	Intracerebraal hematoom
ILR	Implantable loop recorder
TIA	Transient ischemic attack
VKA	Vitamine K-antagonisten (i.c. de coumarinederivaten)

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn
Herseninfarct en hersenbloeding zijn de belangrijkste neurologische aandoeningen. De laatste revisie van de oude richtlijn Beroerte is uit 2008 en is op onderdelen niet meer actueel. Zo zijn de onderwerpen secundaire preventie na TIA/infarct (medicamenten, nieuwe antistollingsmiddelen, beleid bij carotisstenose) en acute behandeling (intraveneuze alteplase en intra-arteriële behandeling, beleid bij hersenbloeding) door nieuwe inzichten aan revisie toe. Ook is winst te behalen in het beter stroomlijnen van de keten van thuis tot ziekenhuis.

Tot slot vraagt de discussie over concentratie van acute zorg om een uitspraak over de optimale organisatiekenmerken van een instelling voor acute behandeling van een herseninfarct of hersenbloeding. Hiervoor wordt verwezen naar de kwaliteitsstandaard Acute beroertezorg die in 2017 ontwikkeld wordt.

Doel van de richtlijn
Het doel van deze evidence-based richtlijn is het bieden van een basis voor optimale zorg voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Daarnaast draagt de richtlijn bij aan afstemming van de zorg tussen de verschillende zorgverleners en aan het terugdringen van ongewenste praktijkvariatie.

Afbakening van de richtlijn
De richtlijn heeft betrekking op patiënten – uitgezonderd kwetsbare ouderen (zie hieronder) - met een herseninfarct of hersenbloeding met al dan niet voorbijgaande verschijnselen. Onder een hersenbloeding wordt in deze richtlijn niet verstaan een subarachnoïdale, epidurale of subdurale bloeding.

De belangrijkste aspecten van de zorg komen in de richtlijn als volgt naar voren:
1. de acute fase: snelle herkenning van een herseninfarct en hersenbloeding, opvang buiten het ziekenhuis, adequate diagnostiek en tijdige behandeling in het ziekenhuis, voorkómen van complicaties en start van secundaire preventie;
2. de revalidatiefase: stimuleren van activiteit, beperken van de gevolgen van een herseninfarct of hersenbloeding, en voorkómen van complicaties. De revalidatiefase start bij opname en kan tot jaren na het herseninfarct of de hersenbloeding voortduren;
3. algemene zorgaspecten: neuropsychologische gevolgen, organisatie van chronische zorg, ondersteuning van patiënten en mantelzorgers.

De richtlijn sluit onder andere aan op de volgende richtlijnen:
- Hypertensieve crisis (NIV, 2010);
- NHG-standaard Beroerte (NHG, 2013);
- Guidelines for the management of arterial hypertension (NVvC, 2007);
- Richtlijn diabetes (NIV, 2013);
- Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (NHG, 2011);

- Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose (NIV, NOV, NVA, NVvC, NVvH, 2008);
- Antitrombotisch beleid (NIV, 2016).

Toepasbaarheid van de richtlijn bij ouderen boven de 85 en bij kwetsbare ouderen
Uitgangspunt bij deze richtlijn, zoals ook in andere richtlijnen (bijvoorbeeld Cardiovasculair Risicomanagement), is dat oudere leeftijd alléén geen criterium is om af te wijken van deze richtlijn. In het algemeen is nog steeds het aandeel ouderen dat geïncludeerd wordt in studies beperkt. In de in deze richtlijn besproken studies is echter in veel gevallen wel een voldoende grote groep ouderen vertegenwoordigd, ook in de leeftijdscategorie boven 75 en zelfs boven 85 jaar. Deze leeftijdsgegevens zijn steeds vermeld in de betreffende hoofdstukken van deze richtlijn. Doordat het absoluut risico op slechte uitkomst en recidief sterk toeneemt op hogere leeftijd, laten de oudere leeftijdsgroepen (bijvoorbeeld >75) in deze studies vaak een duidelijker behandeleffect (dus meer baat bij interventie) zien dan de jongere groep (bijvoorbeeld <75). Door de in de studies gehanteerde in– en exclusiecriteria zijn kwetsbare ouderen echter niet altijd vertegenwoordigd. De in deze richtlijn besproken aanbevelingen zijn daarom niet van toepassing op kwetsbare ouderen.

Hieronder (tabel 1.1) volgt een korte, maar voor de dagelijkse praktijk bruikbare omschrijving waarmee snel een kwetsbare oudere geïdentificeerd kan worden, vooral van nut in situaties waarin in kort tijdsbestek een behandelbeslissing moet worden genomen. Voor alle andere situaties is het advies om voor beoordeling van kwetsbaarheid in het ziekenhuis een comprehensive geriatric assessment te laten uitvoeren door de klinisch geriater. Buiten het ziekenhuis kan de huisarts of specialist ouderengeneeskunde de mate van kwetsbaarheid beoordelen.

Tabel 1.1 Beschrijving van de kwetsbare oudere

Hoog risico op kwetsbaarheid bij ouderen (ongeacht leeftijd):
– wonend in verpleeghuis (PG of somatisch), verzorgingshuis, of psychiatrische lang-verblijf woonvorm; – zelfstandig wonend maar met functionele beperking (ADL afhankelijkheid van partner of thuiszorg); – dementie, of (indien geen formele diagnose gesteld is) IADL afhankelijkheid; – ongewenst gewichtsverlies (> 4,5 kg in afgelopen jaar).
NB in het geval van een acuut herseninfarct of acute hersenbloeding zijn de klassieke Fried indicatoren voor kwetsbaarheid niet goed bruikbaar: – niet in staat tot lichamelijke inspanning (bv lopen buitenshuis > 100 meter); – verminderde knijpkracht; – trage loopsnelheid; – anamnese van vermoeidheid of uitputting.

Voor kwetsbare ouderen met een herseninfarct of hersenbloeding dient een individueel behandelplan opgesteld te worden, waarbij met name de niet-medicamenteuze interventies zoals fysiotherapie, logopedie en ergotherapie niet vergeten moeten worden.

Young stroke-patienten

In het verleden werd vaak een aangepaste richtlijn voor jonge patiënten met een herseninfarct gehanteerd. Deze patientengroep werd aangeduid als Young Stroke, en zo werden de aanbevelingen ook omschreven. Ook nu werd er van diverse kanten aangedrongen op een Young Stroke-richtlijn. De comissie heeft hier geen gehoor aan gegeven en wel om de volgende redenen:

- Het is onduidelijk waar de optimale grens tussen jong en niet jong ligt.
- De oorzaken van een herseninfarct verschillen niet qua aard, doch slechts wat betreft frequentie van voorkomen tussen jongere en oudere patiënten.
- In plaats van het afwerken van één standaardprotocol bij young stroke-patiënten, vindt de werkgroep een aanpak gebaseerd op klinisch redeneren meer voor de hand liggen, voor patiënten van elke leeftijd.
- Ingrediënten van deze aanpak zijn het klinisch oordeel of er sprake is van een klein diep (lacunair) infarct of ischemie, afbeeldend onderzoek van de hersenen (CT of MRI) en van de halsslagaders (duplex ultrageluidsonderzoek, vaak aaangevuld met MRA of CTA) waarbij gezocht wordt naar een atherosclerotische vernauwing of een andere afwijking aan de slagaderen die het infarct kan hebben veroorzaakt. Daarnaast cardiale analyse als beschreven in deze richtlijn. Verdere analyse naar oorzaken van het herseninfarct zal op de individuele patiënt moeten zijn toegesneden. Het beschrijven van de volgende diagnostische stappen zou deze richtlijn het karakter van een leerboek geven. We verwijzen daarom naar enkele standaardwerken (Warlow, 2008; Caplan 2016).

Patiëntenperspectief

De richtlijn herseneninfarct en hersenbloeding is bedoeld om wetenschappelijke kennis en bewijsvoering te vertalen naar aanbevelingen voor de praktijk, in een strak format. Maar er is meer dan wetenschappelijke kennis. Het is van belang om bij deze vertaling ook de ervaringen van mensen die een beroerte hebben gehad en hun naasten mee te nemen. In tabel 1.2 staat een overzicht van het patiëntenperspectief op CVA zorg, overgenomen uit de Zorgstandaard CVA/TIA. Deze tabel geeft weer wat patiënten en naasten wensen en verwachten van de professionele zorg gedurende de acute, revalidatie en chronische fase. Zorg, die voldoet aan deze richtlijn en tevens vraaggericht is, tegemoet komend aan de wensen en verwachtingen van de individuele patiënt.

Middels een gedeeld besluitvormingsproces kiezen de zorgverlener en de patiënt voor behandelingen die aansluiten op de behoefte van de patiënt. Uiteraard zal de mate van participatie in het besluitvormingsproces ook door de omstandigheden worden gedicteerd. In acute situaties is de mogelijkheid voor gedeelde besluitvorming beperkt. Bovendien kunnen of willen sommigen de rol van de proactieve patiënt niet op zich nemen, temeer omdat ziekteinzicht kan ontbreken. Extra inspanning van de zorgverlener is dan vereist om te informeren, en om de zorg ook bij de patiënt aan te laten sluiten. Dat kan bijvoorbeeld door gebruik te maken van extra hulpmiddelen, zoals keuzehulpen en door het actief betrekken van een naaste. Omdat de naaste vaak de rol van mantelzorger op zich neemt, heeft deze vanaf het begin van het zorgproces recht op aandacht en inspraak. Een beroerte treft niet alleen de patient.

Tot slot: een richtlijn is alleen nuttig als deze goed is geimplementeerd in de praktijk. Dat betekent dat de kwaliteit van (keten)zorg voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding kritisch gemeten wordt. De werkgroep is van mening dat het verbeteren

van de zorg niet kan zonder patiëntenparticipatie. Dit kan op vele wijzen: niet alleen door het uitzetten van vragenlijsten, maar ook door bijvoorbeeld groepsinterviews of spiegelgesprekken. Begint u eens met het doornemen van onderstaande tabel (tabel 1.2). Vraagt u zich hierbij af hoe deze onderdelen in uw zorginstelling of zorgketen georganiseerd is. De zorg voor patienten met een herseninfarct of hersenbloeding in Nederland? Die is goed, maar kan zeker nog beter!

Tabel 1.2 Overgenomen uit zorgstandaard CVA/TIA (Kennisnetwerk CVA, 2012): Evaluatie van de CVA-zorg door patiënten/naasten (uit literatuur, interviews, focusgroepen).

	ERVARINGEN, VERWACHTINGEN EN SUGGESTIES
EFFECTIEVE ZORG *Zorg die naar de ervaring van de patiënt bijdraagt aan een betere gezondheid en/of kwaliteit van leven.*	→ Veelal tevreden over zorginhoud, over deskundigheid van zorgverleners (niet-gediplomeerde zorgverleners uitgezonderd) → Nazorg op de ziekenhuisafdelingen 'onder de maat' → Meer aandacht voor neuropsychologische en sociale gevolgen → Behoefte aan vrijetijds-/dagbesteding en lotgenotencontact → In acute fase is het frequent vragenstellen door verschillende zorgverleners vermoeiend. → Betere begeleiding en ondersteuning van de naaste (alle fasen) → Behoefte aan handvatten voor oefeningen in de thuissituatie → Meer steun bij reïntegratie en sociale participatie
PATIËNTGERICHTE OMGEVING *Organisatie van de zorg die aansluit bij de wensen en behoeften van de patiënt.*	→ Patiënten missen een flexibel behandelplan → Revalidatieoefeningen meer relevant voor de dagelijkse praktijk → Beter inventariseren van de zorgbehoefte; vooral ook bij patiënten met een communicatiestoornis → Vast aanspreekpunt voor informatie, begeleiding en zorg → Beter betrekken van de naaste bij de zorg; bespreken rol
CONTINUITEIT VAN ZORG *Goede samenwerking tussen zorgverleners; niet steeds opnieuw hetzelfde verhaal moeten vertellen.*	→ Meer aandacht voor continuïteit van zorg en informatieoverdracht tussen zorgverleners, in het bijzonder in de acute fase, na ontslag vanuit het ziekenhuis en/of bij ontslag naar huis → Behoefte aan één contactpersoon (alle fasen) → Het ontslag naar huis gefaseerd laten gebeuren → Betere begeleiding en organisatie van hulp(middelen) thuis → Te groot beloop van zorgverleners (m.n. probleem bij afasie)
REGIE OVER DE ZORG *Zoveel mogelijk behoud van de zelfstandigheid van de patiënt; patiënten kunnen meebeslissen over de zorg en de behandeling.*	→ Patiënt en naaste willen meer inspraak bij de keuze van behandeling en de locatie van behandeling (m.n. revalidatiefase) → Individuele afstemming over de regierol met patiënt en naaste: een relatief klein deel van de CVA patiënten heeft behoefte aan inspraak en zelfregie → De regie in de chronische fase versterken met de beschikbaarheid van een centrale zorgverlener
INFORMATIE, VOORLICHTING EN EDUCATIE *Begrijpelijk voor de patiënt en sluit aan op behoefte*	→ Continue behoefte aan voorlichting en communicatie → Informatie op maat (persoonlijk, web, schriftelijk, bijeenkomsten) → Betere afstemming op informatiebehoefte → Maak een plan van aanpak m.b.t. informatiegesprekken → Verbeter de aanpak bij communicatieproblemen (hulpmiddelen) → De naaste moet altijd betrokken worden → Wens om informatie over zorgproces, contactpersoon, ziekte, behandelingen, prognose, lotgenotencontact, steun et cetera → Compacte voorlichting (eenvoudige lay-out, tips, toegankelijk)
EMOTIONELE ONDERSTEUNING, EMPATHIE EN RESPECT *Voldoende aandacht voor de patiënt, de patiënt voelt zich gehoord en begrepen*	→ Meer aandacht voor de cognitieve en sociale gevolgen → Meer aandacht voor het welbevinden van de patiënt en/of naasten → Proactieve benadering voor psychologische en praktische steun, in het bijzonder in de chronische fase → Verbeter de bejegening: voorkom betutteling en buitensluiten van de patiënt (vooral bij communicatieproblemen), meer tijd, persoonlijk contact, bemoediging m.n. door artsen
VEILIGE ZORG *Deskundige medewerkers*	→ Te weinig deskundigheid over communicatiestoornis → Te groot beloop van zorgverleners

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. De opstellers van de richtlijn gaan ervan uit dat de beschreven medische handelingen worden uitgevoerd door medici en paramedici die bekwaam en bevoegd zijn. Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over de aard van het specialisme of de opleiding van de degene die de handelingen zou moeten uitvoeren.

Definities en toelichting van begrippen

Acute fase	De acute fase begint bij het ontstaan van de eerste verschijnselen van een herseninfarct of hersenbloeding en eindigt wanneer de acute behandeling van het herseninfarct of de hersenbloeding en van complicaties is voltooid. Dit kan uren tot dagen betreffen.
Revalidatiefase	De revalidatiefase begint na het inzetten van de acute behandeling en eindigt wanneer een stabiele eindsituatie is bereikt.
Beroerte	Een lekenterm, die zowel herseninfarct als hersenbloeding aanduidt. Soms wordt hieronder ook de subarachnoïdale bloeding verstaan (zoals bij de Amerikaanse term stroke). In deze richtlijn is dat niet het geval. De term CVA is een gewichtiger term die uitwisselbaar is met beroerte. Waar maar enigszins mogelijk zal de voorkeur worden gegeven aan de meer specifieke medische termen herseninfarct en hersenbloeding.
CVA	De term CVA is een gewichtiger term die uitwisselbaar is met beroerte. Waar maar enigszins mogelijk zal de voorkeur worden gegeven aan de meer specifieke medische termen herseninfarct en hersenbloeding. Sommige professionals gebruiken deze term voor herseninfarct. Dat is niet de bedoeling.
Herseninfarct	Een laesie van de hersenen die is ontstaan door focale ischemie.
TIA	Een voorbijgaande functiestoornis veroorzaakt door focale ischemie van de hersenen, zonder blijvende schade.
Acuut herseninfarct	Een acute laesie van de hersenen die ontstaat door focale ischemie.
Secundaire preventie	De medicamenteuze en leefstijl-adviezen die zijn gericht op het voorkómen van nieuwe manifestaties van hart- en vaatziekten bij patiënten met een recent(e) TIA, hersenbloeding of herseninfarct.

Methodiek

Deze richtlijn wordt opgesteld aan de hand van het Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II) instrument (www.agreetrust.org). Dit is een internationaal breed geaccepteerd instrument voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen. Tevens wordt de richtlijn ontwikkeld conform de eisen in het rapport 'Richtlijnen 2.0'. Agree II wordt verder beschreven in Hoofdstuk 2 Werkwijze.

Literatuur

Caplan LR. Caplan's stroke: A clinical approach. Cambridge University Press, Cambridge. ISBN-10 1107087295. 2016.

Kennisnetwerk CVA Nederland. Patiënten perspectief op CVA zorg. [Rapportage: HR Voogdt Pruis, S. Benjaminsen, M. Limburg et al.] Samen met Afasie Vereniging Nederland en de Neder landse CVAvereniging Samen Verder. 2012.

Warlow CP, et al. Stroke: Practical management. 2008. ISBB-10: 140512766X; Chapter 7: Unusual causes of ischaemic stroke and transient ischaemic attack).

Zorgstandaard CVA/TIA. Kennisnetwerk CVA. 2012.

Hoofdstuk 2 Verantwoording

Geldigheid
Uiterlijk in 2019 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn of modules te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Neurologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Algemene gegevens
De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Op sommige plaatsen in deze richtlijn wordt verwezen naar de richtlijn Beroerte uit 2008. Het hoofdstuk Verantwoording uit deze richtlijn is op te vragen bij de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

Doel en doelgroep
Doel
Het doel van deze op wetenschappelijk bewijs gebaseerde (evidence based) richtlijn is het bieden van een basis voor optimale zorg voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Daarnaast draagt de richtlijn bij aan afstemming van de zorg tussen de verschillende zorgverleners en aan het terugdringen van ongewenste praktijkvariatie.

Doelgroep
Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding.

Samenstelling werkgroep
Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2014 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met TIA, herseninfarct of hersenbloeding. De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende drie jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten, een overzicht vindt u hieronder.

Werkgroeplid	*Functie*	*Persoonlijke financiele belangen*	*Persoonslijke relaties*	*Reputatiemanagement*	*Extern gefinancierd onderzoek*	*Kennisvalorisatie*	*Overige belangen*
Berg-Vos	Neuroloog	Geen	Geen	Bestuurslid kennisnetwerk CVA	Geen	Geen	Geen
Boogaarts	Neurochirurg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Born	Internist-vasculair geneeskundige	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Borst	Vaatchirurg	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Bouma	Cardioloog	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Brummer	SEH-arts	Geen	Geen	Lid richtlijnencommissie NVSHA	Geen	Geen	Geen
Claassen	Klinisch geriater (0,6 fte) klinisch onderzoeker (0,4 fte)	Geen	Geen	Geen	Onderzoeksleider van 3 onderzoeksprojecten, (mede)gefinancierd door het onderzoeksfonds van Alzheimer Nederland (patiëntenvereniging), en 1 project gefinancierd door ISAO (Alzheimerfonds)	Geen	Mijn werkgever (Radboudumc) heeft financiele vergoedingen ontvangen van bedrijven (farmaceutische industrie) voor presentaties die ik op uitnodiging van die bedrijven heb gegeven, of voor symposia die ik voor die brdrijven heb (nede)georganiseerd. De vergoeding betrof steeds een vergoeding voor de gewerkte uren. Ik heb geen persoonlijke vergoeding ontvangen voor deze werkzaamheden. Geen overige belangen te melden.
Deddens	Verpleegkundige Specialist Acute Zorg en Ambulanceverpleegkundige	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

Dippel	Neuroloog, hoogleraar acute behandeling neurovasculaire aandoeningen	Geen	Geen	Niet van toepassing	Het MR CLEAN onderzoek (www.mrclean-trial.org) wordt in geringe mate (10%) zonder voorwaarden gesteund door enkele medische industriën en importeurs. Deze staan vermeld op de website. Ik ben een van de hoofdonderzoekers van deze trial.	Geen	Geen
Geurts	AIOS neurologie	Geen	Geen	Geen	M. Geurts is studie-coordinator van de COOLing for Ischaemic Stroke Trial (COOLIST), dat wordt gefinancierd door de Nederlandse Hartstichting (2010B239).	Geen	Geen
Harbers	Logopediste & Klinisch Linguist	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Hofmeijer	Neuroloog	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Kanselaar-Martens	Verpleegkunde specialist Radboudumc	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Kwakkel	Hoogleraar Neurorevalidatie	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Schiemanck	Revalidatiearts Tot 31-12-2014: AMC ; Medisch Leidinggevende Neuroteam, AMC; Consulent Revalidatiegeneeskunde aan Zorgcentrum Berkenstede, Stichting Cordaan, Diemen, sinds 01-07-2006, Heden: subafdelingshoofd Leids Universitair Medisch Centrum	Geen	Geen	Geen	* Onderzoeksproject ism Radboudumc Efficacy of functional electrical stimulation of the peroneal nerve with the Actigait system on walking efficiency and patient satisfaction in stroke patients suffering from a drop foot, 2007-2014; studie is afgerond; financiering door Otto Bock Healthcare	Geen	Geen

Spruit-Van Eijk	Specialist Ouderengeneeskunde en UD PHEG	Geen	Geen	Geen	2007 - 2012 GRAMPS studie gefinancierd door 2 grote zorginstanties de Zorgboog en SVRZ, zorgt in Zeeland	Geen	Geen
Van den Born	internist	Geen	Geen	Bestuurslid van de Nederlandse Hypertensievereniging	Geen	Geen	Geen
Van Dijk	Neuroloog	Geen	Geen	Bestuurslid Stafconvent Radboudumc: betaald Bestuurslid Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN): betaald	Onderzoek naar effectiviteit en veiligheid DOACs in Nederland (gefinancierd door GGG-ZonMw / VWS): 110Keuro Onderzoek naar oorzaak en prognose van TIAs en TNAs (gefinancierd door Hersenstichting Nederland): 150Keuro Onderzoek naar toepassing van CT-angio en CT-perfusie bij acute herseninfarct (gefinancierd door STW - Toshiba): 837Keuro	Geen	Geen
Van Heugten	Psycholoog, hoogleraar Klinisch Neuropsychologie	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Verburg	Wetenschappelijk medewerker en huisarts	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Zwam	Radioloog	Geen	Geen	Geen	Stuurgroeplid MrClean studie	Geen	Geen

Meelezers

Werkgroeplid	Functie	Persoonlijke financiele belangen	Persoonslijke relaties	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie	Overige belangen
Idema	Beleidsadviseur (De Hart&Vaatgroep)	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Kouwenhoven	Revalidatiearts	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Steultjens	ass. Lector Neurorevalidatie Hogeschool v. Arnhem en Nijmegen	Geen	Geen	lid raad van advies Ergotherapie Nederland	Geen	eigen onderneming gericht op bijscholing aan ergotherapeuten m.b.t. twee specifieke methoden van diagnostiek en interventie ook toepasbaar bij cliënten na bereorte. Scholing is niet gericht op toepassing multi-disciplinaire richtlijnen	Geen
Van Gorp-Clion	Tot 1 juli 2014 Voorzitter, daarna bestuurslid	Geen	Doelgroep/ achterban van de patiëntenvereniging	Belangen van CVA-patiënten bij de patiëntenorganisatie	Geen	Geen	Geen
Wielemaker	Hoofd patiëntenzorg Hersenstichting Nederland	Geen	Geen	Geen	Geen deelname aan onderzoek. Ben zelf werkzaam bij een gezondheidsfonds, de Hersenstichting verleent wel subsidie aan wetenschappelijk onderzoek.	Geen	De Hersenstichting heeft een puur faciliterende rol als het gaat om ontwikkeling van bijvoorbeeld een zorgstandaard, zoals nu de zorgstandaard Traumatisch Hersenletsel. Zij heeft het zorgveld de opdracht gegeven een dergelijke zorgstandaard te ontwikkelen en stelt daarvoor de middelen ter

							beschikking. Meer informatie op www.zorgstandaardnah.nl
Wimmers	Teammanager Kennis & Trends, Hartstichting	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het raadplegen van afgevaardigden van de patiëntenvereniging hersenletsel.nl, de Hartstichting en de Hart&Vaatgroep. Deze partijen werden ook uitgenodigd om tijdens de invitational conference de door hen ervaren knelpunten aan te dragen. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan deze partijen.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.demedischspecialist.nl/richtlijnen). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (www.agreetrust.org) dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op Richtlijnen voor richtlijnen voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen (www.zorginstituutnederland.nl).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door vertegenwoordigers van Achmea en VGZ namens Zorgverzekeraars Nederland, het College voor Zorgverzekeringen (tegenwoordig Zorginstituut Nederland), de Inspectie voor de Gezondheidszorg, CVA Patiëntenvereniging Hersenletsel.nl, de Hart&Vaatgroep en de Hartstichting, via een invitational conference.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken, waarna de definitieve uitgangsvragen werden vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als cruciaal, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep, voor zover mogelijk, wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt inhoudt.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen, via de websites van enkele grote organisaties, zoals de American Heart Association en de European Stroke Organization. Tevens werd in de tijdschriften Stroke en Int J Stroke gezocht naar richtlijnen. Vervolgens werd op de website van de Cochrane Library (www.cochranelibrary.com) gezocht naar systematische reviews. Tot slot werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases (NLM Pubmed, Google Scholar, Embase, Cochrane Library). De zoektermen werden geformuleerd aan de hand van een searchvraag. De searchvraag werd vertaald in een PICO (patient, intervention, control, outcome). Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepsleden

selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies
Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten.

Samenvatten van de literatuur
De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs
A) Voor interventievragen
De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie http://www.gradeworkinggroup.org/).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, matig, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van vertrouwen in de literatuurconclusie (zie http://www.guidelinedevelopment.org/handbook/).

GRADE	Definitie
Hoog	– er is veel vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan.
Matig	– er is matig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – het is mogelijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan.
Laag	– er is beperkt vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – het is waarschijnlijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan.
Zeer laag	– er is weinig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – de conclusie is zeer onzeker.

B) Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose
Bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden.

Formuleren van de conclusies
Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meerdere conclusies, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar één of meer artikelen, maar wordt deze getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen door de werkgroep en beschreven in de literatuursamenvatting.

Overwegingen
Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld onder het kopje Overwegingen.

Formuleren van aanbevelingen
De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen.

Randvoorwaarden (organisatie van zorg)
In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

Indicatorontwikkeling
Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden er interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld binnen de clinical audit van de NVN om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (secretariaat@kennisinstituut.nl).

Kennislacunes
Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek staat in de paragraaf Kennislacunes behorend bij elke module.

Commentaar- en autorisatiefase
De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief

vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Implementatie
In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

Hoofdstuk 3 Acute opvang

Uitgangsvraag
Op welke wijze dient de eerste opvang van een patiënt met een (verdenking op) TIA, herseninfarct of hersenbloeding buiten het ziekenhuis (ambulance, huisarts en huisartsenpost) te worden ingericht?

Inleiding

De acute opvang voor patiënten met een verdenking op een herseninfarct of hersenbloeding heeft de laatste jaren een ontwikkeling doorgemaakt. De patiënten die door deze aandoening worden getroffen hebben bij uitstek profijt van soepel en snel verlopende acute opvang. Door het gebruik van kwaliteitsindicatoren (Nivel, 2013) is de acute opvang van patiënten met (verdenking op) een herseninfarct of hersenbloeding sterk verbeterd en is er minder praktijkvariatie. Toch is er nog ruimte voor meer uniformering en snellere doorlooptijden. In de vorige richtlijn (NVN, 2008) waren afspraken in de ketenzorg nog niet expliciet beschreven en de acute zorg voor TIA-patiënten werd niet beschreven. Bij deze herziening zijn afspraken concreet beschreven en verantwoordelijkheden aan diverse disciplines toegewezen. Ook beschrijft deze richtlijn de acute zorg voor patiënten met een (mogelijke) TIA.

Samenvatting literatuur

Voor deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht, aangezien vooral consensusvorming van belang is bij dit onderwerp. Er werd wel gekeken of geschikte literatuur voorhanden was.

Overwegingen

Herkennen symptomen

Het snel herkennen van neurologische symptomen is de belangrijkste stap in de prehospitale setting. Dit begint in de thuissituatie of bijvoorbeeld werkomgeving. Herkenning van de symptomen, zoals beschreven in de Face-Arm-Speech-Time-Test (FAST-test), ofwel de mond-spraak-arm-test, en bewustwording van het spoedeisende karakter door patiënt, familie, collega's en/of omstanders in het geval van een hersenbloeding of herseninfarct is een voorwaarde voor snelle opvang en behandeling (Buck, 2009).

Huisartsenzorg

Bij telefonische melding van een mogelijke hersenbloeding of herseninfarct bij de huisarts is het allereerst van belang te triëren op spoedeisend karakter. Gebruik van de NHG-triagewijzer (gebaseerd op de Nederlandse Triage Standaard) kan helpen bij het bepalen van de urgentie van de situatie (zie tabel 3.1 en 3.2) (NHG, 2016). Door middel van deze triage worden patiënten geselecteerd die (mogelijk) voor acute behandeling in aanmerking komen. Voorbeelden van situaties waarin acute behandeling nodig is, zijn indicaties voor intraveneuze trombolyse of intra-arteriële behandeling, couperen van anticoagulantia, of operatieve behandeling. Bij deze patiënten wordt met U1-urgentie een ambulance gebeld voordat de huisarts een spoedvisite aflegt. Bij de overige patiënten

(niet-U1) met uitvalsverschijnselen objectiveert de huisarts door middel van een spoedbeoordeling de verschijnselen en schat vervolgens in wat de meest waarschijnlijke oorzaak is van de klachten. Het verwijzen van alle patiënten met vermoeden van een herseninfarct of -bloeding naar de neuroloog met U2-urgentie is noodzakelijk. Het beloop na een herseninfarct- of bloeding wordt namelijk gunstig beïnvloed door vlotte diagnostiek, een snelle start van secundaire preventie en het zo snel mogelijk opstarten van revalidatie.

Vooral de eerste dagen na een TIA is de kans op een herseninfarct sterk verhoogd (zie Ambulancezorg). Patiënten bij wie de uitvalsverschijnselen bij presentatie volledig zijn verdwenen, worden daarom binnen één dag door een neuroloog beoordeeld. Hiertoe overlegt de huisarts met de neuroloog.

Tabel 3.1 Triagevragen, ingangsklacht Neurologische uitval (NHG-Triagewijzer)

Is er een scheef gelaat, visusstoornissen, uitval van spraak en/of spierkracht (FAST)?
Kunnen de armen en benen normaal gebruikt worden?
Wanneer zijn de klachten begonnen? Zijn ze er nog?
Gebruikt u bloedverdunners of is de bloedstolling verstoord?
(Heeft u een hernia?)
Heeft u diabetes? Wat is de bloedsuikerwaarde?

Tabel 3.2 Triagecriteria ingangsklacht Neurologische uitval (NHG-Triagewijzer)

Triagecriteria	Urgentie
Neurologische uitval, niet door hernia, korter dan 6 uur Coordinatiestoornis korter dan 6 uur Stollingsstoornis, zoals door gebruik orale anticoagulantia. Progressieve bewustzijnsdaling of coma	U1
Neurologische uitval niet door hernia, langer dan 6 uur Coordinatiestoornis langer dan 6 uur Neurologische uitval net voorbij	U2

U1: zo snel mogelijk; U2: <1 uur

Meldkamer ambulancezorg

De huisarts dient via de meldkamer Ambulancezorg laagdrempelig een beroep te doen op ambulancezorg voor een patiënt met een verdenking op een herseninfarct of hersenbloeding. Als een huisarts melding maakt van een patiënt die voor acute behandeling in aanmerking komt, is het niet noodzakelijk dat de huisarts de patiënt eerst beoordeelt. Dit geeft vertraging in de acute opvang bij een patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding (Dirks, 2012).

Op de meldkamer wordt na een melding via 112 aan de hand van een protocol zo snel mogelijk gedifferentieerd tussen patiënten met een spoedeisende en minder spoedeisende aandoening. Dit protocol bevat gestructureerde vragen. Items uit de FAST-test (Brandler, 2014) zijn deel van dit protocol. Naast de FAST-test wordt door de meldkamer gevraagd naar plotselinge visusstoornissen, coördinatiestoornissen en het optreden van acute hoofdpijn (Berglund, 2014).

Het tijdsverloop sinds het ontstaan van de klachten is belangrijk ter bepaling van de urgentie. Bij ontstaan van klachten korter dan zes uur geleden dient de ambulance met een A1-urgentie (binnen 15 minuten ter plaatse) te vertrekken richting het adres. Bij twijfel over het tijdstip waarop de klachten zijn ontstaan dient de ambulance ook met een A1-urgentie te worden gestuurd. Bij de beslissing tot U1 indicatie dient de afweging te worden gemaakt of behandeling binnen 6-7 uur realistisch is. Voor de categorie patiënten

die pas binnen 4,5 tot 6 uur kunnen worden behandeld, en dus niet meer voor intraveneuze trombolyse in aanmerking komen, zullen op regionaal niveau afspraken moeten worden gemaakt over vervoer naar een interventiecentrum.

Ambulancezorg
Omdat nog niet altijd duidelijk is wat de patiënt heeft, moeten ambulancemedewerkers tekenen van een mogelijk herseninfarct of hersenbloeding snel kunnen herkennen. Scholing van ambulanceverpleegkundigen in anamnese en (basaal) lichamelijk onderzoek bij neurologische klachten is daarom van groot belang. Naast de FAST-test, voor ambulancemedewerkers de meest sensitieve test (Brandler, 2014), is ook het herkennen van ataxie, visuele en sensibele stoornissen van belang. Bij een positieve FAST-test (Face-Arm-Speech-Time) en/of andere neurologische symptomen ontstaan ≤6 uur geleden wordt de patiënt met spoed (binnen één uur na primaire melding) in een ziekenhuis met trombolysefaciliteiten gepresenteerd. Voor patiënten met een positieve FAST-test en een progressief dalende Glascow Coma Scale (GCS) is presentatie in een ziekenhuis met neurochirurgische faciliteiten aan te raden. Prehospitale triage van deze groep kan tijdwinst opleveren.

Patiënten met snel voorbijgaande symptomen voor aankomst of tijdens aanwezigheid van de ambulance, moeten in het ziekenhuis worden gepresenteerd. Uit onderzoek blijkt dat 5 tot 10% van de patiënten met een TIA binnen zeven dagen een herseninfarct krijgt (Rothwell, 2005). Wanneer er toch nog neurologische symptomen aanwezig zijn, wordt de patiënt met spoed in het ziekenhuis gepresenteerd. Bij volledig herstel van neurologische symptomen kan de patiënt zonder spoed in het ziekenhuis worden gepresenteerd, tenzij een ter plaatse aanwezige huisarts ander beleid afspreekt.

Het is van belang bij een verdenking op herseninfarct/hersenbloeding in een vroeg stadium een vooraankondiging naar het ziekenhuis te doen. Vooraankondiging naar het ziekenhuis moet volgens een gestructureerde uniforme methode gebeuren, liefst direct na eerste stabilisatie van de patiënt op de brancard. Het ziekenhuis heeft hierdoor tijd om een optimale opvang van de patiënt in gang te zetten. Het heeft de voorkeur om direct contact tussen de ambulanceverpleegkundige en coördinator van het opvangende team te organiseren. Hierdoor is uitwisselen van gegevens zonder tijdverlies mogelijk. Vooraankondiging dient minimaal te bevatten:

- Persoonsgegevens patiënt
- Tijdstip waarop patiënt voor het laatst klachtenvrij was
- Beschrijving van uitval (FAST en andere afwijkingen)
- Verwacht tijdstip aankomst op de SEH

Het registreren van vitale parameters, bepalen van het lichaamsgewicht en uitvragen van eventuele contra-indicaties in de ambulance, kunnen de tijd tot acute behandeling in het ziekenhuis verkorten. Tijdens de opvang van de patiënt en de rit naar het ziekenhuis dienen de volgende parameters te worden geregistreerd en te worden overgedragen bij binnenkomst op de SEH. Vooraankondiging en overdracht van deze gegevens is goed mogelijk via de Situation/Background/Assessment/Recommendation (SBAR) methode (Martin, 2015).

- Persoonsgegevens patiënt
- Lichaamsgewicht
- Bloeddruk
- Serum glucose
- Tijdstip waarop patiënt voor het laatst klachtenvrij was
- Beschrijving neurologische uitval
- Epileptisch insult tijdens ontstaan klachten
- Allergie
- Medicatie
- Voorgeschiedenis (pathologie, trauma, stollingsstoornis)

Kennis over de therapeutische mogelijkheden in de kliniek zal bijdragen aan bewustwording wat betreft het belang van snelheid in de prehospitale fase. Integreren van kennis uit deze richtlijn in het Landelijk Protocol Ambulancezorg (Ambulancezorg Nederland, 2014) draagt bij aan een uniforme werkwijze in Nederland.

Spoedeisende Hulp (SEH)
In de fase tot start van trombolyse wordt aanbevolen het medisch en verpleegkundig handelen te beperken tot de strikt noodzakelijke diagnostiek ten behoeve van de exclusiecriteria, en daarnaast tot de noodzakelijke invasieve handelingen (bv bloedafname, tweede infuus, op indicatie blaaskatheter). Bij vooraankondiging van een patiënt met verdenking herseninfarct of hersenbloeding door een ambulance zijn vaste logistieke afspraken van belang. Na vooraankondiging van een patiënt met een mogelijk herseninfarct of hersenbloeding, worden SEH-verpleegkundige, SEH-arts, neuroloog en radiologielaborant direct gealarmeerd. De CT-scan wordt vrijgemaakt en een acuut behandelteam klaargezet. Focus op de SEH ligt, naast ABCDE-ondersteuning, op het uitsluiten van andere oorzaken van neurologische symptomen en het vaststellen van een indicatie voor acute behandeling. Acute behandeling dient zo snel mogelijk plaats te vinden op de CT-kamer of de SEH. Het streven moet zijn om bij indicatie voor behandeling met intraveneuze tPA, deze behandeling binnen 30 minuten na binnenkomst in het ziekenhuis te starten. Voor de verdere (endovasculaire) behandeling en benchmarks verwijzen wij naar hoofdstuk 6.3: Endovasculaire behandeling.

Aanbevelingen
<u>Advies over herkenning symptomen TIA, herseninfarct of hersenbloeding voor de bevolking</u>

Breng de symptomen en het belang van meteen 112 bellen bij TIA, herseninfarct of hersenbloeding onder de aandacht van de Nederlandse bevolking.

<u>Voor huisartsenzorg</u>

Gebruik de NHG-Triagewijzer bij telefonische melding van neurologische uitvalsverschijnselen om de urgentie van de situatie in te schatten.

Maak afspraken met ambulancezorg in de regio over het direct sturen van een ambulance met A1-urgentie indien de patiënt mogelijk voor acute behandeling in aanmerking komt, voorafgaand aan beoordeling door de huisarts.

Patiënten bij wie de uitvalsverschijnselen bij presentatie volledig zijn verdwenen worden bij voorkeur binnen 24 uur door een neuroloog beoordeeld. Hiertoe overlegt de huisarts met de neuroloog.

Initieer structureel overleg tussen huisartsen en neurologen uit de regio om verandering in best practice snel te integreren binnen de dagelijkse praktijk.

Voor meldkamer ambulancezorg

Gebruik een telefonisch triagesysteem (Mond-Spraak-Arm ofwel FAST-test), sensitief voor neurologische symptomen die kunnen wijzen op een TIA, herseninfarct of hersenbloeding.

Maak afspraken met huisartsenzorg in de regio over het direct sturen van een ambulance met A1-urgentie bij aanvraag van de huisarts.

Stuur bij een positieve Mond-Spraak-Arm test (FAST-test) (<6 uur na ontstaan en bij twijfel over tijdsinterval) een ambulance met A1-urgentie naar het adres.

Maak afspraken met ziekenhuizen binnen de regio wat betreft de spreiding en beschikbaarheid van trombolysefaciliteiten en neurochirurgische expertise.

Voor ambulancezorg

Integreer scholing betreffende het herkennen van TIA, herseninfarct of hersenbloeding en therapeutische mogelijkheden in het opleidingsprogramma van ambulancezorg-medewerkers.

Presenteer de patiënt met een positieve Mond-Spraak-Arm test (FAST-test) (<6 uur na ontstaan) in een ziekenhuis met stroke unit en trombolysefaciliteit.

Het is sterk aan te raden om patiënten met een positieve FAST-test en een progressief dalende GCS-score te presenteren in een ziekenhuis met neurochirurgische faciliteiten.

Maak afspraken met ziekenhuizen in de regio over werkwijze (zoals Situation Background Assessment Recommendation: SBAR) bij aankondiging patiënt met verdenking TIA, herseninfarct of hersenbloeding.

Initieer structureel overleg met neurologen en SEH-artsen uit de regio om verandering in best practice snel te integreren binnen de dagelijkse praktijk.

Het is sterk aan te bevelen om in de situatie zonder aanwezigheid van de huisarts, de patiënt met voorbijgaande neurologische symptomen te presenteren op de SEH.

Voor spoedeisende hulp

Maak afspraken met ambulancezorg binnen de regio over wijze van vooraankondiging bij verdenking TIA, herseninfarct of hersenbloeding.

Organiseer een geprotocolleerde werkwijze voor de opvang van een patiënt met verdenking TIA, herseninfarct of hersenbloeding. Beschrijf in dit protocol coördinatie, taken en verantwoordelijkheden.

Initieer structureel overleg met ambulancezorg, neurologen en SEH-artsen uit de regio om verandering in best practice snel te integreren binnen de dagelijkse praktijk.

Kennishiaat

Het is niet onderzocht of triagering en direct vervoer van patiënten met een hoge kans op een intracraniële occlusie naar een interventiecentrum leidt tot betere uitkomsten.

Een op empirische data gebaseerd model dat de doelmatige spreiding van voorzieningen voor acute behandeling van herseninfarct (en hersenbloeding) ondersteunt, ontbreekt.

Een op empirisiche data gebaseerd model dat de individuele besluitvorming betreffende de keuze om een patiënt direct naar een centrum voor intra-arteriële behandeling te vervoeren, dan wel naar het dichtstbijzijnde centrum waar alleen intreveneuze trombolyse mogelijk is, ontbreekt eveneens.

Literatuur

Ambulancezorg Nederland. 8.2 Neurologische symptomen. In Landelijk Protocol Ambulancezorg (8) (p. 71). Zwolle. 2014.

Berglund A, Svensson L, Wahlgren N, et al. Face Arm Speech Time test use in the prehospital setting, Better in the ambulance then in the Emergency Medical Communication Center. Cerebrovasculair diseases. 2014;212-216.

Brandler E, Sharma, M, Sinert R, et al. Prehospital stroke scales in urban environments: a systematic review. Neurology. 2014;2241-2249.

Buck B, Starkman S, Eckstein M, et al. Dispatcher Recognition of Stroke Using the National Academy Medical Priority Dispatch System. Stroke. 2009;2027-2030.

Dirks M, Niessen L, Van Wijngaarden J, et al. The effectiveness of thrombolysis with intravenous Alteplase for acute ischemic stroke in daily practice. International Journal of Stroke. 2012;289-292.

Johnston S, Rothwell P, Nquyen-Huynh M, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. The Lancet. 2007;283-292.

Martin HA, Ciurzynski SM. Situation, Background, Assessment, and Recommendation–Guided Huddles Improve Communication and Teamwork in the Emergency Department. Journal of Emergency Nursing. 2015;41:484-488.

Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Beroerte. Utrecht. 2013.

Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Triagewijzer. Utrecht. 2016.

Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte. Utrecht. 2008.

Nivel. Indicatorensets Ketenbrede Kwaliteitsindicatoren Acute Zorg. Soest: Studio Opmerkelijk. 2013.

Rothwell P, Giles M, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. The Lancet. 2005;29-36.

Bijlagen bij hoofdstuk 3

Zoekverantwoordingen

Voor deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht, aangezien vooral consensusvorming van belang is bij dit onderwerp. Er werd wel gekeken of geschikte literatuur voorhanden was.

Hoofdstuk 4 Diagnostiek

Uitgangsvragen

4.1 Welke beeldvormende techniek is het meest efficiënt bij patiënten met klinische verschijnselen van een herseninfarct om 1) een intracerebrale bloeding, of een andere oorzaak van de klinische verschijnselen, uit te sluiten, en 2) richting te geven aan de therapeutische strategie in de eerste uren?

4.2 Welke aanvullende beeldvorming is aangewezen voor verdere diagnostiek en behandelplanning bij een intracerebrale bloeding?

4.3 Diagnostiek van de carotisstenose (overgenomen uit richtlijn beroerte 2008 en geactualiseerd).

4.4 Hoe dient een cardiale emboliebron als oorzaak van een TIA of herseninfarct te worden gediagnosticeerd?

4.1 Welke beeldvormende techniek is het meest efficiënt bij patiënten met klinische verschijnselen van een herseninfarct om 1) een intracerebrale bloeding, of een andere oorzaak van de klinische verschijnselen, uit te sluiten, en 2) richting te geven aan de therapeutische strategie in de eerste uren?

Inleiding

Alle patiënten die zich presenteren met symptomen van een herseninfarct dienen meteen beeldvorming van de hersenen te ondergaan om een intracerebrale bloeding of andere oorzaak uit te kunnen sluiten. In praktijk gebeurt dit meestal met een CT, omdat het snel, betrouwbaar en eenvoudig uit te voeren is en beschikbaar is in alle ziekenhuizen.

Wanneer een intra-arteriële (IA) behandeling overwogen wordt en deze behandeling binnen zes uur kan plaatsvinden, dient een proximale occlusie van één van de intracraniële arteriën aangetoond te worden.

Samenvatting literatuur

Bij deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht, daar de verwachting was dat de verrichte studies de uitgangsvraag niet kunnen beantwoorden. Er zijn op het moment van schrijven geen systematische interventiestudies beschikbaar naar de waarde van imaging met een positief effect van behandeling.

Overwegingen

Een intracerebrale bloeding is een contra-indicatie voor behandeling met intraveneuze (IV) tPA. Omdat vroege behandeling van een infarct een duidelijk positief effect op de uitkomst heeft, dient snelle uitsluiting van een intracerebrale bloeding plaats te vinden. In de acute fase heeft MRI geen meerwaarde boven CT voor het aantonen van een intracerebrale bloeding. De voordelen van MRI (geen röntgenstraling, snelle visualisatie van infarctgrootte, gevoeliger voor lacunaire en posterieure infarcten, betere differentiatie tussen acute en oudere bloeding) wegen in de acute fase niet op tegen de meer algemene en snellere beschikbaarheid van CT. Bovendien heeft CT minder last van bewegingsartefacten en is het geschikt voor patiënten met pacemakers of andere

metaalhoudende devices (Wintermark, 2013). Een directe CT-scan bij alle patiënten met een hersenbloeding of herseninfarct is tevens het meest kosteneffectief (Wardlaw, 2004).

Naast het uitsluiten van een intracraniële bloeding kunnen met een non-contrast CT (NCCT) vroege tekenen van infarcering en aanwijzingen voor de locatie en uitbreiding van een occlusie (hyperdense arterie) aangetoond worden. Aanwezigheid van deze tekenen van infarcering op NCCT in de acute fase is geassocieerd met slechte klinische uitkomst (Boehme, 2014). Aan- of afwezigheid van deze vroege tekenen veranderen echter niet de indicatie voor trombolytische behandeling. Er zijn in het verleden wel aanbevelingen gedaan om geen intraveneuze therapie te geven als er vroege tekenen van infarcering waren in een gebied groter dan een derde van het media-territorium (Schellinger, 2003), maar deze aanbevelingen zijn, vanwege onvoldoende onderbouwing, verlaten. Wel is de aanwezigheid van tekenen van subacute ischemie reden om het begintijdstip van de verschijnselen nogmaals precies na te vragen, aangezien verschijnselen langer dan 4,5 uur bestaand een contra-indicatie voor behandeling met IV tPA vormen. NCCT vertoont grote interobserver variabiliteit voor het aantonen van ischemische veranderingen (Van Seeters, 2013).

De aanwezigheid van een hyperdense proximale arteria cerebri media op NCCT is een voorspeller voor gering effect van intraveneuze trombolysebehandeling (Li, 2014), maar er is vooralsnog onvoldoende bewijs om op basis van deze bevinding op NCCT alleen te besluiten tot intra-arteriële behandeling.

Aanvullende beeldvormende onderzoeken bij besluitvorming betreffende de acute behandeling van patiënten met een herseninfarct.

Omdat intraveneuze behandeling met trombolytica zo snel mogelijk gestart dient te worden, mag aanvullende diagnostiek nooit leiden tot vertraging van behandeling.
Onder aanvullende beeldvormende technieken worden verstaan:

- CT Angiografie (CTA);
- CT perfusie (CTP);
- Standaard MRI (bijv. T1-gewogen, T2-gewogen, FLAIR sequenties);
- Diffusion weighted imaging (DWI) MRI.

CTA toont betrouwbaar een eventuele arteriële occlusie en het niveau van deze occlusie aan, en kan informatie verschaffen over de kwaliteit van collaterale circulatie (The European Stroke Organisation Executive, 2008). In alle onderzoeken die een positief effect van intra-arteriële behandeling hebben aangetoond, was bij de geïncludeerde patiënten een vooraf vastgestelde proximale occlusie vereist (Berkhemer, 2015; Bracard, 2016; Campbell, 2015; Goyal, 2015; Jovin, 2015; Saver, 2015). Derhalve is het aantonen van een proximale occlusie een voorwaarde voor de beslissing tot intra-arteriële behandeling. CTA heeft een sensitiviteit van 92-100% en specificiteit van 82-100% voor het aantonen van een proximale intracraniële occlusie en is hiermee ruimschoots adequaat in deze setting (Jauch, 2013). Met CTA kunnen collateralen in het stroomgebied van het geoccludeerde vat worden aangetoond. Recente studies lijken een voorspellende waarde voor behandeleffect van IA trombectomie aan te tonen (Berkhemer, 2016; Menon, 2015), maar op dit moment is er nog onvoldoende bewijs om patiënten op basis van de aanwezigheid van collateralen te selecteren voor IA behandeling.

CTP geeft informatie over de infarct core en bedreigd hersenweefsel (penumbra). Echter, er is (nog) geen bewijs dat CTP bijdraagt aan de juiste patiëntenselectie voor intraveneuze of intra-arteriële therapie binnen het huidig vastgesteld tijds-window voor deze behandelingen (Van Seeters, 2014; Fransen, 2014, Borst, 2015). Er zijn wel aanwijzingen dat bij patiënten die niet binnen het bovengenoemd tijdsvenster behandeld kunnen worden toch een effect van intra-arteriële therapie te verwachten is, indien zij voldoen aan bepaalde CTP-criteria (Abou-Chebl, 2010; Jovin, 2011). Meer bewijs is nodig alvorens dit geadviseerd kan worden. Standaard MRI heeft geen toegevoegde waarde in de acute fase (DeLaPaz, 2011).

DWI MRI is goede indicator voor infarctgrootte en lijkt daarmee een potentiële voorspeller van het behandeleffect (Yoo, 2009). In de acute fase kunnen hieraan echter geen behandelingsconsequenties worden verbonden (Sheth, 2013).

MRI is wel van belang na de acute fase, vanwege de diagnostische meerwaarde. Deze meerwaarde bestaat uit het duidelijker aantonen van ischemie, ingeval daar twijfel over bestaat, en aantonen van alternatieve diagnosen (Brazzelli, 2009).

Aanbevelingen

Maak direct een CT-scan zonder contrast bij een patiënt met klinische verschijnselen van een herseninfarct, ter uitsluiting van een bloeding of een andere oorzaak. Eventuele vroege ischemische veranderingen of een hyperdense arterie kunnen hiermee eveneens gedetecteerd worden.

Vervaardig een CTA, vanaf de aortaboog tot en met de intracraniële arteriën. Hiermee worden de aanwezigheid en locatie van een arteriële occlusie vastgesteld. Deze aanbeveling geldt voor alle patiënten die mogelijk voor intra-arteriële behandeling in aanmerking komen, dus met de klinische diagnose herseninfarct, zonder bloeding op de blanco CT en zonder contra-indicatie voor IAT, die binnen zes uur kunnen worden behandeld.

Er is op dit moment geen reden om standaard aanvullende CTP of DWI MRI aan te bevelen in de acute fase.

Kennishiaat

Het is onvuldoende duidelijk welke (combinaties van) klinische symptomen en kenmerken van aanvullend afbeeldend onderzoek van nut zijn bij de selectie van patiënten voor reperfusiebehandeling, met name trombectomie.

Literatuur

Abou-Chebl A. Endovascular treatment of acute ischemic stroke may be safely performed with no time window limit in appropriately selected patients. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2010;41(9):1996-2000.Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. The New England journal of medicine. 2015;372(1):11-20.

Berkhemer, et al. Stroke. Collateral status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation stroke. 2016;47:768-776.

Boehme AK, Rawal PV, Lyerly MJ, et al. Investigating the utility of previously developed prediction scores in acute ischemic stroke patients in the stroke belt. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23:2001-2006.

Borst J, Berkhemer OA, Roos YB, et al. Value of Computed Tomographic Perfusion–Based Patient Selection for Intra-Arterial Acute Ischemic Stroke Treatment. Stroke. 2015;46:3375-82.
Bracard, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomized controlled trial. Lancet Neurol. 2016;15:1138-47.
Brazzelli M, Sandercock PA, Chappell FM, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD007424.
Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-1018.
DeLaPaz RL, Wippold FJ, Cornelius RS, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) on cerebrovascular disease. Journal of the American College of Radiology : JACR. 2011;8(8):532-538.
Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2014;15:343.
Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372:1019-1030.
Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2013;44:870-947.
Jovin, et al. Thrombectomy within 8 Hours afterSymptom Onset in Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372:2296-306.
Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, et al. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2011;42:2206-2211.
Li Q, Davis S, Mitchell P, et al. Proximal hyperdense middle cerebral artery sign predicts poor response to thrombolysis. PloS one. 2014;9:e96123.
Menon BK, et al. Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the interventional management of stroke III trial. Stroke 2015; 46:1239–1244.
Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-pa vs. T-pa alone in stroke. N Engl J Med. 2015;372:2285-2295.
Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2003;34:575-583.
Sheth KN, Terry JB, Nogueira RG, et al. Advanced modality imaging evaluation in acute ischemic stroke may lead to delayed endovascular reperfusion therapy without improvement in clinical outcomes. Journal of neurointerventional surgery. 2013;5(Suppl 1):i62-65.
The European Stroke Organisation Executive. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Cerebrovascular Diseases. 2008;25:457-507.
Van Seeters T, Biessels GJ, Niesten JM, et al. Reliability of visual assessment of non-contrast CT, CT angiography source images and CT perfusion in patients with suspected ischemic stroke. PloS one. 2013;8:e75615.
Van Seeters T, Biessels GJ, Van der Schaaf IC, et al. Prediction of outcome in patients with suspected acute ischaemic stroke with CT perfusion and CT angiography: the Dutch acute stroke trial (DUST) study protocol. BMC neurology. 2014;14:37.
Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, et al. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2004;35:2477-2483.
Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. AJNR. American journal of neuroradiology. 2013;34:E117-127.
Yoo AJ, Verduzco LA, Schaefer PW, et al. MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2009;40:2046-2054.

4.2 Welke aanvullende beeldvorming is aangewezen voor verdere diagnostiek en behandelplanning bij een intracerebrale bloeding?

Inleiding

Bij patiënten die zich presenteren met symptomen van een beroerte, bij wie op de NCCT een intracerebrale hemorrhagie (ICH) is vastgesteld, wordt in circa 15 tot 25% een behandelbare macrovasculaire oorzaak zoals een ArterioVeneuze Malformatie (AVM), Durale ArterioVeneuze Fistel (DAVF), aneurysma of sinustrombose gevonden (Almandoz, 2009; Van Asch, 2013; Bekelis, 2012). Verdere diagnostiek om deze onderliggende macrovasculaire afwijking vast te stellen of uit te sluiten is derhalve geïndiceerd.

Naast het detecteren van deze behandelbare oorzaken heeft het vaststellen van een actieve bloeding of 'expanderend hematoom' prognostische en mogelijk ook therapeutische implicaties (Brott, 1997; Davis, 2006).

Samenvatting literatuur

Bij deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Overwegingen

In de vorige versie van deze richtlijn is geen aanbeveling gedaan voor aanvullende beeldvormende diagnostiek bij ICH. Toch bestaat er onduidelijkheid over de beste diagnostische strategie voor het vaststellen of uitsluiten van een macrovasculaire oorzaak van ICH. CTA heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van een macrovasculaire oorzaak van ICH (Delgado Almandoz, 2009; Josephson, 2014; Koshravani, 2013; Romero, 2009) en is relatief eenvoudig uit te voeren, eventueel direct aansluitend op de NCCT in de acute fase. Een aanvullende opname in de veneuze fase (CTV) kan vervaardigd worden om een sinustrombose vast te stellen of uit te sluiten (Leach, 2006).

De onduidelijkheid is er met name betreffende aanvullende MRI/MRA of DSA in geval van een negatieve CTA, bij patiënten met een hoge a priori kans op een onderliggende macrovasculaire afwijking. Risicofactoren voor een onderliggende macrovasculaire afwijking zijn: jongere leeftijd (<65 jaar), vrouw, niet-roker, lobaire ICH en ontbreken van hypertensie of coagulopathie (Demchuk, 2012; Dowlatshahi, 2016). In een recente Nederlandse studie is de waarde van vroege CTA (<7 dagen na ICH) en van aanvullende beeldvormende diagnostiek bij een negatieve CTA onderzocht bij patiënten met een verhoogde kans op macrovasculaire afwijkingen (Van Asch, 2015). De accuratesse van CTA in deze studie was lager dan in eerdere publicaties. MRI/MRA bleek geen aanvullende waarde te hebben voor de detectie van macrovasculaire afwijkingen, maar MRI/MRA kon informatie geven over alternatieve oorzaken zoals amyloid-angiopathie. Aanvullende DSA bleek wel in staat om met grote accuratesse kleine macrovasculaire oorzaken van ICH, welke gemist waren op CTA, te detecteren.

Hematoomexpansie treedt met name in de eerste uren na ICH op en gaat gepaard met slechte klinische uitkomst en hoge mortaliteit (Brott, 1997; Davis, 2006; Delcourt, 2012). Contrastextravasatie in het hematoom op CTA of post-contrast CT, ook wel 'spot sign' genoemd, heeft een voorspellende waarde voor hematoomexpansie (Demchuk, 2012; Dovlatshahi, 2016; Goldstein, 2012; Huynh, 2013; Koshravani, 2013; Rizos, 2013). Frequentie van voorkomen van een spot sign en de voorspellende waarde voor

hematoomexpansie nemen af met toenemende tijd tussen de ICH en de CT-scan (Rizos, 2013).

Aanbevelingen

Maak een CTA bij een patiënt met een intracerebrale bloeding op non-contrast CT, ter evaluatie van het bestaan van een behandelbare macrovasculaire oorzaak, als de patiënt jonger is dan 45, of ouder dan 45 zonder pre-existente hypertensie. Beoordeel deze CTA ook op de aanwezigheid van contrastextravasatie in het hematoom (spot sign) om het risico op hematoomexpansie in te schatten.

Er is op dit moment geen reden om aanvullende MRI of MRA aan te bevelen voor het aantonen van een macrovasculaire oorzaak van ICH. Wel kan een MRI vervaardigd worden om alternatieve diagnosen uit te sluiten alvorens DSA wordt verricht.

Kennishiaat

Het is onvoldoende bekend welke combinaties van afbeeldend onderzoek en klinische verschijnselen bij patiënten met een ICH een indicatie vormen voor DSA.

Literatuur

Delgado Almandoz JE, Schaefer PW, Forero NP, et al. Diagnostic accuracy and yield of multidetector ct angiography in the evaluation of spontaneous intraparenchymal cerebral hemorrhage. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30:1213-1221.

van Asch CJ, Velthuis BK, Greving JP, et al. External validation of the secondary intracerebral hemorrhage score in the netherlands. Stroke. 2013;44:2904-2906.

van Asch CJ, Velthuis BK, Rinkel GJ, et al. 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.

Bekelis K, Desai A, Zhao W, et al. Computed tomography angiography: Improving diagnostic yield and cost effectiveness in the initial evaluation of spontaneous nonsubarachnoid intracerebral hemorrhage. J Neurosurg. 2012;117:761-766.

Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke. 1997;28:1-5.

Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2006;66:1175-1181.

Delcourt C, Huang Y, Arima H, et al. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: The interact1 study. Neurology. 2012;79:314-319.

Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the ct-angiography spot sign (predict): A prospective observational study. The Lancet Neurology. 2012;11:307-314.

Dowlatshahi D, Brouwers HB, Demchuk AM, et al. Predicting intracerebral hemorrhage growth with the spot sign: The effect of onset-to-scan time. Stroke. 2016;47:695-700.

Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, et al. Contrast extravasation on ct angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. Neurology. 2007;68:889-894.

Huynh TJ, Demchuk AM, Dowlatshahi D, et al. Spot sign number is the most important spot sign characteristic for predicting hematoma expansion using first-pass computed tomography angiography: Analysis from the predict study. Stroke. 2013;44:972-977

Josephson, Colin B., et al. Computed tomography angiography or magnetic resonance angiography for detection of intracranial vascular malformations in patients with intracerebral haemorrhage. The Cochrane Library (2014).

Khosravani H, Mayer SA, Demchuk A, et al. Emergency noninvasive angiography for acute intracerebral hemorrhage. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34:1481-1487.

Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, et al. Imaging of cerebral venous thrombosis: Current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. Radiographics. 2006;26 Suppl 1:S19-41.

Rizos T, Dorner N, Jenetzky E, et al. Spot signs in intracerebral hemorrhage: Useful for identifying patients at risk for hematoma enlargement? Cerebrovasc Dis. 2013;35:582-589.
Romero JM, Artunduaga M, Forero NP, et al. Accuracy of ct angiography for the diagnosis of vascular abnormalities causing intraparenchymal hemorrhage in young patients. Emerg Radiol. 2009;16:195-201.

4.3 Welke aanvullende diagnostiek moet worden verricht naar een atherosclerotische carotisstenose bij patienten met een TIA of een niet-invaliderend herseninfarct?

(tekst overgenomen uit de richtlijn Beroerte 2008 en aangepast)

Inleiding

Het is van belang om op nauwkeurige wijze patiënten met een stenose van meer dan 50% van de arteria carotis te detecteren omdat deze in aanmerking komen voor interventie (Rothwell, 2003). Gezien het feit dat de gouden standaard voor het diagnosticeren van een stenose, intra-arteriële angiografie (DSA), duur, invasief en belastend is (Willinsky, 2003), is het de vraag of DSA vervangen kan worden door minder invasief en minder duur onderzoek. Analyse van de betrouwbaarheid van non-invasieve beeldvorming zoals duplex ultrasonografie (DUS), MR angiografie (MRA) en CT angiografie (CTA) is nodig om te bepalen wat de meest kosteneffectieve strategie is.

Samenvatting van de literatuur

In een systematic review (Wardlaw, 2006a) met meta-analyse van 41 artikelen was er geen groot verschil tussen DUS, CTA en MRA voor het diagnosticeren van een ernstige carotisstenose. Contrast enhanced MRA (CE-MRA) was het meest sensitief (0,94; 95%BI 0,88 tot 0,97) en specifiek (0,93; 95%BI 0,89 tot 0,96) voor een stenose van 70-99% in vergelijking met DUS, MR angiografie zonder contrast en CTA (sensitiviteit 0,89; 0,88; 0,76; specificiteit 0,84; 0,84; 0,94 respectievelijk). Data voor stenosen van 50-69% en voor combinaties van non-invasieve tests waren beperkt en te onnauwkeurig voor een betrouwbare analyse. Beperkte data suggereerden dat CE-MRA de hoogste sensitiviteit heeft (met brede 95% betrouwbaarheidsintervallen) en CTA de laagste specificiteit voor het vaststellen van een stenose van 50-69%. Nieuwere Nederlandse gegevens suggereren dat de test-karakteristieken van CTA minstens vergelijkbaar zijn met die van CE-MR (Tholen, 2010).

Duplex ultrasonografie

DUS wordt meestal als eerste test gebruikt om de ernst van een carotisstenose te bepalen. In de praktijk wordt voornamelijk de *peak systolic velocity* (PSV) en aanwezigheid van plaque gebruikt, naast andere mogelijkheden zoals de PSV-ratio (ICA/CCA ratio: de verhouding van de PSV ter plaatse van de stenose in de arteria carotis interna (ICA) met de PSV in de arteria carotis communis (CCA)), en de *end diastolic velocity* (EDV) (Grant, 2003). Bij evaluatie van DUS als test speelt verificatiebias een belangrijke rol omdat meestal alleen patiënten geselecteerd op DUS-criteria vergeleken worden met DSA. DUS onderzoek kan beperkt zijn door uitgebreide plaque calcificaties, kronkelende vaten (tortuositas), tandemlaesies, en trage turbulente flow bij subtotale stenosen. Er is ook een grote variatie in gehanteerde DUS-drempels tussen verschillende praktijken omdat DUS gebruiker- en apparatuurafhankelijk is; in principe dienen individuele praktijken hun DUS-test te valideren (Jahromi, 2005; Masdeu, 2006). Daar staan het patiëntvriendelijke karakter, de brede beschikbaarheid van de onderzoeksapparatuur en de lage kosten van het onderzoek als voordelen tegenover. Een systematische review (Jahromi, 2005) vergelijkt de gradering van stenose van de ICA door middel van DUS met conventionele angiografie in 47 artikelen. Voor een ICA-stenose van $\geq$50% heeft een PSV-drempel van 130 cm/s de beste sensitiviteit (98%), en een specificiteit van 88%. Voor het diagnosticeren van een ICA-stenose van $\geq$70% heeft een PSV-drempel van 200 cm/s de beste sensitiviteit (90%) en een specificiteit van 94%, en een PSV-drempel van 230 cm/s

(meer gebruikelijk in Nederland) een sensitiviteit van 90% en specificiteit van 85%. Een PSV-ratio van ≥4 heeft een sensitiviteit van 80% en een specificiteit van 88%. Een EDV van ≥100 cm/s heeft een sensitiviteit van 82% en specificiteit van 90%. Meegenomen in deze meta-analyse is een consensus van de Society of Radiologists in Ultrasound (Grant 2003) waarin andere drempelwaarden gehanteerd worden: PSV 125–230 cm/s, PSV-ratio van 2,0–4,0 en EDV 40-100 cm/s voor een stenose van 50-69%, en PSV >230 cm/s, PSV-ratio van >4,0 en EDV >100 voor een stenose van ≥70% tot subtotale occlusie. In een Nederlandse studie (Heijenbrok-Kal, 2006) werd een vergelijkbare optimale PSV-drempel van 220 cm/s vastgesteld voor een stenose van 70-99% met een hogere sensitiviteit (97%) en een lagere specificiteit (48%).

Samenvattende tabellen overgenomen van de studie van Jahromi (2005), een review van 47 artikelen:

Tabel 4.1 Table III (Jahromi, 2005). Pooled weighted means of sensitivity and specificity for detection of stenosis ≥50% and ≥70%

		Angiographic stenosis									
		>50%					*>70%*				
Measure	*Threshold cm/s*	*N**	*Sensitivity*	*95% CI*	*Specificity*	*95% CI*	*N**	*Sensitivity*	*95% CI*	*Specificity*	*95% CI*
PSV	≥120	3,001	96†	91-100	82†	72-93	1,996				
	≥130	1,716	98†	97-100	88†	76-100	2,140				
	≥150						2,108	96†	93-98	80†	71-90
	≥200						1,904	90†	84-94	94†	88-97
	≥230							90†	83-96	85†	77-92
	≥250							76†	63-89	93†	88-98
Ratio‡	≥3						999	89†	81-96	84†	77-92
	≥4						1,933	80†	70-90	88†	83-93
EDV	≥70						1,419	89†	84-94	80†	66-93
	≥100						1,607	82	70-93	90†	82-99
	≥120						1,478	79	71-87	92†	86-98

CI, Confidence Interval; EDV, end-diastolic velocity (cm/s); PSV, peak systolic velocity (cm/s).
* Total number of subjects in combined studies.
† Heterogeneity identified by Fischer-Freeman-Halton exact test, P ≤ .05.
‡ Internal carotid artery PSV/common carotid artery PSV.

Tabel 4.2 Table IV (Jahromi, 2005). Summary of recommendations of the Society of Radiologists in Ultrasound Concensus Conference, with respect to key velocity thresholds, for the use of duplex ultrasound criteria in the diagnosis of internal carotid artery stenosis[4]

	Primary Parameters	*Additional Parameters*	
Degree of Stenosis	*ICA PSV (cm/sec)*	*ICA/CCA PSV ratio*	*ICA EDV (cm/sec)*
<50%	<125	<2.0	<40
≥70%	>230	>4.0	>100

ICA, Internal carotid artery; CCA, common carotid artery; PSV, peak systolic velocity; EDV, end-diastolic velocity.

MR angiografie

Voordeel van MR boven CT is dat er geen stralen en geen jodiumhoudend contrastmiddel worden gebruikt. Patiënten vinden de MRA onvriendelijk wat betreft het lawaai en het opgesloten gevoel in de MR-buis. De beschikbaarheid van MRA is beperkt, waardoor het niet altijd mogelijk is de diagnostiek binnen korte tijd na de ischemie af te ronden. Ook is recent gebleken dat patiënten met nierfalen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van nefrogene systemische fibrose na gebruik van gadolinium contrastmiddelen (Van der Molen, 2007).

In een systematisch overzicht vergelijkt Nederkoorn (2003) duplex echografie en MRA met DSA in 63 publicaties en concludeert dat MRA beter is dan duplex in het onderscheiden van een stenose van 70-99% van een stenose van minder dan 70%, met 95% sensitiviteit en 90% specificiteit voor MRA en 86% sensitiviteit en 87% specificiteit voor DUS. Beide kunnen goed een occlusie diagnosticeren met sensitiviteit van 98% voor MRA en 96% voor DUS en specificiteit van 100% voor beide. Al deze MRA-studies betreffen time-of-flight techniek MRA (TOF-MRA) en geen contrast enhanced MRA (CE-MRA). Het grote verschil is de flow void (onderbreking in het vat) wat vaker bij TOF-MRA voorkomt dan bij CE-MRA.

Een case serie (Anzalone, 2005) heeft 3D TOF-MRA, CE-MRA en conventionele DSA (2D-DSA) vergeleken met rotatie-DSA (3D-DSA) in 49 patiënten met een symptomatische stenose van de ICA op DUS. Sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van een hemodynamisch significante ICA-stenose in vergelijking met 3D-DSA was respectievelijk 100% en 90% voor CE-MRA, 95,5% en 87,2% voor 3D TOF-MRA, en 88,6% en 100% voor 2D-DSA. CE-MRA correleerde het beste met 3D-DSA. 2D-DSA resulteert in onderschatting van de stenose van de ICA in vergelijking met 3D-DSA.

CTA

CTA wordt als patiëntvriendelijker ervaren dan MRA door het open systeem en minder lawaai. Nadelen van CT zijn de stralen en het feit dat de calcificaties van de vaatwand de nauwkeurigheid van de stenosebepaling kunnen bemoeilijken. Door het huidige gebruik van multislice CTA is CTA een goed alternatief geworden voor andere non-invasieve methoden.

Voorts kan als voordeel worden genoemd dat veel patienten al in het kader van de acute diagnostiek bij een herseninfarct een CTA ondergaan. Een systematische review (Koelemay, 2004) met meta-analyse van 28 studies met single-slice CT-angiografie geeft een gepoolde sensitiviteit en specificiteit voor een stenose van 70-99% van 85% (95%BI 79 tot 89%) en 93% (95%BI 89 tot 96%); voor occlusie 97% (95%BI 93 tot 99%) en 99% (95%BI 98 tot 100%).

In een case serie met 35 patiënten (Berg, 2005) werd voor de multislice (4 detector) CTA een sensitiviteit van 95% en specificiteit van 93% gevonden bij de detectie van symptomatische stenosen ≥50% in vergelijking met DSA. Hierbij zijn wel beide carotiden meegenomen in de analyse waardoor de specificiteit altijd hoger uitkomt dan wanneer alleen de symptomatische kant wordt onderzocht. In een Nederlandse studie met 16 en 64 slice CTA werd een sensitiviteit en specificteit van respectivelijk 0,91 (95%BI 0,71 tot 0,99) en 0,99 (95%BI 0,98 tot 1,00) gevonden voor 70-99% stenose en 1,00 (95%BI 0,88 tot 1,00) en 0,98 (95%BI 0,96 tot 0,99) voor 50%–99% stenose (Tholen, 2010). Vergelijking van multislice CTA (16 detector) met MRA (TOF-MRA en CE-MRA) levert de beste overeenstemming op met een overschatting van de stenose van 1,9% op CTA (Hackländer, 2006).

Kosteneffectiviteit analyse

Volgens sommige kosteneffectiviteitanalyses (KEA) is een strategie van DUS met CE-MRA bij alle patiënten met ≥50% stenose het meest kosteneffectief (U-King-Im, 2005; Wardlaw, 2006b) terwijl anderen DUS alleen de meest optimale strategie vinden (Buskens, 2004). Dit is mede te verklaren omdat U-King-Im op basis van een single-centre studie een lagere specificiteit voor DUS (60,6%) vond dan bij de multi-centre studie van

Buskens (75%). Ook gebruikte U-King-Im CE-MRA met een hogere specificiteit (80,6%) in vergelijking met TOF-MRA (76%) in de KEA van Buskens. Bij discrepantie tussen DUS en CE-MRA was het volgens U-King-Im het meest kosteneffectief om alleen patiënten met een ernstige stenose (≥70%) op CE-MRA en 50-69% stenose op DUS door te sturen voor DSA. Andersom was, bij een ernstige stenose op DUS en een <70% stenose op CE-MRA, DSA niet nodig. In een Nederlandse kosten-effectiviteitsanalyse werd een gering voordeel gevonden van de strategie DUS gevolgd door CTA ten opzichte van DUS-CE-MRA. Bij patienten met zeer recente uitval (<2 weken) is alleen CTA een goede en kosteneffectieve optie (Tholen 2010)

Conclusies

Niveau 1	Ondanks gering verschil met DUS is contrast-enhanced MR angiografie of CTA de beste niet-invasieve methode om een carotisstenose van 70 tot 99% vast te stellen. *Bronnen (Wardlaw, 2006a; Tholen, 2010)*

Niveau 1	Afhankelijk van de lokale testkwaliteiten van DUS, is een strategie van DUS alleen, of DUS in combinatie met CE-MRA of CTA, het meest kosteneffectief voor beeldvorming bij carotisstenose. *Bronnen (Buskens, 2004; U-King-Im, 2005; Wardlaw, 2006b; Tholen, 2010)*

Overwegingen

De diagnostiek is erop gericht om die patiënten te identificeren die mogelijk baat hebben bij een carotisdesobstructie. Samenvattend is een voorwaarde voor de indicatiestelling een atherosclerotische stenose van 50% of meer, met daarbij een klinisch significante verwachte risicoreductie op een ipsilateraal herseninfarct (zie ook hoofstduk 8.1.)

In Nederland ondergaan bijna alle patiënten die verdacht worden van een symptomatische carotisstenose allereerst DUS. Slechts in enkele klinieken ondergaan patiënten endarterectomie alleen op basis van DUS. Als DUS als enige onderzoek wordt gebruikt om de mate van carotisstenose vast te stellen dan dient rekening gehouden te worden met de verschillen tussen echo-apparatuur, de interobserver variabiliteit en de minder goede prestatie van DUS in vergelijking met CE-MRA. Als volgens het CAR-algoritme de mate van stenose kritisch blijkt voor de beslissing om een endarteriëctomie te ondergaan, dient verificatie van DUS met CTA of CE-MRA te volgen. Welke van deze twee modaliteiten gekozen wordt, dient vooral af te hangen van de ervaring van de lokale radiologen.

Tot slot, als in het acute stadium, binnen enkele uren na het begin van de verschijnselen, een carotisocclusie in de hals wordt gevonden met CTA of MRA, kan dit een pseudo-occlusie bij een intracraniele afsluiting, een dissectie of een acute embolische of atherotrombotische occlusie betreffen (Berkhemer, 2017). In deze gevallen kan de “occlusie” enkele dagen later soms niet meer blijken te bestaan (Marquering, 2015). Herhaling van acuut verrichte afbeeldende diagnostiek dient daarom te worden overwogen.

Aanbevelingen

Non-invasieve beeldvorming van carotisstenose met duplex ultrasonografie (DUS), contrast MR angiografie (MRA) of multislice CT angiografie (CTA) kan conventionele intra-arteriële angiografie (DSA) vervangen als pre-interventie beeldvorming.

De diagnostiek is erop gericht om die patiënten te identificeren die mogelijk baat hebben van operatie. DUS kan gebruikt worden als een eerste screening. Als er aanwijzingen zijn voor een stenose van meer dan 50%, dan is verificatie met CTA of CE-MRA geïndiceerd. Een Duplex passend bij een stenose van meer dan 70% hoeft niet bevestigd te worden als het duplexonderzoek lokaal is gevalideerd en de mate van stenose niet kritisch is voor de beslissing om te behandelen.

De drempelwaarde om met behulp van DUS een stenose van 50% of 70% aan te tonen hangt samen met factoren als soort echo-apparatuur en interobservervariatie, en dient derhalve lokaal vastgesteld te worden. Als drempelwaarde voor een stenose van meer dan 50% kan dan 130 cm/s gebruikt worden. De optimale drempelwaarde voor een stenose van meer dan 70% ligt tussen de 200 en 230 cm/s.

Literatuur

Anzalone N, Scomazzoni F, Castellano R, et al. Carotid artery stenosis: intraindividual correlations of 3D time-of-flight MR angiography, contrastenhanced MR angiography, conventional DSA, and rotational angiography for detection and grading. Radiology. 2005;236:204-213.

Berg M, Zhang Z, Ikonen A, et al. Multi-detector row CT angiography in the assessment of carotid artery disease in symptomatic patients: comparison with rotational angiography and digital subtraction angiography AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26:1022-1034.

Berkhemer OA, Borst J, Kappelhof M, et al. Extracranial carotid disease and effect of intra-arterial treatment in patients with proximal anterior circulation stroke in MR CLEAN. Ann Intern Med 2017, May 23. Epub.

Buskens E, Nederkoorn PJ, Buijs-Van Der Woude T, et al. Imaging of the carotid arteries in symptomatic patients: cost-effectiveness of diagnostic strategies. Radiology. 2004;233:101-112.

Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Radiology. 2003; 229:340-346.

Hackländer T, Wegner H, Hoppe S, et al. Agreement of multislice CT angiography and MR angiography in assessing the degree of carotid artery stenosis in consideration of different methods of postprocessing. J Comput Assist Tomogr. 2006;30:433-442.

Heijenbrok-Kal MH, Buskens E, Nederkoorn PJ, et al. Optimal peak systolic threshold at duplex US for determining the need for carotid endartectomy: a decision analytic approach. Radiology. 2006;238:480-488.

Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y, et al. Sensitivity and specificity of colour duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. J Vasc Surg. 2005;41:962-972.

Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, et al. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. Stroke. 2004;35:2306-2312.

Marquering HA, Nederkoorn PJ, Beenen LF, et al. Carotid pseudo-occlusion on CTA in patients with acute ischemic stroke: a concerning observation. Clin Neurol Neurosurg. 2013;115(9):1591-4.

Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S, et al. EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2006;13:1271-1283.

Molen van der AJ. Nefrogene systemische fibrose en de rol van gadolinium contrastmiddelen. Radiologie Actueel. 2007;1:2. Uitgever Academic Pharmaceutical Productions.

Nederkoorn PJ, Graaf van der Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid stenosis: a systematic review. Stroke. 2003;34:1324-1331.

Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet. 2004;363:915-924.

Rothwell PM, Gutinov SA, Wardow CP. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. Stroke. 2003;34:514-523.

Tholen AT, de Monye C, Genders TS, et al. Suspected carotid artery stenosis: Cost-effectiveness of ct angiography in work-up of patients with recent tia or minor ischemic stroke. Radiology. 2010;256:585-597

U-King-Im JM, Hollingworth W, Trivedi RA, et al. Cost-effectiveness of diagnostic strategies prior to carotid endarterectomy. Ann Neurol. 2005;58:506-515.

Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, et al. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. Lancet. 2006;367:1503-1512 (Wardlaw 2006a)

Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. Health Technol Assess. 2006;10(30):iii-iv, ix-x, 1-182 (Wardlaw 2006b).

Willinsky RA, Taylor SM, Ter Brugge K, et al. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. Radiology. 2003;227:522-528.

Bijlage bij hoofdstuk 4.3

Evidencetabel Diagnostiek van carotisstenose

Eerste auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type onderzoek	Patiëntenpopulatie	Inclusiecriteria (indicatie, gemiddelde leeftijd, geslacht, aantal patiënten, exclusiecriteria)	Interventie (aantal patiënten)	Controle (aantal patiënten)	Studieduur / follow-up	Uitkomstmaten	Resultaten	Opmerkingen
Warlaw, 2006 (a)	A1	Syst Review	41 studies tussen 1980 en april 2004	Verdenking carotis stenose, 2541 patiënten	Non-invasieve beeldvorming	DSA	-	Stenose graad	CE-MRA meest sensitief en specifiek voor ≥ 70% stenose. Data voor < 70% stenose onbetrouwbaar	
Jahromi, 2005	A1	Syst Review	47 studies	Verdenking carotis stenose, aantal patiënten niet bekend	DUS	DSA in 94% van studies	-	Stenose graad	PSV≥ 130 cm/s voor ≥ 50% stenose; PSV≥ 200 cm/s voor ≥ 70% stenose	Veel variatie in DUS
Berg, 2005	C	Case series	Patiënten met TIA of minor stroke symptoms	Verdenking carotis stenose, 68jr, 35 patiënten	4 slice CTA	DSA	-	Stenose graad	Sensitiviteit CTA 95% en specificiteit 93% voor stenose ≥ 50%	
Buskens, 2004	A2	Case series	Patiënten met TIA of minor stroke symptoms	Verdenking carotis stenose, 350 patiënten,	DUS en TOF-MRA	DSA	-	Kosten effectiviteit	Alleen DUS meest kosten effectief	
U-King-Im, 2005	A2	Case series	Patiënten met TIA of minor stroke symptoms	≥ 50% stenose op DUS, 40-90jr, 167 patiënten, single center	DUS en CE-MRA	DSA	-	Kosten effectiviteit	Beste KE stategie ≥ 50% stenose op DUS gecombineerd met CE-MRA. DSA indien stenose op MRA hoger dan op DUS.	
Wardlaw, 2006 (b)	A2	Syst Review	41 studies Patiënten met TIA of minor stroke symptoms	2404 patiënten,	DUS, CE-MRA, TOF-MRA, CTA (single slice)	DSA	-	Kosten effectiviteit	In patiënten die laat na TIA worden onderzocht is test nauwkeurigheid belangrijk. Dan stenose op DUS verifiëren met CE-MRA.	

CE-MRA: contrast enhanced MRA; CTA: CT angiografie; DSA: digital subtractie angiografie (intra-arterieel angiografie); DUS: duplex echografie; KE: kosten effectiviteits; PSV: peak systolic velocity; TIA: transient ischaemic attack; TOF-MRA: time of flight MRA (zonder contrast toediening)

4.4 Hoe dient een cardiale emboliebron als oorzaak van een TIA of herseninfarct te worden gediagnosticeerd?

Inleiding

Een embolie van cardiale oorsprong is de oorzaak van ongeveer 15 tot 30% van TIA's en herseninfarcten. De diagnose van een cardiale oorsprong van de embolie is vaak onzeker. Hier wordt vaak naar gezocht als er geen aanwijzingen zijn voor een (atherosclerotische) stenose in de halsslagaders. Voor de in frequentie belangrijkste cardiale emboliebron, atriumfibrilleren (AF), geldt dat deze vaak samen voorkomt met atherosclerotisch vaatlijden. Beide aandoeningen nemen in frequentie toe met de leeftijd. Er is momenteel een grote ontwikkeling gaande om patiënten met (paroxysmaal) AF te diagnostiseren.

Er zijn verschillende cardiale aandoeningen geassocieerd met een herseninfarct door een cardiale embolie. Veel van die aandoeningen zijn reeds bekend (hartfalen, atriumfibrilleren, een mechanische hartklep), worden bij presentatie gediagnosticeerd (atriumfibrilleren) of hebben vaak een typisch klinisch beloop (bijvoorbeeld endocarditis).

Er wordt in het algemeen een onderscheid gemaakt in de mate waarin cardiale afwijkingen geassocieerd zijn met een TIA of herseninfarct. Voor deze aandoeningen is er een specifiek behandelingsvoorschrift, zoals orale anticoagulantia (atriumfibrilleren, klepprothesen), hartoperatie (tumoren), enzovoorts. Daarnaast bestaan er een aantal afwijkingen die een mogelijke of onzekere cardiale emboliebron vormen.

Zoeken en selecteren

A. Sterk geassocieerde cardiale emboliebron

1 Atriumfibrilleren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de vraagstelling: wat is het effect van extra ritmebewaking met ECG, Holter, external loop recorders (ELR) of implantable loop recorders (ILR)) versus standaard ritmebewaking bij patiënten die een herseninfarct hebben doorgemaakt op de detectie van (paroxysmaal) atriumfibrilleren?

Bij deze uitgangsvraag is het van belang dat in de meeste onderzochte studies patiënten werden geïncludeerd met een cryptogenic stroke. De term cryptogenic stroke is als volgt gedefinieerd: er was met aanvullend onderzoek uitgesloten dat het om een lacunair infarct bij small vessel disease ging, er was geen stenose van 50% of meer op basis van atherosclerose van de extracraniële of intracraniële circulatie gevonden, er was bij een cardiale echo geen verhoogd risico op een cardiale emboliebron anders dan AF gevonden (bijvoorbeeld intracardiale thrombus of mitralisklepstenose of klepvegetaties of recent myocardinfarct of <30% ejectiefractie van het hart of aanwijzingen voor endocarditis) en er waren geen aanwijzingen voor andere oorzaken als dissectie, vasospasme, drugsgebruik.

PICO:

P patiënten met herseninfarct;
I extra ritmebewaking met ECG, Holter, 'external loop recorders' (ELR), implantable loop recorder' (ILR);
C standaard ritmebewaking;
O (paroxysmaal) atriumfibrilleren.

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar: stroke, cerebral infarction, TIA, electrocardiography, Holter, ECG, loop recorder. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 2087 treffers op vanaf 2007. In eerste instantie werden 21 fulltext onderzoeken opgevraagd en geanalyseerd, uiteindelijk werden hiervan 17 geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Literatuurstudie vanaf het jaar 2007 leverde één review-artikel (Kishore, 2014) en drie gerandomiseerde onderzoeken (Sanna, 2014; Higgins, 2013; Gladstone, 2014) en 13 prospectieve cohortstudies op. De studies waren heterogeen met betrekking tot de patiëntenpopulatie. In de studies verschilden zowel in methoden en duur van registratie van het hartritme (electrocardiografie (ECG), Holter, 'external loop recorders' (ELR), 'implantable loop recorder' (ILR)) als in methoden van selectie van patiënten, zoals verschillende minimumleeftijd en het wel of niet (en op verschillende wijze) uitgesloten hebben van andere oorzaken voor de TIA of het herseninfarct. Ook de minimaal vereiste duur van het atriumfibrilleren om deze diagnose te stellen, verschilde.

Resultaten

In de recente meta-analyse (Kishore, 2014) werden 32 studies geïncludeerd, dit betrof voornamelijk cohortonderzoeken. De omschrijving van hoe selectie plaatsvond in de zogenaamde geselecteerde patiëntengroepen ging niet veel verder dan dat het ging om patiënten met een zogenaamde 'cryptogenic stroke'. De detectiegraad bij een registratieduur van 24 uur tot maximaal zeven dagen in ongeselecteerde patiënten was in deze review 6,2% (95% BI 4,4% tot 8,3) en in een geselecteerde patiëntengroep bij een registratieduur van 24 uur tot maximaal 30 dagen en hiernaast registratie met ILR's 13,4% (95% BI 9,0% tot 18,4%). Nieuwere, prospectieve studies, die drie tot zeven dagen klinische cardiale monitoring of Holter ECG-registratie hebben toegepast, toonden een detectiegraad variërend tussen 4 en 21% (Manina, 2014; Grond, 2013; Suissa, 2013; Rizos, 2012; Suissa, 2014). Deze nieuwere prospectieve studies laten ook een meerwaarde van langduriger registreren met ELR's zien met een opbrengst van 13 tot 21% met 7 dagen en 11 tot 16% met 30 dagen registreren (Flint, 2012; Kallmunzer, 2012; Lazzaro, 2012; Rizos, 2010; Gaillard, 2010; Lazzaro, 2012).

De review van Kishore includeerde studies gepubliceerd t/m 1 januari 2013. Sindsdien zijn drie RCTs verschenen: de EMBRACE-studie, een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd door Higgins et al. en de CRYSTAL AF-studie (Sanna, 2014; Higgins, 2013; Gladstone, 2014).

De EMBRACE-studie randomiseerde 571 patiënten van 55 jaar of ouder na een cryptogeen herseninfarct of TIA in de voorgaande zes maanden. Dit gebeurde gemiddeld 75 dagen na het event (Gladstone, 2014). Hierbij was het van belang dat de etiologie in kaart gebracht

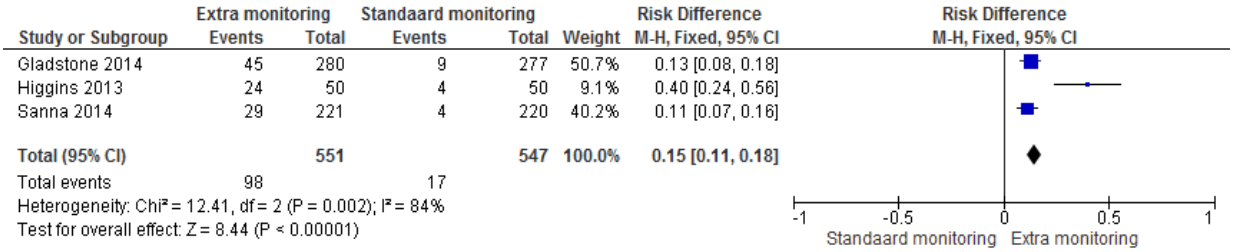
was. In de interventiegroep kreeg men een ambulatory ECG met een event-triggered loop recorder die 30 dagen registreerde. De controlegroep onderging naast de standaard workup van ECG en 24-uurs Holter-monitoring nog een extra 24-uurs Holter-monitoring. De belangrijkste uitkomstmaat was atriumfibrilleren (AF) gedurende minstens 30 seconden. De follow-up duur was 90 dagen. In de interventiegroep werd bij 16% (45/280) van de patiënten atriumfibrilleren gedetecteerd binnen 90 dagen, vergeleken met bij 3% (9/277) in de controlegroep. Dit betrof een verschil van 12,9% (95% BI 8,0 tot 17,6; p<0,001).

De CRYSTAL AF-studie randomiseerde 441 patiënten van 40 jaar of ouder na een cryptogeen herseninfarct of TIA in de voorafgaande 90 dagen (Sanna, 2014). Dit gebeurde gemiddeld 38 dagen na het event. In de interventiegroep kreeg men lange-termijn monitoring met een insertable cardiac monitor. In de controlegroep kregen patiënten ECG en/of Holter-monitoring naar invulling van de lokale onderzoeker maar precieze gegevens (type, duur) hierover worden in het artikel niet vermeld. De belangrijkste uitkomstmaat was AF gedurende minstens 30 seconden. Het primaire eindpunt van deze studie lag op zes maanden. In de interventiegroep werd bij 8,6% (19/221) van de patiënten atriumfibrilleren gedetecteerd vergeleken met bij 1,4% (3/220) in de controlegroep. De bijbehorende hazard ratio was 6,4 (95% BI 1,9 tot 21,7; p<0,001). De resultaten na 12 maanden follow-up zijn ook beschreven. In de interventiegroep werd bij 13% (29/221) van de patiënten atriumfibrilleren gedetecteerd vergeleken met 2% (4/220) in de controlegroep. De bijbehorende hazard ratio was 7,3 (95% BI 2,6 tot 20,8; p<0,001). In deze studie was in het nog maar resterende 1/8 deel van de patiënten die drie jaar waren gevolgd de detectiegraad 30%.

De RCT van Higgins randomiseerde 100 patiënten van 50 jaar en ouder binnen zeven dagen na een herseninfarct (Higgins, 2013). Dit betrof een pilot van 100 patiënten in een trial die uiteindelijk 5.000 patiënten zal includeren. Patiënten in de interventiegroep kregen het standaard onderzoek en daarnaast werd gedurende zeven dagen gemeten met zogenaamde noninvasive cardiac-event monitoring met een device, in de controlegroep werd uitsluitend het standaard onderzoek uitgevoerd betreffende een ECG bij opname, 24-uurs Holter-monitoring en nog een ECG. De belangrijkste uitkomstmaat was AF gedurende minimaal 20 seconden (de lengte van de strip van het device na triggering), primair na 14 dagen follow-up, maar er werden tevens gegevens verzameld na 90 dagen follow-up. In de interventiegroep werd na 14 dagen bij 18% (8/50) van de patiënten atriumfibrilleren met een minimale duur van 20 seconden gedetecteerd vergeleken met bij 2% (1/50) in de controlegroep. Het bijbehorende gemiddelde verschil betrof 16% (95% BI 4,7% tot 27,3%; p<0,05). Na 90 dagen was de detectiegraad van atriumfibrilleren met een minimale duur van 20 seconden 22% (22/100) in de interventiegroep versus 8% (8/100) in de controlegroep. Het bijbehorende gemiddelde verschil bedroeg 14% (95% BI 0,0% tot 27,7%; p=0,09).

De gepoolde resultaten van deze drie gerandomiseerde studies zijn te zien in figuur 4.3.

Figuur 4.3



De follow up van zowel de EMBRACE-studie als de studie van Higgins was 90 dagen. In de CRYSTAL-AF studie was het primaire eindpunt het detectiepercentage na 6 maanden en één van de secundaire eindpunten dat na 12 maanden. Voor bovenstaande analyse werd een 'random effects' model gekozen vanwege heterogeniteit tussen de studies mbt methode en duur van registratie van het hartritme en verschillen in de selectie van patiënten zoals vereiste minimumleeftijd.

Het gepoolde risicoverschil bedroeg 15% (95% BI 11 tot 18%), dat wil zeggen dat de detectiekans bij extra monitoring 15% hoger is. Vooralsnog zijn er geen overtuigende aanwijzingen dat de dure methode van de ILR de opbrengst veel verder verhoogt dan het zeven tot 30 dagen registreren met een ELR.

Overwegingen

De internationaal gehanteerde minimale duur van atriumfibrilleren waarop de diagnose gesteld kan worden is 30 seconden. Door de toegenomen mogelijkheden tot langdurige registratie is duidelijk geworden dat patiënten na een TIA of herseninfarct soms episodes met zeer kortdurend atriumfibrilleren (gedurende seconden) laten zien. Er zijn momenteel geen data bekend die richting geven hoe om te gaan met deze korte episodes van atriumfibrilleren en hoe lang een episode met atriumfibrilleren minimaal moet zijn om een verhoogd risico is op recidief herseninfarct of systemische embolieën te geven en een switch naar therapie met orale anticoagulantia te rechtvaardigen. Voor de literatuuranalyse werd uitgegaan van de diagnose atriumfibrilleren bij detectie hiervan gedurende tenminste 30 seconden.

In de verschillende studies lijken zowel een selectie van patiënten en een registratie met automatische analyse van de geregistreerde ritmes de opbrengst duidelijk te vergroten. De omschrijving van de wijze waarop in de verschillende studies patiënten geselecteerd werden verschilde, maar bij de meeste hield selectie in dat het ging om patiënten met een cryptogenic stroke. In de meeste studies was in de geselecteerde patiëntengroepen met aanvullend onderzoek uitgesloten dat het om een lacunair infarct bij small vessel disease ging, was er geen stenose van 50% of meer op basis van atherosclerose van de extracraniële of intracraniële circulatie gevonden, was er bij een cardiale echo geen verhoogd risico op een cardiale emboliebron anders dan AF gevonden (bijvoorbeeld intracardiale thrombus of mitralisklepstenose of klepvegetaties of recent myocardinfarct of <30% ejectiefractie van het hart of aanwijzingen voor endocarditis) en waren er geen aanwijzingen voor zeldzame oorzaken als dissectie, vasospasme, drugsgebruik.

De geselecteerde groep patiënten die in de meeste studies dan ook overbleef wordt volgens de 'modified' TOAST-criteria als 'with a likely atherothrombotic cause' ingedeeld (Bousser, 2009). Deze patiënten hebben vaak wel degelijk atherosclerose en meerdere vasculaire risicofactoren waardoor het risico op atriumfibrilleren relatief hoger is, maar de atherosclerose is over het algemeen zogenaamd niet occlusief, met plaques die <50% stenose veroorzaken en gelokaliseerd kunnen zijn in de aortaboog of cervicale of

cerebrale arterieën. In deze context lijkt de vrij recent gelanceerde term ‘embolic strokes of undetermined source’ (Hart, 2014) wellicht zelfs beter de lading te dekken voor de patiëntengroep waar uitgebreide monitoring geïndiceerd lijkt dan cryptogenic stroke of stroke with likely atherothrombotic cause. Slechts een beperkt aantal prospectieve cohortstudies naar de opbrengst van transthoracale echocardiografie rapporteren bevindingen waarbij duidelijk is aangegeven hoe de patiënten zijn geselecteerd. Een emboliebron (open foramen ovale of aortaboog atherosclerotische plaque als meest frequente bevinding) werd bij 29% gevonden. Slechts bij 2,5% van de patiënten leidde de bevinding tot verandering in beleid (i.e. start van orale anticoagulantia) (Wilson, 2016).

Of patiënten bij wie zeer kortdurende episodes van paroxysmaal AF worden gedetecteerd door ELR’s of ILR’s een even groot risico op thrombo-embolieën hebben als patiënten bij wie die diagnose op de conventionele manier gesteld is, laat staan of in die situaties een switch naar vitamine K-antagonisten of directe orale anticoagulantia tot werkelijke risicoreductie leidt, is onbekend en dient verder onderzocht te worden. Er zijn een aantal studies verschenen bij patiënten met implanteerbare pacemakers of defibrillatoren - die in het algemeen een hoog risico op thrombo-embolisme hebben - waarin het vangen van zogenaamde episodes van atriale hoge ritme-activiteit gedurende minuten tijdens een follow-up van maanden gepaard ging met een hoger risico op een herseninfarct of overlijden als gevolg van een herseninfarct. Verder verschijnt in 2018 de NAVIGATE ESUS-studie die de DOAC rivaroxaban met acetylsalicylzuur vergelijkt in de secundaire preventie van systemische en hersen-embolieën bij patiënten met een ‘embolic stroke of undetermined source’.

Een kosten-effectiviteitsanalyse, waarbij uitgegaan is van een opbrengst van AF bij ‘outpatient monitoring’ van 5,9% (95% BI 3,6% tot 9,3%) heeft aangetoond dat registratie gedurende zeven dagen met een ELR 44 nieuwe gevallen van atriumfibrilleren zou opsporen per 1000 onderzochte patiënten. Dit zou resulteren in een winst van 34 ‘quality-adjusted life-years (QALY)’ bij een totaalbedrag aan kosten van $440.000,-. De kosten-effectiviteitsratio van een dergelijke registratie zou dan $13.000,- zijn per gewonnen QALY, hetgeen onder de in Nederland gehanteerde grens van €20.000,- per QALY ligt (Kamel, 2010). Er zijn geen kosten-effectiviteitsanalyses gepubliceerd naar het gebruik van ILRs voor detectie van atriumfibrilleren.

Een aantal studies heeft aangetoond dat de detectiekans van AF vergroot kan worden door resultaten verkregen uit telemetrie of door middel van loop recorders automatisch te analyseren (Kallmunzer, 2012). Dit is door ze op te slaan of uit te printen, later te evalueren en gebruik te maken van zogenaamde structurele algoritmes waarin onder andere naar wisselingen in hartfrequentie, periodes met bradycardie en tachycardie, ventriculaire arythmie en onregelmatigheden in RR-intervallen gekeken wordt. Of een dergelijke registratie in de dagelijkse praktijk vanuit een afdeling neurologie (op de stroke unit bij telemetrie en met ELR’s in de poliklinische setting) gerealiseerd kan worden – waar in het algemeen geen verpleegkundigen werken met vergelijkbare kennis als op een coronary care unit en waar een cardioloog ook niet altijd laagdrempelig beschikbaar is – is momenteel niet duidelijk.

In de (poli)klinische praktijk zal er gekozen worden voor een opeenvolging van modaliteiten voor cardiale monitoring, waarbij er voor een meer invasieve methode gekozen zal worden wanneer de verdenking op AF hoger is. Hierdoor is het nog lang niet

duidelijk welke methode voor welke patiënt op welk moment het beste is of nog beter welke volgorde van modaliteiten het beste is.

Ook is op basis van de gepubliceerde studies lastig uit te maken wat nu de meest optimale registratieduur is, waarbij registratie, bijvoorbeeld met ELR's, ook in de praktijk haalbaar en betaalbaar moet zijn. Hiervoor zijn aanvullende studies naar de opbrengst van registratie met ELR's met verschillende registratietijd nodig, maar vooral ook kosten-effectiviteitsstudies. Op pragmatische gronden adviseert de werkgroep dan ook vooralsnog te streven naar een registratie van tenminste zeven dagen, hetgeen al behoorlijke gevolgen voor de dagelijkse praktijk zal hebben.

Over de belasting voor de patiënt die ritmeregistratie met een ELR of ILR zou moeten ondergaan is weinig bekend. Men kan er echter wel van uit gaan dat enkele dagen een uitwendig kastje en elektroden dragen en erna uitlezen van de gegevens minder belastend en veel goedkoper is dan het plaatsen van een ILR, het controleren en uitlezen van de gegevens en vervolgens weer verwijderen van de ILR. En dit staat dan nog los van de mogelijk invaliderende en kostbare gevolgen bij complicaties van ILR-gebruik. Echter, het is met een ILR wel mogelijk om veel langer te registreren dan met een ELR (maanden versus dagen of weken). Het is mogelijk dat in toekomstige studies bij langdurig met ILR's registreren een nog grotere opbrengst van atriumfibrilleren gevonden wordt.

Tenslotte moet aangemerkt worden dat de geselecteerde studies heterogeen waren en onderhevig aan verschillende vormen van bias. Naast verschillende vormen van selectie en registratie en verschillende definities van AF waren ook baselinekarakteristieken vaak onvoldoende gerapporteerd om secundaire analyses te kunnen doen. Dit maakt de generaliseerbaarheid van de resultaten minder.

De bewijskracht voor een RCT start hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat incidentie atriumfibrilleren is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (er was geen sprake van blindering van arts en behandelaar ten aanzien van de interventie) en wegens heterogeniteit (de minimumleeftijdsgrens verschilde per studie net als de follow-up duur en de meetmethode; bias ten gevolge van indirectheid).

Conclusies

Laag GRADE	Huidige internationale richtlijnen bevelen aan om bij patiënten na een herseninfarct tenminste een 12-afleidingen electrocardiografie (ECG) en tenminste 24-uur cardiale monitoring te verrichten voor detectie van hartritmestoornissen en in het bijzonder atriumfibrilleren (AF). *Bronnen (Sanna, 2014; Higgins, 2014; Gladstone, 2013)*

Laag GRADE	Er is onderzoek gedaan naar de detectie van AF in een geselecteerde patiëntenpopulatie. Dit betreft patiënten die een cryptogene TIA of herseninfarct doormaakten waarbij de volgende definitie is gebruikt: patiënten bij wie met aanvullend onderzoek uitgesloten is dat het om een lacunair infarct ging, geen ≥50% stenose op basis van atherosclerose van de extracraniële of intracraniële circulatie is gevonden, bij een cardiale echo geen verhoogd risico op een cardiale emboliebron anders dan AF is gevonden (bijvoorbeeld intracardiale trombus of mitralisklepstenose of klepvegetaties of recent myocardinfarct of <30% ejectiefractie van het hart of aanwijzingen voor endocarditis) en waren er geen aanwijzingen voor zeldzame oorzaken als dissectie, vasospasme, drugsgebruik. *Bronnen (Sanna, 2014; Higgins, 2014; Gladstone, 2013)*

Laag GRADE	Bij patiënten met een cryptogene TIA of herseninfarct verhoogt ritmeregistratie naar (paroxysmaal) atriumfibrilleren gedurende minimaal zeven dagen met behulp van cardiale monitoring, Holter-ECG of een zgn external of internal loop recorder de detectiegraad van AF. Bewijs voor eventuele wijziging in beleid naar aanleiding van het detecteren van AF met deze methoden ontbreekt echter (nog). *Bronnen (Sanna, 2014; Higgins, 2014; Gladstone, 2013)*

Laag GRADE	Hierbij lijkt de opbrengst groter te zijn naarmate de lengte van de registratieperiode groter is, en er automatische analyse van de geregistreerde ritmes plaatsvindt. Het is nog niet duidelijk welke registratieduur voor welke patiënt het meest geschikt is, *Bronnen (Sanna, 2014; Higgins, 2014; Gladstone, 2013)*

Laag GRADE	Het is tevens nog niet duidelijk welke methode van detectie, namelijkmet behulp van external loop recorders of implanteerbare devices ofwel implantable loop recorders het meest geschikt is. *Bronnen (Sanna, 2014; Higgins, 2014; Gladstone, 2013)*

Laag GRADE	Ook is nog niet duidelijk welke volgorde van cardiale monitoring-modaliteiten het meest geschikt is om tegen zo laag mogelijke kosten zo veel mogelijk patiënten met paroxysmaal AF te vangen. *Bronnen (Sanna, 2014; Higgins, 2014; Gladstone, 2013)*

Aanbeveling

Registreer bij patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt en waarbij de oorzaak van de TIA of het herseninfarct onbekend is (een zogenaamde 'cryptogenic stroke') het hartritme gedurende tenminste zeven dagen met behulp van cardiale monitoring, Holter-ECG of een '(external of internal) loop recorder'.

Ontwikkel samen met de cardiologen, al dan niet in onderzoeksverband, geprotocolleerde afspraken betreffende indicatie, duur en type van de registratie en de volgorde van cardiale monitoring-modaliteiten.

2 Intracardiale trombus

Een intracardiale trombus is een belangrijke bevinding bij patiënten met een herseninfarct. De prevalentie van een intracardiale trombus is sterk afhankelijk van risicofactoren als leeftijd, myocardinfarct, systolische dysfunctie en uitgebreidheid van het infarct en varieert tussen de 7 en 13%. Deze diagnose impliceert een verandering van therapie van plaatjesaggregatieremming naar orale anticoagulantia. Naast medische voorgeschiedenis, anamnese en ECG is transthoracale echocardiografie (TTE) de modaliteit van keuze om dit op te sporen.

A. Linkerventrikelafwijkingen zoals verminderde systolische functie, aneurysmata en cardiomyopathieën zoals de non-compacte cardiomyopathie worden gemakkelijk opgespoord met TTE. Met behulp van contrastmiddelen is de opbrengst nog verder te verhogen. MRI heeft overigens een nog hogere sensitiviteit.

B. Trombus in het hartoor van de linker boezem is een diagnose die vrijwel alleen met TEE kan worden opgespoord. Echter, dit komt vrijwel alleen voor bij patiënten met boezemfibrilleren.

3 Cardiale massa's

TTE is de modaliteit van keuze om intracardiale tumoren op te sporen door de hoge spatiële en temporele resolutie. Het myxoom is de meest frequente tumor en is meestal in de linker boezem gelegen. Andere tumoren zijn het fibro-elastoom, dat meestal aan een hartklep verbonden is, en metastasen. De behandeling is vrijwel altijd chirurgisch. De diagnose is vrijwel altijd met TTE te stellen. De prevalentie is lager dan 1%. Indien een cardiale massa met TTE niet kan worden uitgesloten is verdere beeldvorming aangewezen.

4 Reumatisch kleplijden (mitralisklepstenose)

Acuut reuma is een immunologische reactie op een infectie met een β-hemolytische streptokok die op latere leeftijd in ongeveer 30% van de gevallen leidt tot hartklepbeschadiging, meestal een mitralisklepstenose. Hoewel de incidentie van acuut reuma in Nederland vrijwel nihil is komt mitralisklepstenose door de toegenomen migratie regelmatig voor. Bij patiënten met een TIA of herseninfarct en een mitralisklepstenose wordt algemeen aanbevolen deze te behandelen met orale anticoagulantia. De diagnose is met TTE te stellen. Veel patiënten met een mitralisklepstenose hebben ook boezemfibrilleren.

5 Atherosclerose van de aorta ascendens en de aortaboog

Atherosclerose van de aorta ascendens en de aortaboog neemt toe met de leeftijd en is geassocieerd met traditionele vasculaire risicofactoren. Het is geassocieerd met coronairlijden en het geeft een verhoogde kans op een TIA of herseninfarct of perifere embolieën. Er wordt vaak een tweedeling gemaakt in atherosclerose en complexe atheromen (mobiele of ulcererende plaques of plaques groter dan 4 mm). De diagnose kan niet altijd worden gesteld met TTE (beperkte window), maar vaak wel met TEE. De

beste onderzoeksmodaliteiten zijn MRI en CT omdat hiermee de hele aorta in beeld kan worden gebracht. De prevalentie van complexe atherosclerotische plaques loopt sterk uiteen variërend van 1 tot 40% en is afhankelijk van patiëntkenmerken. De behandeling van complexe atheroma bij patiënten lijkt niet anders dan bij de kleinere plaques. De ARCH-trial waarbij acenocoumarol vergeleken werd met carbasalaatcalcium in combinatie met clopidogrel gaf een niet statistisch significant verschil in event rate van 11,3% en 7,6% respectievelijk. De bloedingsrisico's kunnen de voordelen van de behandeling met orale anticoagulantia van mobiele trombi in de aorta ascendens en boog gemakkelijk overstijgen.

6 Endocarditis

Endocarditis is vrijwel altijd een bacteriële infectie van meestal de links gelegen hartkleppen met een klinisch beeld variërend van chronisch (endocarditis lenta) met koorts, malaise en nachtzweten tot vrij acuut. De diagnose wordt gesteld aan de hand van de Dukes-criteria waarbij echocardiografie (TTE en TEE) een cruciale rol speelt. De behandeling is primair met antibiotica, maar bij complicaties moet de patiënt geopereerd worden aan zijn hartklep. Marantische endocarditis is een niet-bacteriële ontsteking van de hartklep, die gezien kan worden bij aandoeningen als SLE. Deze dient onder meer behandeld te worden met orale anticoagulantia. Het initiële onderzoek van keuze is TTE. Echter, bij een negatieve TTE en een hoge klinische verdenking op endocarditis is een TEE aangewezen. De prevalentie is lager dan één procent.

7 Mechanische klepprothesen

Bij patiënten met een kunstklep en een TIA of herseninfarct moet de verdenking op een trombo-embolische oorzaak hoog zijn. Het risico daarop is groter a) bij een ouder type kunstklep, b) indien de INR niet goed ingesteld was in de weken voor de TIA of het herseninfarct, c) als de behandeling met orale anticoagulantia recent onderbroken was, d) als de klep in mitralisklepositie zit, e) als er tevens sprake is van cardiale morbiditeit die reeds geassocieerd is met een trombo-embolie zoals een verminderde LV functie en boezemfibrilleren en f) bij zwangerschap. TTE zal bij een obstructieve trombus een verhoogde gradiënt vaststellen en een verlaagd openingsoppervlak. Bij een niet-obstructieve trombus is meestal een TEE aangewezen voor het stellen van de diagnose. Er zal dan gezien worden dat een leaflet minder beweegt, er is een trombus te zien, er zijn abnormale lekkage-jets (door de kunstklep) ontstaan. Eventueel kunnen fluorscopie (röntgendoorlichting) en een CT-scan bijdragend zijn in de diagnose. De behandeling bestaat uit heparine, toevoegen van plaatjesaggregatieremmers of chirurgie. Een andere belangrijke complicatie bij mechanische klepprothesen is de zogenaamde kunstklep-endocarditis. Hierbij past een klinisch beeld van koorts en positieve bloedkweken. Echocardiografie (zowel de TTE als de TEE) speelt hier een sleutelrol. De behandeling is zoals bij punt 6 vermeld.

8 Atriumseptumdefect

Patiënten met een atriumseptumdefect hebben meestal een links-rechts shunt. Bij drukverhogende momenten maar ook soms zonder uitlokkende factor kan er een kortdurende rechts-links shunt ontstaan. Door de afwezigheid van een deel van het atriumseptum kan hierdoor een veneuze trombo-embolie naar de linkerboezem komen die een TIA of herseninfarct kan veroorzaken. De ESC-richtlijnen voor volwassenen met aangeboren hartafwijkingen adviseren dan ook elk atriumseptumdefect bij patiënten met een TIA of herseninfarct te sluiten met een device (IIa). De diagnose wordt gesteld met

TTE met gebruik van contrast. Een TEE bevestigt de diagnose waarbij er dan een defect zit meestal in de fossa ovalis. De prevalentie is kleiner dan 1%.

B. Mogelijke of onzekere cardiale emboliebron
Het betreft mitralisklep-prolaps, mitralisklep-annulus-calcificaties, aortaklepsclerose en -stenose, atriumseptum-aneurysma en patent formamen ovale (PFO). Deze aandoeningen hebben een zwakke associatie met het optreden van een vaak als cryptogeen omschreven TIA of herseninfarct. De meeste diagnoses zijn bij een acceptabel echovenster met TTE gemakkelijk te diagnosticeren. Een TEE heeft meerwaarde voor de anatomie van het intra-atriale septum-aneurysma en het PFO. Van deze aandoeningen is de betekenis onzeker en er is in het algemeen bij een eerste TIA of herseninfarct geen bewijs dat een wijziging van de standaardbehandeling zinnig is.

Patent foramen ovale
Het patent foramen ovale (PFO) is lange tijd als belangrijke oorzaak van een TIA of herseninfarct gezien. Het komt voor bij 25 tot 30% van de bevolking met een hogere prevalentie bij patiënten met een cryptogene stroke. Het is een spleetvormige opening ter plaatse van de fossa ovalis. De diagnose is vrij gemakkelijk te stellen met TTE door geagiteerd fysiologisch zout te injecteren in een armvene en vervolgens vast te stellen of de echogene bubbels het atriale septum passeren. In uitzonderlijke gevallen is een TEE noodzakelijk. Recent zijn er drie grote RCT's geweest waarbij patiënten met een herseninfarct en een PFO gerandomiseerd werden naar sluiting middels een zogenaamd 'closure device' of medicamenteuze therapie. Bij de intention-to-treat analyse kwam er geen voordeel uit van de sluiting middels een device. Een recent ontwikkeld concept is om een schatting te maken van de bijdrage van een PFO in een cryptogene TIA of herseninfarct met behulp van de RoPe-score waarin een optelsom van leeftijd, vasculaire risicofactoren en embolisch event wordt gemaakt en daarmee wordt ingeschat hoe groot de kans is dat een recidief TIA of herseninfarct een atherosclerotische oorzaak heeft dan wel gerelateerd zou zijn aan het PFO. Aan de hand hiervan kan een schatting gemaakt worden van de kans dat het PFO een rol heeft gespeeld. Bewijs dat sluiten van het PFO bij patiënten met een hoge RoPe-score (grote bijdrage van het PFO) effectief is in de preventie van een recidief herseninfarct is er echter (nog) niet (Elmariah, 2014).

Verdere beeldvorming
Een TEE is een semi-invasief onderzoek dat het hart bestudeert vanaf de oesofagus. Het heeft een zeer hoge resolutie. Het is dus zeer geschikt om cardiale emboliebronnen op te sporen. Bij een trombus in het hartoor is het TEE veruit superieur boven TTE. Echter, een trombus hierin komt vrijwel alleen voor bij patiënten met boezemfibrilleren of een mitralisklepstenose of kunstkleppen die daarom reeds een indicatie voor orale anticoagulantia hebben. Met TEE kunnen ook eenvoudige en complexe (>4 mm) atheromen in de aorta ascendens en de aortaboog worden opgespoord. Echter, de huidige MRI- en CT-scanners hebben een hogere sensitiviteit en specificiteit, en omdat TEE ook niet de gehele ascenderende aorta kan onderzoeken lijkt de indicatie hiervoor geleidelijk te vervallen. Omdat er geen voordeel is aangetoond van een behandeling met orale anticoagulantia boven de standaardbehandeling bij complexe atheromen is de meerwaarde om dit te onderzoeken beperkt (Pepi, 2010).

Conclusies

Laag GRADE	Bij het zoeken naar de etiologie van een TIA of herseninfarct wordt frequent een cardiale oorzaak gevonden. Op basis van de klinische voorgeschiedenis en met onderzoek naar ritmestoornissen zullen de meeste cardiale oorzaken al gevonden worden. Er zijn echter een aantal cardiale afwijkingen met een sterke associatie met een cardiale emboliebron waarbij de diagnose gesteld kan worden met transthoracale echografie. Voor sommige oorzaken zal dit consequenties hebben voor de behandeling. In verreweg de meerderheid van de gevallen zal een transthoracaal echogram (TTE) volstaan.

Overwegingen

Bij patiënten met een TIA of herseninfarct zonder duidelijke oorzaak is echocardiografie aangewezen, omdat er verscheidene bevindingen zijn die maken dat de behandeling daarmee verandert. Transthoracale echocardiografie is in het overgrote deel van de gevallen voldoende.

Aanbeveling

Maak een transthoracaal echocardiogram bij patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt en waarbij de oorzaak van de TIA of het herseninfarct onbekend is.

Kennishiaat

Het is onbekend wat de minimale duur van een paroxysme van atriumfibrilleren moet zijn om klinische significantie te bereiken. Het is evenmin voldoende onderzocht wat de optimale registratieduur is bij het screenen naar paroxysmaal atriumfibrilleren, noch bij welke patiënten deze screening is geïndiceerd.

Literatuur

Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, parallel-group study of terutroban 30 mg/day versus aspirin 100 mg/day in stroke patients: the prevention of cerebrovascular and cardiovascular events of ischemic origin with terutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack (PERFORM) study. Cerebrovasc.Dis. 2009;27(5):509-518.

Elmariah S, Furlan AJ, Reisman M, et al. Predictors of recurrent events in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale within the CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients With a Stroke and/or Transient Ischemic Attack Due to Presumed Paradoxical Embolism Through a Patent Foramen Ovale) trial. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7(8):913-20.

Flint AC, Banki NM, Ren X, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. Stroke. 2012;43(10):2788-2790.

Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. Neurology. 2010;74(21):1666-1670.

Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. N.Engl.J.Med. 2014;370(26):2467-2477.

Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. Stroke. 2013;44(12):3357-3364.

Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429-438.

Higgins P, MacFarlane PW, Dawson J, et al. Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. Stroke. 2013;44(9):2525-2531.

Kallmunzer B, Breuer L, Hering C, et al. A structured reading algorithm improves telemetric detection of atrial fibrillation after acute ischemic stroke. Stroke. 2012;43(4):994-999.
Kamel H, Hegde M, Johnson DR, et al. Cost-effectiveness of outpatient cardiac monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke. Stroke. 2010;41(7):1514-1520.
Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2014;45(2):520-526.
Lazzaro MA, Krishnan K, Prabhakaran S. Detection of atrial fibrillation with concurrent holter monitoring and continuous cardiac telemetry following ischemic stroke and transient ischemic attack. J.Stroke Cerebrovasc. Dis. 2012;21(2):89-93.
Manina G, Agnelli G, Becattini C, et al. 96 hours ECG monitoring for patients with ischemic cryptogenic stroke or transient ischaemic attack. Intern.Emerg.Med. 2014;9(1):65-67.
Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. Stroke. 2012;43(10):2689-2694.
Rizos T, Rasch C, Jenetzky E, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients. Cerebrovasc.Dis. 2010;30(4):410-417.
Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. N.Engl.J.Med. 2014;370(26):2478-2486.
Suissa L, Lachaud S, Mahagne MH. Continuous ECG monitoring for tracking down atrial fibrillation after stroke: Holter or automated analysis strategy? Eur.Neurol. 2014;72(1-2):7-12.
Suissa L, Lachaud S, Mahagne MH. Optimal timing and duration of continuous electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation in stroke patients. J.Stroke Cerebrovasc.Dis. 2013;22(7):991-995.
Wilson C, Tai W, Desai J. Diagnostic Yield of Echocardiography in Transient Ischemic Attack. J Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2016;25(5):1135-1140.

Bijlage bij Hoofdstuk 4.4

Zoekverantwoording

1a
P patienten met herseninfarct
I echocardiografie, transthoracale echogr (TTE), contrast echogr, transoesofageale echogr (TEE)
C geen echocardiografie
O risico op cardiale emboliebron

PubMed, 16-04-2014

Search	Query	Items found
#102	((((cardiogenic[tiab] OR cardioembolic[tiab] OR cardiac origin*[tiab] OR cardiac emboli*[tiab] OR cardiac source*[tiab] OR embolic source*[tiab])) OR (Risk[Mesh] OR Risk Assessment[Mesh] OR Risk Factors[Mesh] OR Predictive Value of Tests[Mesh] OR Sensitivity and Specificity[Mesh]))) AND (((Echocardiography[Mesh] OR echocardiogra*[tiab] OR Transesophageal Echo*[tiab] OR transthoracic echo*[tiab] OR transesophageal ultraso*[tiab] OR transthoracic ultraso*[tiab] OR transoesophageal echo*[tiab] OR transoesophageal ultraso*[tiab] OR contrast echo*[tiab])) AND (Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab]))))	2286
#101	((((Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab])))) AND (Echocardiography[Mesh] OR echocardiogra*[tiab] OR Transesophageal Echo*[tiab] OR transthoracic echo*[tiab] OR transesophageal ultraso*[tiab] OR transthoracic ultraso*[tiab] OR transoesophageal echo*[tiab] OR transoesophageal ultraso*[tiab] OR contrast echo*[tiab])))) AND (cardiogenic[tiab] OR cardioembolic[tiab] OR cardiac origin*[tiab] OR cardiac emboli*[tiab] OR cardiac source*[tiab] OR embolic source*[tiab])	658
#100	cardiogenic[tiab] OR cardioembolic[tiab] OR cardiac origin*[tiab] OR cardiac emboli*[tiab] OR cardiac source*[tiab] OR embolic source*[tiab]	13201
#99	((((Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab])))) AND (Echocardiography[Mesh] OR echocardiogra*[tiab] OR Transesophageal Echo*[tiab] OR transthoracic echo*[tiab] OR transesophageal ultraso*[tiab] OR transthoracic ultraso*[tiab] OR transoesophageal echo*[tiab] OR transoesophageal ultraso*[tiab] OR contrast echo*[tiab])))) AND (Risk[Mesh] OR Risk Assessment[Mesh] OR Risk Factors[Mesh] OR Predictive Value of Tests[Mesh] OR Sensitivity and Specificity[Mesh])	1846
#98	Risk[Mesh] OR Risk Assessment[Mesh] OR Risk Factors[Mesh] OR Predictive Value of Tests[Mesh] OR Sensitivity and Specificity[Mesh]	1158231
#97	((Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab])))) AND (Echocardiography[Mesh] OR echocardiogra*[tiab] OR Transesophageal Echo*[tiab] OR transthoracic echo*[tiab] OR transesophageal ultraso*[tiab] OR transthoracic ultraso*[tiab] OR transoesophageal echo*[tiab] OR transoesophageal ultraso*[tiab] OR contrast echo*[tiab])	8672
#96	Echocardiography[Mesh] OR echocardiogra*[tiab] OR Transesophageal Echo*[tiab] OR transthoracic echo*[tiab] OR transesophageal ultraso*[tiab] OR transthoracic ultraso*[tiab] OR transoesophageal echo*[tiab] OR transoesophageal ultraso*[tiab] OR contrast echo*[tiab]	141201

#95	Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab])	206132

#96 Echocardiografie:
Echocardiography[Mesh] OR echocardiogra*[tiab] OR Transesophageal Echo*[tiab] OR transthoracic echo*[tiab] OR transesophageal ultraso*[tiab] OR transthoracic ultraso*[tiab] OR transoesophageal echo*[tiab] OR transoesophageal ultraso*[tiab] OR contrast echo*[tiab]

#100 Cardiale emboliebron:
cardiogenic[tiab] OR cardioembolic[tiab] OR cardiac origin*[tiab] OR cardiac emboli*[tiab] OR cardiac source*[tiab] OR embolic source*[tiab]

#98 Risico op:
Risk[Mesh] OR Risk Assessment[Mesh] OR Risk Factors[Mesh] OR Predictive Value of Tests[Mesh] OR Sensitivity and Specificity[Mesh]

PubMed, 17-04-2014

Search	Query	Items found
#15	(((((Epidemiologic Studies[Mesh:NoExp] OR Case-Control Studies[Mesh] OR Cohort Studies[Mesh] OR Cross-Sectional Studies[Mesh] OR case-control[tiab] OR cohort stud*[tiab] OR cohort analy*[tiab] OR follow up stud*[tiab] OR observational stud*[tiab] OR longitudinal[tiab] OR cross sectional[tiab] OR retrospective[tiab])) OR (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti])) OR systematic[sb])) AND (((Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab]))) AND (Echocardiography[Mesh] OR echocardiogra*[tiab] OR Transesophageal Echo*[tiab] OR transthoracic echo*[tiab] OR transesophageal ultraso*[tiab] OR transthoracic ultraso*[tiab] OR transoesophageal echo*[tiab] OR transoesophageal ultraso*[tiab] OR contrast echo*[tiab]))	3280
#14	((Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab]))) AND (Echocardiography[Mesh] OR echocardiogra*[tiab] OR Transesophageal Echo*[tiab] OR transthoracic echo*[tiab] OR transesophageal ultraso*[tiab] OR transthoracic ultraso*[tiab] OR transoesophageal echo*[tiab] OR transoesophageal ultraso*[tiab] OR contrast echo*[tiab])	8674
#13	(((Epidemiologic Studies[Mesh:NoExp] OR Case-Control Studies[Mesh] OR Cohort Studies[Mesh] OR Cross-Sectional Studies[Mesh] OR case-control[tiab] OR cohort stud*[tiab] OR cohort analy*[tiab] OR follow up stud*[tiab] OR observational stud*[tiab] OR longitudinal[tiab] OR cross sectional[tiab] OR retrospective[tiab])) OR (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti])) OR systematic[sb]	2716983
#12	systematic[sb] Sort by: Relevance	211432
#11	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] Sort by: Relevance	899717
#10	Epidemiologic Studies[Mesh:NoExp] OR Case-Control Studies[Mesh] OR Cohort Studies[Mesh] OR Cross-Sectional Studies[Mesh] OR case-control[tiab] OR cohort stud*[tiab] OR cohort analy*[tiab] OR follow up stud*[tiab] OR observational stud*[tiab] OR longitudinal[tiab] OR cross sectional[tiab] OR retrospective[tiab] Sort by: Relevance	1863239

#15
Herseninfarct + echocardiografie + (observationeel of RCT of systematic review)

#13

Observationele studies of RCT's of systematic reviews

1b

P patienten met herseninfarct
I ritmebewaking (ECG, Holter, Reveal)
C geen ritmebewaking
O (paroxysmal) atrial fibrillation

Search	Query	Items found
#100	Search ((Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab]))) AND (((Electrocardiography[Mesh] OR electrocardiogra*[tiab] OR ECG*[tiab] OR EKG*[tiab])) OR (loop record*[tiab] OR Holter[tiab] OR body surface potential map*[tiab] OR vectorcardiogra*[tiab] OR polarcardiogra*[tiab] OR body surface map*[tiab] OR event record* OR aCEM[tiab]))	5445
#99	Search ((Electrocardiography[Mesh] OR electrocardiogra*[tiab] OR ECG*[tiab] OR EKG*[tiab])) OR (loop record*[tiab] OR Holter[tiab] OR body surface potential map*[tiab] OR vectorcardiogra*[tiab] OR polarcardiogra*[tiab] OR body surface map*[tiab] OR event record* OR aCEM[tiab])	214747
#98	Search loop record*[tiab] OR Holter[tiab] OR body surface potential map*[tiab] OR vectorcardiogra*[tiab] OR polarcardiogra*[tiab] OR body surface map*[tiab] OR event record* OR aCEM[tiab] zowel bij syst reviews als controlled studies geen zinvolle opbrengst, ook bij #98 en algemene stroke niet veel	12565
#97	Search Electrocardiography[Mesh] OR electrocardiogra*[tiab] OR ECG*[tiab] OR EKG*[tiab]	213000
#96	Search Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab])	206132

#99 Ritmebewaking:
((Electrocardiography[Mesh] OR electrocardiogra*[tiab] OR ECG*[tiab] OR EKG*[tiab])) OR (loop record*[tiab] OR Holter[tiab] OR body surface potential map*[tiab] OR vectorcardiogra*[tiab] OR polarcardiogra*[tiab] OR body surface map*[tiab] OR event record* OR aCEM[tiab])

Continuous ECG monitoring: zit al in ECG (afkorting of voluit)
External loop recording: zit al in loop record*

CEM niet gebruiken want te veel ruis, is o.a. een soort cement en een bepaalde cel

[tiab] = term staat in title of abstract
*** = trunceren, alle woorden die met bv. infarct beginnen worden gevonden, infarct* levert oa op: infarct, infarcts, infarction, infarctions enz.**

PubMed, 17-04-2014

Search	Query	Items found
#16	((((Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab]))) AND (((Electrocardiography[Mesh] OR electrocardiogra*[tiab] OR ECG*[tiab] OR EKG*[tiab])) OR (loop record*[tiab] OR Holter[tiab] OR body surface potential map*[tiab] OR vectorcardiogra*[tiab] OR polarcardiogra*[tiab] OR body surface map*[tiab] OR event record* OR aCEM[tiab])))) AND ((((Epidemiologic Studies[Mesh:NoExp] OR Case-Control Studies[Mesh] OR Cohort Studies[Mesh] OR Cross-Sectional Studies[Mesh] OR case-control[tiab] OR cohort stud*[tiab] OR cohort	2208

	analy*[tiab] OR follow up stud*[tiab] OR observational stud*[tiab] OR longitudinal[tiab] OR cross sectional[tiab] OR retrospective[tiab])) OR (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti])) OR systematic[sb])	
#15	(((Epidemiologic Studies[Mesh:NoExp] OR Case-Control Studies[Mesh] OR Cohort Studies[Mesh] OR Cross-Sectional Studies[Mesh] OR case-control[tiab] OR cohort stud*[tiab] OR cohort analy*[tiab] OR follow up stud*[tiab] OR observational stud*[tiab] OR longitudinal[tiab] OR cross sectional[tiab] OR retrospective[tiab])) OR (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti])) OR systematic[sb]	2716983
#14	((((Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab]))) AND (((Electrocardiography[Mesh] OR electrocardiogra*[tiab] OR ECG*[tiab] OR EKG*[tiab])) OR (loop record*[tiab] OR Holter[tiab] OR body surface potential map*[tiab] OR vectorcardiogra*[tiab] OR polarcardiogra*[tiab] OR body surface map*[tiab] OR event record* OR aCEM[tiab]))))) AND (Risk[Mesh] OR Risk Assessment[Mesh] OR Risk Factors[Mesh] OR Predictive Value of Tests[Mesh] OR Sensitivity and Specificity[Mesh]) Deze search met controlled trials en reviews levered niet veel op	1427
#13	Risk[Mesh] OR Risk Assessment[Mesh] OR Risk Factors[Mesh] OR Predictive Value of Tests[Mesh] OR Sensitivity and Specificity[Mesh]	1158379
#12	((((Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab]))) AND (((Electrocardiography[Mesh] OR electrocardiogra*[tiab] OR ECG*[tiab] OR EKG*[tiab])) OR (loop record*[tiab] OR Holter[tiab] OR body surface potential map*[tiab] OR vectorcardiogra*[tiab] OR polarcardiogra*[tiab] OR body surface map*[tiab] OR event record* OR aCEM[tiab]))))) AND (cardiogenic[tiab] OR cardioembolic[tiab] OR cardiac origin*[tiab] OR cardiac emboli*[tiab] OR cardiac source*[tiab] OR embolic source*[tiab]) Bruikbaar tot pagina 9 vanaf 2000 en pagina 8 (ref 1 t/m 127) vanaf 2007	286
#11	cardiogenic[tiab] OR cardioembolic[tiab] OR cardiac origin*[tiab] OR cardiac emboli*[tiab] OR cardiac source*[tiab] OR embolic source*[tiab]	13204
#10	((Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab]))) AND (((Electrocardiography[Mesh] OR electrocardiogra*[tiab] OR ECG*[tiab] OR EKG*[tiab])) OR (loop record*[tiab] OR Holter[tiab] OR body surface potential map*[tiab] OR vectorcardiogra*[tiab] OR polarcardiogra*[tiab] OR body surface map*[tiab] OR event record* OR aCEM[tiab])) deze gedaan vanaf 2007 = ref 1960 van de 5512)	5445 juni 5512

#12 – 286 artikelen
Herseninfarct + ECG + cardiale emboliebron

#14 – 1427 artikelen
Herseninfarct + ECG + risico

#16 – 2208 artikelen
Herseninfarct + ECG + (observationeel of RCT of systematic review)

Zoekverantwoording PICO 1b
((((Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab]))) AND (((Electrocardiography[Mesh] OR electrocardiogra*[tiab] OR ECG*[tiab] OR EKG*[tiab])) OR (loop record*[tiab] OR Holter[tiab] OR body surface potential map*[tiab] OR vectorcardiogra*[tiab] OR polarcardiogra*[tiab] OR body surface map*[tiab] OR event record* OR

aCEM[tiab]))))) AND (cardiogenic[tiab] OR cardioembolic[tiab] OR cardiac origin*[tiab] OR cardiac emboli*[tiab] OR cardiac source*[tiab] OR embolic source*[tiab])

en

((Stroke[Mesh] OR Ischemic Attack, Transient[Mesh] OR tia[tiab] OR tias[tiab] OR transient ischemic attack*[tiab] OR transient ischaemic attack*[tiab] OR stroke*[tiab] OR cerebrovascular accident*[tiab] OR brain vascular accident*[tiab] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR ((brain[tiab] OR cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND infarct*[tiab]))) AND (((Electrocardiography[Mesh] OR electrocardiogra*[tiab] OR ECG*[tiab] OR EKG*[tiab])) OR (loop record*[tiab] OR Holter[tiab] OR body surface potential map*[tiab] OR vectorcardiogra*[tiab] OR polarcardiogra*[tiab] OR body surface map*[tiab] OR event record* OR aCEM[tiab]))

Hoofdstuk 5 Acute behandeling van hersenbloeding

Uitgangsvragen

5.1 Moet een verhoogde bloeddruk bij patiënten met een hersenbloeding in de acute fase medicamenteus worden verlaagd? Zo ja: hoe en wanneer?

5.2 Wat zijn de indicaties en contra-indicaties voor acute neurochirurgische behandeling van patiënten met een hersenbloeding?

5.3 Wat zijn de indicaties en contra-indicaties voor liquor drainage van patiënten met een acute hersenbloeding?

5.1 Moet een verhoogde bloeddruk bij patiënten met een hersenbloeding in de acute fase medicamenteus worden verlaagd? Zo ja: hoe en wanneer?

Inleiding

Patiënten met een acute hersenbloeding hebben vaak een hoge tot zeer hoge bloeddruk. Het is onduidelijk of het nuttig of juist schadelijk is om een verhoogde bloeddruk in de acute fase te verlagen.

Vraagstelling

De uitgangsvraag is of een verhoogde bloeddruk bij patiënten met een hersenbloeding in de acute fase medicamenteus moet worden verlaagd. Deze vraag werd vertaald in de volgende PICO:

P patiënten met een acute hersenbloeding en hoge bloeddruk (>140mm Hg systolisch);

I acute medicamenteuze verlaging van de bloeddruk;

C standaardbehandeling;

O functioneel herstel en mortaliteit.

Zoeken en selecteren

Voor beantwoording van de uitgangsvraag zijn de volgende uitkomstmaten van belang geacht: functioneel herstel, sterfte. Een absolute risicoreductie van 2% in sterfte/afhankelijkheid werd al klinisch relevant geacht voor deze relatief eenvoudige behandeling.

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar de acute behandeling van hoge bloeddruk na een hersenbloeding. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 270 treffers op. Onderzoeken die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur: betrof patiënten met een parenchymateuze hersenbloeding, waarbij verhoogde bloeddruk acuut (binnen 24 uur) verlaagd werd in vergelijking met standaardbehandeling, en waarbij de uitkomsten gerapporteerd werden als sterfte of functioneel herstel. Twee multicenter RCTs (INTERACT 1 en 2 (Anderson, 2008 en 2013) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. Daarnaast wordt we de ATACH-2 studie besproken (Qureshi, 2016).

Samenvatting literatuur

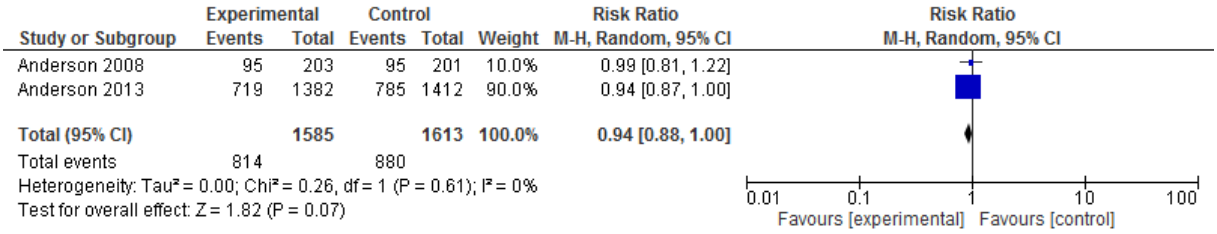
In INTERACT 1 en 2 (Anderson, 2008 en 2013) werden respectievelijk 404 en 2839 patiënten van 18 jaar of ouder geïncludeerd (totaal 3243 patiënten) met een spontane intracerebrale bloeding en een systolische bloeddruk tussen 150 en 220 mmHg (zie evidencetabel in de bijlage). De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 63 jaar en ruim de helft was 65 jaar of ouder. Patiënten werden geïncludeerd binnen zes uur na de bloeding. In de interventiegroep was het doel de systolische bloeddruk te verlagen tot een streefwaarde van minder dan 140 mmHg binnen één uur na inclusie. In de controlegroep was de streefwaarde voor de systolische bloeddruk lager dan 180 mmHg. De keuze voor te gebruiken medicamenten was aan de behandelende arts. Er kon worden behandeld met intraveneuze medicatie of medicatie per os. De behandeling werd gedurende zeven dagen toegepast. De follow-up duur was 90 dagen. In INTERACT II werd een verlaging van de gemiddelde bloeddruk van 14 mmHg in de interventiegroep (150 mmHg) ten opzichte van de controlegroep (164 mmHg) bereikt. Na 6 uur was de gemiddelde bloeddruk verder gedaald naar 139 en 153 mmHg, respectievelijk.

In de ATACH-2 trial werden 1000 patiënten met een intracerebrale bloeding gerandomiseerd naar behandeling gericht op een streefwaarde voor de systolische bloeddruk tussen 110 en 139 mmHg of tussen 140 en 189 mmHg (Qureshi, 2016). Nicardipine werd daartoe intraveneus toegediend binnen 4,5 uur na ontstaan van de symptomen. In ATACH-2 werd binnen twee uur in de controlegroep een gemiddelde systolische bloeddruk van 141 mmHg bereikt en in de interventiegroep een gemiddelde systolische bloeddruk van 129 mmHg. De systolische bloeddruk bij randomisatie was 201 mmHg.

Functioneel herstel

Functioneel herstel werd gemeten met behulp van de modified Rankin scale (mRS) op drie maanden na inclusie in de studie. Deze schaal kent 6 categorieën, waarbij 0 betekent dat er geen neurologische uitval is, en 5 staat voor ernstige functionele beperkingen. Om pragmatische redenen werd categorie 6 (overlijden) toegevoegd. In de INTERACT-onderzoeken werd in de primaire analyse de score op de mRS geanalyseerd als dichotome variabele, waarbij een score van 0 tot 3 werd gedefinieerd als een goede uitkomst en een score van 4 tot 6 als een slechte uitkomst. In de interventiegroep had 51% van de patiënten (814/1585) een slechte uitkomst, vergeleken met 55% (880/1613) in de controlegroep (RR 0,94; 95% BI 0,88 tot 1,00; p=0,07; Figuur 5.1). Met een vooraf bepaalde secundaire analyse werd de verdeling van uitkomsten over de categorieën van de mRS in INTERACT 2 ordinaal geanalyseerd. Daarmee toonde de ongeadjusteerde common OR een significante verschuiving van gemiddeld richting goed herstel (cOR: 0,87; 95% BI 0,77 tot 1,00; p=0.04). In de ATACH-2 trial werd de score op de mRS geanalyseerd als dichotome variabele, waarbij een score van 0 tot 3 werd gedefinieerd als een goede uitkomst en een score van 4 tot 6 als een slechte uitkomst. De trial werd na 1000 inclusies op basis van een geplande interimanalyse gestaakt vanwege futiliteit. In de interventiegroep had 39% van de patiënten (186/481) een slechte uitkomst, vergeleken met 38% (181/480) in controlegroep (RR 1,04; 95% BI 0,85 tot 1,27).

Figuur 5.1 Gepoolde data betreffende invaliditeit en sterfte gemeten met de modified Rankin scale (4 tot 6) na drie maanden



Mortaliteit

INTERACT I en II: In de interventiegroep overleed 12% van de patiënten (187/1597), vergeleken met 12% (195/1622) in de controlegroep (RR 0,97; 95% BI 0,81 tot 1,18; p=0,79; figuur 5.2). ATACH-2: In de interventiegroep overleed 6,6% van de patiënten (33/500), vergeleken met 6,8% (34/500) in de controlegroep (RR 0,97; 95% BI 0,60 tot 1,57; p=0,90.

Figuur 5.2 Gepoolde data betreffende mortaliteit binnen drie maanden

Bewijskracht van de literatuur

Uitkomstmaten: functioneel herstel

De bewijskracht van een systematische review van gerandomiseerd onderzoek start hoog. Een verschil van 2% in absolute risicoreductie werd klinisch relevant gevonden. Omdat het 95% betrouwbaarheidsinterval de effectschatting van klinische relevantie overschrijdt wordt de betrouwbaarheid van de conclusie met 1 punt gedowngrade wegens imprecisie en wordt de bewijskracht van de INTERACT-trials als matig gewaardeerd.

Uitkomstmaten: mortaliteit

De bewijskracht van een systematische review van gerandomiseerd onderzoek start hoog. Wegens imprecisie (omdat het 95% betrouwbaarheidsinterval de effectschatting van klinische relevantie overschrijdt aan beide kanten van de 1) wordt de conclusie met twee punten gedowngrade.

Conclusies

Matig GRADE	Er is matig bewijs dat bij patiënten met een spontane intracerebrale bloeding een snelle verlaging van de systolische bloeddruk naar een streefwaarde van <140 mmHg een vergelijkbare kans geeft op een goed functioneel herstel als behandeling met een streefwaarde van <180 mmHg, indien deze behandeling wordt gestart binnen zes uur na het ontstaan van de bloeding. *Bronnen (Anderson, 2008 en 2013)*

Laag GRADE	Er zijn geen aanwijzingen dat snelle verlaging van de systolische bloeddruk naar een streefwaarde van <140 mmHg, binnen zes uur na het ontstaan van een spontane intracerebrale bloeding, leidt tot toegenomen sterfte of nadelige neurologische uitkomsten. *Bronnen (Anderson, 2008 en 2013)*

Overwegingen

De behandeling met bloedstollingsbeïnvloedende medicamenten wil de werkgroep hier kort noemen en verder verwijzen naar hoofstuk 9 (*beleid bij bloedingen en ingrepen*) van de richtlijn Antitrombotisch beleid (2016). In de acute fase van een ICH is er een absolute indicatie voor staken van anticoagulantia. Bij vitamine-K-antagonisten is couperen met 4-factorenconcentraat en vitamine K geïndiceerd. Bij een dabigatran-gerelateerde bloeding is er een indicatie voor idaricuzimab (Pollack, 2015). Daarmee wordt het anticoagulerende effect gecoupeerd, maar effecten op de uitkomsten zijn onduidelijk. Voor verdere specificering van beleid rondom bloedstollingsbeïnvloedende medicamenten verwijzen we naar de richtlijn Antitrombotisch beleid, Module Strategie in geval van bloeding of ingrepen (2016). Transfusie van trombocyten bij patiënten met een ICH en gebruik van plaatjesremmers leidt tot slechtere uitkomsten (Baharoglu, 2016).

Deze paragraaf gaat verder in op de behandeling van hoge bloeddruk bij patiënten met een acute intracrebrale bloeding.

Het verschil in uitkomst ten gunste van de intensief behandelde patiëntengroep in INTERACT 2 was klein (absolute risicoreductie voor overlijden of slecht herstel 3,6% na drie maanden). In de primaire (klassieke dichotome) analyse was dit verschil niet statistisch significant. In een ongeadjusteerde secundaire (ordinale) analyse werd wel statistische significantie bereikt. De ordinale analyse was toegevoegd aan het analyseplan en het studieprotocol voordat de dataverzameling was voltooid en zonder inzicht in (voorlopige) resultaten. De richting van het behandelingseffect was gelijk in alle vooraf gedefinieerde subgroepen, waaronder subgroepen op basis van leeftijd (jonger dan 65 jaar vs. 65 jaar en ouder) en plaats van de bloeding (diepe lokalisatie vs. andere lokalisatie) (Anderson, 2013). Er is dus geen bewijs dat het effect anders is op hogere leeftijd.

Het gebrek aan statistische significantie in de primaire analyse is mogelijk gerelateerd aan effectdilutie door het relatief kleine verschil in bloeddruk tussen de behandelgroepen. Dit bloeddrukcontrast was kleiner dan beoogd, omdat de gemiddelde bloeddruk in de controlegroep relatief laag was (164 mmHg na één uur en 153 mmHg na zes uur). Eerdere observationele onderzoeken lieten een hoog risico zien op een slechte uitkomst bij een systolische bloeddruk hoger dan 210 mmHg (Okumura, 2005; Vemmos, 2004; Zhang, 2008), een hoog risico op overlijden bij een systolische bloeddruk hoger dan 180 mmHg (Okumura, 2005) en een toename van de kans op een slechte uitkomst bij een oplopende systolische bloeddruk (Zhang, 2008). De relatief lage bloeddruk in de standaard behandelde patiënten in INTERACT II is gerelateerd aan het hoge percentage (43%) van de patiënten, dat tóch intraveneus werd behandeld met bloeddrukverlagers. Omdat in veel Nederlandse centra tot op heden een bloeddruk tot 220/120 mmHg geaccepteerd wordt, is het de vraag of deze resultaten direct toepasbaar zijn op de Nederlandse situatie.

Theoretisch kan bloeddrukverlaging gevaarlijk zijn, omdat die kan leiden tot afname van de cerebrale perfusiedruk en tot cerebrale ischemie, met name bij pre-existente hypertensie. In INTERACT II bestond echter geen verschil tussen de behandelingsgroepen in het optreden van sterfte of andere complicaties. Na statistische correctie voor pre-existente hypertensie bleef in INTERACT het behandelingseffect behouden, zonder toegenomen risico op complicaties bij pre-existente hypertensie. De afwezigheid van toegenomen sterfte bij intensieve behandeling van een verhoogde bloeddruk is consistent met eerdere onderzoeken (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators, 2010; Potter, 2009; Sandset, 2011). In INTERACT II was de gemiddelde systolische bloeddruk in de interventiegroep 150 mmHg. De streefwaarde van 140 mmHg werd gehaald bij 462 patiënten (33%). Ernstige hypotensie (gedefinieerd als hypotensie met klinische consequenties (veelal achteruitgang van de nierfunctie) waarvoor behandeling met intraveneuze vulling of vasopressieve medicatie nodig was) werd bij 0,5% van de patiënten gezien, even vaak in de interventiegroep als in de controlegroep. In ATACH-2 werd vaker nierinsufficiëntie gezien bij intensief behandelde patiënten, maar er was geen verschil tussen de behandelingsgroepen ten aanzien van neurologische complicaties. De systolische bloeddruk kan daarom in de acute fase waarschijnlijk veilig worden verlaagd naar een streefwaarde van 140 mmHg systolisch.

In INTERACT II was de mediane tijd tussen ontstaan van de bloeding en start van de bloeddrukverlagende behandeling 4,0 uur (IQR 2,9-5,1) (Anderson, 2013). In alle voorgaande onderzoeken, met een neutrale uitkomst, was dit tijdsinterval langer. In de SCAST-trial, naar het effect van bloeddrukverlaging bij patiënten met een herseninfarct of -bloeding met de angiotensine-II-receptorantagonist candesartan, werd in de subgroep van patiënten met een hersenbloeding pas gestart met de behandeling na gemiddeld 18 uur. In deze subgroep van patiënten met een hersenbloeding was behandeling met candesartan geassocieerd met een gelijke kans op overlijden of een recidief herseninfarct, maar met een slechter functioneel herstel na zes maanden (Jusufovic, 2014). Daarentegen werd in de subgroep van patiënten die snel werd behandeld (<6 uur na ontstaan van de symptomen) voordeel van de behandeling gevonden, met een statistisch significant, lineair verband tussen snelheid van de behandeling en functioneel herstel (Jusufovic, 2014). In deze vroeg (<6 uur) behandelde groep zaten echter patiënten met een hersenbloeding en patiënten met een herseninfarct en er werd geen onderscheid gemaakt tussen effecten bij hersenbloedingen en -infarcten. Snelle initiatie van bloeddrukverlaging is waarschijnlijk belangrijk. De resultaten van INTERACT 2 kunnen waarschijnlijk niet worden geëxtrapoleerd naar patiënten die pas na zes uur na ontstaan van de bloeding kunnen worden behandeld.

Een groot deel van de in INTERACT II geïncludeerde patiënten was afkomstig uit China. Hoewel de subgroepanalyse eenzelfde risicoreductie voor Chinese en niet-Chinese patiënten toonde, is het onbekend of de effecten van bloeddrukverlaging bij de Chinese en niet-Chinese populatie gelijk zijn. De behandeling van hypertensie in de controlegroep van de trial was intensiever dan de huidige standaardbehandeling in Nederland. Bovendien bestond intraveneuze behandeling vaak uit de alfablokker urapidil, een middel dat in Nederland weinig wordt gebruikt. Om deze redenen verdient extrapolatie van de resultaten naar de Nederlandse populatie enige voorzichtigheid.

Het veronderstelde mechanisme van het gunstige effect van bloeddrukverlaging (beperking van hematoomgrootte) kon in INTERACT II, in tegenstelling tot in INTERACT I, niet worden aangetoond.

De werkgroep is van mening dat in de INTERACT- en ATACH-trials effectverdunning waarschijnlijk een belangrijke rol heeft gespeeld in het reduceren van het het voordeel van intensieve bloeddrukverlaging bij patiënten met een hersenbloeding. Immers, ook in de controlegroepen werd een lage systolische bloeddruk bereikt. De werkgroep acht het aannemelijk dat het voordeel van intensieve bloeddrukverlaging groter was geweest, als de controlegroep was behandeld volgens de huidige klinische praktijk in Nederland, waarbij systolische bloeddrukken van boven 200 mmHg eerder regel dan uitzondering zijn. Op basis van de data uit INTERACT kan de werkgroep concluderen dat intensieve bloeddrukdaling naar een streefwaarde van 140 mmHg of lager een gunstig effect heeft. Hierbij vindt de werkgroep de effectschatting op grond van de geprespecificeerde ordinale analyse in INTERACT van doorslaggevende waarde. De resultaten en het bereikte behandelcontrast in de ATTACH-2-studie vindt de werkgroep niet van toepassing op de Nederlandse situatie. Voorts vindt de werkgroep dat voldoende is aangetoond dat bloeddrukverlaging in de acute fase van een hersenbloeding veilig is.

Om die redenen beveelt de werkgroep aan bij patiënten met een hersenbloeding te streven naar een systolische bloeddruk van 140 mmHg, in eerste instantie met intraveneuze medicatie. Tevens is de werkgroep van mening dat alle patiënten met een acute hersenbloeding bij voorkeur worden opgenomen op een stroke unit, ook als een patiënt behandeld wordt met intraveneuze bloeddrukverlagende medicatie.

Aanbevelingen

Streef bij patiënten met een spontane intracerebrale bloeding en een systolische bloeddruk van 150 mmHg of hoger, die binnen zes uur na ontstaan van de symptomen kunnen worden behandeld, naar een systolische bloeddruk van 140 mmHg, te bereiken binnen één uur. Gebruik hiervoor in de acute fase zo nodig intraveneuze kortwerkende medicatie (labetalol of nicardipine). Start na 24 uur medicatie per os en bouw intraveneuze medicatie af. Kies bij voorkeur voor medicatie per os die ook beoogd wordt op de langere termijn ter secundaire preventie (bijvoorbeeld diureticum en/of ACE-remmer, zie de CVRM-richtlijn 2013).

Streef bij patiënten met een spontane intracerebrale bloeding en een systolische bloeddruk hoger dan 185 mmHg, die niet binnen zes uur na ontstaan van de symptomen kunnen worden behandeld, naar een geleidelijke daling van de systolische bloeddruk in enkele uren, naar een streefwaarde van 140 mmHg. Start na 24 uur medicatie per os en bouw intraveneuze medicatie af. Kies bij voorkeur voor medicatie die ook beoogd wordt op de langere termijn ter secundaire preventie (bijvoorbeeld diureticum en/of ACE-remmer, zie de CVRM richtlijn 2013).

Intraveneuze behandeling met labetalol of nicardipine kan worden uitgevoerd op de stroke unit. Invasieve arteriële bloeddrukmeting is hierbij niet obligaat, als frequente bloeddrukmeting gewaarborgd is.

Kennishiaat

De conclusies gebaseerd op de INTERACT- en ATACH-2-trials hebben een lage bewijskracht (GRADE). De resultaten zijn moeilijk toe te passen op de Nederlandse situatie, waar veel grotere behandelcontrasten hadden kunnen worden behaald. Of deze grotere behandelcontrasten tot grotere effecten leiden, is niet bekend.

Literatuur

Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N. Engl. J. Med. 2013;368:2355–2365.

Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. Lancet Neurol. 2008;7:391–399.

Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. Crit. Care Med. 2010;38:637–648.

Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA-S, 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. The Lancet. 2016;387(10038):2605-13.

Jusufovic M, Sandset EC, Bath PMW, et al. Blood pressure-lowering treatment with candesartan in patients with acute hemorrhagic stroke. Stroke J. Cereb. Circ. 2014;45:3440–3442.

Okumura K, Ohya Y, Maehara A, et al. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. J. Hypertens. 2005;23:1217–1223.

Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015;373(6):511-20.

Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. Lancet Neurol. 2009;8:48–56.

Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. N Engl J Med. 2016;375:1033-43.

Sandset EC, Bath PMW, Boysen G, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet. 2011;377:741–750.

Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. J. Intern. Med. 2004;255:257–265.

Zhang Y, Reilly KH, Tong W, et al. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. J. Hypertens. 2008;26:1446–1452.

Bijlagen bij 5.1

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])1

Research question: Moet een verhoogde bloeddruk bij patiënten met een hersenbloeding in de acute fase medicamenteus worden verlaagd? Zo ja: hoe en wanneer?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Anderson, 2013	Type of study: RCT Setting: 144 hospitals, in 21 countries Country: not specified how many patients from each country Source of funding: Funded by the National Health and Medical Research Council of Australia; INTERACT2 ClinicalTrials.gov number, NCT00716079	Inclusion criteria: spontaneous intracerebral haemorrhage (ICH) within 6 hours of onset and a blood pressure between 150 and 220 mm Hg. Exclusion criteria: a structural cerebral cause for the intracerebral haemorrhage, if they were in a deep coma defined as a score of 3 to 5 on the Glasgow Coma Scale (GCS), in which scores range from 3 to 15, with lower scores indicating reduced levels of consciousness), if they had a massive	Describe intervention (treatment/procedure/test): Intensive blood pressure lowering treatment (target systolic level <140 mm Hg) within 1 hour after randomization and maintaining this level for the next seven days	Describe control (treatment/procedure/test): Guideline-recommended blood pressure lowering treatment if BP was higher than 180 mm Hg (<180 mm Hg)	Length of follow-up: 90 days Loss-to-follow-up (disability): Intervention: 21 N (1%) Reasons (describe) zie supplementary appendix Control: 24 N (2%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Disability (Rankin scale >3) at 90 days defined as a modified Rankin Scale (mRS) score of 3 to 6 (death) Intervention: 719/1382 (52%) Control: 785/1412 (56%) (0,87; 95% CI, 0,77 to 1,00, p=0,04) Mortality at 90 days: Intervention: 166/1394 (11,9%) Control: 170/1421 (12%)	

		hematoma with a poor prognosis, or if early surgery to evacuate the hematoma was planned. <u>N total at baseline</u>: Intervention: 1399 Control: 1430 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example* *age ± SD:* *I: age 63 +/- 13* *C: age 64 +/- 13* *Sex:* *I: 64 % M* *C: 62 % M* Groups comparable at baseline? Yes					
Anderson, 2008 (Interact)	Type of study: RCT Setting: Countries: China, South Korea and Australia	<u>Inclusion criteria</u>: Eligible patients were aged 18 years with CT-confirmed spontaneous ICH and elevated systolic BP (2 measurements of 150 mm Hg and 220 mm Hg	Describe intervention (treatment/procedure/test): Goal was to achieve a systolic BP of 140 mm Hg within 1 hour of radnomization and subsequently to maintain this level for the next 7 days.	Describe control (treatment/procedure/test): Treatment was recommended to achieve a target systolic BP of 180 mm Hg.	<u>Length of follow-up</u>: 72 H <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: N=14 (%) Reasons (did not have CT in DICOM format)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Disability (Rankin scale >3) at 90 days</u> defined as a modified Rankin Scale (mRS) score of 3 to 6 (death)	Same patients as Interact 2?

	Source of funding: a program grant (358395) from the National Health and Medical Research Council (NHMRC) of Australia.	recorded 2 minutes apart) with the capacity to start randomly assigned BP-lowering treatment within 6 hours of ICH in a suitably monitored environment. Written informed consent was obtained from each participant or their surrogate. <u>Exclusion criteria</u>: a clear indication for, or contraindication to, intensive BP lowering; ICH secondary to a structural cerebral abnormality or the use of a thrombolytic agent; recent ischemic stroke; deep coma; significant prestroke disability or medical illness; and early planned			Control: N=12 (10%) Reasons (did not have CT in DICOM format) <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	Intervention: 95/203 (48%) Control: 95/201 (49%) <u>Mortality at 90 days:</u> Intervention: 21/203 (10%) Control: 25/201 (13%)	

		neurosurgical intervention <u>N total at baseline</u>: Intervention: 151 Control: 145 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Age ± SD:* *I: 63 ± 11* *C: 62 ± 13* *Sex:* *I: 58 % M* *C:70 % M* Groups comparable at baseline? yes					

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: Moet een verhoogde bloeddruk bij patiënten met een hersenbloeding in de acute fase medicamenteus worden verlaagd? Zo ja: hoe en wanneer?

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation[1]**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?[2]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?[5]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?[6]** (unlikely/likely/unclear)
Anderson, 2013 and Delcourt 2010	Computer randomised by internet access to a 24-h password protected website operated from The George Institute for International Health in Sydney, Australia. In China, investigators have the option of using a customised 24-h digital Interactive Voice Response System that connects to the website to allow patients to be randomised at sites where rapid access to	unlikely	unclear	Likely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely

	the internet may not be possible.							
Anderson, 2008	Computer randomised by internet access to a 24-h password protected website operated from The George Institute for International Health in Sydney, Australia. In China, investigators have the option of using a customised 24-h digital Interactive Voice Response System that connects to the website to allow patients to be randomised at sites where rapid access to the internet may not be possible.	unlikely	unclear	Likely (not possible)	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.

2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..

3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient

assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has soft (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.

4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Tabel exclusie

H5.1 Bloeddruk	
Referenties geselecteerde systematic review	**Evt. reden exclusie**
(11) Thanvi BR, Sprigg N, Munshi SK. Advances in spontaneous intracerebral haemorrhage. [Review]. International Journal of Clinical Practice 2012 Jun;66(6):556-64.	Geen systematische search
(18) Warburton E, Alawneh JA, Clatworthy PL, Morris RS. Stroke management. Clinical Evidence 2011;2011,2011. Ref ID: 1	Opmerking: searches t/m 2010, belangrijke trials ontbreken
(21) Steiner T, Bosel J. Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage. [Review] [62 refs]. Stroke 2010 Feb;41(2):402-9.	Beperkt zich niet tot hoge bloeddruk, ook neurochirurgie
(22) Reddy P, Yeh YC. Use of injectable nicardipine for neurovascular indications. [Review] [29 refs]. Pharmacotherapy:The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy 2009 Apr;29(4):398-409.	Andere patiëntengroep: acute traumatic brain injury of Subarachnoid hematoma
(26) Qureshi AI. Acute hypertensive response in patients with stroke pathophysiology and management. Circulation 2008;118(2):176-87.	Zoekstrategie en selectiecriteria onduidelijk
(27) Alqadri SL, Qureshi AI. Management of acute hypertensive response in patients with intracerebral hemorrhage. Curr Atheroscler Rep 2012 Aug;14(4):322-7.	Beschrijvend artikel, geen systematic review, geen RCT
Referenties geselecteerde systematic review	Evt. reden exclusie
Referenties geselecteerde RCTs	
(1) Chen G, Arima H, Wu G, Heeley E, Delcourt C, Zhang P, et al. Subarachnoid extension of intracerebral hemorrhage and 90-day outcomes in INTERACT2. Stroke 2014 Jan;45(1):258-60.	Onderwerp effect hematoma expansion op outcome, niet conform PICO
(2) Kate MP, Hansen MB, Mouridsen K, Ostergaard L, Choi V, Gould BE, et al. Blood pressure reduction does not reduce perihematoma oxygenation: a CT perfusion study. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2014 Jan;34(1):81-6.	Uitkomstmaat perihematoma oxygenation, voldoet niet aan PICO
(8) Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, Demchuk AM, Dowlatshahi D, Coutts SB, et al. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. Stroke 2013 Mar;44(3):620-6.	Uitkomstmaat cerebral blood flow, niet PICO
(13) Graffagnino C, Bergese S, Love J, Schneider D, Lazaridis C, Lapointe M, et al. Clevidipine rapidly and safely reduces blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: The accelerate trial. Cerebrovasc Dis 2013;36(3):173-80.	Geen controlegroep, uitkomst verlaging BP, niet conform PICO
(19) Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, et al. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. Stroke 2013 Jul;44(7):1846-51.	Geen controlegroep, uitkomst verlaging BP, niet conform PICO
(27) Alqadri SL, Qureshi AI. Management of acute hypertensive response in patients with intracerebral hemorrhage. Curr Atheroscler Rep 2012 Aug;14(4):322-7.	Beschrijvend artikel, geen RCT, geen systematic review
(28) Arima H, Huang Y, Wang JG, Heeley E, Delcourt C, Parsons M, et al. Earlier blood pressure-lowering and greater attenuation of hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT pilot phase. Stroke 2012 Aug;43(8):2236-8.	Deze studie geeft rationale voor keuze bloeddrukverlaging in interact 2, maar laat niet zien wat effect is van bloeddruk verlaging op hematoomvolume. Uitgangspunt is namelijk de bereikte bloeddrukverlaging en niet de interventie die de patiënt onderging.
(32) Delcourt C, Huang Y, Arima H, Chalmers J, Davis SM, Heeley EL, et al. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. Neurology 2012 Jul 24;79(4):314-9.	Niet conform PICO, maar associatie hematoma growth en functional outcome (Interact)

(39) Hwang SK, Kim JS, Kim JH, Hong CK, Yang KH. Antihypertensive treatment of acute intracerebral hemorrhage by intravenous nicardipine hydrochloride: prospective multi-center study. Journal of Korean Medical Science 2012 Sep;27(9):1085-90.	Nicardipine hydrochloride, vraagstelling effectiviteit bloeddruk verlaging
(40) Koga M, Toyoda K, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, et al. Systolic blood pressure lowering to 160 mm Hg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage study). J Hypertens 2012 Dec;30(12):2357-64.	Nicardipine, vraagstelling effectiviteit bloeddruk verlaging
(71) Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Lyden PD, Kasner SE. Anti-adrenergic medications and edema development after intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care 2011 Jun;14(3):395-400.	Secundaire retrospectieve analyse in CHANT trial
Tanahashi N, Nakagawara J, Okada Y, Minematsu K, Challenge-Stroke Study Group. Candesartan cilexetil in the management of blood pressure for acute and recurrent stroke in Japan: the Challenge-Stroke study. Exp Rev Cardiovasc Ther 2011 Sep;9(9):1115-26.	Geen RCT
(82) Anderson CS, Huang Y, Arima H, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, et al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). Stroke 2010 Feb;41(2):307-12.	Interact uitkomstmaat hematoma growth, geen invaliditeit of sterfte beschreven
(83) Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. Crit Care Med 2010 Feb;38(2):637-48.	Niet gerandomiseerd, ATACH N=60 Van te voren veel patiënten geexcludeerd door trauma of te lage BP,
(84) Arima H, Anderson CS, Wang JG, Huang Y, Heeley E, Neal B, et al. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. Hypertension 2010 Nov;56(5):852-8. Ref ID: 64	Uitkomstmaat: hematoma growth
(94) Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, et al. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. Arch Neurol 2010 May;67(5):570-6.	ATACH post hoc analyse, 3 mnd uitkomst
(112) Potter J, Mistri A, Brodie F, Chernova J, Wilson E, Jagger C, et al. Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post Stroke (CHHIPS) - A randomised controlled trial. Health Technol Assess 2009;13(9):iii-53. Ref ID: 273	Artikel in health technology assessment, dat aandacht besteedt aan kosten
(113) Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. Lancet Neurology 2009 Jan;8(1):48-56.	Geen onderscheid tussen hersenbloeding en herseninfarct
(115) Suri MF, Vazquez G, Ezzeddine MA, Qureshi AI. A multicenter comparison of outcomes associated with intravenous nitroprusside and nicardipine treatment among patients with intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care 2009;11(1):50-5.	Retrospectief cohortonderzoek, geen RCT
(132) Itabashi R, Toyoda K, Yasaka M, Kuwashiro T, Nakagaki H, Miyashita F, et al. The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. J Hypertens 2008 Oct;26(10):2016-21.	Geen RCT
(135) Koch S, Romano JG, Forteza AM, Otero CM, Rabinstein AA. Rapid blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: feasibility and safety. Neurocrit Care 2008;8(3):316-21.	Andere doelstelling: Test bloeddruk verlaging
(137) Liu-Deryke X, Janisse J, Coplin WM, Parker D, Jr., Norris G, Rhoney DH. A comparison of nicardipine and labetalol for acute hypertension management following stroke. Neurocrit Care 2008;9(2):167-76.	Geen RCT, maar retrospectief onderzoek, niet gerandomiseerd

(160) Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. Neurocrit Care 2007;6(1):56-66.	Geen RCT, maar beschrijving desgin ATACH
Diverse designs	
(10) Kalita J, Misra UK, Kumar B. Is beta-blocker (atenolol) a preferred antihypertensive in acute intracerebral hemorrhage? Neurol Sci 2013;34(7):1099-104.	Geen RCT, maar behandeling volgens 'discretion of treating doctor'
(16) Ortega-Gutierrez S, Thomas J, Reccius A, Agarwal S, Lantigua H, Li M, et al. Effectiveness and safety of nicardipine and labetalol infusion for blood pressure management in patients with intracerebral and subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2013 Feb;18(1):13-9.	Geen RCT, maar retrospective chart review
(32) Honner SK, Singh A, Cheung PT, Alter HJ, Dutaret CG, Patel AK, et al. Emergency department control of blood pressure in intracerebral hemorrhage. J Emerg Med 2011 Oct;41(4):355-61.	Geen RCT, maar observatief onderzoek verlaging bloeddruk in emergency department
(39) Fujii M, Nakagawa K, Tomita H, Tone O, Tamaki M, Takada Y, et al. Efficacy of the American Heart Association/American Stroke Association guidelines for ultra-early, intentional antihypertensive therapy in intracerebral hemorrhage. J Clin Neurosci 2010 Sep;17(9):1136-9.	Retrospectief status onderzoek
(42) Nishikawa T, Ueba T, Kajiwara M, Iwata R, Miyamatsu N, Yamashita K. Preventive effect of aggressive blood pressure lowering on hematoma enlargement in patients with ultra-acute intracerebral hemorrhage. Neurol Med -Chir 2010;50(11):966-71.	Retrospectief status onderzoek
(43) Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral haemorrhage: low blood pressure and early neurological deterioration. Br J Neurosurg 2010 Aug;24(4):410-4.	Retrospectief bloeddruk bij opname geevalueerd
(55) Marti-Fabregas J, Martinez-Ramirez S, Martinez-Corral M, Diaz-Manera J, Querol L, Suarez-Calvet M, et al. Blood pressure is not associated with haematoma enlargement in acute intracerebral haemorrhage. Eur J Neurol 2008 Oct;15(10):1085-90.	Geen RCT, maar observatief onderzoek
(59) Suri MF, Suarez JI, Rodrigue TC, Zaidat OO, Vazquez G, Wensel A, et al. Effect of treatment of elevated blood pressure on neurological deterioration in patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care 2008;9(2):177-82.	Geen RCT, retrospectief bloeddruk bestudeerd
(64) Barton CW, Hemphill JC, III. Cumulative dose of hypertension predicts outcome in intracranial hemorrhage better than American Heart Association guidelines. Acad Emerg Med 2007 Aug;14(8):695-701.	Onderwerp meetmethode bloeddruk, voldoet niet aan PICO
(73) Sorimachi T, Fujii Y, Morita K, Tanaka R. Predictors of hematoma enlargement in patients with intracerebral hemorrhage treated with rapid administration of antifibrinolytic agents and strict blood pressure control. J Neurosurg 2007 Feb;106(2):250-4.	Onderwerp: voorspelling hematoma vergroting, voldoet niet aan PICO
Referenties aanvullende search	
(2) Sandset EC. Trials on blood pressure lowering in acute ischaemic stroke. Eur J Neurol 2012;19:16.	Geen onderscheid herseninfarct en hersenbloeding
(4) Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet 2011 Feb 26;377(9767):741-50.	Geen onderscheid herseninfarct en hersenbloeding
(6) Geeganage C, Bath PM. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. [Review] [92 refs][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD000039; PMID: 11686949]. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4	Geen onderscheid herseninfarct en hersenbloeding
(5) Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. New England Journal of Medicine 2013 Jun 20;368(25):2355-65	Al gevonden in 1e search
(10) Liu-DeRyke X, Levy PD, Parker D, Jr., Coplin W, Rhoney DH. A prospective evaluation of labetalol versus nicardipine for blood pressure management in patients with acute stroke. Neurocrit Care 2013 Aug;19(1):41-7.	Nicardipine, vraagstelling effectiviteit bloeddruk verlaging

(14) Sandset EC, Murray GD, Bath PM, Kjeldsen SE, Berge E, Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST) Study Group. Relation between change in blood pressure in acute stroke and risk of early adverse events and poor outcome. Stroke 2012 Aug;43(8):2108-14.	Geen onderscheid hersenbloeding en herseninfarct
(24) Geeganage CM, Bath PM. Relationship between therapeutic changes in blood pressure and outcomes in acute stroke: a metaregression. [Review] [38 refs]. Hypertension 2009 Oct;54(4):775-81	Geen onderscheid hersenbloeding en herseninfarct

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2007-mei 2014 Engels	1 exp cerebral hemorrhage/ [narrower terms: exp basal ganglia hemorrhage/ or putaminal hemorrhage/] (27380) 2 ((cerebral or cerebrum or intracerebral or brain or intracranial or stroke) adj3 h?emorrhag*).ti,ab. (26689) 3 1 or 2 (43545) 4 limit 3 to (dutch or english or german) (35204) 5 limit 4 to yr=2007 -Current (12151) 10 exp Diuretics/ or Diuretics.ti,ab. (79369) 11 exp Antihypertensive Agents/ or antihypertensive agent*.ti,ab. (227434) 12 Hypertension/dt [Drug Therapy] (54614) 13 exp Adrenergic beta-Antagonists/ or beta-antagonists.ti,ab. (76996) 14 exp Calcium Channel Blockers/ or (calcium adj2 (antagonist* or blocker*)).ti,ab. (79912) 15 ((Hypertension or blood-pressure) adj5 (therapy or lowering)).ti,ab. (15508) 16 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (370277) 17 5 and 16 (368) 18 limit 17 to english language (362) 19 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and review/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (207625) 20 18 and 19 (26) – 20 uniek 21 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1360133) 22 18 and 21 (128) – 22 not 20=110, 106 uniek 23 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (1979596) 24 18 and 23 (115) 24 not (20 or 22) = 68 25 20 or 22 or 24 (204)	332
Embase (Elsevier)	'brain hemorrhage'/exp/mj OR ((cerebral OR cerebrum OR intracerebral OR brain OR intracranial OR stroke) NEAR/3 hemorrhag*):ab,ti OR ((cerebral OR cerebrum OR intracerebral OR brain OR intracranial OR stroke) NEAR/3 haemorrhag*):ab,ti AND ('diuretic agent'/exp/mj OR 'antihypertensive agent'/exp/mj OR 'beta adrenergic receptor blocking agent'/exp/mj OR 'calcium channel blocking agent'/exp/mj OR 'hypertension'/exp/mj/dm_dt OR diuretic*:ab,ti OR (antihypertensive NEAR/2 agent*):ab,ti OR ((calcium OR beta) NEAR/2 (antagonist*	

	OR blocker*)):ab,ti OR ((hypertension OR 'blood pressure') NEAR/5 (therapy OR lowering)):ab,ti) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2007-2014]/py ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) 28 referenties (SR) – 18 uniek OR ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it) 153 referenties (RCT), 93 uniek 'major clinical study'/exp) 44 referenties (MCS) , 31 uniek	

5.2 Wat zijn de indicaties en contra-indicaties voor acute neurochirurgische behandeling van patiënten met een hersenbloeding?

Inleiding

Een intracerebraal hematoom is een plots ontstane, ruimte-innemende, uit bloed bestaand laesie in het hersenweefsel. De verschijnselen kunnen zowel focale neurologische uitval als tekenen van verhoogde intracraniële druk betreffen. Het is om deze reden dat sommigen menen dat neurochirurgische behandeling van het hematoom effectief zou kunnen zijn bij het voorkómen van sterfte en ernstige handicap.

Zoeken en selecteren

Wetenschappelijke vraagstelling

Bij welke patiënten met een acute intracerebrale supra- of infratentoriële bloeding kan neurochirurgische ontlasting van het hematoom overwogen worden?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte functioneel herstel en sterfte voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en Methode

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar studies die hematoom evacuatie vergeleken met een niet-chirurgisch behandelde controlegroep. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 182 treffers op. Hiervan werden in eerste instantie een Cochrane review geselecteerd (Prasad, 2008) en een RCT (Mendelow, 2013). Omdat Mendelow in de discussie een update presenteert van de meta-analyse van Prasad, is de analyse van Mendelow (2013) als uitgangspunt genomen.

Samenvatting literatuur

In de discussie van de STICH-2-trial (Mendelow, 2013) wordt een meta-analyse gepresenteerd van tot dan gepubliceerde RCTs. Deze meta-analyse includeerde RCTs van variabele kwaliteit, daarom werden deze door de werkgroep herbeoordeeld (zie tabel Quality assessment in de bijlage). Hierbij werd vooral gekeken naar de methode van randomisatie, allocation concealment en onafhankelijkheid (blindering) van de outcome assessor. Indien de studie op twee of meer van deze drie aspecten niet voldeed, werd de studie geëxcludeerd. De studies van goede kwaliteit worden hieronder beschreven. De resulterende evidencetabellen kunt u in de bijlage vinden.

Eén multicenter RCT (Mendelow, 2013) onderzocht 601 patiënten met diagnose spontane intracerebrale lobaire bloeding zonder intraventriculaire uitbreiding. In deze RCT werd hematoomevacuatie binnen 12 uur na randomisatie vergeleken met een initieel conservatieve behandeling. Randomisatie vond plaats binnen 48 uur na de ictus. Latere chirurgische evacuatie was toegestaan als dit medisch noodzakelijk werd geacht. De follow-up duur was 6 maanden. De resultaten zijn alle volgens de intention to treat methode geanalyseerd, waarbij moet worden vermeld dat van de initieel conservatief behandelde groep (292) uiteindelijk 62 patiënten alsnog geopereerd zijn. In de neurochirurgisch behandelde groep was de sterfte na zes maanden 18% en in de conservatief behandelde groep 24%. Een gunstige functionele uitkomst werd gezien bij

41% in de neurochirurgisch behandelde groep en 38% in de conservatief behandelde groep (absoluut risicoverschil 3,7%; 95% BI -4,3 tot 11,6; p=0,34).

Een eerdere RCT (Mendelow, 2005) onderzocht 1033 patiënten met CT-bewijs van een spontane supratentoriële intracerebrale bloeding die binnen 72 uur gezien werden en bij wie de verantwoordelijke neurochirurg onzeker was over de voordelen van één van beide behandelingen, en die een hematoom >=2 cm hadden en een Glasgow Coma Score >5. In deze RCT werd hematoomevacuatie binnen 24 uur vergeleken met initieel conservatieve behandeling. Latere chirurgische evacuatie was toegestaan als dit medisch noodzakelijk werd geacht. De follow-up duur was 6 maanden. In de neurochirurgisch behandelde groep was de sterfte na 6 maanden 36% en in de conservatief behandelde groep 37%. Een gunstige functionele uitkomst werd gezien bij 26% in de neurochirurgisch behandelde groep en 24% in de conservatief behandelde groep (absoluut risicoverschil 2,3%; 95% BI -3,2 tot 7,7; p=0,41).

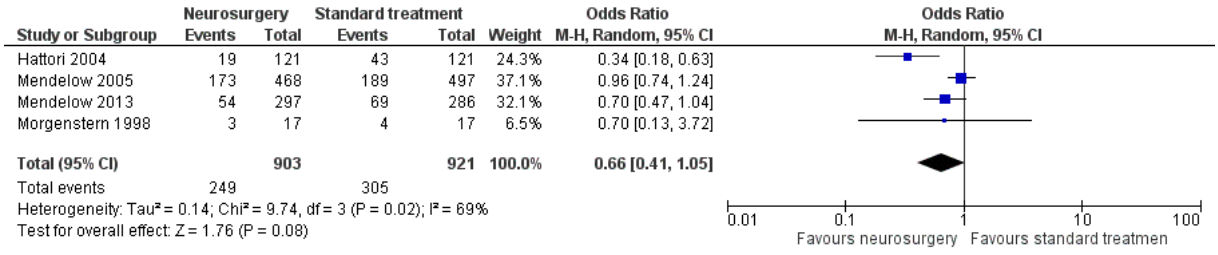
Een derde RCT (Hattori, 2004) bestudeerde 242 patiënten die hun ogen openden in respons op zwakke of sterke stimuli. Patiënten die er beter of slechter aan toe waren werden geëxcludeerd van deze studie. Stereotactische evacuatie van het hematoom werd vergeleken met standaard behandeling. De follow-up duur was niet duidelijk. In de neurochirurgisch behandelde groep was de sterfte 15,7% en in de conservatief behandelde groep 35,3%. Een gunstige functionele uitkomst werd gezien bij 50% in de neurochirurgisch behandelde groep en 32% in de conservatief behandelde groep.

Een vierde artikel (Morgenstern, 1998) beschreef een cohort en een RCT die 35 patiënten includeerde met een ICH >9 ml gediagnosticeerd met een CT van het hoofd binnen drie uur na de screening en met een Glasgow Coma Scale van 5 tot 15. Open craniotomie en hematoomevacuatie werd vergeleken met standaard behandeling. De follow-up was zes maanden. In de neurochirurgisch behandelde groep was de sterfte 17% en in de standaard behandelde groep 24%. Een slechte functionele uitkomst werd gezien bij 50% van de patiënten in de chirurgisch behandelde groep en 69% in de standaard behandelde groep.

Mortaliteit

Figuur 5.3 laat zien dat de gewogen Odds Ratio voor mortaliteit voor de vier geïncludeerde studies 0,66 is (95% BI 0,41 tot 1,05).

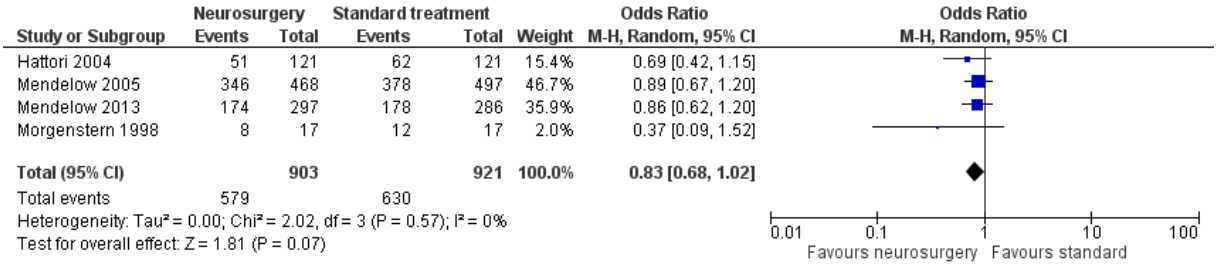
Figuur 5.3 Neurochirurgie versus standaard behandeling uitkomst mortaliteit



Functionele status

Figuur 5.4 laat zien dat de gewogen Odds Ratio voor een afhankelijke functionele status in de vier geïncludeerde studies 0,83 is (95% BI 0,68 tot 1,02).

Figuur 5.4 Neurochirurgie versus standard behandeling uitkomst functionele status afhankelijk



Bewijskracht uitkomstmaten mortaliteit functionele status
De bewijskracht van een RCT start hoog. Er werden twee punten afgetrokken vanwege inconsistentie, mogelijk berustend op een verschil in de patiëntenpopulaties, en één punt wegens heterogeniteit door het grote aantal operaties dat in de controlegroep werd uitgevoerd en de verschillende chirurgische methoden die werden gebruikt.

Ten aanzien van minimaal invasieve chirurgische modaliteit is er alleen de studie van Hattori die het effect van stereotactische evacuatie van het hematoom onderzocht heeft. Hoewel de studie van Mendolow (2005) een stereotactische of endoscopische subgroep kent, heeft deze niet voor type chirurgie gestratificeerd. De recente resultaten van een fase II studie naar het effect van minimaal invasieve chirurgie zijn hoopgevend, maar de fase III studies moeten worden afgewacht (Hanley 2016).

Conclusies

Laag GRADE	Functionele status Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat chirurgische decompressie of hematoomevacuatie leidt tot een grotere kans op een goed functioneel herstel dan een in aanzet conservatieve behandeling. *Bronnen (Mendelow, 2013; Mendelow, 2005; Hattori, 2004, Morgenstern, 1998)*

Overwegingen
Bovenstaande conclusie betreft relatief stabiele patiënten. De effecten van chirurgische decompressie of hematoomevacuatie bij patiënten met progressieve achteruitgang zijn niet onderzocht. De werkgroep is van mening dat chirurgische interventie, met nieuwe (minimaal invasieve) technieken verder onderzoek verdient. De werkgroep acht het plausibel dat patiënten met progressieve neurologische achteruitgang en een oppervlakkig gelegen hematoom in sommige gevallen baat kunnen hebben bij een ingreep.

Er zijn geen gerandomiseerde klinische trials of grote observationele onderzoeken naar effecten van chirurgische decompressie of hematoom evacuatie bij het infratentoriële hematoom. Op basis van expert opinion veronderstelt de werkgroep dat hierbij in geval van progressieve klinische achteruitgang chirurgische interventie overwogen moet worden.

Aanbevelingen

Supratentorieel

Wees zeer terughoudend met het opereren van patiënten met een spontaan intracerebraal hematoom.

Overweeg een operatie bij patiënten met progressieve neurologische achteruitgang met een oppervlakkig gelegen hematoom.

Infratentorieel

Overweeg evacuatie van een infratentorieel hematoom bij progressieve neurologische achteruitgang of bij initiële slechte neurologische toestand.

De werkgroep beveelt aan om patiënten met een intracerebraal hematoom te observeren op een bewaakte afdeling (neuro medium care dan wel stroke unit).

Kennishiaat

Het nut van operatie bij patiënten met supra- of infratentoriële hematomen die diep comateus zijn of bij patiënten met progressieve neurologische achteruitgang is niet bekend.

Het is evenmin voldoende onderzocht wat de waarde is van een hemicraniëctomie en minimaal invasieve technieken voor de verwijdering van supratentoriële hematomen. De werkgroep adviseert deze types behandeling in toekomstig onderzoeksverband uit te voeren.

Literatuur

Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): A randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. Lancet Neurol. 2016;15:1228-1237

Hattori N, Katayama Y, Maya Y, et al. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study. J Neurosurg. 2004;101(3):417-20. PubMed PMID: 15352598.

Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. Lancet. 2013;382(9890):397-408. PubMed PMID: 23726393

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(9457):387-97. PubMed PMID: 15680453.

Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, et al. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. Neurology. 1998;51(5):1359-63. PubMed PMID: 9818860.

Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. The Cochrane database of systematic reviews. 2008:CD000200.

Bijlagen bij 5.2

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) Engels, Nederlands, Duits, Frans 2007-juni 2014	1 exp cerebral hemorrhage/ [narrower terms: exp basal ganglia hemorrhage/ or putaminal hemorrhage/] (27452) 2 ((cerebral or cerebrum or intracerebral or brain or intracranial or stroke) adj3 (h?emorrhag* or bleeding)).ti,ab. (28971) 3 hematoma, epidural, cranial/ or exp hematoma, subdural/ (9435) 4 h?ematoma*.ti,ab. (39899) 5 1 or 2 or 3 or 4 (81633) 6 limit 5 to (dutch or english or german or french) (69284) 7 limit 6 to yr=2007 -Current (23738) 11 stich.ti,ab. (170) 12 7 and 11 (34) 13 (h?ematoma* adj6 evacuat*).ti,ab. (2208) 14 *hematoma, epidural, cranial/su or exp *hematoma, subdural/su (1164) 15 12 or 13 or 14 (3171) 16 limit 15 to (yr=2007 - 2014 and (dutch or english)) (993) 17 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and review/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (209962) 18 16 and 17 (65) 19 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1369751) 20 16 and 19 (118) 21 evacuat*.ti. (3169) 22 7 and 21 (145) 23 16 or 22 (1011) 24 17 and 23 (65) – 61 uniek 25 19 and 23 (126) 26 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (1995078) 27 23 and 26 (335) 28 25 not 24 (111) – 98 uniek 29 27 not (25 or 24) (260)- eventueel later	182
Embase (Elsevier)	(h?ematoma* NEAR/6 evacuat*):ab,ti OR ('brain hemorrhage'/exp OR 'brain hemorrhage' OR ((cerebral OR cerebrum OR intracerebral OR brain OR intracranial OR stroke) NEAR/3 (hemorrhag* OR bleeding OR haemorrhag*)):ab,ti AND stich:ti) OR ('brain hemorrhage'/exp OR 'brain hemorrhage' OR ((cerebral OR cerebrum OR intracerebral OR brain OR intracranial OR stroke) NEAR/3 (hemorrhag* OR bleeding OR haemorrhag*)):ab,ti AND evacuat*:ti) ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)	

	6 referenties. 4 uniek ('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'randomization'/exp OR 'randomization' OR 'single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure' OR 'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure' OR 'crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure' OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'prospective study'/exp OR 'prospective study' OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim 48 referenties, 19 uniek	

Database: Medline (OVID) 2007 – 07 juni, 2014
Aantal hits: 182

1. Evidencetabellen
Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: Wat zijn de indicaties en contra-indicaties voor acute neurochirurgische behandeling van patiënten met een hersenbloeding? (uitgaande van meta-analyse Mendelow 2013)

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation[1]**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?[2]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?[5]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?[6]** (unlikely/likely/unclear)
Auer, 1989	No information on randomisation method provided	Likely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Batjer, 1990	Randomization was facilitated by one of us (J.S.R.) by producing a series of sealed envelopes, each containing one of the proposed treatment modalities.	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Chen, 1992	No information randomisation method, in Chinese	Likely	Likely	Likely	Likely	Unclear	Unclear	Unclear
Chen, 2001	No information randomisation method, in Chinese							
Hattori, 2004	Randomization was accomplished using sealed, opaque envelopes with equal	Unlikely	Likely	Likely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely

	treatment allocation probabilities.							
Hosseini, 2003	No information randomisation method	Likely	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely
Juvela, 1989	No information on randomisation method provided	Likely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
McKissock, 1961	No information on randomisation method	Likely	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Mendelow, 2005	A 24-hour telephone randomisation service provided by the Clinical Trial Service Unit (CTSU) at the University of Oxford was used.	Unlikely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Mendelow, 2013	Automatic telephone and internet-based randomisation service	Unlikely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely
Morgenstern, 1998	41 patiënts were in a prospective nonrandomized study and 34 patiënts were randomized. Randomization occurred using sealed, opaque envelopes with equal treatment allocation probabilities.	Unclear	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unclear	Likely
Pantazis, 2006	No information on randomisation method	Likely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

Teernstra, 2001	An independent external agency handled inclusion and randomisation. Eight separate treatment random allocation lists were used on the basis of prestratification on GCS (<9>10).In each list, block sizes of two and four in random order were used.	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unclear	Unlikely
Wang, 2009: minimally invasive craniopuncture therapy: is dat het type operatie dat we hier onderzoeken?	The Center for Quality Control (CQC) at the National Office for CVD prevention and Control in Beijing set up two groups of random numbers before the study recruited patiënts. When a patiënt met inclusion criteria, CQC was telephoned and a random number was obtained. Each number was only allocated once.	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unclear
Zuccarello, 1999	A list of random sequential assignment of patiënts to medical or surgical treatment was generated by the study statistician.	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unclear	Unlikely

	Each patiënt assignment was placed in an individual sequential opaque envelope that was opened by the nurse investigator after she was contacted by the physician investigator.							

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patiënts and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..**
3. **Blinding: neither the patiënt nor the care provider (attending physician) knows which patiënt is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patiënt assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has soft (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patiënts lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patiënts lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])1
This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question: Wat zijn de indicaties en contra-indicaties voor acute neurochirurgische behandeling van patiënten met een hersenbloeding?

Study reference	Study characteristics	patiënt characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Mendelow, 2013	Type of study: RCT Setting: multicenter trial in 129 neurosurgical units Country: 39 countries Source of funding: UK Medical Research Council	Inclusion criteria: patiënts with spontaneous lobar intracerebrale haemorrhage on CT scan (<= 1 cm from the cortical surface of the brain) with a volume of between 10 mL and 100 mL, within 48H of ictus, a best Glasgow Coma Score of 5 or 6, best eye score of 2 or more (ie conscious at randomisation) Exclusion criteria: haemhorrhage due to an aneurysm or angiographically proven arteriovenous malformation; secondary to tumour or trauma; involved the basal ganglia, thalamic, cerebellar or brainstem regions, or if there was any intraventricular blood. patiënts were ineligible if they had any severe pre-existing physical or mental disabilities or comorbidities that could interfere with the assessment of the outcome.	Describe intervention (treatment/procedure/test): Early sugery, undertaking evacuation of the haematoma within 12 hours.	Describe control (treatment/procedure/test): Conservative treatment, delayed evacuation was permitted if judged clinically appropriate. All patiënts were given the best medical treatment as defined according to their hospital settings.	Length of follow-up: 6 months Received treatment not according to protocol (after two weeks): Intervention: N=13 (%) Reasons: families refused (N=6), rebleed or intraventricular hemorrhage (N=3), cardiac problem, respiratory problem, or fever (N=3) and logistical problems (N=1). Control: N=63 (%) Reasons: for 1 patiënt no data were available and 62 had surgery, because of deterioration in GCS (N=36), oedema	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Functional status (6 months) based on the Extended Glasgow Outcome Scale (GOS): I: (123/305)=40% patiënts had a favourable outcome at 6 months C: (108/292)=37% Infection as adverse event: Respiratory infection I:8/305= 3% C: 12/292= 4%	Low risk of bias Single blind study

		N total at baseline: Intervention: 305 Control: 292 Important prognostic factors2: Age ± SD: I: 63.9 ± 13.0 C: 63.9 ± 13.7 Sex: I: 57 % M C:57 % M Groups comparable at baseline? yes			(N=1), rebleed (N=3), deterioration and oedema (N=7), deterioration and rebleed (N=5), deterioration, oedema and rebleed (N=4), rise in intracranial pressure (N=2), surgeon error (N=1), family request (N=2), and an underlying cause (N=1). Loss-to-follow-up: Intervention: N=4 (0.9%) Reasons: 4 relatives refused surgery and further involvement, 1 patiënt withdrew because did not want to have surgery Control: N=1 (0.3%) Reasons: all data were lost in the study centre for 1 patiënt 9 patiënts were lost to follow-up, of which 6 were known to be alive at 6 months	Mortality; I: (54/305)=18% C: 69/292=24% Infections (as cause of mortality I: 13/305=4% C: 20/292=7%	

					Incomplete outcome data: Not described		
Hattori, 2004	Type of study: RCT Setting: Hospital Country: Japan Source of funding: unknown	Inclusion criteria: patiënt age between 35 and 85 years, interval between stroke and start of treatment of less than 24 hours. patiënts with eyes closed who opened their eyes for weak or strong stimuli were included. Exclusion criteria: patiënts in whom haemorrhage spread into brain tumours or came from cerebral aneurysms or arteriovenous malformations, patiënts with malignant neoplasms, patiënts with bleeding disorders or those receiving anticoagulant medications. patiënts with eyes open were excluded as well as patiënts with eyes closed that did not open in response to simuli. N total at baseline: 242 Intervention: 121 Control: 121 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 60 ± 10.2*	Describe intervention (treatment/procedure/test): Stereotactic evacuation of the hematoma	Describe control (treatment/procedure/test): Conservative treatment	Length of follow-up: unclear Loss-to-follow-up: 0 Incomplete outcome data: 0	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality Grade 2 I: 4.3% C: 11.4% Grade 3 I: 11.8% C: 23.5% Independent: Grade 2 I: 52.9% C: 40% Grade 3 I: 47.1% C: 21.6%	Percentages indepent/dependent do not add to 100%. Moderate risk of bias: Method of blinding of outcome assessment is not described.

		C: 61 ± 8.2 *Sex:* *I: 59 % M* *C: 64% M* Groups comparable at baseline? Yes					
Mendelow, 2005	Type of study: RCT Setting: multicentre trial Country: UK Source of funding: MRC (UK), Stroke Association (UK), Northern Brainwave Appeal	<u>Inclusion criteria</u>: CT evidence of a spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage that had arisen within 72H and if the responsible neurosurgeon was uncertain about the benefits of either treatment, hematoma >=2cm diameter, GCS>=5 <u>Exclusion criteria</u>: haematoma due to an aneurysm or arteriovenous malformation; haemorrhage secondary to a tumour or trauma, cerebellar haemorrhage or extension of a supratentorial haemorrhage into the brainstem, severe pre-existing physical or mental disability or severe comorbidity that might interfere with assessment of outcome <u>N total at baseline</u>: Intervention: 503	Describe intervention (treatment/procedure/test Early surgery: haematoma evacuated within 24 hours by the method of choice of the responsible neurosurgeon, combined with the appropriate and best medical treatment. Mostly craniotomy (77%)	Describe control (treatment/procedure/test): Initial conservative treatment: best medical treatment. Later evacuation was allowed if it became necessary because of neurological detoriation. Primary outcome was death or disability using the extended Glasgow outcome scale 6 months after the ictus. Secondary outcomes included mortality, the Bartel index and the modified Rankin scale.	<u>Length of follow-up</u>: 6 months <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: 26 (5%) Control: 25 (5%) Reasons (describe) ineligible centre, withdrawn by the centre, all data lost, <u>Incomplete outcome data</u>: Intervention: 9 (2%) Control: 8 (2%) Reasons (describe) 140 (26%) patiënts initially assigned to conservative treatment underwent surgery after an initial period of observation. Reasons for these patiënts undergoing operations were: rebleeding,	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Functional outcome favourable I: 26% C: 24% Mortality I: 36% C: 37%	Low risk of bias, observer blind randomized study

		Control: 530 Important prognostic factors[2]: *age ± SD:* *I: 62* *C: 62* *Sex:* *I: 57% M* *C: 58% M* Groups comparable at baseline? yes			neurological detoriation, clinical detoriation, no improvement on conservative treatment, raised intracranial pressure, oedema, altered consciousness, coma, aneurysm, not waking after external ventricular drain, family request and reason not recorded.		
Morgenstern, 1998	Type of study: RCT Setting: university hospital Country: USA Source of funding: unknown	Inclusion criteria: ICH>9 mL(lobar or deep extending outside the thalamus), diagnosed by head CT within 3 hours of screening , GCS 5-15 Exclusion criteria: ICH secondary to known or suspected arteriovenous malformation, aneurysm, brain tumour, or head trauma; brain stem or cerebellar ICH, or ICH limited to the thalamus or ventricular system; low level of function; coagulopathy or current anticoagulant or thrombolytic use within the previous 24 hours; a serious pre-existing condition that, in the investigator's judgement, increased surgical risk	Describe intervention (treatment/procedure/test): Open craniotomy: surgery was performed within 12 hours of onset or the last time the patiënt was seen as 'normal'. They underwent open craniotomy and hematoma evacuation. After the bone flap was turned and the dura was opened, a small cortical incision was made and, carefully, either through the microscopic loops or a microscope or both, the clot was removed with suction device only. No thrombolytic agents were used.	Describe control (treatment/procedure/test): Best medical treatment: This was standardized between the two groups and supervised by a team of neurologists, neurosurgeons, and neuroanesthesiologists in a dedicated neuroscience intensive care unit. Intracranial pressure (ICP) monitors were placed in all patiënts with a GCS score <9, and patiënts were treated with ventricular drainage, osmotic diuretics, sedation, paralysis, and hyperventilation as needed to maintain ICP<21 cm H_2O. IV steroids were not used. Blood pressure treatment	Length of follow-up: 6 months Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) 1 (6%) Reasons (describe): excluded after randomisation Control: N (%): 1 (6%) Reasons (describe): One patiënt had a crossover to surgery Incomplete outcome data: -	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality: I: 19% C: 24% Functional Outcome (Barthel): I: 65 C: 55	41 patiënts were in a prospective nonrandomized study and 34 patiënts were randomized. Randomization occurred using sealed, opaque envelopes with equal treatment: only RCT results included in this table Risk of bias : primary endpoint evaluation was not blind

		significantly or precluded 6-month survival, biopsy-proved amyloid angiopathy; hematoma volume of 10-19 mL and a GCS score of 15 and better than antigravity strength on the affected side; ventricular extension greater than one-half of one lateral ventricle or one-third of both lateral ventricles. <u>N total at baseline (RCT)</u>: Intervention: 18 Control: 17 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *age ± SD:* *I: 56* *C: 51* *Sex:* *I: 71% M* *C: 59% M* Groups comparable at baseline? In surgical patiënts more frequent representation of deep ICH (94%) putamenal versus 59% putamenal among medically treated group.		was individualized for each patiënt depending on admission blood pressure.			

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patiënts between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures

2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Exclusietabel neurochirurgisce evacuatie.

H5.2 Neurochirurgie evacuatie		
Referenties geselecteerde systematic review (auteur, jaartal, tijdschrift)	**Selectie?**	**Evt. reden exclusie**
Adeoye, 2008	Ja	overwegingen
Adeoye, 2010	Nee	Geen systematische search
Adeoye, 2010	Nee	Surgical management voor en na STICH
Beslow, 2014	Nee	kinderen
Brouwers, 2012	Nee	Geen systematische search
Chilton, 2009	Nee	Letter uit 2005
Choy, 2010	Nee	Beschrijft alleen verwijdering hematoma
Delcourt, 2012	Nee	Geen systematische search
Dey, 2012	Nee	Geen systematische search
Dey, 2014	Nee	Geen systematische search
Dun, 2013	Nee	Niet conform PICO: gebruik chirurgisch planning systeem
Elijovich, 2008	Nee	Geen systematische search
Gaberel, 2013	Nee	letter
Gregson, 2012	Nee	Geincludeerde studies voldoen niet aan kwaliteitseisen
Gregson, 2012	Nee	spaanstalig
Gregson, 2012	Nee	Protocol STITCH
Gregson, 2012	Nee	Statistische analyse STITCH
Heuts, 2013	Nee	5 cases
Imberti, 2012	Nee	Niet conform PICO: factor VII: effect postoperative rebleeding
Kaliaperumal, 2012	Nee	Chronisch subdural hematoom: andere P
Kase, 2008	Nee	Geen systematische search
Khan, 2010	Nee	Implications STICH in Pakistan
Kirkman, 2008	Nee	Weinig patiënten voldoen aan STICHII inclusiecriteria, effects on management, overwegingen
Kuo, 2011	Nee	Case series
Li, 2013	Nee	Vergelijking neuroendoscopy met EVD alleen of met intraventriculaire fibrinolyse, niet conform PICO
Lapchak, 2007	Nee	Geen systematische search
Lopponen, 2013	Nee	Retrospectieve vergelijking hematoma evacuation met afwachten
Ma, 2010	Nee	Niet conform PICO: craniectomy & hematoma evacuation
Mendelow, 2007	Nee	Geen systematische search, wel overzicht van trials
Mendelow, 2011	Ja	STICH II protocol
Mendelow, 2013	Ja	STICHII
Miller, 2007	Nee	Niet conform PICO: beschrijving neurochemische veranderlingen perihamatoma tissue
Miller, 2007	Nee	Niet conform PICO: stereotactic hematoma evacuation
Mitchell, 2007	Nee	Geen systematische search
Morgan, 2008	Nee	Niet conform PICO: effect rt PA MISTI
Mould, 2014	Nee	Niet conform PICO: effect rtPA
Muir, 2005	Nee	Letter
Nagasaka, 2011	Nee	Niet gerandomiseerd: vergelijking neuroendoscopy/craniotomy
Nagasaka, 2013	Nee	Niet systematische search
Newell, 2011	Nee	Niet conform PICO: ultrasound en rtPA
Rubinstein, 2007	Nee	Case series
Ramanan, 2013	Nee	Niet conform PICO: minimally invasive surgery
Rohde, 2009	Nee	Niet conform PICO: fibrinolytic therapy bij anticoagulated patiënts
Sampron, 2010	Nee	Spaanstalig
Steiner. 2011	Nee	Niet main outcome, beschrijving van patiënten die neurochirurgie ondergingen bij een RCT met recombinant factor VIIa
Sutherland, 2008	Nee	Niet conform PICO: recombinant Factor VIIa
Tagliaferri, 2012	Nee	Retrospective chart review
Warburton, 2011	Nee	Niet conform PICO: overzichtsartikel referenties gebruiken
Wu, 2010	Nee	Niet conform PICO: niet juiste uitkomstmaat: CST
Wu, 2010	Nee	Niet conform PICO: studie bij honden

Wu, 2011	Nee	Niet conform PICO: studie bij konijnen
Wu, 2012	Nee	Niet conform PICO: studie bij konijnen
Wu, 2013	Nee	Niet conform PICO: studie bij konijnen
Wu, 2013	Nee	Niet conform PICO: basale ganglia en perihematoma glutamate level
Wu, 2013	Nee	Niet conform PICO: focus op motor function
Xiao, 2012	Nee	Niet conform PICO: Hematome puncture and partial aspiration gevolgd door carniectomy vs craniectomy
Yamamoto. 2011	Nee	Retrospective review, in Japanse tekens
Young, 2009	Nee	Niet conform PICO: stereotactic guided evacuation versus conservative treatment, niet gerandomiseerd
Zan, 2012	Nee	Niet conform PICO: wel meenemen
Zhu, 2012	Nee	Niet conform PICO: keyhole endoscopic hematoma evacuation
Zuo, 2009	Nee	Niet conform PICO: gross-total hematoma removal versus sub-total hematoma removal, long-term follow-up

5.3 Wat zijn de indicaties en contra-indicaties voor liquordrainage bij patiënten met een acute hersenbloeding?

Inleiding

Bij een hersenbloeding kan klinische achteruitgang optreden als gevolg van hydrocephalus. Bij cerebellaire hematomen is de kans op obstructieve hydrocephalus het grootst.

Zoeken en selecteren

Wetenschappelijke vraagstelling

Bij welke patiënten met een acute intracerebrale supra- of infratentoriële bloeding is een externe ventrikeldrain geïndiceerd?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte functioneel herstel, infecties en mortaliteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar studies die extraventriculaire liquordrainage vergeleken met een niet-chirurgisch beleid. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 180 treffers op. Daarvan werden 44 artikelen fulltext opgevraagd. Uiteindelijk voldeed geen van de studies aan de criteria voor de beantwoording van deze uitgangsvraag.

Samenvatting literatuur

Er zijn geen gerandomiseerde klinische trials of grote observationele onderzoeken naar effecten van extraventriculaire liquordrainage bij patiënten met een intracerebrale supra- of infratentoriële bloeding. Hydrocephalie door intraventriculair bloed kan behandeld worden door bijvoorbeeld een externe ventriculaire drainage.

Conclusie

…. ***GRADE***	Het is onduidelijk bij welke patiënten met een acute intracerebrale supra- of infratentoriële bloeding een externe ventrikeldrain is geïndiceerd.

Overwegingen

Hoewel direct onderzoek ontbreekt, acht de werkgroep het acceptabel om bij klinische tekenen van (progressieve) hydrocephalus een externe ventrikeldrain te plaatsen bij patiënten met een supra- of infratentoriële bloeding. Dit geldt met name bij een obstructiehydrocephalus op basis van ventrikeldoorbraak of een cerebellair hematoom (Wessels 2001). Voor liquordrainage bij patiënten met een intracerebraal hematoom zonder hydrocephalus, of met alleen een contralaterale liquorcirculatiestoornis ziet de werkgroep geen argumenten. Er is geen bewijs voor effectiviteit van intraventriculaire trombolyse via het drainagesysteem bij intraventriculair bloed (Hanley, 2017).

Aanbevelingen

Supratentorieel

Overweeg liquordrainage bij een symptomatische hydrocephalus als gevolg van een supratentoriële intracerebrale bloeding met ventrikeldoorbraak.

Infratentorieel

Overweeg een externe ventrikeldrain te plaatsen bij patiënten met een cerebellair hematoom met een progressieve symptomatische obstructiehydrocephalus. Hierbij moet tevens ontlasten van het hematoom overwogen worden.

Kennishiaat

Er is geen bewijs voor effectiviteit van acute neurochirurgische behandeling van het cerebellaire hematoom, noch met ventrikeldrain, noch door hematoomevacuatie. Tevens is er geen bewijs voor de effectiviteit van behandeling van hydrocephalus bij patiënten met een intracrebraal hematoom en ventrikeldoorbraak.

Literatuur

Hanley DF, Lane K, McBee N, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: Results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. Lancet. 2017;389:603-611

Wessels PH, ter Berg JW, Spincemaille GH, et al. Treatment of cerebellar hematoma in The Netherlands. A questionnaire survey. Cerebrovasc Dis. 2001;11:190-194.

Bijlagen bij 5.3

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2007-juni 2014 Engels, Nederlands, Duits, Frans	1 exp cerebral hemorrhage/ [narrower terms: exp basal ganglia hemorrhage/ or putaminal hemorrhage/] (27452) 2 ((cerebral or cerebrum or intracerebral or brain or intracranial or stroke) adj3 (h?emorrhag* or bleeding)).ti,ab. (28971) 3 hematoma, epidural, cranial/ or exp hematoma, subdural/ (9435) 4 h?ematoma*.ti,ab. (39899) 5 1 or 2 or 3 or 4 (81633) 6 limit 5 to (dutch or english or german or french) (69284) 7 limit 6 to yr=2007 -Current (23738) 8 Ventriculostomy/ (1628) 9 (external ventricular drain* or EVD).ti,ab. (881) 10 *drainage/ (11792) 11 Ventriculostom*.ti,ab. (1744) 12 extraventricular drain*.ti,ab. (61) 13 extra-ventricular drainage.ti,ab. (8) 14 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 (14768) 15 7 and 14 (388) 16 Treatment of cerebellar hematoma in The Netherlands.m_titl. (1) 17 15 and 16 (0) 18 hematoma, epidural, cranial/su or exp hematoma, subdural/su (2938) 19 drain*.ti,ab. or *drainage/ (95932) 20 18 and 19 (398) 21 15 or 20 (724) 22 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and review/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (209962) 23 21 and 22 (31), 29 uniek 24 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1369751) 25 21 and 24 (102) 26 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (1995078) 27 21 and 26 (298) 35 25 not 23 (82) – 76 uniek 36 27 not (25 or 23) – 233 (observationeel, (nog) niet in lijst)	160

	'brain hemorrhage'/exp OR ((cerebral OR cerebrum OR intracerebral OR brain OR intracranial OR stroke) NEAR/3 hemorrhag*):ab,ti OR ((cerebral OR cerebrum OR intracerebral OR brain OR intracranial OR stroke) NEAR/3 haemorrhag*):ab,ti OR 'brain hematoma'/exp OR 'epidural hematoma'/exp AND (('external ventricular' NEAR/2 drain*):ab,ti OR evd:ab,ti OR 'external ventricular drainage' OR (extraventricular AND drain*:ab,ti) OR ('extra ventricular' NEAR/3 drain*):ab,ti OR ventriculostomy:ab,ti OR 'ventriculostomy catheter'/exp OR ventriculostomy) AND [embase]/lim AND [2007-2014]/py 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)), (17) 9 uniek AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it (72) – 46 uniek major clinical study/ (nog) niet in lijst (271)	

Database: Medline (OVID) 2007 – 07 juni, 2014
Aantal hits: 160

Evidencetabellen

Tabel exclusie neurochirurgie drainage

H5.2 Neurochirurgie drainage		
Referenties geselecteerde systematic review (auteur, jaartal, tijdschrift)	**Selectie?**	**Evt. reden exclusie**
	Ja/Nee	
Abla, 2011	**Nee**	Vergelijking 2 soorten catheters
Amar, 2012	**Nee**	Geen systematische review, verwijst naar Recommendations ASA
Beer, 2008	**Nee**	Geen systematische search
Binz, 2009	**Nee**	Meta-analyse, search t/m juni 2008, niet conform PICO
Brouwers, 2012	**Nee**	Geen systematische search
Chatzi, 2014	**Nee**	Niet conform PICO, geen controlegroep; before en after introductie extra maatregelen infectie preventie
Chen, 2011	**Nee**	Niet conform PICO: endoscopic surgery versus EVD, 2 opties vd neurochirurg
Dey, 2012	**Nee**	Geen zoekstrategie
Dey, 2012	**Nee**	Geen systematische review
Dey, 2014	**Nee**	Geen systemtasiche review
Dey, 2014	**Nee**	Geen systematische review
Dunatov, 2011	**Nee**	Case-control study
Gaberel, 2012	**Nee**	Geen systematische search
Gaberel, 2011	**Nee**	Niet conform PICO: intraventriculaire trombolyse
Gaberel, 2011	**Nee**	Niet conform PICO: IVF vergeleken met EVD alone
Hinson, 2012	**Nee**	2 typen positie vergeleken
Hinson, 2011	**Nee**	2 drains vs 1 drain
Hinson, 2010	**Nee**	Geen systematische search
Hwang, 2012	**Nee**	Niet conform PICO: doel schatting Ernst IVH
Huttner, 2008	**Nee**	Rt PA case control
Jaffe, 2012	**Nee**	Niet conform PICO: onderwerp positie van de drain
Khan, 2010	**Nee**	Case series, N=5
Keong, 2012	**Nee**	Niet conform PICO: silver impregnated EVD's tegen infectie
King, 2011	**Nee**	Niet conform PICO: rtPA
Li, 2013	**Nee**	Intraventriculaire fibrinolyse: neuroendoscopy vs EVD alleen of met intraventriculaire fibrinolyse, basisririco ventrikel drain
Litrico, 2013	**Nee**	Niet conform PICO: efficacy intraventriculaire fibrinolyse voor aneurysmal SAB's met ernstige intraventriculaire bloeding
Maas, 2013	**Nee**	Niet conform PICO: incidentie, karakteristieken en klinische consequenties van vertraagde intraventriculaire hemorrhage
Mirsen, 2010	**Nee**	Geen systematische search
Nyquist, 2007	**Nee**	Geen systematsiche search
Staykov, 2013	**Nee**	Geen systematische search
Staykov, 2011	**Nee**	Geen systematische search
Staykov, 2010	**Nee**	Niet conform PICO: vergelijking single vs bilateral EVD
Staykov, 2009	**Nee**	Niet conform PICO: feasibility and safety of IVF followed by early LD for the treatment of posthemorrhagic hydrocephalus
Staykov, 2009	**Nee**	Geen vergelijking, patients who received EVD
Soleman, 2012	**Nee**	Niet conform PICO: antibiotica geimpregneerde EVD versus standaard EVD
Steiner, 2010	**Nee**	Niet conform PICO: EVD vs OK, niet vergeleken met niet chirurgisch beleid
Tanweer, 2013	**Nee**	Niet conform PICO: effect VTE profylaxe na 24 of >24 uur vergeleken op bloedingscomplicaties

Torres, 2008	**Nee**	Niet conform PICO: effect urokinase bestudeerd door vergelijking met historisch cohort
Wang, 2013	**Nee**	Niet conform PICO: ipsilaterale versus contralaterale benadering EVD en intraventriculaire fibrinolyse
Webb, 2012	**Nee**	Niet conform PICO: effect rtPA dosis afhankelijk van ventricular region
Winkler, 2013	**Nee**	Niet conform PICO: antibiotic impregnated vs ionized silver particle coated
Witsch, 2013	**Nee**	Review, systematisch gezocht, maar verhalend stuk, niet geschikt
Zhang, 2007	**Nee**	Niet conform PICO: neuroendoscopy vergeleken met IVH
Ziai, 2014	**Nee**	CLEAR III: rtPA
Ziai, 2012	**Nee**	Niet conform PICO: gaat over toediening van recombinant tissue-type plasminogen activator (rtPA) voor clot lysis
Ziai, 2012	**Nee**	Niet conform PICO: gaat over het voorkomen van hoge bloeddruk bij intraventriculaire bloedingen
Ziai, 2009	**Nee**	Niet conform PICO: gaat over frequentie verhoogde bloeddruk bij ernstige intraventriculaire bloedingen

Hoofdstuk 6 Reperfusietherapie voor het acute herseninfarct

Uitgangsvragen

6.1 Onder welke (additionele) voorwaarden komt een patiënt met een acuut herseninfarct in aanmerking voor intraveneuze trombolyse als er tevens sprake is van recent gebruik van een DOAC?

6.2 Welke patiënten met een acuut herseninfarct hebben baat bij intraveneuze trombolyse met alteplase?

6.3 Vergroot endovasculaire behandeling de kans op een goed herstel bij patiënten met een herseninfarct en een occlusie van één van de proximale intracraniële arteriën?

6.4 Doet chirurgische decompressie bij ruimte-innemende, supratentoriële herseninfarcten de kans op een slecht functioneel herstel en overlijden afnemen?

6.1 Onder welke (additionele) voorwaarden komt een patiënt met een acuut herseninfarct in aanmerking voor intraveneuze trombolyse als er tevens sprake is van recent gebruik van een DOAC?

Inleiding

Of patiënten die met een Direct werkend Oraal Anti-Coagulantium (DOAC) behandeld worden in aanmerking komen voor intraveneuze (iv) trombolysebehandeling, moet nog worden vastgesteld. De DOACs bestaan uit twee groepen medicijnen die direct en selectief aangrijpen op één stollingsfactor, factor IIa of trombine (dabigatran), of factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Het bepalen van de mate van het anticoagulerend effect van deze middelen is anders dan met vitamine-K-antagonisten. De vraag is onder welke omstandigheden bij gebruik van DOACs getrombolyseerd kan worden.

Zoeken en selecteren

In de database Medline (OVID) is met relevante zoektermen (DOAC; dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban, trombolysis, alteplase, trombolyse) gezocht naar artikelen over intraveneuze trombolyse met alteplase voor het acute herseninfarct bij gelijktijdig gebruik van DOACs.

Voor een review (inclusie zoektermen) van de relevante literatuur naar de relevante laboratoriumbepalingen met betrekking tot het vaststellen van het antistollingseffect van DOACs wordt verwezen naar de richtlijn Antitrombotisch beleid (Richtlijn Antitrombotisch beleid, 2016).

Samenvatting literatuur

Er zijn nog geen overzichtsartikelen (meta-analyses of systematische reviews) van alle observaties van trombolyse onder het gebruik van een DOAC. Kleine case series suggereren dat intraveneuze trombolyse zonder complicaties gegeven kan worden onder DOAC-gebruik (Alberts, 2012; De Smedt, 2010; Matute, 2011; Kimura, 2014; Ishihara, 2014; Van Hooff, 2014; Kawiorski, 2014; Javathissa, 2013; Korya, 2014; Sangha, 2012; Marrone, 2012; Lee, 2012; Casado Naranjo, 2012; Connolly, 2009; Ryhinnik, 2013; Kawiorski, 2013, Seiffge 2015, Xian 2017). De onderzoeken zijn echter van beperkte kwaliteit (kleine aantallen, niet gerandomiseerd of gecorrigeerd voor case-mix) of groot,

maar zonder details over stollingsparameters of beleid) en selectieve publicaties van succesvolle casus kan een te positief beeld geven (Richtlijn Antitrombotisch beleid, 2016).

Aangezien systematisch onderzoek ontbreekt, is het nog onduidelijk in welke mate en onder welke omstandigheden DOACs het risico op intracraniële bloedingen gerelateerd aan intraveneuze trombolyse verhogen. Er zijn verschillende aanbevelingen gedaan door experts (Diener, 2013; Epple, 2014; Hankey, 2014; Kate, 2014; Rybinnik, 2013). Het tijdstip tot laatste inname van een DOAC en parameters die een relevant antistollingseffect uitsluiten zijn de belangrijkste factoren die bepalen of intraveneuze trombolyse gecontra-indiceerd is. Raadpleeg voor informatie over screeningstesten de richtlijn Antitrombotisch beleid (Hoofdstuk 10, 2016).

Conclusies

Veiligheid intraveneuze trombolyse bij actief DOAC-gebruik

GRADE **…**	Er zijn onvoldoende data om te beoordelen of intraveneuze trombolyse voor de behandeling van een acuut herseninfarct veilig uitgevoerd kan worden onder actief DOAC-gebruik.

Beoordeling antistollingseffect DOAC in acute fase (van herseninfarct)

GRADE **Laag**	Een normale aPTT bij dabigatran en een normale PT bij rivaroxaban of edoxaban sluiten een relevant antistollingseffect nagenoeg uit. Met meer specifieke testen als de dTT voor dabigatran en middelspecifieke anti-Xa-testen voor de Xa-remmers is nauwkeuriger het antistollingseffect te meten. Piekspiegels van de DOACs liggen tussen de twee tot vier uur na inname.

Overwegingen

Bij een licht verstoorde stolling door gebruik van vitamine-K-antagonisten (INR ≤1.7) kan waarschijnlijk veilig en effectief intraveneuze trombolyse gegeven worden. De suboptimale antistollingsbehandeling komt geregeld voor en is een risico voor het krijgen van herseninfarcten. Ook onder het gebruik van DOAC zullen suboptimale spiegels bij een deel van de patiënten in een deel van de tijd aanwezig zijn. Indien deze mensen zich met een ernstig herseninfarct op de SEH presenteren komen ze in principe niet in aanmerking voor intraveneuze trombolyse, behalve als aangetoond kan worden dat er geen relevant antistollingseffect meer aanwezig is. In het algemeen kan men aannemen dat een patiënt die regelmatig zijn medicatie inneemt, adequaat ontstold is. Als er twijfel is over de compliance, kan men met relatief eenvoudige laboratoriumtests screenen om de juiste patiënten te selecteren voor intraveneuze trombolyse. Belangrijk is dat de spiegel niet meer stijgt zoals na inname in de eerste twee tot vier uur. Het is niet altijd met zekerheid te zeggen of de patiënt reeds een piekspiegel van een NAOC heeft bereikt, bijvoorbeeld bij onbekende laatste inname bij afatische, verwarde of alleenstaande patiënten.

Bij recent stoppen van DOAC kan men uitgaan van de eliminatietijd van DOACs; bij normale nierfunctie is dit twee- tot viermaal de halfwaardetijd (24 tot 48 uur geen inname); bij gestoorde nierfunctie is dit bij dabigatran langer (Richlijn Antitrombotisch beleid, 2016). Na deze periode zou relatief veilig met trombolytica behandeld kunnen worden.

Het risico op symptomatische intracraniële bloedingen (ICH) is in de trials bij alle vier de DOACs significant lager dan bij bij vitamine-K-antgonisten (Ruff, 2014). In hoeverre dit ook geldt voor het optreden van symptomatische ICH na intraveneuze trombolyse is onvoldoende bekend.

Bij patiënten met een acuut herseninfarct, die een relevant antistollingseffect hebben door gebruik van dabigatran en geen indicatie (ontbreken proximale arteriële occlusie) of een contra-indicatie hebben voor IAT kan men binnen 4,5 uur na ontstaan van klachten overwegen idarucizumab te geven en vervolgens een intraveneuze behandeling (Diener, 2017).

Aanbevelingen

Intraveneuze trombolyse bij actief gebruik DOAC

Behandel patiënten met een acuut herseninfarct die DOAC gebruiken alleen met intraveneuze alteplase indien het aannemelijk is dat er geen relevant antistollingseffect meer aanwezig is.

Trombolyse na gebruik dabigatran in acute fase (van herseninfarct)

Intraveneuze trombolyse kan gegeven worden in de acute fase van een herseninfarct bij gebruik van dabigatran, *mits*:

- de laatste inname van dabigatran minimaal vier uur geleden is *en* de aPTT normaal is of de dTT normaal is,
  of
- de laatste inname minimaal 48 uur geleden is en de nierfunctie normaal is (eGFR≥80),[3]
  of
- of werking van dabigatran is gecoupeerd door middel van idarucizumab.

Overweeg

Trombolyse na gebruik rivaroxaban of edoxaban in acute fase (van herseninfarct)

Intraveneuze trombolyse kan gegeven worden in de acute fase van een herseninfarct bij gebruik van rivaroxaban of edoxaban, mits:

- de laatste inname van rivaroxaban of edoxaban minimaal vier uur geleden is *en* de PT normaal is of de rivaroxaban- c.q. edoxabanspecifieke Xa-test normaal is,
  of
- de laatste inname minimaal 48 uur geleden is.

Trombolyse na gebruik apixaban in acute fase (van herseninfarct)

- [3] Bij afwijkende nierfunctie: eGFR ≥50-80 interval minimaal 72h en bij ≥30-50 interval minimaal 96h (Zie ook tabel 8.3.2 uit richtlijn Antitrombotisch beleid, 2016). Op indicatie kan de dTT bepaald worden.

Intraveneuze trombolyse kan gegeven worden in de acute fase van een herseninfarct bij gebruik van apixaban, *mits*:

- de laatste inname van apixaban minimaal vier uur geleden is *en*
  de apixabanspecifieke Xa-test normaal is,
  of
- de laatste inname minimaal 48 uur geleden is.

Kennishiaat

De mogelijke effectiviteit en risico's van behandeling van patiënten met een herseninfarct die DOACs gebruiken is onvoldoende onderzocht.

Literatuur

Alberts MJ, Bernstein RA, Garcia DA, et al. Using dabigatran in patients with stroke, a clinicians guide to therapy. Stroke. 2012;43:271–9.

Casado Naranjo I, Portilla-Cuenca JC, Jimenez Caballero PE, et al. Fatal intracerebral hemorrhage associated with administration of recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient on treatment with dabigatran. Cerebrovasc Dis. 2011;32:614–615.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151.

De Smedt A, De Raedt S, Nieboer K, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. Cerebrovasc Dis. 2010;30:533–534.

De Smedt A, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. Cerebrovasc Dis. 2010;30(5):533-4.

Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and Thrombectomy in Patients Treated with Dabigatran with Acute Ischemic Stroke: Expert Opinion. Int J Stroke. 2017;12(1):9-12.

Ishihara H, Torii H, Imoto H, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with rivaroxaban. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23(10):e457-9.

Jayathissa S, Gommans J, Harper P. Stroke thrombolysis in patients taking dabigatran. Intern Med J. 2013;43(7):826-8. doi: 10.1111/imj.12182.

Kawiorski MM, Alonso-Canovas A, de Felipe Mimbrera A, et al. Successful intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke in a patient on rivaroxaban treatment. Thromb Haemost. 2014;111(3):557-8.

Kimura S, Ogata T, Fukae J, et al. Revascularization for acute ischemic stroke is safe for rivaroxaban users. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23(9):e427-31. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.015. Epub 2014 Aug 20.

Korya D, Dababneh H, Moussavi M, et al. Intravenous thrombolysis in a patient using factor Xa inhibitor. J Vasc Interv Neurol. 2014;7(3):1-4.

Lee VH, Conners JJ, Prabhakaran S. Intravenous thrombolysis in a stroke patient taking dabigatran. J Stroke Cerebrovas Dis. 2012;21(916):e11–916.

Marrone LC, Marrone AC. Thrombolysis in an ischemic stroke patient on dabigatran anticoagulation: a case report. Cerebrovasc Dis. 2012;34:246–247.

Matute MC, et al., Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. Thromb Haemost. 2011;106(1):178-9.

Matute MC, Guillan M, Garcia-Caldentey J, et al. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. Thromb Haemost. 2011;106:178–179.

Pollack CV, Reilly PA Jr, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. w2-15373: 511-20.

Richtlijn antitrombotisch beleid. NIV. 2016.

Rybinnik I, Mullen MT, Messe S, et al. Treatment of acute stroke in patients on dabigatran: A survey of us stroke specialists. J Stroke Cerebrovas Dis. 2013;22:1312–1316.

Sangha N, El Khoury R, Misra V, et al. Acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator in a patient taking dabigatran with radiographic evidence of recanalization. J Stroke Cerebrovas Dis. 2012;21(917)e5–917.

Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, et al. Recanalization Therapies in Acute Ischemic Stroke Patients: Impact of Prior Treatment with Novel Oral Anticoagulants on Bleeding Complications and Outcome. Circulation. 2015;132(13):1261-9.

Van Hooff RJ, Nieboer K, De Smedt A, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in a patient treated with rivaroxaban. Clin Neurol Neurosurg. 2014 Jul;122:133-4.

Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, et al. Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (Noacs) before Stroke. Circulation. 2017.

6.2 Welke patiënten met een acuut herseninfarct hebben baat bij intraveneuze trombolyse met alteplase?

Inleiding

Vroege intraveneuze behandeling met alteplase verbetert de kans op een goed herstel bij een geselecteerde groep patiënten met een acuut herseninfarct. Ten tijde van het schrijven van de Richtlijn Beroerte 2008 bestond nog onduidelijkheid over het nut van deze behandeling bij geringe of juist zeer ernstige uitvalsverschijnselen, bij patiënten ouder dan 80 jaar, en indien de behandeling niet binnen drie uur na het ontstaan van de verschijnselen kon worden gestart. Nieuwe trials en meta-analyses hebben meer duidelijkheid verschaft. Ook bestaat nu relevante informatie over het nut en de gevaren van het starten met acetylsalicylzuur binnen enkele uren na de behandeling. Daarnaast bieden nieuwe observationele studies meer inzicht in het nut en de risico's van behandeling met alteplase onder bijzondere omstandigheden. Dit hoofdstuk beperkt zich tot het trombolyticum alteplase omdat van andere trombolytica het effect niet of nog niet voldoende bewezen is (Wardlaw, 2013; Wardlaw 2014).

Vraagstelling

De uitgangsvraag welke patiënten met een acuut herseninfarct baat hebben bij intraveneuze trombolyse met alteplase werd vertaald naar de volgende PICO's:

P patiënten met een acuut herseninfarct en de onderstaande karakteristieken a – c;
I behandeling met intraveneuze alteplase;
C standaard behandeling zonder alteplase;
O functionele uitkomst, sterfte, intracraniële bloedingen.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met een herseninfarct op basis van de volgende karakteristieken:

a. start van de behandeling binnen drie uur, tussen drie en viereneenhalf uur, of tussen viereneenhalf en zes uur na het ontstaan van de symptomen;
b. leeftijd hoger of lager dan 80 jaar;
c. ernst van de uitvalsverschijnselen onderverdeeld in: mild, matig ernstig tot ernstig, en zeer ernstig.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte 'sterfte of afhankelijkheid' en mortaliteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten en overleven zonder beperkingen, symptomatische (inclusief fatale) intracraniële bloedingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Definities

- overlijden of afhankelijkheid: score op de mRS ≥3 (in de Cochrane review is bij trials waar geen mRS beschikbaar was gebruik gemaakt van de Barthel Index);
- (vrijwel) volledig herstel = overleven zonder beperkingen: score op de mRS van 0 of 1;
- symptomatische intracraniële bloeding: intracraniële bloeding die tot een (tijdelijke) toename van de neurologische verschijnselen leidt (Cochrane meta-

analyse; de precieze definities verschilden echter tussen de trials) of een bloeding in meer dan 30% van het geïnfarceerde gebied met een duidelijk ruimte-innemend effect dan wel een bloeding op afstand van het infarct (individuele patiënten meta-analyse)
- fatale intracraniële bloeding: intracraniële bloeding die tot de dood leidt.

Zoeken en selecteren
In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar artikelen over trombolyse met alteplase. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 312 treffers op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur: patiënten met een herseninfarct, RCT naar behandeling met intraveneus alteplase in vergelijking met standaardbehandeling zonder intraveneus alteplase en uitkomsten gerapporteerd als functioneel herstel en/of sterfte.

Samenvatting literatuur
De systematische literatuursearch leverde 12 relevante RCTs op met in totaal 7012 patiënten. Deze trials zijn samengevat in een systematische Cochrane review en meta-analyse over de effecten van trombolyse bij een acuut herseninfarct (Wardlaw, 2014). Deze review dient als de basis voor dit hoofdstuk, naast een meta-analyse van gegevens van 6756 individuele patiënten met een acuut herseninfarct in acht RCTs van trombolyse met alteplase (Emberson, 2014). Deze acht RCTs zijn ook opgenomen in de Cochrane meta-analyse. Overigens worden in dit hoofdstuk de twee NINDS-trials als één beschouwd (NINDS, 1995).

De Cochrane meta-analyse betreft trials met een maximale duur tot start van de behandeling van zes uur na het ontstaan van de symptomen. Er wordt wel een onderscheid gemaakt tussen behandeling binnen 3 uur en behandeling tussen drie en zes uur. In de meta-analyse van individuele patiënten wordt de laatste periode bij viereneenhalf uur in tweeën gesplitst, hetgeen voor de klinische praktijk nuttige informatie oplevert. Helaas is in deze meta-analyse het primaire eindpunt ‘overleven zonder beperkingen’ (mRS 0 of 1) en worden de effecten van alteplase op het eindpunt ‘overlijden of afhankelijkheid’ niet gepresenteerd.

Het einde van de follow-up was in de verschillende trials drie of zes maanden. In dit hoofdstuk wordt daar geen onderscheid tussen gemaakt.

Dood of afhankelijkheid aan het einde van de follow-up
In tien trials met 6886 patiënten in de Cochrane meta-analyse verminderde behandeling met intraveneus alteplase gestart binnen zes uur na het ontstaan van de symptomen de kans op overlijden of afhankelijkheid aan het einde van de follow-up: OR 0,84 (95% BI 0,77 tot 0,93; p=0,0006), hetgeen vergelijkbaar is met 40 minder gevallen van overlijden of afhankelijkheid (95% BI 20 tot 65) per 1000 behandelde patiënten. Er was sprake van significante heterogeniteit van behandeleffecten tussen trials die alteplase gebruikten (I^2 = 63%, p=0,004).

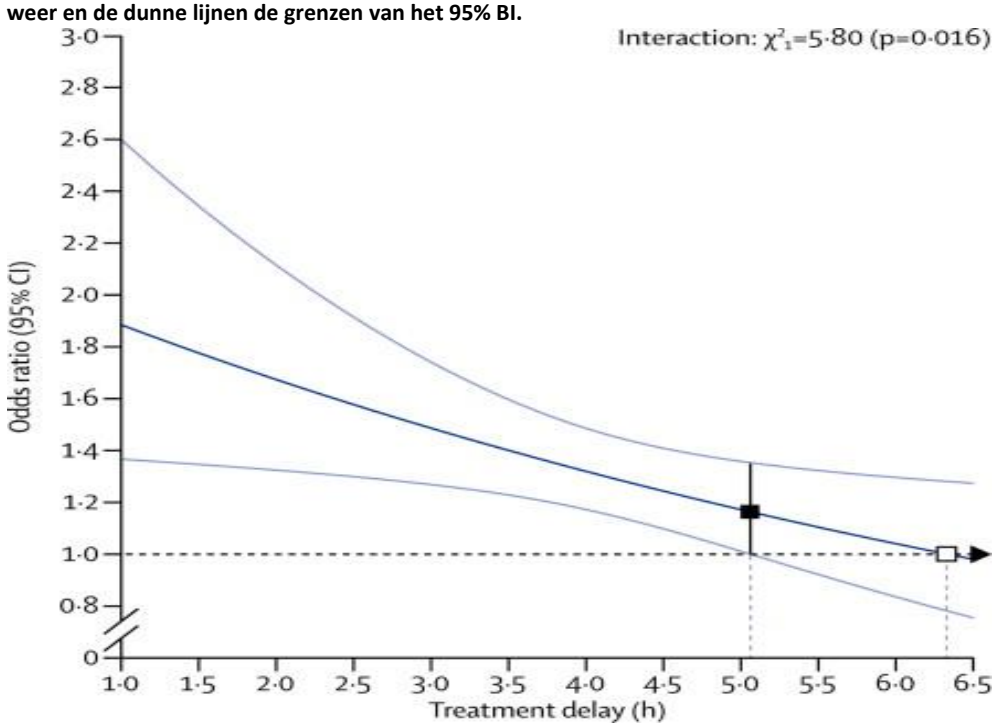
Overlijden tijdens de follow-up
In 12 trials met 7012 patiënten in de Cochrane meta-analyse had behandeling met intraveneus alteplase binnen zes uur na het ontstaan van de symptomen geen effect op de kans op overlijden binnen drie tot zes maanden: OR 1,06 (95% BI 0,94 tot 1,20). Wel leidde behandeling met alteplase tot een toename van de kans op overlijden in de eerste zeven tot tien dagen: OR 1,44 (95% BI 1,18 tot 1,76; p=0,0003), hetgeen vergelijkbaar is met 25 extra gevallen van overlijden (95% BI 11 tot 40) in de eerste zeven tot tien dagen per 1000 behandelde patiënten. Er bestaat geen heterogeniteit tussen de trials (Wardlaw, 2014).

Intracraniële bloedingen
In de Cochrane meta-analyse ontstond bij 272 (7,7%) van de 3548 patiënten die binnen zes uur met alteplase waren behandeld in de eerste zeven tot tien dagen een symptomatische intracraniële bloeding, en bij 63 (1,8%) van de 3463 controles (OR 3,72; 95% BI 2,98 tot 4,64; p<0,00001), hetgeen vergelijkbaar is met 60 (95% BI 50 tot 70) extra symptomatische intracraniële bloedingen per 1000 behandelde patiënten. Fatale intracraniële bloedingen traden in de eerste zeven tot tien dagen op bij 120 (3,6%) van 3359 patiënten die met alteplase waren behandeld en 21 (0,6%) van 3324 controles (OR 4,18; 95% BI 2,99 tot 5,84; p<0,00001), hetgeen vergelijkbaar is met 30 (95% BI 20 tot 40) extra fatale intracraniële bloedingen per 1000 behandelde patiënten. Er bestond geen heterogeniteit tussen de trials (Wardlaw, 2014).

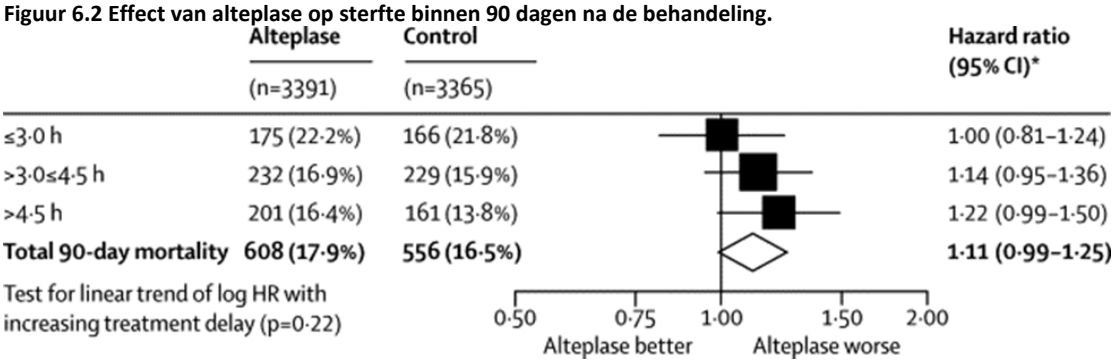
In de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten ontstonden in de eerste zeven dagen symptomatische intracerebrale bloedingen bij 231 (6,8%) van de 3391 patiënten die behandeld waren met alteplase en bij 44 (1,3%) van de 3365 controles (OR 5,55; 95% BI 4,01 tot 7,70; p<0,0001). Dit komt overeen met 55 extra symptomatische intracraniële bloedingen per 1000 behandelde patiënten. Fatale intracerebrale bloedingen traden op bij 91 (2,7%) van de patiënten behandeld met alteplase en bij 13 (0,4%) van de controles (OR 7,14; 95% BI 3,98 tot 12,79; p<0,0001) (Emberson, 2014).

Effect van tijd tot behandeling
Het effect van behandeling met alteplase op de kans op een (vrijwel) volledig herstel wordt sterk bepaald door de tijd tussen het ontstaan van de symptomen en het starten van de behandeling (p=0,016 in de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten). Het tijdstip waarop de onderste grens van het 95% BI de lijn van geen effect passeert ligt in deze meta-analyse op 5,1 uur na het ontstaan van de symptomen (figuur 6.1) (Emberson, 2014). Deze berekende waarde biedt echter onvoldoende basis voor verandering van het wijzigen van het klinische beleid. Er bestond in de trials geen statistisch significante relatie tussen de tijd tot de start van de behandeling en de kans op overlijden binnen drie tot zes maanden, maar een verband kan niet met voldoende zekerheid worden uitgesloten (figuur 6.2). De toename van de kans op het ontstaan van fatale intracerebrale bloedingen was niet afhankelijk van het tijdstip van de start van de behandeling (figuur 6.3) (Emberson, 2014).

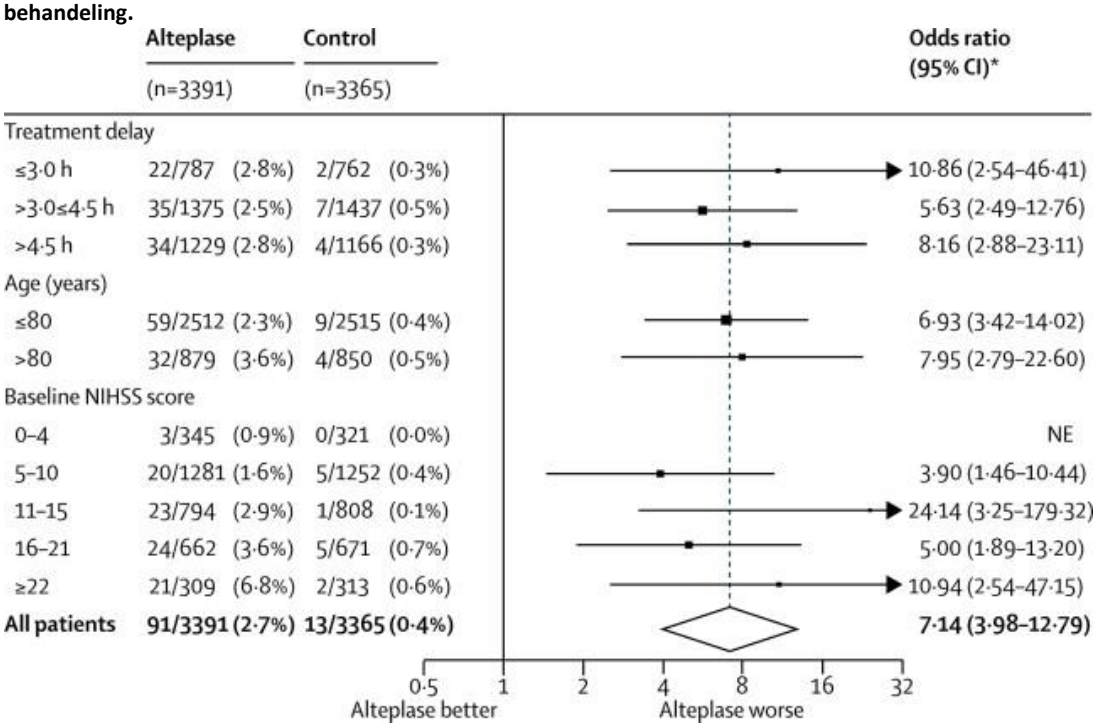
Figuur 6.1 Relatie tussen de tijd tussen het ontstaan van het herseninfarct en de start van trombolyse enerzijds en de kans op een goed herstel (mRS 0 of 1) anderzijds. De dikke lijn geeft het geschatte behandelingseffect weer en de dunne lijnen de grenzen van het 95% BI.



Figuur 6.2 Effect van alteplase op sterfte binnen 90 dagen na de behandeling.



Figuur 6.3 Effect van alteplase of het ontstaan van een fatale intracraniële bloeding binnen zeven dagen na de behandeling.

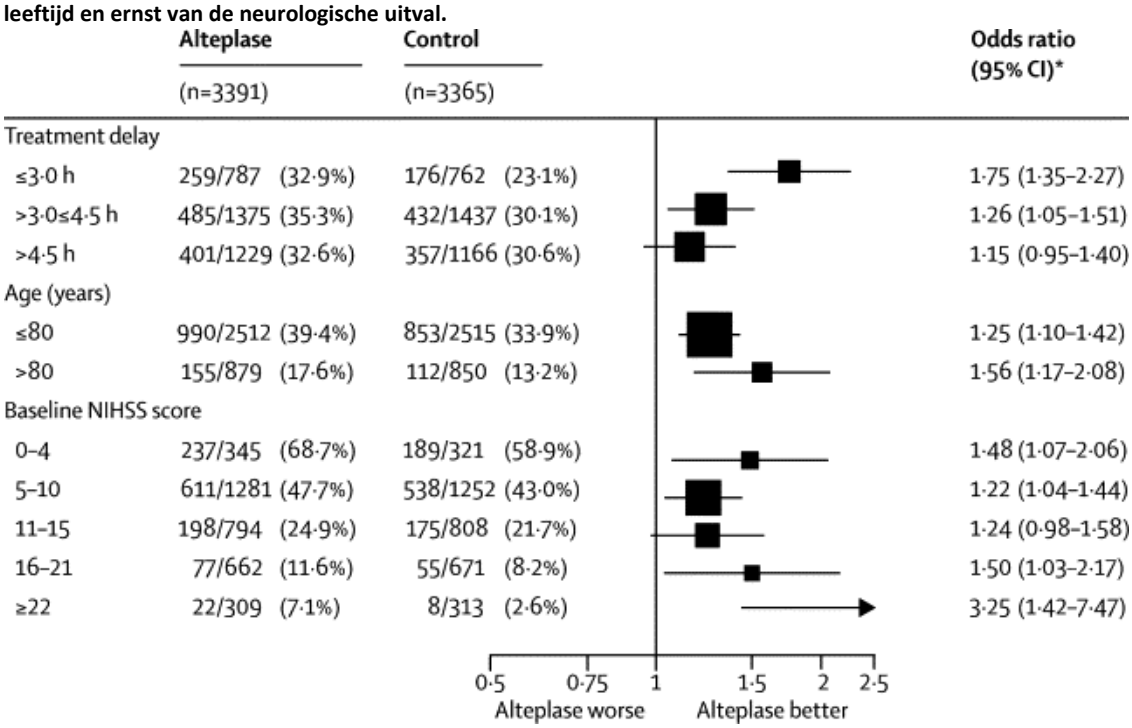


Start behandeling binnen drie uur

In zes trials met 1779 patiënten verminderde behandeling met intraveneus alteplase gestart binnen drie uur na het ontstaan van de symptomen de kans op overlijden of afhankelijkheid aan het einde van de follow-up: OR 0,65 (95% BI 0,54 tot 0,80; p<0,0001), hetgeen vergelijkbaar is met 90 minder gevallen van overlijden of afhankelijkheid (95% BI 46 tot 135) per 1000 behandelde patiënten. Hierbij was geen sprake van heterogeniteit tussen de trials. In dit tijdsbestek had trombolyse geen effect op de kans op overlijden gedurende de follow-up: OR 0,91 (95% BI 0,73 tot 1,13) ten gunste van alteplase (Wardlaw, 2014).

In de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten leidde behandeling binnen drie uur na het ontstaan van de symptomen tot een grotere kans op een (vrijwel) volledig herstel: OR 1,75 (95% BI 1,35 tot 2,27; p<0,0001; figuur 6.4), hetgeen vergelijkbaar is met 98 extra patiënten met een (vrijwel) volledig herstel per 1000 behandelde patiënten (Emberson, 2014).

Figuur 6.4 Effect van alteplase op een goed herstel (mRS 0 of 1), onderverdeeld naar vertraging tot behandeling, leeftijd en ernst van de neurologische uitval.



Start behandeling tussen drie en viereneenhalf uur

In de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten leidde behandeling gestart tussen drie en viereneenhalf uur na het ontstaan van de symptomen tot een grotere kans op een (vrijwel) volledig herstel: OR 1,26 (95% BI 1,05 tot 1,51; p=0,0132; figuur 6.4), hetgeen vergelijkbaar is met 52 extra patiënten met een (vrijwel) volledig herstel per 1000 behandelde patiënten (Emberson, 2014).

Start behandeling tussen viereneenhalf en zes uur

In de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten leidde behandeling gestart tussen viereneenhalf en zes uur na het ontstaan van de symptomen niet tot een grotere kans op een (vrijwel) volledig herstel: OR 1,15 (95% BI 0,95 tot 1,40; p=0,15; figuur 4).

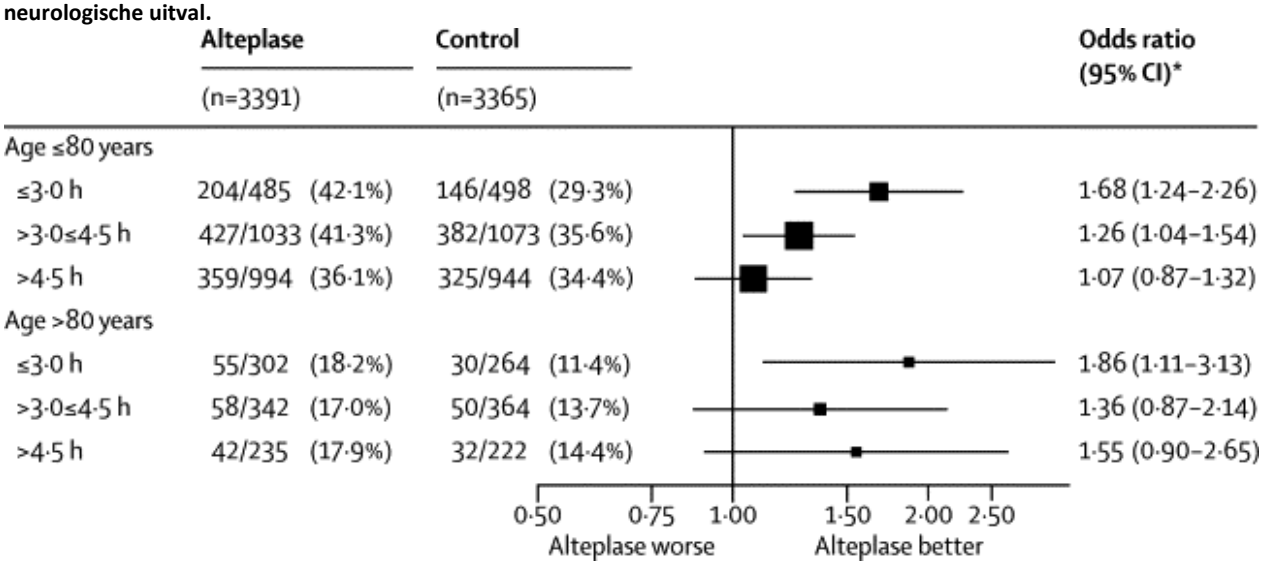
Start behandeling tussen drie en zes uur

In zeven trials met 4971 patiënten had behandeling met alteplase gestart tussen drie en zes uur na het ontstaan van de symptomen geen effect op de kans op overleven zonder afhankelijkheid (OR 1,07 in het voordeel van alteplase; 95% BI 0,96 tot 1,20).

Effect van leeftijd

In de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten had de leeftijd van de patiënt (ouder of jonger dan 80 jaar) geen invloed op het effect van behandeling met alteplase. Er is geen overtuigend bewijs dat leeftijd de tijd verkort waarbinnen behandeling met alteplase voordeel heeft (figuur 6.5). De toename van de kans op het ontstaan van fatale intracerebrale bloedingen was niet afhankelijk van de leeftijd (figuur 6.3) (Emberson, 2014).

Figuur 6.5 Effect van alteplase op een goed herstel (mRS 0 of 1) onderverdeeld naar leeftijd en ernst van de neurologische uitval.



Effect van ernst van het infarct

In de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten werd geen overtuigend bewijs gevonden dat de ernst van de uitvalsverschijnselen, gemeten met de NIHSS, invloed heeft op het effect van behandeling met alteplase op de kans op een (vrijwel) volledig herstel (p=0,06). Er bestond met name geen bewijs dat alteplase minder effectief was voor patiënten met de minst ernstige of de meest ernstige uitval (figuur 6.3). Hierbij moet opgemerkt worden dat er waarschijnlijk onvoldoende informatie is voor patiënten met een NIHSS van 1 of 2 vóór de start van de behandeling: gegevens over deze groep zijn niet beschikbaar. De relatieve toename van de kans op het ontstaan van fatale intracerebrale bloedingen was niet afhankelijk van de ernst van het infarct maar de absolute toename nam duidelijk toe met de ernst van de uitvalsverschijnselen (figuur 6.3) (Emberson, 2014).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van een meta-analyse van RCT's start hoog en wordt vanwege het ontbreken van relevante heterogeniteit niet verminderd.

Conclusies

Hoog GRADE	Bij patiënten met een herseninfarct vermindert behandeling met intraveneus alteplase de kans op overlijden of afhankelijkheid en vergroot de behandeling de kans op een (vrijwel) volledig herstel indien de behandeling wordt gestart binnen viereneenhalf uur na het ontstaan van de verschijnselen. De kans op een goed herstel neemt toe naarmate de behandeling eerder wordt gestart. *Bronnen (Wardlaw, 2014; Emberson, 2014)*

Matig GRADE	Bij patiënten met een herseninfarct heeft behandeling met intraveneus alteplase geen effect op de kans op overlijden gedurende de eerste drie tot zes maanden indien de behandeling wordt gestart binnen viereneenhalf uur na het ontstaan van de verschijnselen. Bronnen (Wardlaw, 2014; Emberson, 2014)

Overwegingen

Behandeling van een verhoogde bloeddruk vóór en in de eerste uren na trombolyse

Een bloeddruk hoger dan 185 mmHg systolisch of 110 mmHg diastolisch is een contra-indicatie voor behandeling met alteplase vanwege de toegenomen kans op intracraniële bloedingen. Het is onbekend of het behandelen van de hypertensie gevolgd door trombolyse een voordeel heeft boven het afwachten of de bloeddruk spontaan daalt binnen het tijdvenster voor trombolyse. Actief verlagen van de bloeddruk voor intraveneuze trombolyse kan mogelijk ook schadelijk kan zijn omdat een plotselinge bloeddrukdaling, helemaal bij uitblijven van (snelle) recanalisatie, zou kunnen leiden tot een verdere uitbreiding van de penumbra. De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een herseninfarct die behoudens een te hoge systolische of diastolische bloeddruk in aanmerking komen voor trombolyse een medicamenteuze verlaging van de bloeddruk overwogen kan worden, bijvoorbeeld volgens het onderstaande schema.

Ook tijdens en in de eerste 24 uur na behandeling met trombolyse dient de bloeddruk systolisch lager te zijn dan 185 mmHg en diastolisch lager dan 110 mmHg. In geval van een hogere bloeddruk kan volgens het onderstaande schema intraveneus labetalol gegeven worden. Indien dit onvoldoende effect heeft kan in overleg met een internist/vasculair geneeskundige de behandeling worden aangepast.

<u>Behandeling bloeddruk indien hoger dan 185 mmHg systolisch of 110 mmHg diastolisch</u>

1. start: Labetalol 0,25 tot 0,50 mg/kg i.v. eenmalig in één minuut. Bij uitblijven adequate bloeddrukdaling na maximaal 3 bolussen met 5-10 minuten interval.
2. na de bolus: start labetalol continue i.v. infusie 1 tot 4 mg/min, bij behalen bedoelde bloeddrukeffect naar dosering onder 3;
3. continue infusie labetalol: 5 tot 20 mg/uur; de maximum dosis labetalol per 24 uur is 2400 mg.

Bewaking en controles
Gedurende de behandeling met alteplase en de eerste 24 uur daarna:
- ademhalingsfrequentie, pols en O2-saturatie bloed: continue bewaking door telemetrie;
- bloeddruk, bewustzijn (Glasgow Coma Scale) en neurologische uitval;
- 0 tot 2 uur: iedere 15 minuten;
- 2 tot 6 uur: iedere 30 minuten;
- 6 tot 25 uur: ieder uur.

Vroege behandeling met acetylsalicylzuur
Het effect van intraveneuze toediening van 300 mg acetylsalicylzuur binnen 90 minuten na de start van alteplase is in een Nederlandse gerandomiseerde open trial met geblindeerde uitkomstmeting onder 642 patiënten met een herseninfarct vergeleken met dat van het starten van acetylsalicylzuur oraal na 24 uur. Na drie maanden was 54,0% van de patiënten in de vroege acetylsalicylzuur-groep in leven en onafhankelijk (mRS ≤2) en 57,2% van de patiënten in de groep die pas na 24 uur startte met acetylsalicylzuur (absolute verschil -3,2%; 95% BI -10,8 tot 4,2; geadjusteerde OR 0,91 (95% BI 0,66 tot 1,26); p=0,58). Symptomatische intracraniële bloedingen traden vaker op bij patiënten die vroeg werden behandeld met acetylsalicylzuur (absolute verschil 2,8%; 95% BI 0,2 tot 5,4; p=0,04) (Zinkstok, 2012). De werkgroep adviseert daarom in de eerste 24 uur na start van trombolyse niet te behandelen met een trombocytenaggregatieremmer.

Behandeling van bloedingen na start alteplase
Als een klinisch relevante bloeding is opgetreden tijdens behandeling met alteplase, dan dient deze behandeling met alteplase direct gestaakt te worden. De optimale antifibrinolytische behandeling is onbekend omdat hiernaar geen adequaat onderzoek heeft plaatsgevonden. Overwogen kan worden om voorafgaand aan deze behandeling en één uur na de start hiervan de PTT, aPTT, INR en fibrinogeen te bepalen om achteraf meer inzicht te krijgen in de oorzaak van de bloeding, maar dit mag in geen geval tot vertraging van de behandeling leiden. Op indicatie kan met een hematoloog of (neuro)chirurg overlegd worden.

<u>Antifibrinolytische behandeling bij een klinisch relevante bloeding tijdens of na behandeling met alteplase</u>
Bloeding binnen zes uur na toediening alteplase:
- tranexaminezuur 4 d.d. 1 g, tot 36 uur na staken alteplase;
- fresh-frozen plasma, 3 zakken (= 3 x 250 ml), eenmalig;
- trombocyten, 3 zakken (= 3 x 5 donoreenheden), eenmalig.

Bloeding 6 tot 36 uur na toediening alteplase
- tranexaminezuur 4 d.d. 1 g, tot 36 uur na staken alteplase (niet bij blaasbloeding);
- fresh-frozen plasma (FFP), 3 zakken (= 3 x 250 ml), eenmalig;
- trombocyten, drie zakken (= 3 x 5 donoreenheden), eenmalig, bij gebruik van een trombocytenaggregatieremmer.

Orolinguaal angio-oedeem
Bij 1 tot 5% van de patiënten treedt binnen uren na start van de alteplase orolinguaal angio-oedeem op. De kans hierop is verhoogd bij het gebruik van een ACE-remmer.

Meestal is het oedeem mild, maar in zeldzame gevallen ontstaat respiratoire insufficiëntie door een blokkade van de ademweg. Voor de behandeling kan het lokale allergie/anafylaxieprotocol gevolgd worden. De medicamenteuze behandeling bij mild tot matig ernstig oedeem kan bestaan uit clemastine 2 mg intraveneus gecombineerd met dexamethason 8 mg intraveneus en in geval van stridor of bronchospasme verneveling met salbutamol 1 mg). Indien sprake is van (dreigende) respiratoire of hemodynamische insufficiëntie bestaat de behandeling uit toediening van adrenaline 0,5 mg intramusculair, evt vernevelen met salbutamol 1mg (zie NIV richtlijn Anafylactische reactie) en dient de anesthesist met spoed bij de behandeling te worden betrokken.

Twijfelgevallen

Herseninfarct ontstaan tijdens slaap

Twintig tot 25% van de herseninfarcten ontstaan tijdens slaap. Als de patiënt langer dan viereneenhalf uur voordat de verschijnselen worden ontdekt voor het laatst wakker en zonder klachten is geweest bestaat er volgens de onderstaande criteria een contra-indicatie tegen trombolyse. In enkele kleine observationele studies bleek trombolyse bij patiënten die de uitvalsverschijnselen voor het eerst bij het ontwaken uit slaap hadden ontdekt én die voldeden aan specifieke CT- of MRI-criteria niet gepaard te gaan met een grote kans op complicaties (Morelli, 2015; Barreto, 2016). Of de voordelen groter waren dan de nadelen bleef echter onzeker. Op het moment van schrijven worden in twee gerandomiseerde trials de effecten van trombolyse met alteplase bij patiënten met een herseninfarct dat tijdens de slaap is ontstaan onderzocht. Dit zijn EXTEND-trial (NCT00887328) en WAKE-UP-trial (NCT01525290). Ook in deze trials dienen patiënten te voldoen aan specifieke CT- of MRI-criteria. Totdat de resultaten van deze onderzoeken bekend zijn is het beter om geen tromblytische behandeling met alteplase uit te voeren bij patiënten van wie niet zeker is dat de verschijnselen binnen viereneenhalf uur vóór de start van de behandeling zijn ontstaan.

Geringe of verbeterende uitval

Patiënten met een herseninfarct en aanvankelijk milde of snel verbeterende symptomen hebben toch een aanzienlijke kans op een slechte uitkomst (Smith, 2011). Zoals hierboven is beschreven blijkt uit een meta-analyse van de trombolysetrials dat patiënten met een NIHSS van 0 tot en met 4 op het moment van inclusie in de trial baat hadden bij behandeling met alteplase (Emberson, 2014). Het is echter niet bekend hoeveel van deze patiënten een score van 1 of 2 hadden (dus een zeer mild infarct), en patiënten met snel verbeterende symptomen werden van de meeste trials uitgesloten. De werkgroep adviseert om patiënten met een herseninfarct en een score ≥1 op de NIHSS te behandelen met intraveneus alteplase indien zij voldoen aan de overige criteria voor trombolyse.

Epileptisch insult

Een zeer klein deel van de herseninfarcten presenteert zich met een epileptisch insult op het moment van het ontstaan van de uitvalsverschijnselen. Zonder geavanceerde beeldvorming is het dan vaak in de eerste uren onduidelijk of sprake is van een postictale parese of uitval ten gevolge van een herseninfarct. Om deze reden werden patiënten die zich presenteerden met een epileptisch insult uitgesloten van de meeste trombolysetrials. Er is echter geen overtuigende reden om aan te nemen dat patiënten met een epileptisch insult bij het ontstaan van een herseninfarct minder voordeel zouden hebben van behandeling met trombolyse. Een epileptisch insult in de eerste uren na een herseninfarct is dan ook geen contra-indicatie voor trombolyse. De werkgroep adviseert om bij

patiënten bij wie getwijfeld wordt tussen een postictale parese en uitval ten gevolge van een herseninfarct direct aanvullende beeldvorming te verrichten om het bestaan van een herseninfarct te evalueren. Deze beeldvorming kan bestaan uit een CT-angiografie en/of -perfusie of een MRI met DWI en/of MR-angiografie of -perfusie. Indien sprake is van een herseninfarct én de patiënt voldoet aan de overige criteria kan behandeld worden met alteplase.

Stroke mimics

Zelfs in centra met veel ervaring blijkt 1 tot 2% van de patiënten die behandeld zijn met alteplase wegens de verdenking op een herseninfarct achteraf geen herseninfarct te hebben. Er is dan sprake van een zogenaamde 'stroke mimic'. In een grote multicenter studie bleek dat de kans op een intracraniële bloeding bij deze patiënten erg laag was: 1% (95% BI 0,0 tot 5,0%) (Zinkstok, 2013). De werkgroep adviseert om bij patiënten bij wie getwijfeld wordt over de diagnose herseninfarct direct aanvullende beeldvorming te verrichten zoals beschreven onder 'epileptisch insult.' Indien een herseninfarct waarschijnlijk is én de patiënt voldoet aan de overige criteria kan behandeld worden met alteplase.

Eerdere intracraniële bloeding

Patiënten met een eerdere intracraniële of intracerebrale bloeding werden uitgesloten van de meeste trombolysetrials. Dit gold niet voor IST-3, maar het is niet bekend of in die trial daadwerkelijk patiënten met een eerdere intracraniële bloeding geïncludeerd zijn. Ook zijn er geen observationele studies waarin voldoende patiënten met een eerdere intracraniële bloeding zijn geïncludeerd om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over de veiligheid van trombolyse bij deze patiënten. Het is aannemelijk dat patiënten met een eerdere lobaire bloeding ten gevolge van bijvoorbeeld amyloïdangiopathie een grotere kans hebben op het ontstaan van een symptomatische intracraniële bloeding na trombolyse, maar dit is minder duidelijk bij patiënten met een eerdere hypertensieve bloeding bij wie de bloeddruk daarna goed onder controle was, en bij patiënten met een eerder traumatisch subduraal hematoom. Het risico op een intracraniële bloeding lijkt niet relevant verhoogd bij patiënten met een eerdere bloeding uit een daarna behandelde intracraniële vaatafwijking zoals een aneurysma. De werkgroep adviseert daarom om bij patiënten met een herseninfarct die langer dan drie maanden geleden een intracraniële bloeding hebben gehad niet per definitie af te zien van trombolyse, maar de voor- en nadelen hiervan tegen elkaar af te wegen.

Cerebrale microbloedingen

Bij ongeveer eenderde van de patiënten met een herseninfarct kunnen met MRI één of meerdere cerebrale microbloedingen worden aangetoond (Cordonnier, 2007). Het bestaan van microbloedingen is mogelijk geassocieerd met een verhoogde kans op intracerebrale bloedingen als gevolg van trombolyse (Charidimou, 2013). Het is onbekend of bij patiënten met microbloedingen het voordeel van trombolyse anders is dan bij patiënten zonder microbloedingen. Het bestaan van microbloedingen is daarom geen contra-indicatie voor behandeling met alteplase.

Trauma capitis

Patiënten met een recent ernstig trauma capitis werden uitgesloten van deelname aan trombolysetrials. De definitie van recent varieerde van drie weken tot drie maanden. Op basis van internationale expert opinion is een periode van twee maanden vastgesteld

(Dirks, 2007). De definitie van ernstig in de exclusiecriteria van trombolysetrials is helaas onduidelijk, en er bestaan geen betrouwbare gegevens over de risico's van trombolyse bij patiënten met een recent licht schedelhersenletsel, bijvoorbeeld als gevolg van een val bij het ontstaan van de uitval. De werkgroep is van mening dat een geïsoleerd recent licht schedelhersenletsel geen contra-indicatie is voor behandeling met alteplase, tenzij bij CT-onderzoek van de hersenen aanwijzingen bestaan voor een intracraniële bloeding.

Aanbevelingen

Behandel patiënten met een acuut herseninfarct zonder relevante contra-indicaties zo snel mogelijk met intraveneus alteplase, in ieder geval binnen viereneenhalf uur.

Dosering intraveneus alteplase: 0,9 mg/kg lichaamsgewicht met een maximum van 90 mg, de eerste 10% toegediend als bolus, direct gevolgd door infusie van de overige 90% over één uur.

Indicatie voor intraveneuze trombolyse: acuut herseninfarct, waarbij de behandeling binnen 4,5 uur na het ontstaan van de verschijnselen kan worden gestart.

Contra-indicaties[a]

- intracraniële bloeding (inclusief hemorragische transformatie infarct) bij beeldvorming;
- matig/ernstig schedelhersenletsel in voorgaande twee maanden;
- herseninfarct in voorgaande twee maanden[b];
- intracraniële bloeding in voorgaande drie maanden[c];
- bloeding in maag-darmkanaal of urinewegen in voorgaande twee weken;
- grote chirurgische ingreep in voorgaande twee weken[d];
- bloeddruk systolisch ≥185 mmHg of diastolisch ≥ 110 mmHg[e];
- actieve bloeding of traumatisch letsel (bijvoorbeeld fractuur);
- gebruik van vitamine K-antagonist *en* INR >1,7;
- gebruik directe trombine- of factor Xa-remmer (direct oraal anticoagulantium; DOAC) - zie ook hierboven)[f];
- gebruik LMW heparine in therapeutische dosering, tenzij meer dan 4 uur geleden een subcutane gift en anti Xa-spiegels normaal[g];
- trombocyten <100 x 10^9/l;
- serum glucose <2,7 mmol/l als mogelijke oorzaak van de verschijnselen, of serum glucose >22,0 mmol/l[h].

Opmerkingen bij contra-indicaties

a. de contra-indicaties vormen een leidraad en zijn gebaseerd op de contra-indicaties in klinische trials van alteplase bij patiënten met een herseninfarct én op de mening van experts (Dirks 2007). Zoals bij iedere behandeling dienen de potentiële voor- en nadelen van trombolyse tegen elkaar afgewogen te worden. Veel van de genoemde contra-indicaties zijn zeldzaam. In de praktijk is een grondige anamnese (ingrepen, trauma, bloedingsneiging, medicatieoverzicht) en vlot neurologisch onderzoek, bloeddrukmeting, bloedsuikerbepaling en NCCT van het hoofd voldoende;

b. een aanzienlijk deel van de patiënten met een snelle verbetering van de klachten herstelt uiteindelijk toch slecht; het advies is daarom laagdrempelig te behandelen met trombolyse;
c. een acuut myocardinfarct is geen contra-indicatie: overleg zo nodig met de cardioloog over de voor- en nadelen van trombolyse;
d. indien een bloeding uit de operatiewond niet eenvoudig te voorkomen of te behandelen is;
e. indien gewenst verlagen met labetalol volgens schema bij behandeling van hypertensie. Er bestaat geen overtuigend bewijs dat het verlagen van de bloeddruk gecombineerd met trombolyse beter is dan het afzien van trombolyse. Wetenschappelijk onderzoek hiernaar is daarom gewenst. Een grote daling van de bloeddruk dient vermeden te worden;
f. voorbeelden: dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban. De veiligheid van behandeling met alteplase bij het gebruik van deze middelen is onvoldoende bekend en de kans op het ontstaan van bloedingen is waarschijnlijk verhoogd. Bij twijfel over het gebruik van een DOAC kan een therapeutische spiegel als volgt worden uitgesloten:
   - een normale aPTT en PT sluiten DOAC-gebruik met therapeutische spiegels uit in geval van dabigatran en rivaroxaban. Klinisch relevante spiegels van apixaban zijn echter niet uitgesloten, vraag hiervoor een anti-Xa-bepaling aan;
   - bij een verlengde aPTT en PT: wachten tot specifieke testen voor DOAC's bekend zijn: dTT (dabigatran) of anti-Xa (rivaroxaban/apixaban/edoxaban). Als deze testen normaal zijn kan een therapeutische spiegel worden uitgesloten.
g. een therapeutische spiegel van een LMWH kan worden uitgesloten dan wel aangetoond middels een anti-Xa-bepaling. Deze contra-indicatie geldt niet, indien er meer dan 4 uur geleden een subcutane gift van LWM is toegediend en de anti-Xa-spiegels normaal zijn.
h. indien bij beeldvorming sprake is van een occlusie van een intracraniële arterie en/of van een perfusiedefect, dan is het onwaarschijnlijk dat een parese als louter 'postictaal' geduid moet worden. Epilepsie is geen (absolute) contra-indicatie.

Geen contra-indicaties:
- gebruik van een trombocytenaggregatieremmer;
- menstruatie;
- gebruik van laag-moleculair-gewicht heparine in profylactische dosering;
- dissectie extracraniële a. carotis of a. vertebralis;
- vroege ischemische veranderingen op non-contrast CT die niet suggereren dat het infarct ouder is dan viereneenhalf uur;
- ongeruptureerd intracranieel aneurysma of arterioveneuze/caverneuze malformatie.

Relatieve contra-indicatie:
- Epileptisch insult

Kennishiaat

De effectiviteit van intraveneuze trombolytica anders dan alteplase is onvoldoende onderzocht. De effectiviteit van intraveneuze trombolytica bij patiënten met onduidelijke begintijd van de symptomen, maar wel aanwijzingen voor salvageable brain tissue is

onvoldoende onderzocht. Het is onbekend of patiënten die wakker zijn geworden met verschijnselen van een herseninfarct en die langer dan viereneenhalf uur daarvoor voor het laatst geen klachten hadden baat hebben bij trombolyse. Het is ook onbekend of patiënten geselecteerd kunnen worden voor behandeling met trombolyse aan de hand van diffusion/perfusion mismatch op MRI of een vergelijkbare CT-variabele. Tot slot is het onbekend of het verlagen van de bloeddruk gecombineerd met trombolyse beter is dan het afzien van trombolyse.

Literatuur

Charidimou A, Fox Z, Werring DJ. Do cerebral microbleeds increase the risk of intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute ischemic stroke? Int J Stroke. 2013;8:E1-2

Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: Systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. Brain. 2007;130:1988-2003

Dirks M, Niessen LW, Koudstaal PJ, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: From trial exclusion criteria to clinical contraindications. An international delphi study. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry. 2007;78:685-689

Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2014;384(9958):1929-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.

Barreto AD, Fanale CV, Alexandrov AV, et al. Prospective, open-label safety study of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in wake-up stroke. Ann Neurol. 2016;80:211-218

Morelli N, Rota E, Immovilli P, et al. Computed tomography perfusion-based thrombolysis in wake-up stroke. Intern Emerg Med. 2015;10:977-984

NINDS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. N.Engl.J.Med. 1995;333:1581-1587

Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: Findings from get with the guidelines-stroke. Stroke. 2011;42:3110-3115

Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(4).

Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379(9834):2364-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60738-7.

Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: Results from a multicenter cohort study. Stroke. 2013;44:1080-1084.

Bijlagen bij 6.2

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2012-april 2014 Engels, Nederlands, Duits, Frans	1 exp brain ischemia/ [narrower terms zijn: exp brain infarction/ or brain stem infarctions/ or lateral medullary syndrome/ or cerebral infarction/ or dementia, multi-infarct/ or infarction, anterior cerebral artery/ or infarction, middle cerebral artery/ or infarction, posterior cerebral artery/ or hypoxia-ischemia, brain/ or ischemic attack, transient/ or vertebrobasilar insufficiency/ or subclavian steal syndrome/] (81018) 2 exp intracranial embolism and thrombosis/ (18094) 3 ((infarct* or isch?emi*) adj3 (brain or cerebral or stroke)).ti,ab. (78673) 4 1 or 2 or 3 (130375) 5 limit 4 to (dutch or english or french or german) (114333) 7 limit 5 to yr=2012 -Current (15476) 15 (tPA or t-PA or rtPA or rt-PA or plasminogen or plasmin or alteplase or actilyse).tw. (56329) 16 Tissue Plasminogen Activator/ (15116) 17 Thrombolytic Therapy/ (18055) 18 15 or 16 or 17 (72068) 19 7 and 18 (1331) 20 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and review/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (204692) 21 19 and 20 (81) – 68 uniek 27 (randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or randomized controlled trial.pt. or random*.ti,ab. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (846024) 28 19 and 27 (210) 29 21 or 28 (249) 30 28 not 21 (168) – 155 uniek	312
Embase (Elsevier)	'brain infarction'/exp/mj OR 'brain ischemia'/exp/mj OR ((infarct* OR isch?emi*) NEAR/3 (brain OR cerebral OR stroke)):ab,ti AND (tpa:ab,ti OR 't pa':ab,ti OR rtpa:ab,ti OR 'rt pa':ab,ti OR plasminogen:ab,ti OR plasmin:ab,ti OR alteplase:ab,ti OR actilyse:ab,ti OR 'tissue plasminogen activator'/exp/mj OR 'fibrinolytic therapy'/exp/mj) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim) AND [embase]/lim AND [2012-2014]/py 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)) 41 SR, 12 uniek AND ('randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) 118 referenties, 46 uniek	
Cochrane (Wiley)	((infarct* or isch?emi*) near/3 (brain or cerebral or stroke)):ti,ab,kw and (tpa or 't pa' or rtpa or 'rt pa' or plasminogen or plasmin or alteplase or actilyse) (Word variations have been searched) 55 referenties, 31 uniek	

Database: Medline (OVID) 2012 – april, 2014
Aantal hits: 232

Evidencetabellen

Exclusietabel

H6.2 Trombolyse		
Referenties geselecteerde systematic review	**Selectie?**	**Evt. reden exclusie**
6) Bor-Seng-Shu E, Nogueira RC, Figueiredo EG, Evaristo EF, Conforto AB, Teixeira MJ. Sonothrombolysis for acute ischemic stroke: a systematic review of randomized controlled trials. [Review]. Neurosurgical Focus 2012 Jan;32(1):E5. Ref ID: 69	nee	Niet conform PICO Sono-trombolyse
(7) Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. [Review]. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2013 Mar;84(3):277-80.	Nee	Niet conform PICO Bestudeert associatie microbloedingen en risico hersenbloeding
(13) Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. [Review]. Stroke 2013 Jul;44(7):1915-23.	?	Subgroep patiënten met diabetes
(16) Echouffo-Tcheugui JB, Woodward M, Kengne AP. Predicting a post-thrombolysis intracerebral hemorrhage: a systematic review. [Review]. Journal of Thrombosis & Haemostasis 2013 May;11(5):862-71.	Nee	Niet conform PICO Bijwerkingen ICH: risico stratificatie model
(40) Miedema I, Luijckx GJ, De KJ, Koch M, Uyttenboogaart M. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: a systematic review and meta-analysis. [Review]. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2012 May;83(5):537-40.	?	Subgroep patiënten die warfarine gebruiken
(42) Collaborative Group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial.[Erratum appears in Lancet. 2012 Aug 25;380(9843):730]. Lancet 2012 Jun 23;379(9834):2352-63.	Nee	Niet conform PICO Trombolyse met rtPA
(53) Ricci S, Dinia L, Del SM, Anzola P, Mazzoli T, Cenciarelli S, et al. Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2012;6:CD008348; PMID: 22696378]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;10:CD008348.	Nee	Niet conform PICO Sono-trombolyse
(68) Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del ZG, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. [Review]. Lancet 2012 Jun 23;379(9834):2364-72.	Nee	Niet conform PICO Trombolyse met rtPA
(69) Wardlaw JM, Koumellis P, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD000514; PMID: 15494998]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;5:CD000514.	?	Wel alteplase deel meenemen
(70) Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. [Review]. Stroke 2012 Nov;43(11):2904-9.	Nee	Niet conform PICO Risicofactoren ICH
(144) Michel P, Ntaios G, Reichhart M, Schindler C, Bogousslavsky J, Maeder P, et al. Perfusion-CT guided intravenous thrombolysis in patients with unknown-onset stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot feasibility trial. Neuroradiology 2012 Jun;54(6):579-88.	Ja?	Alteplase versus placebo Subgroup patiënten met supratentorial stroke of unknown onset
(163) Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. New Engl J Med 2012 Mar 22;366(12):1099-107.	nee	Niet conform PICO Alteplase Tenecteplase: 2 doses
(232) Zinkstok SM, Roos YB, ARTIS i. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. Lancet 2012 Aug 25;380(9843):731-7.	Nee	Niet conform PICO Acetylsalicylzuur+alteplase en alteplase

6.3 Vergroot endovasculaire behandeling de kans op een goed herstel bij patiënten met een herseninfarct en een occlusie van één van de proximale intracraniële arteriën?

Inleiding

Bij patiënten met een herseninfarct en een occlusie van een proximale intracraniële arterie wordt een endovasculaire behandeling al meer dan 20 jaar toegepast, maar tot eind 2014 bestond onzekerheid over het nut hiervan.

Vraagstelling

De uitgangsvraag of patiënten met een acuut herseninfarct en een occlusie van één van de proximale intracraniële arteriën baat hebben bij een endovasculaire behandeling werd vertaald naar de volgende PICO:

P patiënten met een acuut herseninfarct en een occlusie van één van de proximale intracraniële arteriën;
I endovasculaire behandeling met state-of-the-art technieken;
C standaard behandeling zonder endovasculaire interventie;
O functionele uitkomst, sterfte, intracraniële bloedingen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is geen systematische literatuuranalyse verricht maar zijn aanvankelijk vooral gegevens van de MR CLEAN-trial gebruikt omdat: 1) de endovasculaire behandelingstechnieken in de afgelopen jaren sterk zijn veranderd dan wel verbeterd, om welke reden resultaten van oudere trials niet per definitie geëxtrapoleerd kunnen worden naar huidige technieken; 2) er op het moment van schrijven resultaten gepubliceerd zijn van vijf gerandomiseerde endovasculaire behandelingstrials waarin moderne technieken zijn gebruikt, maar met aanzienlijk verschillende inclusiecriteria, en de resultaten van een aantal andere gerandomiseerde trials nog niet bekend zijn; en 3) de MR CLEAN-trial in Nederland is uitgevoerd en de resultaten daarom het meest toepasbaar zijn op de Nederlandse situatie. In de commentaarfase zijn echter gegevens toegevoegd van de vier andere gepubliceerde trials waarin moderne endovasculaire behandelingstechnieken zijn gebruikt (Campbell, 2015; Goyal, 2015; Jovin, 2015; Saver, 2015) en van een gezamenlijke analyse van de gegevens van individuele patiënten van deze trials (Goyal, 2016).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ‘sterfte of afhankelijkheid’ en mortaliteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten en ’symptomatische intracraniële bloedingen’ een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

Definities

- sterfte of afhankelijkheid: score op de mRS ≥ 3;
- symptomatische intracraniële bloeding: intracraniële bloeding die geassocieerd is met een toename van score op de NIHSS van 4 of meer punten.

Zoeken en selecteren

Zoals hierboven gemeld is dit onderdeel van de Richtlijn gebaseerd op gegevens van de MR CLEAN-trial (Berkhemer, 2015) en van een gezamenlijke analyse van de gegevens van individuele patiënten van vier andere gepubliceerde trials (Goyal, 2016).

Samenvatting literatuur

De Nederlandse MR CLEAN-trial (Berkhemer, 2015) was een gerandomiseerde open klinische trial met geblindeerde uitkomstmeting bij 500 patiënten met een acuut herseninfarct ten gevolge van een met CTA bewezen occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) of de a. cerebri anterior (A1 of A2). Patiënten met een symptomatische occlusie van de a. vertebralis of a. basilaris werden van deelname uitgesloten. De laagste score op de NIHSS was 3 en de mediaan 18. De minimale leeftijd voor inclusie was 18 jaar; er was geen bovenste leeftijdsgrens. De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 66 jaar. 89% van de patiënten was vóór inclusie behandeld met intraveneus alteplase. De endovasculaire behandeling diende binnen zes uur na het ontstaan van het infarct te worden gestart. De wijze van endovasculaire behandeling werd grotendeels overgelaten aan de interventionist. De primaire uitkomstmaat was de score op de modified Rankin Scale na drie maanden.

Van de 500 patiënten werden er 233 (47%) gerandomiseerd voor endovasculaire behandeling en 267 (53%) voor standaardbehandeling. Van de patiënten in de interventiegroep werden 196 (84%) daadwerkelijk endovasculair behandeld, evenals één patiënt in de controlegroep. Bij 190 van de 196 endovasculair behandelde patiënten werd een verwijderbare stent gebruikt, om welke reden de resultaten van MR CLEAN alleen op deze behandelingstechniek van toepassing zijn. Bij 24 patiënten (12%) werd naast de mechanische trombectomie ook intra-arterieel een trombolyticum toegediend.

Endovasculaire behandeling verkleinde de kans op functionele beperkingen aanzienlijk: de adjusted common odds ratio was 1,67 (95% BI 1,21 tot 2,30). 76 patiënten (32,6%) in de interventiegroep en 51 (19,1%) in de controlegroep waren na drie maanden niet afhankelijk van de hulp van anderen (absolute risicoreductie: 13,5% (95% BI: 5,9 tot 21,2); aOR: 2,16 (1,39 tot 3,38)). In beide groepen was na drie maanden ongeveer één op de vijf patiënten overleden. De kans op (enige) rekanalisatie van de geoccludeerde arterie na 24 uur was 75% in de interventiegroep en 33% in de controlegroep. Endovasculaire behandeling verminderde ook de grootte van het infarct op CT met meer dan eenderde.

Een symptomatische intracerebrale bloeding trad op bij 18 (7,7%) van de patiënten in de interventiegroep en bij 17 (6,4%) in de controlegroep. Bij 13 patiënten (5,6%) in de interventiegroep en één (0,4%) in de controlegroep ontstond een nieuw infarct in een ander stroomgebied. Bij vier patiënten (1,7%) in de interventiegroep werd een intracraniële dissectie en bij twee (0,9%) een perforatie gerapporteerd (niet vermeld in welke vaten).
Er bestonden geen statistisch significante interacties tussen subgroepen gebaseerd op leeftijd, ernst van de uitval en ischemische afwijkingen op CT aan de ene zijde en behandelingseffect aan de andere, maar bij patiënten met uitgebreide ischemische afwijkingen op CT (ASPECTS 0 – 4) was het voordeel van behandeling erg onzeker.

In de MR CLEAN-trial was het voordeel van endovasculaire behandeling duidelijk groter naarmate deze eerder werd gestart (Fransen, 2016).

Kort na de publicatie van de belangrijkste resultaten van de MR CLEAN-trial werden ook de resultaten gepubliceerd van vier andere gerandomiseerde trials waarin het effect van endovasculaire behandeling met moderne hulpmiddelen (meestal verwijderbare stents) werd onderzocht: ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, en EXTEND IA (Campbell, 2015;

Goyal, 2015; Jovin, 2015; Saver, 2015). De gegevens van de individuele patiënten die aan deze trials hebben deelgenomen zijn later gezamenlijk geanalyseerd en gepubliceerd (Goyal, 2016). De andere trials beperkten zich net als de MR CLEAN tot patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri anterior of a. cerebri media en in alle trials werd bij het grootste deel van de patiënten gebruik gemaakt van een verwijderbare stent. In de ESCAPE-trial konden patiënten worden geïncludeerd tot 12 uur na het ontstaan van de symptomen, maar werden patiënten met uitgebreide ischemische afwijkingen op de blanco CT (ASPECTS <6) en patiënten met een slechte collaterale circulatie op CTA van deelname uitgesloten. Ook in EXTEND IA, SWIFT PRIME en REVASCAT werden patiënten geëxludeerd indien er op CT of MRI aanwijzingen waren voor irreversibele schade in een groot deel van het aangedane stroomgebied. In alle trials was bij het merendeel van de patiënten of bij alle patiënten gestart met intraveneus alteplase vóór de start van de endovasculaire behandeling. Alle vier de trials werden voortijdig afgebroken na een interimanalyse naar aanleiding van de resultaten van de MR CLEAN-trial, en alle vier de trials bevestigden de positieve resultaten van MR CLEAN. Endovasculaire behandeling leidde tot minder beperkingen na 90 dagen (geadjusteerde common odds ratio (cOR) 2,49; 95% BI 1,76 tot 3,53; p<0,0001). Endovasculaire behandeling was ook van voordeel bij patiënten van 80 jaar of ouder (cOR 3,68; 95% BI 1,95 tot 6,92) en bij patiënten die niet beandeld konden worden met intraveneus alteplase (cOR 2,43; 95% BI 1,30 tot 4,55).

GRADE analyse: De waardering start hoog, het gaat om grote multicenter gerandomiseerde trials. Alle trials waren te voren geregistreerd, hadden gepubliceerde protocollen en hadden een PROBE-design. De trials zijn in een indivudele patiënt meta-analyse gecombineerd. Er zijn geen argumenten om de waardering te verlagen.

Conclusie

GRADE Hoog	Bij patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) of a. cerebri anterior (A1 of A2) verkleint endovasculaire behandeling met een verwijderbare stent de kans op overlijden of afhankelijkheid ten opzichte van de 'standaardbehandeling', indien de endovasculaire behandeling wordt gestart binnen zes uur na het ontstaan van de verschijnselen. De kans op een goed herstel neemt toe naarmate de behandeling eerder wordt gestart. *Bronnen (Berkhemer, 2015; Campbell, 2015; Goyal, 2015; Jovin, 2015; Saver, 2015).*

Overwegingen

Endovasculaire behandeling van het herseninfarct is in de afgelopen vijf jaar ook in enkele andere trials onderzocht (Broderick, 2013; Ciccone, 2013; Kidwell, 2013). In deze drie trials werd geen overtuigend voordeel van behandeling gevonden, hetgeen achteraf werd geweten aan het feit dat in deze trials het grootste deel van de patiënten niet met de modernste technieken werd behandeld, én dat bij twee van de drie trials de occlusie van een proximale intracraniële arterie niet met niet-invasieve beeldvorming (CTA of MRA)

was bevestigd. Deze 'neutrale' trials doen dus niets af aan de positieve resultaten van trials waarin moderne behandeltechnieken zijn gebruikt.

De bovenstaande vijf trials waren beperkt tot patiënten met een infarct in het stroomgebied van de a. carotis. Het is onzeker of de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met een infarct ten gevolge van een occlusie van de a. basilaris. De werkgroep adviseert deze patiënten bij voorkeur te behandelen in het kader van een een gerandomiseerde trial naar het effect van endovasculaire behandeling.

Observationele studies suggereren dat endovasculaire behandeling minder effectief is indien sprake is van beperkte collaterale bloedvoorziening of uitgebreide ischemische afwijkingen op CT (Nambiar, 2014; Puetz, 2009). In een *post-hoc* analyse van MR CLEAN werd het voordeel van endovasculaire behandeling ook sterk bepaald door de mate van collaterale bloedvoorziening op de initiële CTA: patiënten met een goede collaterale bloedvoorziening hadden het meeste baat van endovasculaire behandeling terwijl het voordeel erg klein tot afwezig was bij patiënten met een slechte collaterale bloedvoorziening (Berkhemer, 2016). De studie was echter onvoldoende overtuigend om patiënten met een matige tot slechte collaterale bloedvoorziening altijd van endovasculaire behandeling uit te sluiten. Het is ook onzeker of endovasculaire behandeling zinvol is bij patiënten met een occlusie van de a. carotis ten gevolge van een dissectie. Ook zijn er aanwijzingen dat behandeling van patiënten die DOACs of VKA gebruiken, veilig en effectief is (Rozeman, 2016).
Meer informatie over de betreffende groepen patiënten zal vermoedelijk in de komende jaren beschikbaar komen als data van de verschillende al afgeronde en nog lopende endovasculaire behandelingstrials gecombineerd worden. De werkgroep adviseert om deze factoren tot die tijd niet als absolute contra-indicatie voor endovasculaire behandeling te beschouwen.

Vanwege de schade aan het endotheel die door de endovasculaire behandeling ontstaat lijkt het gewenst om snel na de interventie te starten met een antitromboticum. Behandeling met een antitromboticum zou echter ook kunnen leiden tot een toename van de kans op symptomatische intracraniële bloedingen. Hierbij speelt ook een rol dat het starten van antitrombotica in de eerste 24 uur na behandeling met alteplase gecontra-indiceerd is. Er bestaat op het moment van schrijven nog geen overtuigend bewijs uit gerandomiseerde klinische trials of uit observationele studies welk antitromboticum na een endovasculaire behandeling de voorkeur verdient en op welk moment dat gestart moet worden. Omdat ook de meningen van deskundigen uiteen lopen kan de werkgroep hierover geen advies geven. Vanzelfsprekend dient de antitrombotische behandeling 24 uur na trombolyse sowieso te worden gestart.

Patiënten met een recent ander infarct in het stroomgebied van de afgesloten arterie werden van de meeste endovaculaire behandelingstrials uitgesloten. De werkgroep adviseert echter dit niet in alle gevallen als absolute contra-indicatie te zien. Indien in de voorafgaande 6 weken bijvoorbeeld een lacunair infarct is opgetreden en de patiënt zich nu presenteert met ernstige ischemie ten gevolge van een proximale occlusie zou endovasculaire behandeling alsnog overwogen kunnen worden.

Tenslotte is de onderstaande contra-indicatie van een verhoogde bloeddruk gebaseerd op de exclusiecriteria van MR CLEAN. Het is onzeker of een endovasculaire behandeling

bij een hogere bloeddruk ook van voordeel is, én of het verlagen van de bloeddruk om endovasculaire behandeling mogelijk te maken een netto voordeel heeft.

Aanbevelingen

Patiënten met een acuut herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) of a. cerebri anterior (A1 of A2) dienen endovasculair te worden behandeld met een verwijderbare stent of andere state-of-the-art techniek. Indien de patiënt ook in aanmerking komt voor intraveneuze trombolyse met alteplase dient dit eerst gestart te worden, maar het effect hiervan moet niet worden afgewacht. De endovasculaire behandeling dient zo spoedig mogelijk gestart te worden, maar in ieder geval binnen zes uur na het ontstaan van de symptomen.

Endovasculaire behandeling van het herseninfarct ten gevolge van een occlusie van de a. basilaris is een optie waarvan de effectiveit en veiligheid niet zijn aangetoond. Behandel daarom bij voorkeur in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Contra-indicatie voor endovasculaire behandeling:
Intracraniële bloeding (inclusief hemorragische transformatie infarct) bij beeldvorming.

Relatieve contra-indicatie:
Infarct in het aangedane stroomgebied in de voorgaande zes weken.

Literatuur

Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2015;314:1832-1843.

Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372(1):11-20.

Berkhemer, Olvert A., et al. Collateral status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation stroke. Stroke 47.3 (2016): 768-776.

Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med. 2013;368(10):893-903.

Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. N Engl J Med. 2015.

Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2013;368(10):904-913.

Fransen, Puck SS, et al. Time to reperfusion and treatment effect for acute ischemic stroke: A randomized clinical trial. JAMA neurology. 2016;73(2):190-196.

Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015.

Goyal, Mayank, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. The Lancet. 2016;387(10029):1723-1731.

Jovin, Tudor G., et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. New England Journal of Medicine. 2015;372(24):2296-2306.

Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med. 2013;368(10):914-923.

Nambiar V, Sohn SI, Almekhlafi MA, et al. CTA collateral status and response to recanalization in patients with acute ischemic stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2014;35(5):884-890.

Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, et al. The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned? Int J Stroke. 2009;4(5):354-364.

Rozeman AD, Wermer MJ, Lycklama a Nijeholt GJ, Dippel DW, Schonewille WJ, Boiten J, et al. Safety of intra-arterial treatment in acute ischaemic stroke patients on oral anticoagulants. A cohort study and systematic review. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2016;23(2):290-6.

Saver, Jeffrey L., et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. New England Journal of Medicine. 2015;372(24):2285-2295.

6.4 Doet chirurgische decompressie bij ruimte-innemende, supratentoriële herseninfarcten de kans op een slecht functioneel herstel en overlijden afnemen?

Inleiding

Grote infarcten in het stroomgebied van de arteria cerebri media (ACM) gaan gepaard met oedeemvorming, die in ernstige gevallen kan leiden tot cerebrale inklemming. Patiënten met klinische verschijnselen van een groot ruimte-innemend herseninfarct hebben hierdoor een slechte prognose: in een prospectief onderzoek was de mortaliteit 78%, ondanks maximale conservatieve therapie (Hacke, 1996). Overlevenden zijn meestal ernstig gehandicapt. In de jaren '90 suggereerden enkele grote observationele onderzoeken dat chirurgische decompressie, bestaande uit een hemicraniëctomie en een duraplastiek, leidt tot een sterke afname van de kans op overlijden (Rieke, 1995; Schwab, 1998; Gupta, 2004). Of deze ingreep ook de kans op een goed functioneel herstel deed toenemen bleef echter lang onzeker. Vanaf 2001 zijn meerdere gerandomiseerde klinische trials verricht om het effect van chirurgische decompressie op functioneel herstel te bepalen.

Deze vraag werd vertaald in de volgend PICOs:

P patiënten met een ruimte-innemend herseninfarct (een groot, supratentorieel herseninfarct met klinische (bewustzijnsdaling) en radiologische (verplaatsing van hersenweefsel) tekenen van massawerking;
I chirurgische decompressie;
C geen chirurgische decompressie;
O mortaliteit, functioneel herstel.

Zoeken en selecteren

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar artikelen over chirurgische decompressie bij patiënten met een ruimte-innemend herseninfarct. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur: patiënten met een ruimte-innemend herseninfarct in het stroomgebied van de ACM, RCT naar chirurgische decompressie vs conservatieve behandeling en uitkomsten gerapporteerd als functioneel herstel en/of sterfte.

Samenvatting van de literatuur

In de afgelopen jaren zijn zeven gerandomiseerde klinische trials gepubliceerd waarin is onderzocht of chirurgische decompressie bij patiënten met een ruimte-innemend infarct in het stroomgebied van de ACM het herstel bevordert. De resultaten van de Filipijnse HeMMI-trial en de Turkse DEMITUR-trial zijn nog niet bekend.

De Amerikaanse Hemicraniectomy And Durotomy for deterioration From Infarction-Relating Swelling Trial (Frank, 2014) is in 2004 na de inclusie van 25 patiënten gestaakt. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd van 18 tot 75 jaar, een infarct in het stroomgebied van de ACM met op CT tekenen van infarcering van het volledige stroomgebied en ernstige focale uitval (NIHSS score ≥18). Patiënten die voldeden aan deze criteria werden 96 uur gevolgd. Als binnen 96 uur een bewustzijnsdaling en midline shift ontstonden werd gerandomiseerd tussen chirurgische decompressie en voortzetten van medicamenteuze behandeling zonder chirurgische decompressie. De primaire

uitkomstmaat was overlijden na 21 dagen. De mediane leeftijd was 56 jaar. Aan vijftien patiënten werd door randomisatie operatieve behandeling toegewezen, waarvan veertien werden geopereerd. Er was afname van de kans op overlijden voor patiënten die werden gerandomiseerd voor operatieve behandeling (21% vs. 40%, verschil 19%, 95% BI -13 tot 50). Er werden geen data met betrekking tot functioneel herstel gerapporteerd.

De Franse Decompressive Craniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction (DECIMAL) trial (Vahedi, 2007) werd in 2006 na inclusie van 38 van de 60 gewenste patiënten gestaakt vanwege een tegenvallende inclusiesnelheid en een geplande analyse van samengevoegde data uit de DECIMAL-, DESTINY- en HAMLET-trials. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd tussen 18 en 55 jaar, een infarct in het stroomgebied van de ACM met zowel ischemische afwijkingen in minimaal 50% van het stroomgebied van de ACM op CT als een lesievolume op diffusie-gewogen MRI van meer dan 145 ml, ernstige focale uitval en een tenminste licht gedaald bewustzijn (gedefinieerd als een score ≥1 op onderdeel 1a van de NIH Stroke Scale). De maximale tijd tussen het ontstaan van het infarct en inclusie was 24 uur. Chirurgische decompressie diende binnen zes uur na inclusie te worden verricht. De primaire uitkomstmaat was functioneel herstel na zes maanden, gemeten met de modified Rankin Scale (mRS). Een score van vier of meer werd beschouwd als een slecht herstel. De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 43 jaar. Aan twintig patiënten werd door randomisatie operatieve behandeling toegewezen. Er waren geen cross-overs. Na chirurgische decompressie was er een kleinere kans op een slechte uitkomst, maar zonder statistische significantie in de primaire analyse (75% vs. 94%; p=0,18), en een kleinere kans op overlijden (25% vs. 78%; p<0,0001).

De Duitse Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY) trial (Jüttler, 2007) werd in 2006 na inclusie van 32 van de verwachte 68 patiënten gestaakt vanwege een hogere mortaliteit in de conservatief behandelde dan in de chirurgisch behandelde groep. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd tussen 18 en 60 jaar, een infarct in het stroomgebied van de ACM met ischemische afwijkingen in minimaal tweederde van het stroomgebied van de ACM op CT, ernstige focale uitval en een tenminste licht gedaald bewustzijn (gedefinieerd als een score ≥1 op onderdeel 1a van de NIH Stroke Scale). De maximale tijd tussen het ontstaan van het infarct en inclusie was 36 uur. Chirurgische decompressie diende binnen zes uur na inclusie te worden verricht. De primaire uitkomstmaat was dezelfde als in DECIMAL. De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 45 jaar. Aan zeventien patiënten werd door randomisatie operatieve behandeling toegewezen. Deze patiënten werden allen geopereerd. Tevens werd één patiënt uit de controlegroep geopereerd. Er was een kleinere kans op een slechte uitkomst voor patiënten die werden gerandomiseerd voor operatieve behandeling bij analyse van de verdeling van uitkomsten over de mRS (p=0,04). Er was een kleinere kans op een slecht herstel (mRS 4 tot 6), maar zonder statistische significantie (53% vs. 73%; p=0,23), en een kleinere kans op overlijden (12% vs. 53%; p<0,02).

De Nederlandse Hemicraniectomy After Middle cerebral artery infarction with Life-threatening Edema Trial (HAMLET) (Hofmeijer, 2009) werd in 2007 na inclusie van 64 van de beoogde 128 patiënten na een interim-analyse vanwege futiliteit gestaakt. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd tussen 18 en 60 jaar, een infarct in het stroomgebied van de ACM met ischemische afwijkingen in minimaal tweederde van het

stroomgebied van de ACM op CT, ernstige focale uitval en een tenminste licht gedaald bewustzijn (gedefinieerd als een score ≤13 op de Glasgow Coma Scale of een oog + motor-score ≤9 bij afasie). De maximale tijd tussen het ontstaan van het infarct en inclusie was 96 uur. Chirurgische decompressie diende binnen drie uur na inclusie te worden verricht. De primaire uitkomstmaat was functioneel herstel na 12 maanden, gemeten met de mRS. Een score van vier of meer werd beschouwd als een slecht herstel. De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 48 jaar. Aan tweeëndertig patiënten werd door randomisatie operatieve behandeling toegewezen. Er waren geen cross-overs. Chirurgische decompressie had geen effect op de kans op een slechte uitkomst (mRS 4-6, 75% vs. 75%, ARR 0%, 95%BI -21 tot 21), maar was geassocieerd met een afname van sterfte (22% vs. 59%, ARR 38%, 95%BI 15 tot 60).

Een Chinese trial (Zhao, 2012) werd gestaakt na inclusie van 47 patiënten op grond van een interimanalyse die statistisch significant voordeel toonde ten aanzien van de primaire uitkomstmaat. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd van 18 tot en met 80 jaar, mogelijkheid van inclusie en start van de behandeling binnen 48 uur na ontstaan van het infarct, bewustzijnsdaling tot een oog- en motor score van ≤9 op de GCS en tekenen van infarcering in minimaal tweederde van het stroomgebied van de ACM met massawerking. De primaire uitkomstmaat was functioneel herstel na zes maanden, gemeten met de mRS. Een score groter dan vier werd beschouwd als een slecht herstel. De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 64 jaar. Aan vierentwintig patiënten werd door randomisatie operatieve behandeling toegewezen. Er waren geen cross-overs. Er was een statistisch significante afname van de kans op een slecht herstel (33% vs. 83%, p= 0,001) of overlijden (13% vs. 71%, p= 0,001) na chirurgische decompressie. Deze resultaten waren in essentie gelijk in de subgroep van patiënten van 80 jaar en ouder.

In de Duitse DESTINY-2-trial (Jüttler, 2014) werden 112 patiënten van 61 jaar of ouder geïncludeerd. De overige inclusiecriteria en de uitkomstmaten waren gelijk aan die van de eerste DESTINY-trial. De maximale tijd tussen het ontstaan van het infarct en inclusie was 48 uur. De mediane leeftijd van de geïncludeerd patiënten was 70 jaar. Negenenveertig patiënten werden geopereerd. Er was een statistisch significante afname van de kans op een slecht herstel (62% vs. 82%, OR 2,9, 95%BI 1,1 tot 7,5) of overlijden (33% vs. 70%, p= 0,001) na chirurgische decompressie.

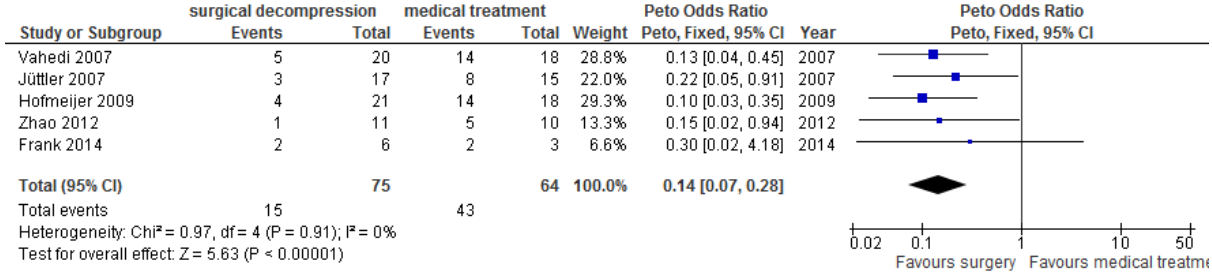
Van een gerandomiseerde trial uit Letland (Slezins, 2012) werden resultaten van een interimanalyse van de eerste 28 geïncludeerde patiënten gepubliceerd. Het is onduidelijk of de trial nadien is gestaakt. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd 18 jaar of ouder, een infarct in het stroomgebied van de ACM met ischemische afwijkingen in minimaal de helft van het stroomgebied van de ACM op CT of MRI, of infarct volume van meer dan 145 cm^3, NIHSS score >15 en mogelijkheid van starten met de operatie binnen 48 uur na het herseninfarct. De primaire uitkomstmaat was functioneel herstel na een jaar gemeten met de mRS. Een score groter dan vier werd beschouwd als een slecht herstel. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 62 jaar. Elf patiënten werden geopereerd. Het aantal door randomisatie toegewezen operaties en het aantal cross-overs zijn onduidelijk. De kans op een slecht herstel was kleiner (54% vs. 92%) en sterfte was lager (54% vs. 92%) in de geopereerde groep. Er werd echter geen statistische significantie bereikt.

Zes trials werden opgenomen in een meta-analyse (Frank, 2014; Vahedi, 2007; Jüttler, 2007; Hofmeijer, 2009; Zhao, 2012; Jüttler, 2014). Van de trials HEMMI, DEMITUR en Slezins 2012 waren niet onvoldoende gegevens beschikbaar. De follow-up duur van alle geïncludeerde onderzoeken was één jaar, met uitzondering van zes maanden in (Frank, 2014). Er werd een meta-analyse gedaan in drie subgroepen:

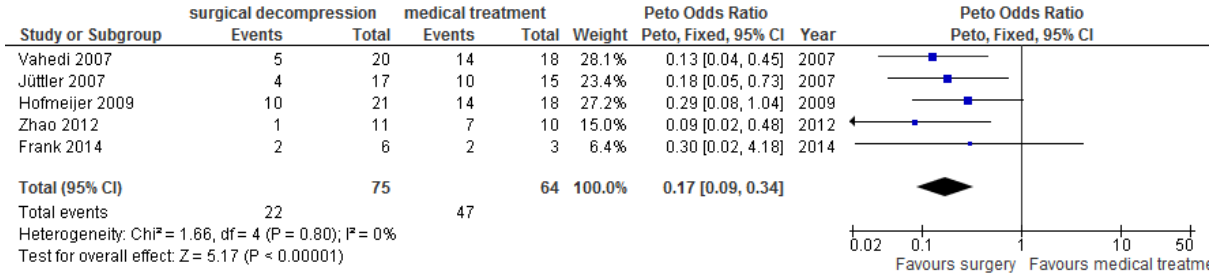
1. De eerste subgroep betrof patiënten van 18 tot en met 60 jaar met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend supratentorieel herseninfarct binnen 48 uur na het infarct.
2. De tweede subgroep betrof patiënten van 18 tot en met 60 jaar met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend supratentorieel herseninfarct na 48 uur na het infarct.
3. De derde subgroep betrof patiënten ouder dan 60 met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend supratentorieel herseninfarct binnen 48 uur na het infarct.

Subgroep 1: patiënten van 18 tot en met 60 jaar met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend supratentorieel herseninfarct binnen 48 uur na het infarct.
Na chirurgische decompressie was er afname van de kans op overlijden (20% vs. 76%; OR 0,14; 95%BI 0,07 tot 0,28; Figuur 6.6), afname van de kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6: 29% vs. 73%; OR 0,17; 95%BI 0,09 tot 0,34; Figuur 6.7) en afname van de kans op overlijden, een ernstige of een matig ernstige handicap (mRS 4, 5 of 6: 57% vs. 77%; OR 0,42; 95%BI 0,21 tot 0,86; Figuur 6.8). In de HAMLET-groep waren de resultaten na drie jaar in essentie gelijk (Geurts, 2013). Voor wat betreft de kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6) was het effect gelijk in de subgroepen van patienten met en zonder afasie in een analyse van gepoolde data van DECIMAL, DESTINY en HAMLET (Figuur 6.8; Vahedi, 2007).

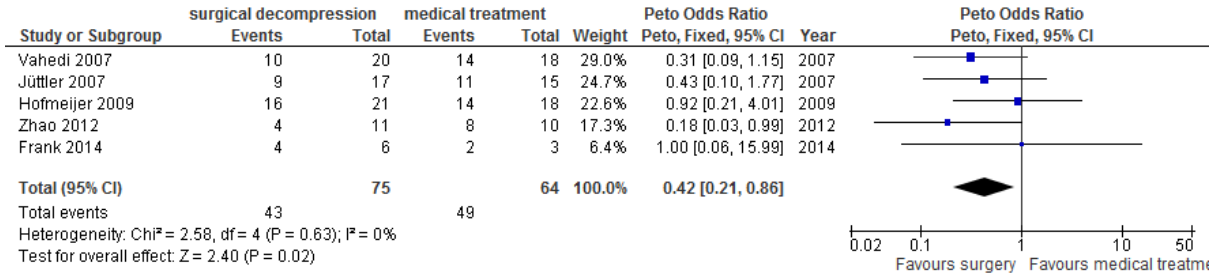
Figuur 6.6 Meta-analyse van kans op overlijden voor patiënten van 18 tot en met 60 jaar en operatie binnen 48 uur



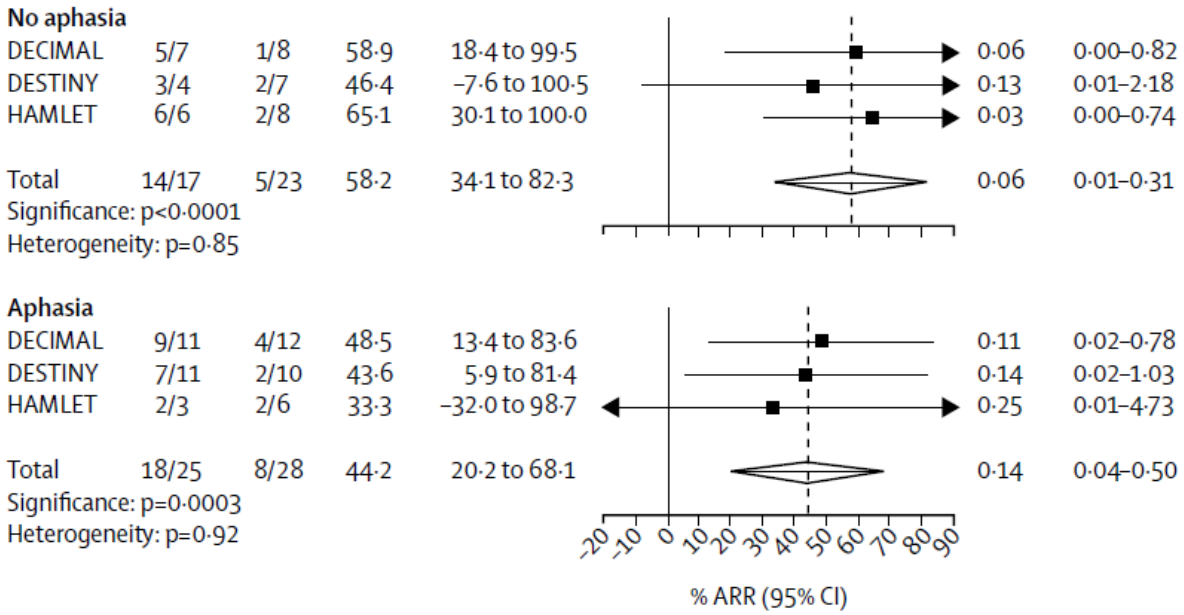
Figuur 6.7 Meta-analyse van kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6) voor patiënten van 18 tot en met 60 jaar en operatie binnen 48 uur



Figuur 6.8 Meta-analyse van kans op overlijden, ernstige handicap of matig ernstige handicap (mRS 4, 5 of 6) voor patiënten van 18 tot en met 60 jaar en operatie binnen 48 uur



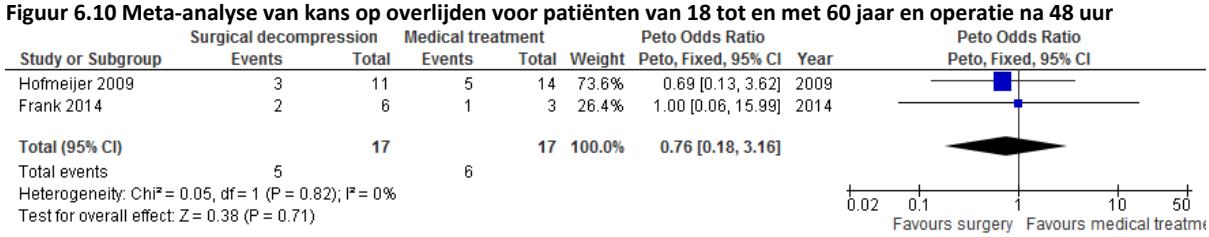
Figuur 6.9 Meta-analyse van kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6) in subgroepen van patiënten met en zonder afasie van 18 tot en met 60 jaar en operatie binnen 48 uur



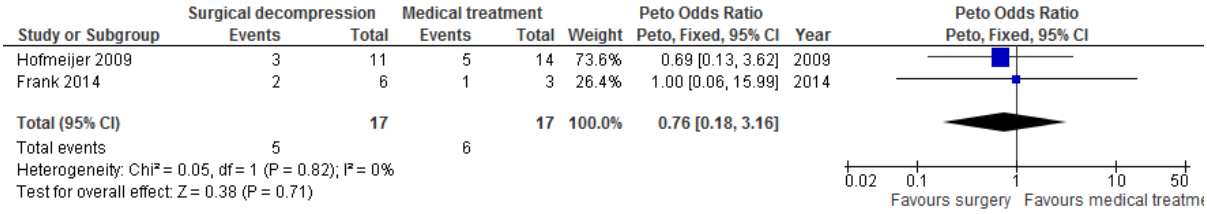
Subgroep 2: patiënten van 18 tot en met 60 jaar met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend supratentorieel herseninfarct na 48 na het infarct.

Na chirurgische decompressie was er geen statistisch significante verandering van de kans op overlijden (29% vs. 35%; OR 0,76; 95%BI 0,18 tot 3,16; Figuur 6.10), de kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6: 29% vs. 35%; OR 0,76; 95%BI 0,18 tot 3,16; Figuur 6.11) of de kans op overlijden, ernstige handicap of matig ernstige handicap (mRS 4, 5 of 6: 71% vs. 65%; OR 1,50; 95%BI 0,35 tot 6,33; Figuur 6.12).

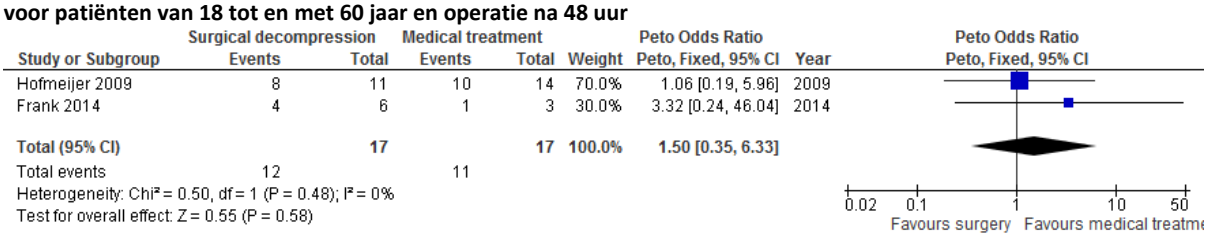
Figuur 6.10 Meta-analyse van kans op overlijden voor patiënten van 18 tot en met 60 jaar en operatie na 48 uur



Figuur 6.11 Meta-analyse van kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6) voor patiënten van 18 tot en met 60 jaar en operatie na 48 uur



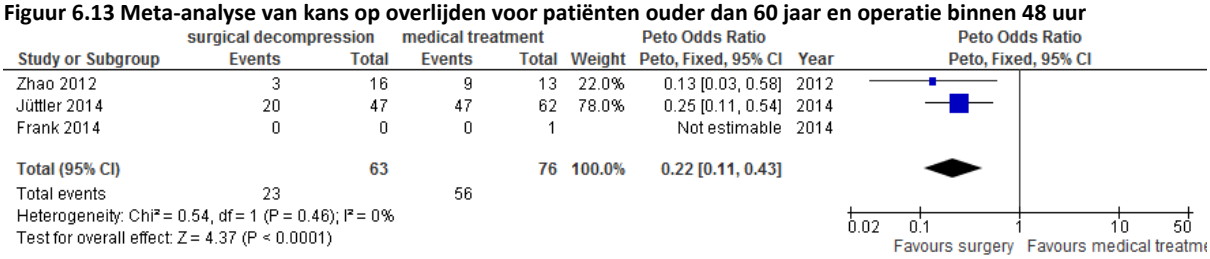
Figuur 6.12 Meta-analyse van kans op overlijden, ernstige handicap of matig ernstige handicap (mRS 4, 5 of 6) voor patiënten van 18 tot en met 60 jaar en operatie na 48 uur



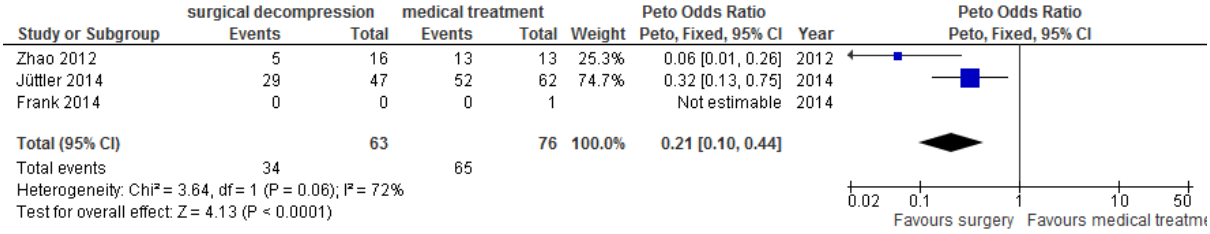
Subgroep 3: patiënten van ouder dan 60 met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend supratentorieel herseninfarct binnen 48 uur na het infarct.

Na chirurgische decompressie was er afname van de kans op overlijden (37% vs. 74%; OR 0,22; 95%BI 0,11 tot 0,43; Figuur 6.13) en afname van de kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6: 54% vs. 86%; OR 0,21; 95%BI 0,10 tot 0,44; Figuur 6.14). Er was geen statistisch significante afname van de kans op overlijden, ernstige handicap of matig ernstige handicap (mRS 4, 5 of 6; 92% vs. 96%; OR 0,50; 95%BI 0,12 tot 2,08; Figuur 6.15).

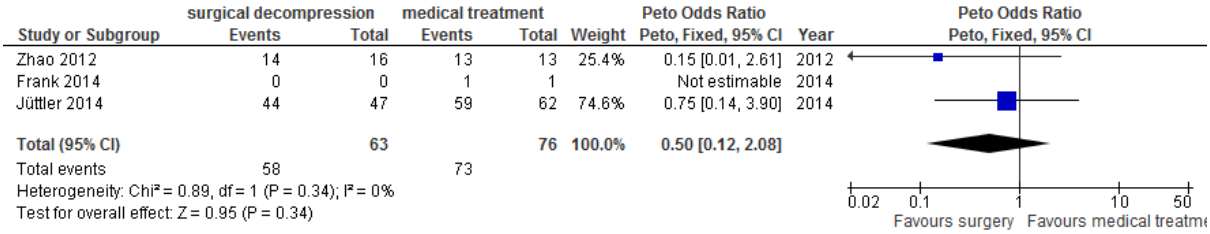
Figuur 6.13 Meta-analyse van kans op overlijden voor patiënten ouder dan 60 jaar en operatie binnen 48 uur



Figuur 6.14 Meta-analyse van kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6) voor patiënten ouder dan 60 jaar en operatie binnen 48 uur.



Figuur 6.15 Meta-analyse van kans op overlijden, ernstige handicap of matig ernstige handicap (mRS 4, 5 of 6) voor patiënten ouder dan 60 jaar en operatie binnen 48 uur



Bewijskracht van de literatuur

Uitkomstmaten: functioneel herstel en sterfte

De bewijskracht van een systematische review van gerandomiseerd onderzoek start hoog. Het niveau van bewijs werd voor de uitkomstmaat functioneel herstel verlaagd op grond van ongeblindeerde uitkomstmetingen in alle behalve één trial (kans op bias).

Conclusies

Hoog GRADE	Bij patiënten van 60 jaar of jonger met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct, die binnen 48 uur kunnen worden geopereerd, leidt chirurgische decompressie tot afname van sterfte.

Matig GRADE	Bij patiënten van 60 jaar of jonger met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct, die binnen 48 uur kunnen worden geopereerd, leidt chirurgische decompressie tot afname van de kans op een zeer slechte uitkomst (mRS 5 of 6) en afname van de kans op een slechte tot zeer slechte uitkomst (mRS 4, 5 of 6).

Laag GRADE	Er is in deze groep geen verschil in effect van chirurgische decompressie tussen patiënten met en zonder afasie.

Matig GRADE	Bij patiënten van 60 jaar of jonger met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct, die na 48 uur worden geopereerd, is het effect van chirurgische decompressie onzeker.

Hoog GRADE	Bij patiënten ouder dan 60 jaar met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct die binnen 48 uur kunnen worden geopereerd leidt chirurgische decompressie tot afname van sterfte.

Matig GRADE	Bij patiënten ouder dan 60 jaar met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct die binnen 48 uur kunnen worden geopereerd leidt chirurgische decompressie tot afname van de kans op een zeer slechte uitkomst (mRS 5 of 6). Het effect op de kans op een slechte uitkomst (mRS 4, 5 of 6) is onzeker.

Overwegingen

Chirurgische decompressie wordt in het algemeen erkend als effectieve behandeling voor patiënten met een ruimte-innemend herseninfarct. Er is echter aanhoudende controverse over het nut van de behandeling door meningsverschil over de definitie van een goede uitkomst (Hofmeijer, 2014).

Effecten op QoL en depressie zijn onderzocht in twee trials (Vahedi, 2007; Hofmeijer, 2009; Geurts, 2013). Verreweg de meeste patiënten hebben een voldoende kwaliteit van leven en bij slechts een minderheid bestaan tekenen van depressie.

Massaal ruimte-innemend oedeem treedt bij slechts 1 tot 5% van de patiënten met een supratentorieel herseninfarct op (Hofmeijer, 2003a). Er zijn geen betrouwbare vroege voorspellers en het is onduidelijk welke patiënten moeten worden verwezen naar een neurochirurgisch centrum en wanneer verwijzing het best kan plaatsvinden (Hofmeijer, 2008). De meest betrouwbare geïdentificeerde voorspeller binnen 6 uur is infarctvolume van >82ml op DWI (Thomalla, 2010), maar MRI en DWI worden in Nederland in de acute fase van een herseninfarct nauwelijks toegepast.

Op basis van data uit HAMLET werd berekend dat kosten na chirurgische decompressie veel hoger zijn dan na conservatieve behandeling (gemiddelde toename van kosten €127.000 per gewonnen QALY in de eerste drie jaar) (Hofmeijer, 2013). Langdurige opnames in revalidatiecentra en verpleeghuizen zijn de belangrijkste kostendragers.

Als gekozen wordt voor chirurgische decompressie zijn snelle operatie en een ruime hemicraniëctomie en duraplastiek (>12cm) belangrijk.

Effect van andere behandelingen (osmotherapie, sedatie, corticosteroïden, koeling) is niet goed onderzocht en onzeker (Hofmeijer 2003a). De werkgroep kan over deze behandelingen geen aanbevelingen doen. Er bestaat indirect bewijs dat hyperventilatie schadelijk is (Hofmeijer 2003a) en de werkgroep ontraadt deze behandeling.

Aanbevelingen

Overweeg chirurgische decompressie bij patiënten met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct binnen 48 uur na ontstaan van het infarct. Bespreek bij patiënten van 60 jaar of jonger dat de kans op overleven met een milde tot matig ernstige handicap toeneemt, maar ook de kans op overleven met een ernstige handicap. Bespreek bij patiënten ouder dan 60 jaar de zeer grote kans op overleven met een ernstige handicap.

Wees terughoudend met chirurgische decompressie bij patiënten met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct na 48 uur na ontstaan van het infarct.

Maak voor wat betreft de indicatie voor chirurgische decompressie geen onderscheid tussen patiënten met en zonder afasie.

Kennishiaat

De rol van beeldvormende technieken om salvageable brain tissue te identificeren en zo een indicatie voor trombectomie te vormen, is onvoldoende onderzocht.

Het effect van directe trombectomie in vergelijking met trombectomie voorafgegaan door intraveneuze trombolytische behandeling is onvoldoende bekend.

Of trombectomie ook effectief is, en onder welke voorwaarden, bij patiënten die later dan 6 tot 7 uur worden behandeld, is niet bekend.

Of comedicatie (plaatjesremmers, heparine) rond trombectomie leidt tot betere uitkomsten of alleen tot meer complicaties is niet bekend.

Literatuur

Frank JI, Schumm LP, Wroblewski K, et al. Hemicraniectomy and durotomy upon deterioration from infarction related swelling trial. Stroke. 2014;45:781-87.

Geurts M, Van der Worp HB, Kappelle J, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction: outcomes at three years in the randomized HAMLET trial. Stroke. 2013;44:2506-8.

Gupta R, Connolly ES, Mayer S, et al. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. Stroke. 2004;35:539-43.

Hacke W, Schwab S, Horn M, et al. 'Malignant' middle cerebral artery infarction. Clinical course and prognostic signs. Arch Neurol. 1996;53:309-15.

Hofmeijer J, Algra A, Kappelle LJ, et al. Predictors of Life-Threatening Brain Edema in Middle Cerebral Artery Infarction. Cerebrovasc Dis. 2008;25:176-184.

Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After MCA infarction with Life-threatening Edema Trial (HAMLET): a muliticentre, open, randomized trial. Lancet Neurol. 2009;8:326-33.

Hofmeijer J, van der Worp HB, Amelink GJ, et al. Chirurgische decompressie bij het ruimte-innemende herseninfarct. Aanmelding voor een gerandomiseerde trial. Ned Tijdschr Geneeskd. 2003a;147:2594-2596.

Hofmeijer J, van der Worp HB, Kappelle LJ, et al. Cost-effectiveness of surgical decompression for space-occupying hemispheric infarction. Stroke. 2013;44:2923-5.

Hofmeijer J, Van der Worp HB, Kappelle LJ. Treatment of space-occupying hemispheric infarction. Crit Care Med. 2003b;31:617-25.

Hofmeijer J. Evidence based medical knowledge: the neglected role of expert opinion. J Eval Clin Pract 2014;20:803-8.

Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. Stroke. 2007;38:2518-25.

Juttler E. Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle cerebral artery stroke. New Engl J Med. 2014;370:1091-100.

Rieke K, Schwab S, Krieger D, et al. Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: Results of an open, prospective trial. Crit Care Med. 1995;23:1576-87.

Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. Stroke. 1998;29:1888-93.

Slezins J, Keris V, Bricis R, et al. Preliminary results of randomized controlled study on decompressive craniectomy in treatment of malignant middle cerebral artery stroke. Medicina (Kaunas). 2012;48:521-4.

Thomalla G, Hartmann F, Juettler E, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by MRI within 6 hours of symptom onset: a prospective multicenter observational study. Ann Neurol. 2010;68:435-45.

Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. on behalf of the DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Neurol. 2007;6:215-22.

Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). Stroke. 2007;38:2506-17.

Zhao J, Su YY, Zhang Y, et al. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. Neurocrit care. 2012;17:161-71.

Bijlagen bij 6.4

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
MCA Guidelines Surgical decompression MEDLINE (Ovid) January 2008 to February 2014	1. brain ischemia/ or exp brain infarction/ or hypoxia-ischemia, brain/ or carotid artery diseases/ or carotid artery thrombosis/ or carotid artery, internal, dissection/ or intracranial arterial diseases/ or cerebral arterial diseases/ or infarction, anterior cerebral artery/ or infarction, middle cerebral artery/ or infarction, posterior cerebral artery/ or exp intracranial embolism and thrombosis/ or exp stroke/ or vertebral artery dissection/ or brain edema/ 2. (isch?emi$ adj6 (stroke$ or apoplex$ or cerebral vasc$ or cerebrovasc$ or cva)).tw. 3. ((brain or cerebr$ or cerebell$ or vertebrobasil$ or hemispher$ or intracran$ or intracerebral or infratentorial or supratentorial or middle cerebral artery or MCA$ or anterior circulation or posterior circulation or basilar artery or vertebral artery or space-occupying) adj5 (isch?emi$ or infarct$ or thrombo$ or emboli$ or occlus$ or hypoxi$ or oedema or odema or edema or swell$ or swollen or herniation)).tw. 4. ((cerebell$ or vertebrobasil$ or hemispher$ or intracran$ or intracerebral or infratentorial or supratentorial or middle cerebr$ or MCA$ or anterior circulation or posterior circulation or basilar artery or vertebral artery or space-occupying) adj5 stroke$).tw. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. decompression, surgical/ or decompressive craniectomy/ 7. (decompress$ or craniectom$ or hemicraniect$ or hemi-craniect$).tw. 8. 6 or 7 9. Randomized Controlled Trials as Topic/ 10. random allocation/ 11. Controlled Clinical Trials as Topic/ 12. control groups/ 13. clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ 14. (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. 15. (clinical trial or clinical trial phase i or clinical trial phase ii or clinical trial phase iii or clinical trial phase iv).pt. 16. (random$ or RCT or RCTs).tw. 17. (controlled adj5 (trial$ or stud$)).tw. 18. (clinical$ adj5 trial$).tw. 19. trial.ti. 20. ((control or treatment or experiment$ or intervention or surgical) adj5 (group$ or subject$ or patient$)).tw. 21. (quasi-random$ or quasi random$ or pseudo-random$ or pseudo random$).tw. 22. controls.tw. 23. Meta-Analysis as Topic/ or Meta-Analysis/ 24. (meta analy$ or metaanaly$).tw. 25. (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw. 26. exp Review Literature as Topic/ 27. (cochrane or medline or pubmed or embase or cinahl or science citation index).ab. 28. (reference list$ or bibliograph$ or hand-search$ or relevant journals or manual search$).ab. 29. (selection criteria or data extraction).ab. and Review/ 30. or/9-29 31. 5 and 8 and 30 32. comment/ or letter/ or editorial/ 33. exp animals/ not humans.sh. 34. (neonat$ or newborn$ or new born or pediatric or paediatric or birth or infant or infants or perinatal or peri-natal or baby or babies or child or children).ti. 35. decompression sickness/ or decompression sickness.tw. 36. 32 or 33 or 34 or 35 37. 31 not 36	

Cochrane Library search strategy 2014 issue 1	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Database of Reviews of Effects (DARE) #1 [mh ^brain ischemia] or [mh brain infarction] or [mh ^hypoxia-ischemia, brain] or [mh ^carotid artery diseases] or [mh ^carotid artery thrombosis] or [mh ^carotid artery, internal, dissection] or [mh ^intracranial arterial diseases] or [mh ^cerebral arterial diseases] or [mh ^infarction, anterior cerebral artery] or [mh ^infarction, middle cerebral artery] or [mh ^infarction, posterior cerebral artery] or [mh intracranial embolism and thrombosis] or [mh stroke] or [mh ^vertebral artery dissection] or [mh ^brain edema] #2 isch*mi* near/6 (stroke* or apoplex* or cerebral next vasc* or cerebrovasc* or cva):ti,ab #3 (brain or cerebr* or cerebell* or vertebrobasil* or hemispher* or intracran* or intracerebral or infratentorial or supratentorial or middle cerebral artery or MCA* or anterior circulation or posterior circulation or basilar artery or vertebral artery or space-occupying) near/5 (isch*mi* or infarct* or thrombo* or emboli* or occlus* or hypoxi* or oedema or odema or edema or swell* or swollen or herniation):ti,ab #4 ((cerebell* or vertebrobasil* or hemispher* or intracran* or intracerebral or infratentorial or supratentorial or middle next cerebr* or MCA* or anterior circulation or posterior circulation or basilar artery or vertebral artery or space-occupying) near/5 stroke):ti,ab #5 #1 or #2 or #3 or #4 #6 [mh ^decompression, surgical] or [mh ^decompressive craniectomy] #7 (decompress* or craniectom* or hemicraniect* or hemi-craniect*):ti,ab #8 #6 or #7 #9 #5 and #8	
EMBASE (Ovid) search strategy Jan 2008 to February 2014	1. stroke/ or brain infarction/ or brain stem infarction/ or cerebellum infarction/ or exp brain ischemia/ or carotid artery disease/ or exp carotid artery obstruction/ or cerebral artery disease/ or exp cerebrovascular accident/ or exp occlusive cerebrovascular disease/ or stroke patient/ or brain edema/ 2. (isch?emi$ adj6 (stroke$ or apoplex$ or cerebral vasc$ or cerebrovasc$ or cva)).tw. 3. ((brain or cerebr$ or cerebell$ or vertebrobasil$ or hemispher$ or intracran$ or intracerebral or infratentorial or supratentorial or middle cerebral artery or MCA$ or anterior circulation or posterior circulation or basilar artery or vertebral artery or space-occupying) adj5 (isch?emi$ or infarct$ or thrombo$ or emboli$ or occlus$ or hypoxi$ or oedema or odema or edema or swell$ or swollen or herniation)).tw. 4. ((cerebell$ or vertebrobasil$ or hemispher$ or intracran$ or intracerebral or infratentorial or supratentorial or middle cerebr$ or MCA$ or anterior circulation or posterior circulation or basilar artery or vertebral artery or space-occupying) adj5 stroke$).tw. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. decompression surgery/ or brain decompression/ or decompressive craniectomy/ or craniectomy/ 7. (decompress$ or craniectom$ or hemicraniect$ or hemi-craniect$).tw. 8. 6 or 7 9. randomized controlled trial/ or randomized controlled trial (topic)/ 10. Randomization/ 11. Controlled Study/ 12. control group/ 13. clinical trial/ or phase 1 clinical trial/ or phase 2 clinical trial/ or phase 3 clinical trial/ or phase 4 clinical trial/ or controlled clinical trial/ 14. (random$ or RCT or RCTs).tw. 15. (controlled adj5 (trial$ or stud$)).tw. 16. (clinical$ adj5 trial$).tw. 17. trial.ti. 18. ((control or treatment or experiment$ or intervention or surgical) adj5 (group$ or subject$ or patient$)).tw. 19. (quasi-random$ or quasi random$ or pseudo-random$ or pseudo random$).tw. 20. controls.tw. 21. meta analysis/ or meta analysis (topic)/ or systematic review/ or systematic review (topic)/	

	22. (meta analy$ or metaanaly$).tw. 23. (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw. 24. (cochrane or medline or pubmed or embase or cinahl or science citation index).ab. 25. (reference list$ or bibliograph$ or hand-search$ or relevant journals or manual search).ab. 26. (selection criteria or data extraction).ab. 27. review.pt. or literature/ or review/ 28. 26 and 27 29. 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 28 30. 5 and 8 and 29 31. (letter or editorial).pt. 32. (exp animals/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/) 33. (neonat$ or newborn$ or new born or pediatric or paediatric or birth or infant or infants or perinatal or peri-natal or baby or babies or child or children).ti. 34. decompression sickness/ or decompression sickness.tw. 35. 31 or 32 or 33 or 34 36. 30 not 35	

Database: Medline (OVID) 2008 – feb, 2014
Aantal hits: ??

Hoofdstuk 7 Behandeling op de Stroke Unit

Uitgangsvragen

7.1 Moeten patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding op een stroke unit worden opgenomen en waar moet een stroke unit aan voldoen?

7.2 Zijn monitoring en strikt reguleren (dat wil zeggen, binnen fysiologische grenzen houden van parameters zoals serumglucose, zuurstofsaturatie en lichaamstemperatuur) zinvol bij patiënten met een acuut herseninfarct of hersenbloeding?

7.3 Wat is de effectiviteit van maatregelen om verslikpneumonieën te voorkomen door systematisch monitoren van de slikfunctie en behandelen van dysfagie?

7.4 Wat is de effectiviteit van maatregelen om diepe veneuze trombose te voorkomen?

Inleiding

Al sinds de jaren 90 is op grond van systematische reviews duidelijk geworden dat opname en behandeling van patiënten in stroke units leidt tot minder sterfte en minder afhankelijkheid dan opname en behandeling op een algemene verpleegafdeling en in een ziekenhuis. Alhoewel er veel gediscussieerd is over het behandelcontrast in deze systematische reviews, bestaat nu consensus dat deze conclusie ook naar de Nederlandse situatie generaliseerbaar is.

Nog steeds is het niet helemaal duidelijk waarom stroke units effectiever zijn dan algemene zorg. Stroke units verschillen van algemene ziekenhuisafdelingen door meer gespecialiseerde verpleegkundigen en artsen, meer protocollen en actievere vroege revalidatie. De vraag is of monitoring en regulering van fysiologische parameters hierbij een rol speelt. Daarbij moet men bedenken dat tijdens de eerste dagen na een acuut herseninfarct of hersenbloeding 20 tot 50% van de patiënten koorts heeft (>37,5 graden Celsius), ongeveer 50% een gestoorde glucosetolerantie (hyperglycemie) heeft en 37% tot 78% slikproblemen (dysfagie) heeft. Dit betekent dat kleine effecten op patiëntniveau, toch grote gezondheidseffecten op groepsniveau kunnen betekenen.

Zoeken en selecteren

Voor de beantwoording van de eerste vraag is de betreffende tekst uit de richtlijn beroerte 2000 geactualiseerd en ingekort.

Voor de beantwoording van de tweede vraag werd uitgegaan van de cluster-gerandomiseerde trial van Middleton (2011) en commentaren daarop. Er werd geen aanvullend literatuuronderzoek verricht.

Voor de beantwoording van de derde vraag werd gebruik gemaakt van de Cochrane systematische review van Geeganage waarin interventies voor de behandeling van dysfagie worden onderzocht (Geeganage, 2012).

Voor de beantwoording van de vierde vraag verwijzen we naar het hoofdstuk Tromboseprofylaxe bij patiënten met een acute beroerte (herseninfarct/hersenbloeding) van de Richtlijn Antitrombotisch beleid 2016.

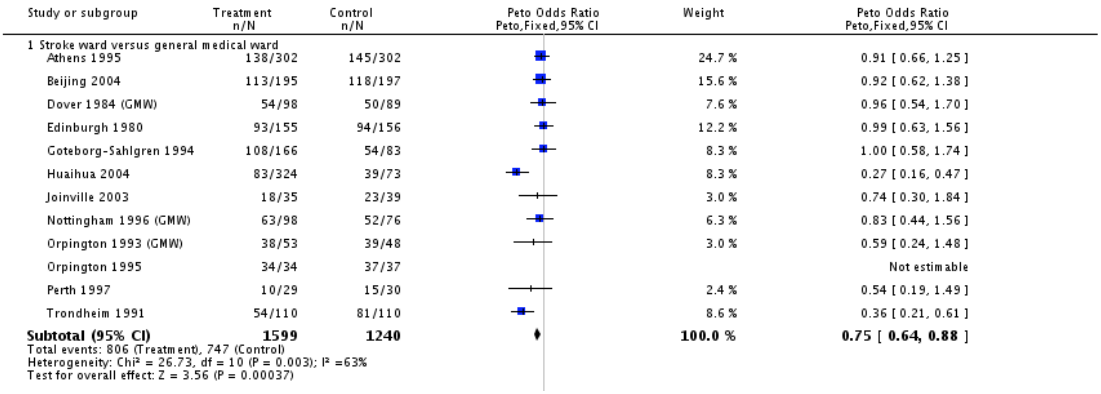
7.1 Moeten patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding op een stroke unit worden opgenomen en waar moet een stroke unit aan voldoen?

Samenvatting literatuur

Stroke units

Uit een meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken blijkt dat niet alleen de mortaliteit na een beroerte, maar ook het aantal opgenomen patiënten in instellingen voor chronische zorg en de gemiddelde verpleegduur, afnemen door behandeling in zogenaamde stroke units, in vergelijking met opname op een algemene neurologische of interne afdeling (Stroke Unit Trialists Collaboration, 2013). Het positieve effect van een stroke unit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een samenspel van verschillende factoren, zoals goed geprotocolleerde zorg, betere en snellere diagnostiek en sneller ingrijpen bij complicaties, een technisch betere verpleging (verslikken, decubitus en incontinentie) en intensievere revalidatie (Govan, 2007).

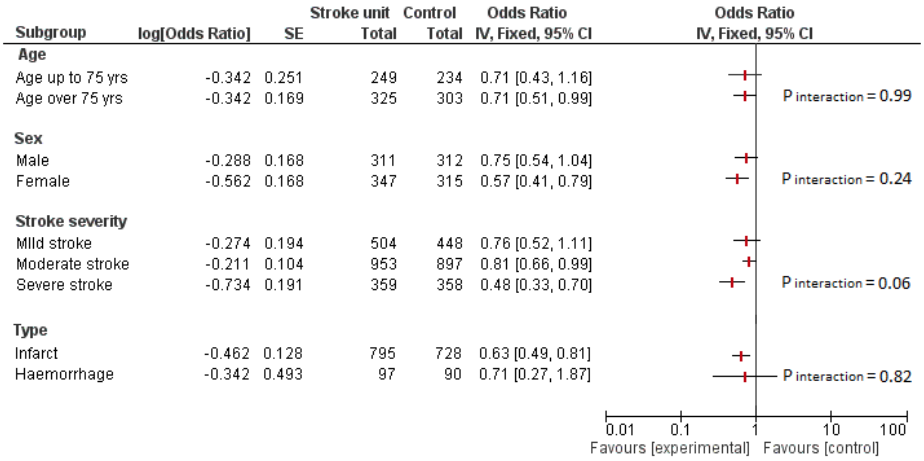
Figuur 7.1 Meta-analyse van effect van stroke unit behandeling versus behandeling op algemene afdeling: sterfte of afhankelijkheid bij einde follow-up (Stroke Unit Trialists Collaboration, 2013)



Een probleem bij de interpretatie van de meta-analyse is dat zowel het begrip stroke unit als de controlebehandeling niet zeer scherp zijn omschreven. Alle studies hadden in elk geval als gemeenschappelijk kenmerk een multidisciplinaire aanpak door een team van professionele gezondheidswerkers met speciale interesse voor en kennis van de behandeling van beroertes. De voordelen van stroke unit behandeling waren het meest duidelijk in units die bestonden uit een plaatsgebonden eenheid. Vanwege de slecht omschreven interventie noemen we de bewijskracht niet hoog maar matig.

In de meta-analyse was de duur van de behandeling op de stroke units niet verschillend van de duur van het verblijf op een algemene afdeling. Er zijn geen aanwijzingen dat het effect van behandeling op een stroke unit beperkt is tot bepaalde subgroepen van patiënten met een beroerte. Dit betekent dat in principe iedere patiënt met een beroerte, ook een patiënt ouder dan 75 jaar, en de patiënt met zeer ernstige uitval, in aanmerking komt voor opname en behandeling op een stroke unit (Stroke Unit Trialists Collaboration, 2013).

Figuur 7.2 Meta-analyse in subgroepen van effect van stroke unit behandeling versus behandeling op algemene afdeling: sterfte of chronische intramurale zorg bij einde follow-up (Stroke Unit Trialists Collaboration, 2013)



7.2 Zijn monitoring en strikt reguleren (dat wil zeggen, binnen fysiologische grenzen houden van parameters zoals serumglucose, zuurstofsaturatie en lichaamstemperatuur) zinvol bij patiënten met een acuut herseninfarct of hersenbloeding?

Een cluster-gerandomiseerd onderzoek over 19 stroke units (N=1696) suggereert dat wanneer multidisciplinaire teams zich houden aan behandelprotocollen voor management van koorts, hyperglykemie en slikstoornissen, de kans op afhankelijkheid (volgens de modified Rankin Scale ≥2) of overlijden binnen 90 dagen na het herseninfarct of de hersenbloeding met ongeveer 16% doet verminderen (NNT 6,4; Adjusted Absolute Difference: 15,7%; 95%BI 5,8 tot 25,4) (Middleton, 2011). Verpleegkundigen kregen via een instructie-DVD en een klinische les van een logopediste informatie over screening op en omgaan met slikklachten na herseninfarct of hersenbloeding. Watersliktest werd bij opname afgenomen. Patiënten met verdenking op slikproblemen werden verwezen naar een logopediste. Deelnemende afdelingen werden gedurende het onderzoek regelmatig gecontroleerd op het naleven van de protocollen.

Vervolgonderzoek naar de individuele componenten (behandelen van koorts, gestoorde glucosetolerantie en het tijdig signaleren en behandelen van slikproblemen) blijkt achteraf de meerwaarde hiervan niet te kunnen verklaren (Drury, 2014).

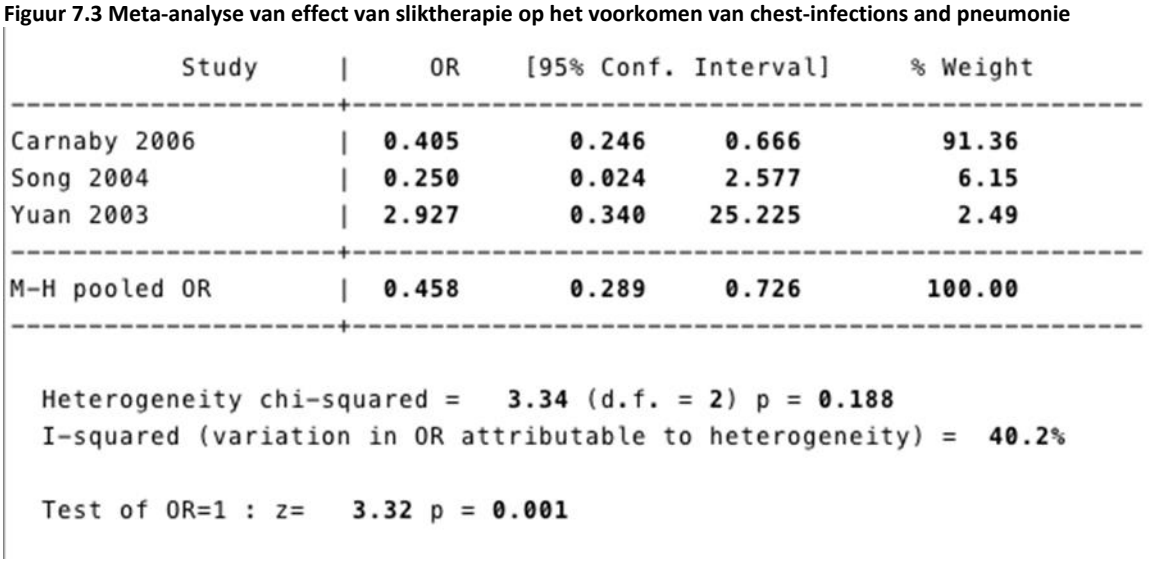
Echter in een retrospectief (geblindeerd) onderzoek van medische dossiers binnen de QASC-trial (N=1804) van Middelton kon men niet aantonen dat het gunstige resultaat in de experimentele clusters tot stand kwam door een frequenter en beter behandelingsbeleid met betrekking tot koorts, slikken en/of hyperglycemie (Drury, 2014a). Een goede verklaring voor het effect in de QASC-trial ontbreekt derhalve, en een interventie die verantwoordelijk is voor het verschil in uitkomst tussen de beide armen van de trial kan niet worden geïdentificeerd. De bewijsgraad van deze studie voor het effect van monitoren van fysiologische parameters moet daarom als laag worden benoemd.

7.3 Wat is de effectiviteit van maatregelen om verslikpneumonieën te voorkomen door systematisch monitoren van de slikfunctie en behandelen van dysfagie?

In het algemeen kan gesteld worden dat de waterslikmethode (de 3 OZ of 90 ml watersliktest) een gevoelige en voldoende specifieke test is om slikstoornissen op te sporen. De sliktest is positief indien het niet lukt of de patiënt moet hoesten. De test is negatief indien het in een keer lukt zonder hoesten. In een systematische review gepubliceerd in 2014 worden zes van de 19 evaluatiestudies van voldoende kwaliteit bevonden. De meeste studies gebruiken als onafhankelijke gouden standaard het oordeel van een ervaren logopedist. Van de studies die alleen een watersliktest gebruikten varieerde de sensitiviteit tussen 70 en 100% en de specificiteit tussen 65% en 71%. De interobserver variatie was goed (Kappa >0,7). In de enkele studie die gebruik maakte van zuurstofsaturatiemeting werd een zeer hoge sensitiviteit (100%) met goede specificiteit bereikt (70%) (Poorjavad, 2014). Patiënten met een hersenbloeding of herseninfarct in de hersenstam hebben een verhoogd risico op slikstoornissen.

Voor de effectiviteit van de behandeling van slikstoornissen kort na een acuut herseninfarct of hersenbloeding is het bewijs beperkt. Een Cochrane systematische review uit 2012 suggereert dat acupunctuur leidt tot minder slikproblemen en minder afhankelijkheid. Er zijn geringe aanwijzingen dat behandeling met maagsondes en PEG-sondes leidt tot een betere voedingstoestand van de patiënt (Geeganage, 2012). De behandeling van de gegevens van twee trials waarin twee intensiteiten van behavioral therapy worden vergeleken met usual care is controversieel. De groep met interventie van matige intensiteit is in tweeën gedeeld en fungeert deels als controle en deels als interventiegroep. De meer voor de hand liggende tweedeling waarbij any intensity wordt vergeleken met usual care leidt tot een significant effect op de uitkomst chest infection or pneumonia. De aangepaste meta-analyse is in figuur 7.3 weergegeven.

Figuur 7.3 Meta-analyse van effect van sliktherapie op het voorkomen van chest-infections and pneumonie



Study	OR	[95% Conf.	Interval]	% Weight
Carnaby 2006	0.405	0.246	0.666	91.36
Song 2004	0.250	0.024	2.577	6.15
Yuan 2003	2.927	0.340	25.225	2.49
M-H pooled OR	0.458	0.289	0.726	100.00

Heterogeneity chi-squared = 3.34 (d.f. = 2) p = 0.188
I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 40.2%

Test of OR=1 : z= 3.32 p = 0.001

7.4 Wat is de effectiviteit van maatregelen om diepe veneuze trombose te voorkomen?

Voor de beantwoording van deze vraag, en de daarbij behorende analyse van het wetenschappelijk bewijs, verwijzen we naar de richtlijn antitrombotisch beleid, hoofdstuk preventie van VTE: trombose profylaxe bij patiënten met een acute beroerte (herseninfarct/hersenbloeding).

Conclusies

Matig GRADE	Stroke unit behandeling van patiënten met een acuut herseninfarct of hersenbloeding leidt tot lagere sterfte en beter herstel op middellange termijn. Het effect van de behandeling is onafhankelijk van ernst van de neurologische uitval en leeftijd van de patiënt.

Laag GRADE	Strikte toepassing van verpleegkundige protocollen voor screening op dysfagie en voor temperatuur- en glucosemanagement met bijbehorende training en controle van opvolgen van protocollen kan leiden tot lagere sterfte en afhankelijkheid van patiënten met een hersenbloeding of herseninfarct (Middleton, 2011).

Matig GRADE	Er zijn aanwijzingen dat screenen op dysfagie middels een watersliktest, al of niet met O_2-saturatiemeting, gevolgd door sliktraining en vloeibare voeding via neus-maagsonde of percutane gastroscopische gastrostomie leidt tot minder slikstoornissen en minder pneumonieën bij patiënten met een hersenbloeding of herseninfarct (Geeganage, 2012).

Overwegingen

Een stroke unit zal een bepaalde minimale omvang moeten hebben om een stroke-team te kunnen laten functioneren en expertise te laten opdoen en behouden. De acute stroke units in de meta-analyse hadden typisch een instroom van patiënten van minimaal 200 per jaar (Stroke Unit Trialists Collaboration, 2013). Bij een ligduur van gemiddeld 1 week is dan een gemiddelde grootte van 4 bedden nodig, maar het is verstandig om de stroke unit de mogelijkheid te geven te krimpen of te groeien, al naar gelang de fluctuatie in het aanbod van patiënten. Stroke units in Scandinavische en Angelsaksische landen bestaan niet zelden uit een gecombineerde unit voor acute opvang en revalidatie. Patiënten verbleven gedurende de gehele opnameperiode in de stroke unit.

In Nederland vindt in het algemeen de acute opvang in het ziekenhuis plaats, alwaar ook de een aanvang wordt gemaakt met de revalidatie. Na enkele dagen kan al overplaatsing naar een geriatrische revalidatie-unit of centrum voor medisch specialistische revalidatie voor een langduriger revalidatietraject plaatsvinden. Hieruit volgt dat patiënten gedurende de gehele ziekenhuisperiode in de stroke unit dienen te verblijven, om het effect in de meta-analyse te kunnen benaderen.

De werkgroep is van mening dat de communicatie tussen de verschillende instellingen en hulpverleners die met de zorg voor de patiënt met een beroerte te maken hebben volgens vaste afspraken gestructureerd en tijdig dient te verlopen. Een mogelijkheid is om het transmuraal zorgdossier, dat met de patiënt meegaat, binnen de stroke service te

hanteren. Op termijn kan een transmuraal elektronisch zorgdossier de ideale oplossing zijn. Binnen een stroke service moeten mogelijkheden voor vlotte transmurale consultatie worden gerealiseerd.

Het multidisciplinaire overleg binnen een stroke-team is een wezenlijk onderdeel van de werkwijze van een stroke unit en medebepalend voor het effect van de zorg voor de patiënt met een beroerte. Er is geen onderzoek bekend naar het effect van bepaalde vormen van transmurale communicatie of het effect van een zorgcoördinator of transferverpleegkundige.

Zoals uit het bovenstaande reeds duidelijk werd, ontbreekt het bewijs voor de effectiviteit van specifieke maatregelen op het gebied van monitoren en reguleren van fysiologische parameters. Dit neemt niet weg dat correctie van grote afwijkingen toch geïndiceerd kan zijn.

Op dit moment zijn geen andere onderzoeken dan die van Middleton bekend die het effect van implementatie van strikte verpleegkundige protocollen voor het behandelen van koorts, hyperglykemie en slikproblemen hebben onderzocht bij opname op een stroke unit in een ziekenhuis. Van de genoemde interventies op deze parameters is niet aangetoond dat zij effect hebben op sterfte of functioneel herstel. Wel is aangetoond dat met de toepassing van de slikscreening en dysfagiebehandeling pneumonieën en luchtweginfecties kunnen worden voorkomen. Vanwege de plausibiliteit van een effect van de maatregelen en het algemene effect dat uitgaat van een goed georganiseerde en geprotocolleerde stroke unit, doet de werkgroep toch enige aanbevelingen. De werkgroep beveelt acupunctuur niet als therapie voor dysfagie aan, omdat het werkingsmechanisme achter deze behandeling niet duidelijk is, en de interventie te summier beschreven is.

Aanbevelingen

Stroke unit behandeling algemeen

Neem patiënten met een acuut herseninfarct of hersenbloeding op ter observatie en behandeling op een stroke unit of neuro-medium care, tot aan ontslag.

Een multidisciplinair stroke unit team dient te bestaan uit een hoofdbehandelaar (in Nederland zal dit bijna altijd een neuroloog zijn), speciaal getrainde verpleegkundigen, een revalidatiearts, een fysiotherapeut, een ergotherapeut, een logopedist en een maatschappelijk werker. Inbreng van een diëtist, een neuropsycholoog en de mogelijkheid van vlotte consultatie van een internist en cardioloog zijn van belang.

De stroke unit is ingebed in een stelsel van passende nazorgvoorzieningen. Regelmatige (bij)scholing van de leden van het stroke-team is essentieel om een hoog niveau van zorg te handhaven. Stroke units kunnen een doelmatige, d.w.z. kosteneffectieve schakel vormen in de zorgketen voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. De stroke unit is het meest effectief als het één fysieke plaatsgebonden unit betreft.

Bij ontslag naar een volgende instelling of naar huis moet de volgende informatie beschikbaar worden gemaakt: neurologische diagnose; beschrijving van de neurologische uitval en actuele functionele toestand van de patiënt; psychosociale gegevens;

neuropsychologische status op het moment van ontslag; stoornissen en beperkingen op het gebied van de communicatie; adviezen omtrent medische, verpleegkundige en paramedische behandelingen.

Glucose, temperatuur

Bepaal bij opname het serumglucose, meet tenminste dagelijks de lichaamstemperatuur. De effectiviteit van binnen stricte fysiologische grenzen houden van deze parameters is niet aangetoond. Doe onderzoek naar het bestaan van een infectie indien koorts optreedt.

Slikproblemen

Doe een watersliktest bij opname in het ziekenhuis voordat de patiënt iets te drinken of vast voedsel wordt aangeboden. Documenteer (on)veilig slikken in het patiëntendossier. Herhaal de test dagelijks bij patiënten met een gestoorde slikfunctie, en (na een normale test) bij neurologische achteruitgang.

De test kan worden uitgevoerd door daartoe geschoolde verpleegkundigen. Vervolgens kan onder deskundige begeleiding orale vocht- en voedseltoediening worden geïntroduceerd.

Trombose profylaxe (direct overgenomen uit richtlijn antitrombotisch beleid, 2016)

Geef patiënten met een herseninfarct die immobiel zijn (niet zelfstandig naar het toilet kunnen lopen) medicamenteuze tromboseprofylaxe met een LMWH. Geef geen elastische compressiekousen.

Geef patiënten met een hersenbloeding die immobiel zijn (niet zelfstandig naar het toilet kunnen lopen) in de eerste twee tot vier dagen intermitterende pneumatische compressie (IPC) of geen tromboseprofylaxe en overweeg daarna te starten met medicamenteuze tromboseprofylaxe met een LMWH. Geef geen elastische compressiekousen.

Literatuur

Drury P, Levi C, D'Este C, et al. Quality in Acute Stroke Care (QASC): process evaluation of an intervention to improve the management of fever, hyperglycemia, and swallowing dysfunction following acute stroke. Int J Stroke. 2014;9(6):766-76.

Drury P, Levi C, McInnes E, et al. Management of fever, hyperglycemia, and swallowing dysfunction following hospital admission for acute stroke in New South Wales, Australia. Int J Stroke. 2014;9(1):23-31.

Geeganage C, Beavan J, Ellender S, et al. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD000323. doi: 10.1002/14651858.CD000323.pub2.

Govan L, Langhorne P, Weir CJ, for the Stroke Unit Trialists Collaboration. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: Further analysis of a systematic review. Stroke. 2007;38:2536-2540.

Middleton S, McElduff P, Ward J, et al. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. Lancet. 2011;378(9804):1699-706.

Poorjavad M, Jalaie S. Systemic review on highly qualified screening tests for swallowing disorders following stroke: Validity and reliability issues. J Res Med Sci. 2014;19(8):776-85.

Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2013:CD000197.

Wade DT, Rivermead Specialty Team. Services for people with stroke. Quality in Health Care 1993; 2: 263-6.

Hoofdstuk 8 Indicaties voor carotisendarteriëctomie

Uitgangsvragen

8.1 Wat zijn de indicaties voor een carotisendarteriëctomie en wanneer en hoe dient deze behandeling te worden uitgevoerd?
8.2 Is er een indicatie voor carotisendarteriëctomie bij coronary artery bypass grafting (CABG) chirurgie ter voorkoming van een per- of postoperatief herseninfarct?
8.3 Hoe snel na een herseninfarct of TIA dient operatieve behandeling van een symptomatische carotisstenose plaats te vinden?
8.4 Is er plaats voor een carotisendarteriëctomie bij een asymptomatische stenose?
8.5 Wat is de plaats van stenten van een carotisstenose (carotid artery stenting: CAS)?

8.1 Wat zijn de indicaties voor een carotisendarteriëctomie?

Inleiding

Onderstaande tekst is met enkele belangrijke toevoegingen (patch type, CAR score) overgenomen uit de richtlijn Beroerte (2008) (hoofdstuk 2.3).

Samenvatting literatuur

De symptomatische stenose en endarteriëctomie

In meerdere trials, samengevat in meta-analyses en evidence based richtlijnen, is aangetoond dat het zinvol is om ter voorkoming van een invaliderend herseninfarct of overlijden een carotisendarteriëctomie (CEA) te verrichten bij patiënten die een carotisstenose van 70 tot 99% (gemeten met de NASCET methode) hebben met neurologische symptomen. De symptomen kunnen zijn: een TIA, een herseninfarct (niet invaliderend) of retinale ischemie, die niet langer dan 6 maanden tevoren zijn opgetreden (NASCET, 1991; ECST, 1998; Goldstein, 1995; Cina, 1999; Rothwell, 2003).

De analyse van alle individuele patient data uit de trials tezamen met een follow-up van 2 (NASCET) tot 5 jaar (ECST) levert de volgende puntschatters op (Cina, 1999): een absolute risicoreductie (ARR) van 6,7% (95% BI 3,2 tot 10), een relatieve risicoreductie (RRR) van 48% (na vijf tot zes jaar), en een number needed to treat (NNT) van 15 (95% BI 10 tot 31). Met number needed to treat wordt bedoeld het aantal patiënten dat behandeld moet worden om één invaliderend herseninfarct of overlijden te voorkomen. Pooling van data van de drie grote trials in de meta-analyse van Goldstein et al. resulteert in een ARR van 5 tot 12% per jaar voor het gecombineerde eindpunt herseninfarct /overlijden/ myocardinfarct na een carotisendarteriëctomie ten opzichte van optimale medicamenteuze therapie (Goldstein, 1995). Langere follow-up leidt tot grotere cumulatieve risico's en daarmee vaak ook tot grotere absolute risico reducties. Uit een meta-analyse blijkt de gepoolde ARR over een periode van vijf jaar voor het optreden van een herseninfarct 16%, met een NNT van 6 (Rothwell, 2003).

De ernst van de stenose is een belangrijke factor: uit andere meta-analyses blijkt dat bij een 99% stenose ('near occlusion') en een zogenaamde 'slow flow' een operatie niet significanter beter is dan een conservatief beleid (Rothwell, 2003; Rothwell, 2004). Bij stenosen van minder dan 50% is in het algemeen een conservatieve behandeling geïndiceerd (Chaturvedi, 2005).

Ook leeftijd en geslacht spelen een rol: uit een meta-analyse blijkt dat vrouwen en patiënten ouder dan 75 jaar gemiddeld een hoger operatierisico hebben (Bond, 2005). Bij mannen met een stenose van 50 tot 70% (bij een TIA of herseninfarct of hersenbloeding) is er een positief effect (echter kleiner) van een interventie (Barnett, 1998; Rothwell, 2003). Echter, het perioperatieve risico op een invaliderend herseninfarct of overlijden dient dan kleiner dan 3% te zijn (Chaturvedi, 2005). Bij patiënten met alleen retinale ischemie is een effect van operatie niet zeker (Cina, 1999). Of er bij een lager natuurlijk risico wel een positief effect van operatie bestaat moet nog bewezen worden. Deze vraagstelling is opgenomen in de European Carotid surgery trial – 2 (ECST-2 trial).

Uit een studie van Rothwell (2004) blijkt ook dat tijd een cruciale factor is: een vroege operatie (liefst binnen twee weken) sorteert het grootste effect, zie verder ook Hoofdstuk 8.3

Uit de diverse trials en meta-analyses blijkt dat de kans op restenosering na een carotisendarteriëctomie middels longitudinale arteriotomie het kleinst is wanneer de carotis wordt gesloten door middel van een patch (Mannheim, 2005). Wat dit voor een eventueel recidief herseninfarct betekent, is onbekend. Hoewel er dus een evident voordeel bestaat van patchplastiek boven primair sluiten, is er geen verschil aangetoond tussen eversie-endarteriëctomie en longitudinale endarteriëctomie. De soort patch is controversieel, en in de Cochrane analyse werd geen voordeel van het ene type patch boven het andere aangetoond. Het aantal studies was echter beperkt (Borst, 2014).

Uit een Cochrane meta-analyse blijkt dat de vorm van anesthesie (locaal, locoregionaal, algeheel) geen invloed heeft op het perioperatief resultaat (Rerkasem, 2004).

Conclusies

Niveau 1	Bij patiënten met een herseninfarct, TIA of retinale ischemie en een carotisstenose van 70 tot 99% is een carotis endarteriëctomie effectief ter voorkoming van een (recidief) infarct. *Bronnen (A1: Goldstein, 1995; Cina, 1999; Rothwell, 2003; A2: NASCET, 1991; ECST, 1998)*

Overwegingen

Uit een economische evaluatie van de National Health Service (NHS) blijkt dat een carotisendarteriëctomie bij een >50% stenose kosteneffectief is: ICER (incremental cost effectiveness ratio) $4462 per QALY (Patel, 1999).

De onderstaande aanbeveling is gebaseerd op studies uit de jaren 1980 en 1990. In die tijd werden patiënten niet altijd met plaatjesremmers, nooit met statines, en vaak onvoldoende met bloeddrukverlagende middelen behandeld. Het effect van de interventie kan in de huidige tijd daarom minder groot zijn dan in de tijd dat de trials werden uitgevoerd. Los daarvan is een geïndividualiseerde besluitvorming, gezien de vele aspecten die samenhangen met het behandeleffect, aanbevelenswaardig.

Na de ingreep hebben patienten nog steeds een jaarlijks risico op een ipsilateraal herseninfarct van van 1-2% per jaar. Het effect van de ingreep wordt ook verminderd door de per-operatieve complicaties. Verder wordt het effect vooral bepaald door de grootte van het risico op een ipsilateraal herseninfarct. Het is zo dat het effect bij vrouwen kleiner is dan bij mannen, maar voor beide geslachten geldt dat ook bij behandeling na de periode van 2 weken, tot minstens 3 maanden na de index event een effect van endarteriectomie kan worden verwacht bij patienten met een voldoende hoog risico (Rothwell, 2005; Rothwell, 2006)

Het is eigenlijk onmogelijk om de vele factoren die het risico op een recidief ipsilateraal herseninfarct beinvloeden goed mee te wegen in de besluitorming. Daarom is het verstandig om gebruik te maken van de risicotabellen die op grond van de samengevoegde trialdata zijn gemaakt, maar nog beter baseert men zijn besluit mede op het algoritme, ook wel CAR-score genoemd, dat hiervoor is ontworpen. Zie hiervoor de aparte inzet. Omdat deze algoritmes op de oudere trialdata zijn gebaseerd, is de schatting van het behandeleffect aangepast aan onze huidige inzichten over het effect van medische preventieve maatregelen.

Aanbeveling

Bij patiënten die in de voorafgaande zes maanden een herseninfarct, TIA of retinale ischemie hebben doorgemaakt en een carotisstenose van meer dan 50% hebben, dient een carotisdesobstructie te worden overwogen.

De behandelbeslissing is bij voorkeur gebaseerd op een risicomodel, dat gebruik maakt van de gepoolde trialdata, zoals de CAR-score.[4]

Een operatie dient zo spoedig mogelijk na het ontstaan van de symptomen, echter niet binnen de eerste 24 uur, te gebeuren.

De longitudinale arteriotomie dient bij voorkeur te worden gesloten door middel van een patch. Er is geen verschil aangetoond in optreden van restenose of procedureel herseninfarct tussen eversie-arteriotomie en longitudinale arteriotomie.

Kennishiaat

Gezien de positieve veranderingen in medicamenteuze secundair preventieve maatregelen is het recidief risico van niet-geopereerde patiënten nu lager dan in de jaren ‘80 en ’90. Dit betekent dat nieuw vergelijkend onderzoek naar het effect van endarteriëctomie of stenten bij patiënten met een (symptomatische) carotisstenose geïndiceerd is.

[4] www.ecst2.com

Inzet: Carotid Artery Risk score (CAR)

De Carotid Artery Risk (CAR) score is bedoeld om patiënten te screenen voor de ECST2 trial (www.ecst2.com) De score voorspelt het 5-jaars risico op ipsilaterale beroerte bij patiënten met carotisstenose. Het algoritme dat wordt gebruikt om de score te berekenen is een aanpassing van de Carotisstenose Risk Prediction Tool, die nog te vinden is op de website van de Stroke Prevention Research Unit van de Universiteit van Oxford. Het laatste programma is gebaseerd op de resultaten van een Cox regressie model en schat de éénjaars- en vijfjaars-risico's van ipsilaterale ischemische beroerte op medische behandeling bij patiënten met een recent symptomatische carotisstenose. Het model werd afgeleid van data van patiënten uit de medische arm van de European Carotid Surgery Trial (ECST investigators, 1998). Het model is gevalideerd op een gelijkwaardige patiëntengroep uit de North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)(Barnett, 1998; Rothwell 2005). Het model toonde een goede nauwkeurigheid en kalibratie bij de validatie in NASCET en is sindsdien op grote schaal gebruikt in de dagelijkse klinische praktijk, zowel in haar volledige web-gebaseerde vorm als in de vorm van risicotabellen afgeleid van het model (Rothwell, 2006). De web-based tool is meer dan 12.000 maal bekeken door artsen die patiëntgegevens hebben ingevoerd met het oog op het berekenen van het voorspelde risico (huidige gemiddelde >100 patiënten per week). De voorspellende waarden van de afzonderlijke variabelen in het model zijn eveneens beschreven. De CAR versie van het model, bedoeld voor screening van patiënten voor de ECSRT2, is gebaseerd op de hypothese dat het risico op een beroerte bij patiënten die medisch behandeld zijn, zal worden gehalveerd in vergelijking met de waarden gezien in eerdere studies, vanwege het intensievere en effectievere secundair preventieve beleid dat nu wordt gevoerd, in vergelijking met de jaren ’90. Het CAR model is daarom opnieuw gekalibeerd, rekening houdend met optimale secundaire preventie. Het model is ook aangepast om het risico te schatten bij patiënten met een asymptomatische stenose en patiënten met een ipsilaterale stenose zonder symptomen in de voorafgaande 180 dagen. Het algoritme is beschikbaar als web-versie, en als app voor android en iOS, op de ECST2 trial site (www.ecst2.com).

Literatuur

-. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med. 1991;325:445-453.

-. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet. 1998;351:1379-1387.

Aburahma AF, Hopkins ES, Robinson PA, et al. Prospective randomized trial of carotid endarterectomy with polytetrafluoroethylene versus collagen-impregnated Dacron (Hemashield) patching: late follow-up. Ann Surg. 2003;237:885-992.

Anonymous. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. Lancet. 2001;357:1729-1737.

Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med. 1998;339:1415-1425.

Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. BMJ. 1998;317:1477-1480.

Beroerte, diagnostiek en behandeling © 2012 - 2014 Richtlijnendatabase is een product ontwikkeld door IKNL en KiMS 41/156.

Bond R, Rerkasem K, Cuffe R, et al. A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. Cerebrovasc Dis. 2005;20:69-77.

Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. Stroke. 2003;34:2290-2301.

Borger MA, Fremes SE, Weisel RD, et al. Coronary bypass and carotid endarterectomy: does a combined approach increase risk? A metaanalysis. Ann Thorac Surg. 1999;68:14-21.

Brooks WH, McClure RR, Jones MR, et al. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. Neurosurgery. 2004;54:318-324.
Brown KR, Kresowik TF, Chin MH, et al. Multistate population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. J Vasc Surg. 2003;37:32-39.
CaRESS steering committee. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. J Vasc Surg. 2005;42:213-219.
Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;4:x-.
Chaturvedi S, Bruna A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy – an evidence-based review. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neu. 2005;65:794-801.
Cina CS, Clase CM, Hayes BR. Refining the indications for carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: a systematic review. J Vasc Surg. 1999;30:606-617.
Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. Cochrane database syst rev. 2004;2:x-.
Cronenwett JL, Birkmeyer JD, Nackman GB, et al. Cost-effectiveness of carotid endarterectomy in asymptomatic patients. J Vasc Surg. 1997;25:298-309.
Goldstein LB, Hasselblad V, Matchar DB, et al. Comparison and meta-analysis of randomized trials of endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis. Neurology. 1995;45:1965-1970.
Golledge J, Mitchell A, Greenhalgh RM, et al. Systematic comparison of the early outcome of angioplasty and endarterectomy for symptomatic carotid artery disease. Stroke. 2000;31:1439-1443.
Gray WA, White HJ, Barrett DM, et al. Carotid stenting and endarterectomy: a clinical and cost comparison of revascularization strategies. Stroke. 2002;33:1063-1070.
Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. Lancet. 2004;363:1491-1502.
Hayes PD, Allroggen H, Steel S, et al. Randomized trial of vein versus Dacron Patching during carotid endarterectomy: influence of patch type on postoperative embolization. J Vasc Surg. 2001;33:994-1000.
Hertzer NR, Loop FD, Beven EG, et al. Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: a study including prospective randomization. J Vasc Surg. 1989;9:455-463.
Kilaru S, Korn P, Kasirajan K, et al. Is carotid angioplasty and stenting more cost effective than carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2003;37:331-338.
Lee TT, MD, Solomon NA, et al. Cost-Effectiveness of Screening for Carotid Stenosis in Asymptomatic Persons. Ann Intern Med. 1997;126:337-346.
Mannheim D, Weller B, Vahadim E, et al. Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. J Vasc Surg. 2004;41:403-407.
Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial. Stroke. 2004;35:e18-20.
Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med. 2006;355:1660-1729.
Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. J Vasc Surg. 1998;28:326-334.
Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, et al. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;25:380-389.
Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, et al. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;26:230-241.
Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, et al. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002;23:283-294.
Naylor AR. A critical review of the role of carotid disease and the outcomes of staged and synchronous carotid surgery. . Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;8:37-42.
Palerme LP, Hill AB, Obrand D, et al. Is Canadian cardiac surgeons' management of asymptomatic carotid artery stenosis at coronary artery bypass supported by the literature? A survey and a critical appraisal of the literature. Can J Surg. 2002;43(2):93-103.
Patel ST, Haser PB, Korn P, et al. Is carotid endarterectomy cost-effective in symptomatic patients with moderate (50-69%) stenosis?. J Vasc Surg. 1999;30:1024-1031.
Qureshi AI, Kirmani JF, Divani AA, et al. Carotid angioplasty with or without stent placement versus carotid endarterectomy for treatment of carotid stenosis: a meta-analysis. Neurosurgery. 2005;56:1171-1179.
Rerkasem K, Bond R, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2:x-.

Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet. 2003;361:107-116.
Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet. 2004;363:915-924.
Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC, Gutnikov SA, Warlow CP: From subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endartectomy. Lancet 2005; 365:256–65.
Rothwell PM. Medical and surgical management of symptomatic carotid stenosis. Int J Stroke. 2006;1:140-149
The SPACE collaborative group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial.. Lancet. 2006;368:1239-1247.
Van der Worp HB, Kappelle LJ. Stentplaatsing bij een symptomatische stenose van de a. carotis interna voorlopig niet te verkiezen boven endarteriectomie. Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:2582-2584.
Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med. 2004;351:1493-1501.

Zoekverantwoording

Hiervoor wordt verwezen naar de Richtlijn Beroerte 2008.

8.2 Is er een indicatie voor carotisendarteriëctomie bij coronary artery bypass grafting (CABG) chirurgie ter voorkoming van een per- of postoperatieve beroerte?

Inleiding

Onderstaande tekst is ongewijzigd overgenomen uit de richtlijn Beroerte (2008) (tekst 2.3) en reeds geautoriseerd door de wetenschappelijke verenigingen.

De verantwoording behorende bij de richtlijn Beroerte uit 2008 is opgenomen in Bijlage 1.

Samenvatting literatuur

Het risico op een beroerte bij CABG en een carotisstenose

In een kritische review van studies naar gecombineerde en gestageerde carotisendarteriëctomie en CABG-operaties worden percentages beroerte/overlijden gemeld van 6 tot 9%, waarvan 40% aan de ipsilaterale zijde (=kant van de carotisstenose) (Naylor, 2004). In een systematische review waarbij gekeken is naar het risico op een beroerte bij het hebben van een asymptomatische carotisstenose bleek dat 5,5% van de CABG-patiënten een ipsilaterale significante (>50%) stenose had. Het postoperatieve percentage beroertes bleek 3,2% (95%BI 0 tot 6,5) (Naylor, 2002). Een carotisocclusie kende een operatierisico van 7 tot 12% (enkelzijdige-dubbelzijdige occlusie) en een niet-significante stenose een risico van 1,8% (95%BI 1,4 tot 2,1) Meer dan 50% van de gebeurtenissen had geen relatie met de ipsilaterale stenose.

Er zijn geen gerandomiseerde trials waarin is onderzocht of een carotisendarteriëctomie zinvol is bij, voor of na een CABG, ook niet wanneer de stenose asymptomatisch is. Een gecontroleerde monocenter studie liet evenwel een licht (niet significant) voordeel zien van een gecombineerde operatie: beroerte/overlijden 4,7 vs. 7,4% (Hertzer, 1989). Dit betreft echter voornamelijk asymptomatische stenosen (80%) waarbij het complicatiepercentage juist weer lager bleek als de carotisendarteriëctomie meer dan twee weken na de CABG werd gedaan. Uit een grote registratie van meer dan 10.000 patiënten en een meta-analyse blijkt het volgende:

- het optreden van een beroerte bij CABG is lang niet altijd aan de kant van de carotisstenose (Brown, 2003);
- bij een gecombineerde carotisendarteriëctomie/CABG is de stroke/death rate 17,7% (Brown, 2003);
- het relatieve risico (RR) is 0,9 (p=0,5) (Palerme, 2000);
- er is geen bewijs van een positief effect, noch van een gestageerde strategie, noch van een gecombineerde procedure (Chaturvedi, 2005).

In de studie van de registratie van Medicare (226 gecombineerde operaties van de 10.561 CABG's; stroke/death rate 17,7%) had het merendeel van de patiënten een asymptomatische carotisstenose (Brown, 2003). In een andere meta-analyse wordt geconcludeerd dat een gecombineerde operatie een groter risico inhoudt (Borger, 1999). Ook levert een carotisendarteriëctomie voorafgaand aan de CABG geen voordeel op, risico 8,1 vs 8,2% (Naylor, 2003). Dit wordt bevestigd in een andere systematische review (Naylor, 2003). Deze percentages steken echter, zoals eerder beschreven, ongunstig af tegen de percentages wanneer geen carotisendarteriëctomie wordt gedaan bij een significante stenose: 3,2% (Naylor, 2002). Gerandomiseerde trials ontbreken echter.

Conclusies

Niveau 2	Er is geen bewijs voor een gecombineerde carotisendarteriëctomie/CABG ter preventie van perioperatieve herseninfarcten bij patiënten die een CABG ondergaan bij zowel de symptomatische als de asymptomatische stenose. *Bronnen (B: Palerme, 2000; Borger, 1999)*

Niveau 2	Er is geen bewijs dat een carotisendarteriëctomie bij een (a)symptomatische stenose zinvol is ter preventie van perioperatieve sterfte of beroerte voor, tijdens of na een CABG. *Bronnen (B: Naylor, 2003)*

Overwegingen

Het risico op een beroerte bij een patiënt met een carotisstenose die CABG moet ondergaan is verhoogd ten opzichte van de patiënt die deze ingreep moet ondergaan zonder carotisstenose. Een perioperatief herseninfarct hoeft niet per se te ontstaan aan de zijde van de carotisstenose. Het ontstaan is derhalve multifactorieel. Al eerder is gebleken dat acute carotisangioplastiek met stentplaatsing, ook wel carotid artery stenting (CAS) genoemd, geen voordeel heeft ten opzichte van carotisendarteriëctomie. Om die reden lijkt het ook niet aannemelijk dat een CAS, voorafgaand aan een CABG, wel een effect zou hebben in het voorkomen van perioperatieve beroerte.

Aanbeveling

Bij patiënten die een CABG ondergaan is een asymptomatische carotisstenose geen indicatie voor een carotisendarteriëctomie of stenten van de carotis, noch pre-operatief, noch per- of postoperatief.

Over de meest wenselijke volgorde van operaties – carotisendarteriëctomie en CABG - bij een symptomatische stenose kan geen uitspraak worden gedaan.

Literatuur

- Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med. 1991;325:445-453.
- Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet. 1998;351:1379-1387.

Aburahma AF, Hopkins ES, Robinson PA, et al. Prospective randomized trial of carotid endarterectomy with polytetrafluoroethylene versus collagen-impregnated Dacron (Hemashield) patching: late follow-up. Ann Surg. 2003;237:885-992.

Anonymous. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. Lancet. 2001;357:1729-1737.

Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med. 1998;339:1415-1425.

Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. BMJ. 1998;317:1477-1480.

Beroerte, diagnostiek en behandeling © 2012 - 2014 Richtlijnendatabase is een product ontwikkeld door IKNL en KiMS 55/156.
Bond R, Rerkasem K, Cuffe R, et al. A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. Cerebrovasc Dis. 2005;20:69-77.
Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. Stroke. 2003;34:2290-2301.
Borger MA, Fremes SE, Weisel RD, et al. Coronary bypass and carotid endarterectomy: does a combined approach increase risk? A metaanalysis. Ann Thorac Surg. 1999;68:14-21.
Brooks WH, McClure RR, Jones MR, et al. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. Neurosurgery. 2004;54:318-324.
Brown KR, Kresowik TF, Chin MH, et al. Multistate population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. J Vasc Surg. 2003;37:32-39.
CaRESS steering committee. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. J Vasc Surg. 2005;42:213-219.
Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;4:x-.
Chaturvedi S, Bruna A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy – an evidence-based review. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neu. 2005;65:794-801.
Cina CS, Clase CM, Hayes BR. Refining the indications for carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: a systematic review. J Vasc Surg. 1999;30:606-617.
Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. Cochrane database syst rev. 2004;2:x-).
Cronenwett JL, Birkmeyer JD, Nackman GB, et al. Cost-effectiveness of carotid endarterectomy in asymptomatic patients. J Vasc Surg. 1997;25:298-309.
Goldstein LB, Hasselblad V, Matchar DB, et al. Comparison and meta-analysis of randomized trials of endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis. Neurology. 1995;45:1965-1970.
Golledge J, Mitchell A, Greenhalgh RM, et al. Systematic comparison of the early outcome of angioplasty and endarterectomy for symptomatic carotid artery disease. Stroke. 2000;31:1439-1443.
Gray WA, White HJ, Barrett DM, et al. Carotid stenting and endarterectomy: a clinical and cost comparison of revascularization strategies. Stroke. 2002;33:1063-1070.
Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. Lancet. 20004;363:1491-1502.
Hayes PD, Allroggen H, Steel S, et al. Randomized trial of vein versus Dacron Patching during carotid endarterectomy: influence of patch type on postoperative embolization. J Vasc Surg. 2001;33:994-1000.
Hertzer NR, Loop FD, Beven EG, et al. Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: a study including prospective randomization. J Vasc Surg. 1989;9:455-463.
Kilaru S, Korn P, Kasirajan K, et al. Is carotid angioplasty and stenting more cost effective than carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2003;37:331-338.
Lee TT, Solomon NA, Heidenreich PA, et al. Cost-Effectiveness of Screening for Carotid Stenosis in Asymptomatic Persons. Ann Intern Med. 1997;126:337-346.
Mannheim D, Weller B, Vahadim E, et al. Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. J Vasc Surg. 2005;1:403-407.
Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial. Stroke. 2004;35:e18-20.
Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med. 2006;355:1660-1729.
Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. J Vasc Surg. 1998;28:326-334.
Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, et al. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;25:380-389.
Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, et al. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;26:230-241.
Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, et al. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002;23:283-294.
Naylor AR. A critical review of the role of carotid disease and the outcomes of staged and synchronous carotid surgery. . Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;8:37-42.

Palerme LP, Hill AB, Obrand D, et al. Is Canadian cardiac surgeons' management of asymptomatic carotid artery stenosis at coronary artery bypass supported by the literature? A survey and a critical appraisal of the literature. Can J Surg. 2000;43(2):93-103.
Patel ST, Haser PB, Korn P, et al. Is carotid endarterectomy cost-effective in symptomatic patients with moderate (50-69%) stenosis? J Vasc Surg. 1999;30:1024-1031.
Qureshi AI, Kirmani JF, Divani AA, et al. Carotid angioplasty with or without stent placement versus carotid endarterectomy for treatment of carotid stenosis: a meta-analysis. Neurosurgery. 2005;56:1171-1179.
Rerkasem K, Bond R, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2:x-.
Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet. 2003;361:107-116.
Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet. 2004;363:915-924.
The SPACE collaborative group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. Lancet. 2006;368:1239-1247.
Van der Worp HB, Kappelle LJ. Stentplaatsing bij een symptomatische stenose van de a. carotis interna voorlopig niet te verkiezen boven endarteriectomie. Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:2582-2584.
Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med. 2004;351:1493-1501.

Bijlagen bij 8.2

Evidence tabel 'Secundaire preventie chirurgisch' [uit richtlijn 2008]

Eerste auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type onderzoek	Patiëntenpopulatie			interventie CEA	patch		Controle		CABG	effect behandeling: uitkomstmaat stroke/death	Opmerkingen
			sympt	asympt	mix		ja	nee	cons.	CAS			
CaRESS, 2005	B	trial			32/68%	n=254				n=143		geen, ARR 1.5%	
Mannheim, 2005	A2	trial			x	n=404	n=206	n=216				patch beter, ARR 6.4%, RR 0.25 (95% BI 0.08-0.75)	uitkomstmaat: restenose
Coward, 2004	A1	cochrane			n=1157	x				x		geen, OR/RR 1.22 (95% BI 0.61-2.41)	heterogene studies, advies: CEA
Brooks, 2004	B	trial			n=85	x				x		geen	
Mas, 2004	B	trial			n=80					x		protectie bij CAS beter dan geen protectie, OR 3.9 (95% BI 0.9-16.7)	subgroepanalyse CAS met of zonder protectie: protectie beter
CAVATAS, 2001	A2	trial				n=253				n=251		geen, ARR 0.5, NNT 200	
Mas(EVA-3S), 206	A2	trial	n=527			n=262				n=265		CAS slechter, ARR 5.7, RR 2.5 (95% BI 1.2-5.1)	trial gestopt i.v.m. slechte resultaten bij CAS
Naylor, 1998	B	trial	n=23			n=10				n=77		CAS slechter	trial gestopt, 5/7 CAS had CVA
Qureshi, 2005	A1	syst.rev			n=1154	n=577				n=577		geen, RR 1.3 (95% BI 0.6-2.8)	wel minder MI en neuropraxie in CAS
Rerkasem, 2004	B	cochrane	n>25.000			x						geen: narcose vs locale anesthesie	locale anesthesie en narcose gelijkwaardig
Rothwell, 2004	B	syst.rev	n=5893			x						ja, binnen 2 weken CEA en boven de 75 jaar	
Rothwell, 2003	A1	syst.rev	x			n=6092			x			CEA nuttig, een beetje >50% stenose, veel bij >70% stenose (ARR 4.6-16%)	5 jaar follow up
Golledge, 2000	C	syst.rev	x			x				x		CEA beter, ARR 3.8%, OR/RR 2.02 (95%BI 1.49-2.75)	44% kreeg echter maar een stent; 33 studies

Cina, 1999	A1	syst.rev	x			x			x			CEA, ARR 6.7% (95%BI 3.2-10), NNT 15 (95%BI 10-31)	23 studies
Cina, 1999	A1	syst.rev	x			x			x			subgroep 50-69% stenose klein effect, ARR 4.7 (95%BI 0.8-8.7), NNT 21	
Goldstein, 1995	A1	syst.rev	x			x			x			CEA beter, zowel in NASCET, ECST en VET. OR/RR 0.67 (95% BI 0.54-0.83)	
Chambers, 2005	A1	cochrane		n=5223		x			x			CEA, OR/RR 0.69 (95% BI 0.57-0.83)	winst 1% per jaar/relatieve reductie 30% in 3 jaar
Bond, 2005	B/C	syst.rev			x							operatieve risico bij vrouwen en >75 jaar hoger	
Yadav, 2004	A2	trial			n=334	x				x		geen, ARR 7.9 (95% BI 0.7-16.4)	strokerate bij CEA echter 20%!!!!
Halliday, 2004	A2	trial		n=3120		x			x			CEA na 5 jaar beter, ARR 6.2% (95% BI 5.0-9.4), NNT 17	voordeel na 5 jaar van 12 naar 6% bij jonger dan 75 jaar
Bond, 2003	B/C	syst.rev			x	x						risico bij CVA/TIA het hoogst, daarna AF, daarna asymptomatisch	beschrijvende studies
Brown, 2003	B	registry		x		n=226					x	?, analyse medicare, wel 17% CVA bij combinatie CEA/CABG	
Palerme, 2000	B/C	syst.rev		x		x					x	geen (OR/RR 0.9)	
Benavente, 1998	A1	syst.rev		n=2440		n=1215			x			CEA, ARR 2% 3 jaar, OR/RR 0.62 (95%BI 0.44-0.86)	marginaal voordeel chirurgie
Cronenwett, 1997		markow		x									CEA is kosteneffectief
Aburahma, 2003	A2	trial				n=180	x					PTFE beter dan dacron, ARR 8%	onwaarschijnlijk groot verschil in all strokes

Hayes, 2001	A2	trial				n=274	x					nee: dacron evengoed als veneuze patch, ARR 1.4%	
Naylor, 2003	B	syst.rev			n=285	n=245preCABG					x	CEA preCABG vs. synchroon bypass: geen verschil, ARR 0.1%	geen verschil
SPACE, 2006	A2	trial	n=1183			x				x		CAS niet beter, ARR 0.5%	CAS slechter dan CEA (p>0.05)
Borger, 1999	B	syst.rev			n=1764	n=920preCABG					x	CEA preCABG vs. synchroon CABC: voordeel pre, ARR 3.8%, OR/RR 1.5 (95%BI 0.9-2.5)	voordeel gestageerde procedure niet significant
Naylor, 2003	B	syst.rev			n=8972	n=302postCABG					x	CEA postCABG vs pre- en on geen verschil, ARR 5.2%	voordeel postCABG niet significant voor *stroke/death/MI*

Zoekverantwoording

Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijn Beroerte 2008.

8.3 Hoe snel na een herseninfarct of TIA dient operatieve behandeling van een symptomatische carotisstenose plaats te vinden?

Inleiding

Deze paragraaf beschrijft de indicatiestelling voor behandeling van een symptomatische patiënt met een significante ipsilaterale stenose van de arteria carotis met het oog op de verstreken tijd tussen optreden van de symptomen en gekozen behandeling.

De klassieke parameters die bepalend zijn voor de afweging van het nut van desobstructie zijn enerzijds de aard en presentatie van de symptomatologie, en anderzijds de ernst van de stenose in de arteria carotis. Daarnaast is de tijd tussen het doorgemaakte event en de feitelijke desobstructie de belangrijkste factor om de winst van de ingreep, met betrekking tot het voorkomen van een herseninfarct, in vergelijking met een conservatief beleid te bepalen. Deze tijdsfactor heeft een sterke invloed op het aantal patiënten dat geopereerd moet worden om één ernstig herseninfarct te voorkomen (number needed to treat; NNT). Geldende richtlijnen vanuit de Europese vereniging voor vaatchirurgie (Liapis, 2009) en de European Stroke Organisation (European Stroke Organisation, 2009) adviseren om operatieve behandeling binnen twee weken na verwijzing te laten plaatsvinden. De beschikbare literatuur met betrekking tot de optimale timing van interventie berust met name op post-hoc analyses van gerandomiseerde studies van carotisoperatie, aangevuld met enkele kleine populatiestudies. De uitkomsten van acute carotisangioplastiek met stentplaatsing (CAS) zijn nog niet gerapporteerd.

Literatuur zoeken en selecteren

Bij deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht aangezien hierbij vooral post-hoc analyses en kleine studies een rol spelen, en omdat naast de analyses van het tijdseffect in de grote endarteriëctomietrials er geen RCTs beschikbaar zijn die vroegtijdige interventie vergeleken met uitgestelde interventie.

Samenvatting literatuur

De winst van carotisendarteriëctomie in het voorkomen van een ernstig herseninfarct binnen vijf jaar ten opzichte van best medical treatment werd aangetoond in de NASCET- (North American symptomatic Carotid Endarterectomy Trail Collaborators, 1991) en de ECST-trials (No authors, 1998). Binnen deze gerandomiseerde trials was de gemiddelde tijdsduur tussen het doorgemaakte event dat aanleiding gaf tot interventie (het zogenaamde index event) meer dan twee maanden (Purkayastha, 2012). Ook in de recenter voltooide GALA trial, waarin algehele anesthesie werd vergeleken met lokale anesthesie bij carotisendarteriëctomie, was de periode van index event tot ingreep lang, met een mediane tijdsduur van 82 dagen; IQR 38 tot 143 (Lewis, 2008). De planning van de ingreep vond plaats op basis van de gedachte dat enerzijds het risico op een recidief event relatief klein was (2 tot 4% binnen 30 dagen) (Naylor, 2007) en anderzijds vanwege een vermoed hoog risico op het krijgen van een complicatie door een snelle ingreep binnen dagen tot weken na het initieel doorgemaakte herseninfarct (index event).

Risico op een tweede (ernstiger) event
Op basis van een heranalyse van individuele patiëntendata en meta-analyse binnen de NASCET- en ECST-trial werd aangetoond dat het hoogste risico op het krijgen van een recidief event ligt in de eerste weken na het index event (Rerkasem, 2009). Het risico op een recidief event lijkt het hoogst in de eerste paar dagen na het eerste event (Naylor, 2007) met vijf procent risico in de eerste vijf dagen oplopend tot negen procent na 90 dagen na een TIA tot meer dan 17% na een ernstig herseninfarct (Coull, 2004; Wu, 2007). Uit een analyse bij 549 patiënten met een ernstig herseninfarct dat voorafgegaan was door een TIA trad bij een op de zes patiënten (17%) de TIA op dezelfde dag als het herseninfarct op, bij negen procent op de dag voorafgaande aan het herseninfarct en in 43% was de TIA in de voorafgaande zeven dagen (Eliaszew, 2004).

Overwegingen
Bij een relatief lange tijdsduur tussen index event en interventie lopen veel patiënten het risico op een tweede ernstiger event in de wachttijd tot operatie. Daarbij gaat de winst van de ingreep in termen van preventie van herseninfarct zowel voor het individu als ook voor het totale cohort verloren. De beste behandeling van deze patiënten is daarom om de wachttijd tussen eerste event en operatie zo kort mogelijk te houden. Probleem bij het nastreven van deze zo kort mogelijke wachttijd is de logistiek (zowel in eerste als tweede lijn). Bovendien suggereren enkele publicaties een hoger risico op een operatiegerelateerd herseninfarct en sterfte in deze zeer vroege fase.

Interventierisico bij zeer vroege desobstructie <1 week
Er is een hoog risico op interventiegerelateerde sterfte en herseninfarct bij een operatie <72 uur beschreven (National Institute for Clinical Excellence, 2012). Ook al is het risico op een procedureel herseninfarct mogelijk hoger, dan moet dit complicatiepercentage worden gewogen tegen het aantal herseninfarcten dat kan worden voorkomen als men consequent in de zeer vroege fase opereert (Naylor, 2007).

Tot op heden is er nooit een gerandomiseerde trial verricht die het effect van vroege ten opzichte van uitgestelde interventie heeft onderzocht.

De literatuur benoemt enkele subgroepen patiënten waarbij zeer vroege operatie wordt afgeraden: a) zeer recente carotisocclusie, b) score op de modified Rankin scale >3, c) herseninfarct dat meer dan 2/3 van het stroomgebied van de arteria cerebri media omvat, d) fluctuerend bewustzijnsniveau en e) bewijs van intracraniële bloeding (haemorrhagische infarcering) op beeldvorming (Naylor, 2008).

Bij patiënten die met spoed geopereerd werden was het gepoolde absolute risico op herseninfarct of overlijden bij patiënten met stroke in evolution 20,2% (95% BI 12 tot 28,4). Het gepoolde absolute risico bedroeg voor patiënten met recidiverende TIA's 11,4% (95% BI 6,1 tot 16,7). De odds ratio van een operatief herseninfarct danwel sterfte ten gevolge van spoed CEA binnen zeven dagen was 4,6 (95% BI 3,4 tot 6,3; p<0,001) vergeleken met niet spoed carotischirurgie.

Acuut, binnen twee weken of uitgesteld?
Het beschikbare tijdswindow voor optimale preventie van een recidief (ernstiger) herseninfarct bij patiënten met een ernstige carotisstenose is erg kort. Voor acute

interventie (<24 uur) komen waarschijnlijk alleen patiënten met evidente recidiverende TIA's in aanmerking. Bij deze patiënten met dagelijks één of meerdere events lijkt het natuurlijke risico op een ernstig herseninfarct zeer groot en deze dienen binnen 24 uur geopereerd te worden. Het is niet correct dat een symptomatische patiënt, waarbij het interval van drie weken voorbij is, niet langer in aanmerking zou komen voor desobstructie. De grootste winst in de bescherming van een cohort ligt binnen de geadviseerde termijn, maar voor de individuele patiënt is er nog altijd een indicatie voor operatie na die termijn, met een acceptabele reductie in absoluut risico (grofweg 9% in de periode >12 weken) zeker in een centrum met een bewezen laag complicatierisico.

Number needed to treat (NNT) versus factor tijd
Een Number Needed to Treat (NNT) om één ipsilateraal herseninfarct te voorkomen in vijf jaar bedroeg vijf voor patiënten gerandomiseerd binnen twee weken na hun meest recente event, versus 125 voor patiënten gerandomiseerd na 12 weken, op basis van gepoolde data van ECST en NASCET (Rockman, 2006). Deze analyse is gebaseerd op een post-hoc analyse op basis van RCTs van eind jaren tachtig van de twintigste eeuw onder de toenmalig beschikbare medicatie, uitgaande van de tijdsduur tussen randomisatie (in plaats van event) en interventie.

Definitie index event
De enige tijdsduur die relevant is voor de individuele patiënt met een symptomatische hooggradige carotisstenose is de tijd die verstrijkt vanaf het eerste neurologische event tot aan uiteindelijke interventie. In de beperkte beschikbare literatuur naar het effect van tijd tot operatie blijken grote verschillen te bestaan in de gehanteerde definitie van index event, variërend van eerste event, meest recente event, event waarvoor de patiënt medische hulp heeft gezocht, tot datum van randomisatie. De gebruikte definitie heeft sterke invloed op de uitkomsten van de gerapporteerde tijdsduur (Den Hartog, 2014; Rothwell, 2004).

Timing versus geslacht
Op basis van het beschikbare bewijs is het duidelijk dat de grootste winst van een ingreep te behalen is in de eerste dagen na het index event. Bij mannen, uitgaande van een operatierisico van 5%, is er winst van een operatie te behalen tot drie maanden na het index event, terwijl bij vrouwen dit omslag punt al na vier weken ligt (Naylor, 2007; National Institute for Clinical Excellence, 2012).

Behandeltechniek en timing
Het verschil in effect tussen CAS en CEA lijkt het grootst te zijn wanneer patiënten worden behandeld in de eerste zeven dagen na hun index event (Den Hartog, 2014). In de gepoolde Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC) analyse met 3433 patiënten (1725 in de CAS groep en 1708 in de CEA-groep) trad het eindpunt herseninfarct of overlijden significant vaker op in de CAS-groep (110/1434 [7,7%]) in vergelijking met de CEA groep (54/1405 [3,8%]; risk ratio 2,0; 95% BI 1,5 tot 2,7). Het risico op herseninfarct of overlijden binnen dertig dagen na interventie (het primaire eindpunt) was het laagst in de vroege CEA-groep (behandeling binnen zeven dagen) (3/106 [2,8%]). CAS in deze periode had een incidentie van herseninfarct en overlijden van 9,4% (13/138), wat overeenkomt met een RR van 3,79 (95% BI 1,1 tot 13,1; p=0,03).

Logistiek

Carotisendarteriëctomie dient niet langer als een puur electieve ingreep te worden beschouwd, maar als een semi-spoed interventie waarbij de operatieve behandeling weliswaar niet in de avond en nacht hoeft plaats te vinden maar wel vlot moet kunnen worden gepland. Ook al is binnen Nederlandse centra met in-huis maatregelen een belangrijke verkorting van de tijdsduur tussen event en ingreep bereikt, toch werd in 2012 nog de meerderheid van de patiënten niet binnen twee weken geopereerd (Rantner, 2013). Dit komt overeen met ervaringen in omringende landen zoals Denemarken waar bij 53% van de patiënten de tijd tussen verwijzing en operatie meer dan twee weken was (Dolmans, 2011). In Engeland was dit percentage 71% met vertraging van meer dan twee weken en maar liefst 42,9% van de patiënten had een vertraging van meer dan acht weken (Purkayastha, 2012; Hauschulz, 2013). Ook in centra met specifieke focus op het carotis-behandeltraject blijkt de mediane vertraging van acht dagen work-up bij uitgebreide TIA-screening moeilijk te verbeteren (Rudarakanchara, 2012). Er dreigt vooral vertraging bij patiënten die eerst naar een perifeer neuroloog worden verwezen en vervolgens doorgestuurd worden naar een tertiair centrum, en bij patiënten met oculaire symptomatologie, die vaak in eerste instantie niet herkend is als zijnde amaurosis fugax dan wel oculair ischemisch syndroom, en naar een oogarts worden verwezen in plaats van een neuroloog. Dit resulteert in een relatief groot interval tussen index event en operatieve behandeling voor deze patiëntengroep.

Aanbevelingen

Een carotisendarteriëctomie dient zo spoedig mogelijk na het ontstaan van de symptomen, echter niet binnen de eerste 24 uur, te gebeuren. Echter, ook na enkele weken tot maanden kan voor symptomatische patienten een indicatie bestaan voor operatie, op grond van de CAR-score.[5]

Bij recidiverende TIA's (>2 in één week) bestaat een indicatie voor relatieve spoedinterventie (binnen 72 uur).

Kennislacune

Aanvullende studies naar a) het risico op recidief herseninfarct onder de huidige secundaire preventieve medicatie en b) het risico van zeer vroege interventie <72 uur voor patiënten met laag, middelmatig en hoog risico (Ali, 2013; Salem, 2011).

Literatuur

Ali M, Stephenson J, Naylor AR. Delay prior to expedited carotid endarterectomy: a prospective audit of practice. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;46(4);404-410.

Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. Br Med J. 2004;328:326-328.

Den Hartog AG, Moll FL, van der Worp HB, et al. Delay to carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid artery stenosis. Eur J Vasc Endovasc Surgery. 2014;47(3):233-9.

Dolmans DE, De Borst GJ, Te Slaa A, et al. Tijd tussen beroerte en carotis desobstructie. Ned Tijdschrift voor Geneeskunde. 2011;155(32):A3300.

Eliaszew M, Kennedy J, Hill MD, et al. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. CMAJ. 2004;170(7):1105-1109.

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.

[5] www.ecst2.com

Hauschulz Witt A, Johnson SP, Jensen LP, et al. Reducing delay of carotid endarterectomy in acute ischemic stroke patients. Stroke. 2013;44:686-690.
Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al. ESVS guidelines invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009; 37:1-19.
National Institute for Clinical Excellence (NICE) http://www.nice.org.uk National clinical guideline for stroke. Fourth edition 2012.
Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient ? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008;35:383-391.
Naylor AR. Time is Brain. The surgeon 2007;5:23-30.
No authors. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet. 1998;351:1379-1387.
North American symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Eng J Med. 1991;325:445-453.
Purkayastha D, Grant SW, Smyth JV, et al. Delayed carotid surgery: what are the causes in the north west of England? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012;43:637-641.
Rantner B, Goebel G, Bonati LH, et al. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. J Vasc Surg. 2013;57(3):625-626.
Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. Stroke. 2009;40:e564-e572.
Rockman CB, Maldonado T, Jacobowitz GR, et al. Early endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. J Vasc Surg. 2006;44:480-487.
Rothwell PM, Eliaszew M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet. 2004;363:915-924.
Rudarakanchara N, Halliday AW, Kamugasha D, et al. Current practice of carotid endarterectomy in the UK. Br J Surg. 2012;99:209-216.
Salem K, Sayers RD, Bown MJ, et al. Rapid access carotid endarterectomy can be performed in the hyperacute period without a significant increase in procedural risks. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;41:222-228.
Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, et al. Early risk of stroke after transient ischemic attack. Arch Intern Med. 2007;167(22);2417-2422.

8.4 Is er plaats voor een carotisendarteriëctomie bij een asymptomatische stenose?

Inleiding

Onderstaande tekst is ongewijzigd overgenomen uit de richtlijn Beroerte (2008) (tekst 2.3) en reeds geautoriseerd door de wetenschappelijke verenigingen.

Samenvatting literatuur

De asymptomatische carotisstenose

Uit multicenter trials en meta-analyses, al samengevat in buitenlandse richtlijnen, is gebleken dat het zinvol zou kunnen zijn om bij patiënten tussen de 40 en 75 jaar die een levensverwachting hebben van meer dan vijf jaar een carotisendarteriëctomie te verrichten bij een stenose van >70%. Voorwaarde is dat de operatiemortaliteit <3% is (Halliday, 2004; Benavente, 1998; Chambers, 2005; Chaturvedi, 2005).

Halliday (2004 en 2010) beschrijft een absolute risicoreductie (vijf jaar) van 5,4% en een number needed to treat van 19. Het directe operatierisico bedroeg 3,1%. Na tien jaar werd er een absolute risicoreductie van 6,1% gezien (CEA versus medicatie 10,8% versus 16,9%.

De puntschatters uit de Cochrane meta-analyse (Chambers, 2005) zijn een relatief risico van 0,69, en een absolute risicoreductie van 1% per jaar in de eerste jaren. De effecten zijn groter voor jongere mannen. Het perioperatieve risico is 2,9%.

De carotisendarteriëctomie blijkt in individuele studies kosteneffectief met een ICER (incremental cost effectiveness ratio) van $8000 per QALY in een grote studie (Cronenwett, 1997). Hier is al een patiëntenselectie aan vooraf gegaan. Bevolkingsonderzoek naar asymptomatische carotisstenose is niet kosten-effectief: $120.000 per QALY (Lee, 1997).

Conclusies

Niveau 2	Carotisendarteriëctomie bij een asymptomatische stenose van >70% leidt tot een zeer kleine reductie van het risico van een toekomstig herseninfarct. *Bronnen (A1: Benavente, 1998; Chambers, 2005; Chaturvedi, 2005; A2: Halliday, 2004; Halliday, 2010)*

Overwegingen

Om een positief effect voor een asymptomatische stenose te bereiken dient een zeer laag perioperatief risico te worden bereikt. Tevens moet worden bedacht dat vanwege het operatierisico (negatief effect op de uitkomst beroerte of overlijden in de eerste jaren) het nuttige effect pas na een paar jaar wordt bereikt. De eerste jaren is het effect verminderd door de perioperatieve complicatiekans. Er is geen voordeel bij patiënten van 75 jaar en ouder. Ook in de evidence based richtlijn van de American Heart Association is men zeer voorzichtig met het aanbevelen van een carotisendarteriëctomie (www.stroke.ahajournals.org).

Aanbeveling

Een asymptomatische carotisstenose op zich vormt geen indicatie voor een carotisendarteriëctomie.

Echter, bij mannen jonger dan 75 jaar met een asymptomatische stenose van meer dan 70% kan een carotisendarteriëctomie worden overwogen indien het operatierisico op een invaliderend herseninfarct of hersenbloeding of overlijden lager is dan 3%.

Kennishaat

De effectiviteit van carotisendarteriëctomie tegen een achtergrond van intensieve preventie van cardiovasculaire events is onvoldoende bekend, dit geldt zowel voor patiënten met een asymptomatische als een symptomatische carotisstenose.

Literatuur

-. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.. N Engl J Med. 1991;325:445-453.

-. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet. 1998;351:1379-1387.

Aburahma AF, Hopkins ES, Robinson PA, et al. Prospective randomized trial of carotid endarterectomy with polytetrafluoroethylene versus collagen-impregnated Dacron (Hemashield) patching: late follow-up. Ann Surg. 2003;237:885-992.

Anonymous. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. Lancet. 2001;357:1729-1737.

Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med. 1998;339:1415-1425.

Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. BMJ. 1998;317:1477-1480.

Bond R, Rerkasem K, Cuffe R, et al. A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. Cerebrovasc Dis. 2005;20:69-77.

Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. Stroke. 2003;34:2290-2301.

Borger MA, Fremes SE, Weisel RD, et al. Coronary bypass and carotid endarterectomy: does a combined approach increase risk? A metaanalysis. Ann Thorac Surg. 1999;68:14-21.

Brooks WH, McClure RR, Jones MR, et al. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. Neurosurgery. 2004;54:318-324.

Brown KR, Kresowik TF, Chin MH, et al. Multistate population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. J Vasc Surg. 2003;37:32-39.

CaRESS steering committee. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. J Vasc Surg. 2005;42:213-219.

Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;4:x-.

Chaturvedi S, Bruna A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy – an evidence-based review. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neu. 2005;65:794-801.

Cina CS, Clase CM, Hayes BR. Refining the indications for carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: a systematic review. J Vasc Surg. 1999;30:606-617.

Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. Cochrane database syst rev. 2004;2:x-.

Cronenwett JL, Birkmeyer JD, Nackman GB, et al. Cost-effectiveness of carotid endarterectomy in asymptomatic patients. J Vasc Surg. 1997;25:298-309.

Goldstein LB, Hasselblad V, Matchar DB, et al. Comparison and meta-analysis of randomized trials of endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis. Neurology. 1995;45:1965-1970.

Golledge J, Mitchell A, Greenhalgh RM, et al. Systematic comparison of the early outcome of angioplasty and endarterectomy for symptomatic carotid artery disease. Stroke. 2000;31:1439-1443.

Gray WA, White HJ, Barrett DM, et al. Carotid stenting and endarterectomy: a clinical and cost comparison of revascularization strategies. Stroke. 2002;33:1063-1070.
Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. Lancet. 2004;363:1491-1502.
Hayes PD, Allroggen H, Steel S, et al. Randomized trial of vein versus Dacron Patching during carotid endarterectomy: influence of patch type on postoperative embolization. J Vasc Surg. 2001;33:994-1000.
Hertzer NR, Loop FD, Beven EG, et al. Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: a study including prospective randomization. J Vasc Surg. 1989;9:455-463.
Kilaru S, Korn P, Kasirajan K, et al. Is carotid angioplasty and stenting more cost effective than carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2003;37:331-338.
Lee TT, MD, Solomon NA, et al. Cost-Effectiveness of Screening for Carotid Stenosis in Asymptomatic Persons. Ann Intern Med. 1997;126:337-346.
Mannheim D, Weller B, Vahadim E, et al. Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. J Vasc Surg. 2004;41:403-407.
Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial. Stroke. 2004;35:e18-20.
Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med. 2006;355:1660-1729.
Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. J Vasc Surg. 1998;28:326-334.
Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, et al. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;25:380-389.
Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, et al. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;26:230-241.
Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, et al. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002;23:283-294.
Naylor AR. A critical review of the role of carotid disease and the outcomes of staged and synchronous carotid surgery. . Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;8:37-42.
Palerme LP, Hill AB, Obrand D, et al. Is Canadian cardiac surgeons' management of asymptomatic carotid artery stenosis at coronary artery bypass supported by the literature? A survey and a critical appraisal of the literature. Can J Surg. 2002;43(2):93-103.
Patel ST, Haser PB, Korn P, et al. Is carotid endarterectomy cost-effective in symptomatic patients with moderate (50-69%) stenosis?. J Vasc Surg. 1999;30:1024-1031.
Qureshi AI, Kirmani JF, Divani AA, et al. Carotid angioplasty with or without stent placement versus carotid endarterectomy for treatment of carotid stenosis: a meta-analysis. Neurosurgery. 2005;56:1171-1179.
Rerkasem K, Bond R, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2:x-.
Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet. 2003;361:107-116.
Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet. 2004;363:915-924.
The SPACE collaborative group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial.. Lancet. 2006;368:1239-1247.
Van der Worp HB, Kappelle LJ. Stentplaatsing bij een symptomatische stenose van de a. carotis interna voorlopig niet te verkiezen boven endarteriectomie. Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:2582-2584.
Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med. 2004;351:1493-1501.

Bijlagen bij 8.4

Evidence tabellen
Evidence tabel 'Secundaire preventie chirurgisch' [uit richtlijn 2008]

Eerste auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type onderzoek	Patiëntenpopulatie			interventie CEA	patch		Controle		CABG	effect behandeling: uitkomstmaat stroke/death	Opmerkingen
			sympt	asympt	mix		ja	nee	cons.	CAS			
CaRESS, 2005	B	trial			32/68%	n=254				n=143		geen, ARR 1.5%	
Mannheim, 2005	A2	trial			x	n=404	n=206	n=216				patch beter, ARR 6.4%, RR 0.25 (95% BI 0.08-0.75)	uitkomstmaat: restenose
Coward, 2004	A1	cochrane			n=1157	x				x		geen, OR/RR 1.22 (95% BI 0.61-2.41)	heterogene studies, advies: CEA
Brooks, 2004	B	trial			n=85	x				x		geen	
Mas, 2004	B	trial			n=80					x		protectie bij CAS beter dan geen protectie, OR 3.9 (95% BI 0.9-16.7)	subgroepanalyse CAS met of zonder protectie: protectie beter
CAVATAS, 2001	A2	trial				n=253				n=251		geen, ARR 0.5, NNT 200	
Mas(EVA-3S), 206	A2	trial	n=527			n=262				n=265		CAS slechter, ARR 5.7, RR 2.5 (95% BI 1.2-5.1)	trial gestopt i.v.m. slechte resultaten bij CAS
Naylor, 1998	B	trial	n=23			n=10				n=77		CAS slechter	trial gestopt, 5/7 CAS had CVA
Qureshi, 2005	A1	syst.rev			n=1154	n=577				n=577		geen, RR 1.3 (95% BI 0.6-2.8)	wel minder MI en neuropraxie in CAS
Rerkasem, 2004	B	cochrane	n>25.000			x						geen: narcose vs locale anesthesie	locale anesthesie en narcose gelijkwaardig
Rothwell, 2004	B	syst.rev	n=5893			x						ja, binnen 2 weken CEA en boven de 75 jaar	
Rothwell, 2003	A1	syst.rev	x			n=6092			x			CEA nuttig, een beetje >50% stenose, veel bij >70% stenose (ARR 4.6-16%)	5 jaar follow up

Golledge, 2000	C	syst.rev	x			x				x		CEA beter, ARR 3.8%, OR/RR 2.02 (95%BI 1.49-2.75)	44% kreeg echter maar een stent; 33 studies
Cina, 1999	A1	syst.rev	x			x			x			CEA, ARR 6.7% (95%BI 3.2-10), NNT 15 (95%BI 10-31)	23 studies
Cina, 1999	A1	syst.rev	x			x			x			subgroep 50-69% stenose klein effect, ARR 4.7 (95%BI 0.8-8.7), NNT 21	
Goldstein, 1995	A1	syst.rev	x			x			x			CEA beter, zowel in NASCET, ECST en VET. OR/RR 0.67 (95% BI 0.54-0.83)	
Chambers, 2005	A1	cochrane		n=5223		x			x			CEA, OR/RR 0.69 (95% BI 0.57-0.83)	winst 1% per jaar/relatieve reductie 30% in 3 jaar
Bond, 2005	B/C	syst.rev			x							operatieve risico bij vrouwen en >75 jaar hoger	
Yadav, 2004	A2	trial			n=334	x				x		geen, ARR 7.9 (95% BI 0.7-16.4)	strokerate bij CEA echter 20%!!!!
Halliday, 2004	A2	trial		n=3120		x			x			CEA na 5 jaar beter, ARR 6.2% (95% BI 5.0-9.4), NNT 17	voordeel na 5 jaar van 12 naar 6% bij jonger dan 75 jaar
Halliday, 2010	A2	trial		N=312-		x			x			CEA na 10 jaar beter, ARR 6.1% (95% BI 2.7-9.4)	
Bond, 2003	B/C	syst.rev			x	x						risico bij CVA/TIA het hoogst, daarna AF, daarna asymptomatisch	beschrijvende studies
Brown, 2003	B	registry		x		n=226					x	?, analyse medicare, wel 17% CVA bij combinatie CEA/CABG	
Palerme, 2000	B/C	syst.rev		x		x					x	geen (OR/RR 0.9)	

Benavente, 1998	A1	syst.rev		n=2440		n=1215			x			CEA, ARR 2% 3 jaar, OR/RR 0.62 (95%BI 0.44-0.86)	marginaal voordeel chirurgie
Cronenwett, 1997		markow		x									CEA is kosteneffectief
Aburahma, 2003	A2	trial				n=180	x					PTFE beter dan dacron, ARR 8%	onwaarschijnlijk groot verschil in all strokes
Hayes, 2001	A2	trial				n=274	x					nee: dacron evengoed als veneuze patch, ARR 1.4%	
Naylor, 2003	B	syst.rev			n=285	n=245preCABG					x	CEA preCABG vs. synchroon bypass: geen verschil, ARR 0.1%	geen verschil
SPACE, 2006	A2	trial	n=1183			x				x		CAS niet beter, ARR 0.5%	CAS slechter dan CEA (p>0.05)
Borger, 1999	B	syst.rev			n=1764	n=920preCABG					x	CEA preCABG vs. synchroon CABC: voordeel pre, ARR 3.8%, OR/RR 1.5 (95%BI 0.9-2.5)	voordeel gestageerde procedure niet significant
Naylor, 2003	B	syst.rev			n=8972	n=302postCABG					x	CEA postCABG vs pre- en on geen verschil, ARR 5.2%	voordeel postCABG niet significant voor *stroke/death/MI*

Zoekverantwoording

Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijn Beroerte 2008

8.5 Wat is de plaats van stenten van een carotisstenose (carotid artery stenting: CAS)?

Inleiding

Stenten van de arteria carotis (carotisangioplastiek met stentplaatsing; CAS) is een alternatief voor chirurgische behandeling van een carotisstenose door middel van carotisendarteriëctomie (CEA). Het voordeel van CAS ten opzichte van CEA is dat de behandeling minder invasief is en halsexploratie vermeden wordt.

CAS kan voordelen hebben bij patiënten met ernstige cardiopulmonale comorbiditeit of als CEA technisch niet haalbaar wordt geacht, bijvoorbeeld als in het verleden aan de hals is geopereerd of in het halsgebied met radiotherapie is behandeld, een zogenaamde 'hostile neck'. De exacte definitie van deze zogenaamde hoog-risico-patiënt dient echter nog nader vastgesteld te worden. Dit hoofdstuk biedt een overzicht van de beschikbare literatuur ten aanzien van de veiligheid en de langetermijneffectiviteit van carotisangioplastiek met en zonder stentplaatsing in de arteria carotis.

Zoeken en selecteren

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar endarteriëctomie, carotisstenose, stents, mortaliteit, herseninfarct, hersenbloeding en myocardinfarct. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 636 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (systematische review van) vergelijkend onderzoek; betreffende vergelijking stentplaatsing versus carotisendarteriëctomie. Minimaal één van de volgende uitkomstmaten werd beschreven: 1) herseninfarct, 2) hersenbloeding, 3) myocardinfarct en 4) mortaliteit. In totaal werden 20 studies opgevraagd en uiteindelijk werd één Cochrane review geselecteerd.

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraagstelling: Wat is het effect van CAS op het voorkomen van herseninfarct en hersenbloeding, myocardinfarct en mortaliteit, in vergelijking met CEA bij patiënten met (a)symptomatische carotisstenose; en samenstellingen van deze drie uitkomstmaten, op de lange termijn, en binnen dertig dagen. Is er effectmodificatie door klinische kenmerken als leeftijd en geslacht en comorbiditeit?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte herseninfarct en hersenbloeding, myocardinfarct en mortaliteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Samenvatting literatuur

Een Cochrane systematische review van 16 RCT's werd geselecteerd (Bonati, 2012). In deze systematische review werd endovasculaire behandeling vergeleken met CEA (N=7572). Endovasculaire behandeling betreft het plaatsen van een stent en/of transluminale ballondilatatie. De systematische review beschrijft de uitkomsten op korte termijn, in de eerste 30 dagen na randomisatie of behandeling, en de uitkomsten op lange termijn, van randomisatie (behandeling) tot einde follow-up (jaren). In de analyse werd onderscheid gemaakt tussen symptomatische patiënten (met een recente TIA of herseninfarct in het stroomgebied van de betreffende halsslagader) en asymptomatische

patiënten. De resultaten worden derhalve gepresenteerd volgens de indeling naar klinische presentatie en follow-up duur:

a) symptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding binnen 30 dagen;
b) symptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding binnen 30 dagen of ipsilaterale herseninfarct of hersenbloeding tot het einde van de follow-up;
c) asymptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding binnen 30 dagen;
d) asymptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding binnen 30 dagen of ipsilaterale herseninfarct of hersenbloeding tot het einde van de follow-up.

A) Symptomatische patiënten, kortetermijnresultaten

In vergelijking met CEA is endovasculaire behandeling geassocieerd met een hoger risico op een procedureel herseninfarct of procedurele hersenbloeding en op sterfte gerelateerd aan herseninfarct of hersenbloeding. Dit verschil wordt vooral veroorzaakt door het vaker optreden van een niet-invaliderend(e) herseninfarct of hersenbloeding in de endovasculair behandelde groep, en met name bij oudere patiënten (Mas, 2006; The SPACE collaborative group, 2006; Intertnational Carotid Stenting Study Invenstigators, 2010; Brott, 2010; Carotid Stenting Trialists' Collaboration, 2010). De uitkomst sterfte of herseninfarct of hersenbloeding in de eerste 30 dagen na randomisatie werd geanalyseerd in 11 RCTS betreffende 5.778 patiënten. In de endovasculaire groep was de kans op dit eindpunt 8,1% (237/2.897) en in de CEA groep 5,0% (144/2882). De OR was 1,72 (95% BI 1,29 tot 2,31) (zie figuur 8.1). Voor de uitkomstmaat ernstig(e) /invaliderend(e) herseninfarct of hersenbloeding en sterfte was er geen significant verschil tussen de twee groepen (OR 1,28; 95% BI 0,93 tot 1,77).

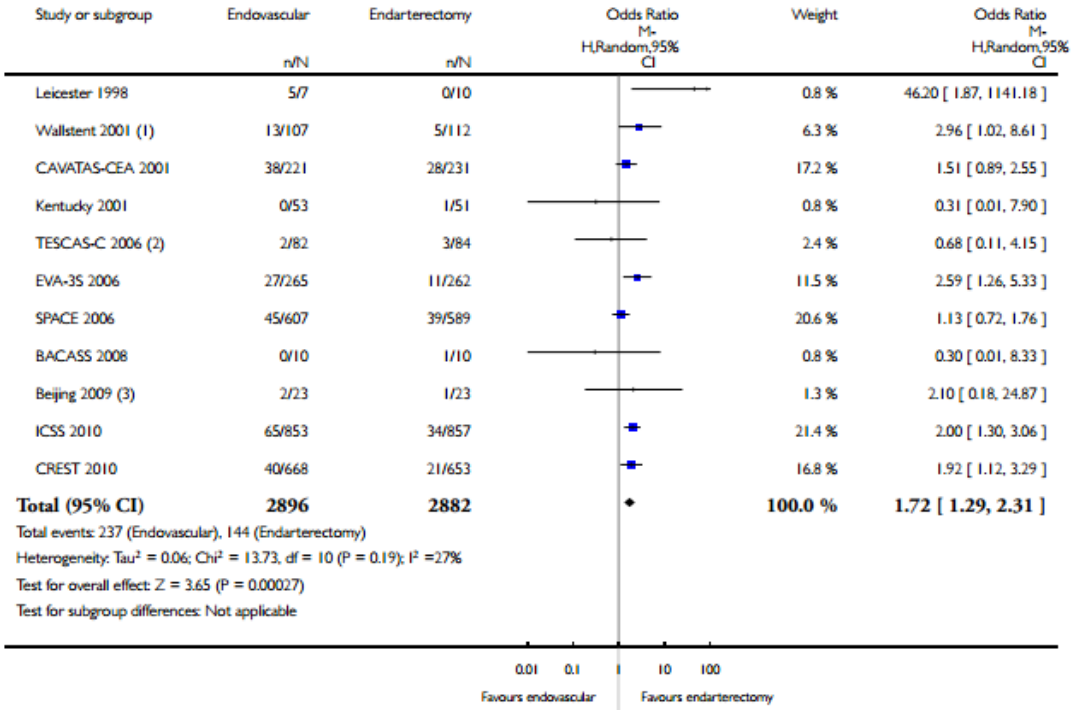
Figuur 8.1 Symptomatische patiënten; 30 dagen uitkomsten herseninfarct of hersenbloeding en mortaliteit

Analysis 1.1. Comparison 1 Endovascular treatment or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis, Outcome 1 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment.

Review: Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis

Comparison: 1 Endovascular treatment or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis

Outcome: 1 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment



<u>Uitkomsten gecorrigeerd voor leeftijd</u>

In zes RCTs waren individuele patiëntengegevens beschikbaar en konden de resultaten per leeftijdsgroep worden geanalyseerd. Bij patiënten jonger dan 70 jaar (N=1.994) was de kans op sterfte of herseninfarct of hersenbloeding na 30 dagen 6,6% (66/1006) in de endovasculaire groep, en 5,8% (57/988) in de CEA-groep. De OR was 1,16 (95% BI 0,80 tot 1,67).

Voor patiënten van 70 jaar of ouder (N=1.928) was dit 11,9% (114/957) in de endovasculaire groep en 5,8% (56/971) in de CEA-groep. De OR was 2,20 (95% BI 1,47 tot 3,29). Bij patiënten van 70 jaar of ouder was de kans op proceduregerelateerde sterfte of herseninfarct of hersenbloeding in de endovasculair behandelde groep dus significant hoger.

<u>Uitkomsten gerelateerd aan geslacht</u>

In zeven RCTs werden de individuele patiëntdata voor mannen en vrouwen separaat geanalyseerd. Voor 3.657 mannelijke patiënten was de kans op sterfte of herseninfarct of hersenbloeding 8,4% (154/1827) in de endovasculaire groep en 4,9% (90/1830) in de CEA-groep. De OR was 1,86 (95% BI 1,19 tot 2,91). Voor 1.586 vrouwelijke patiënten was de kans op sterfte of herseninfarct of hersenbloeding 8,2% (66/804) in de endovasculaire groep en 5,5% (43/782) in de CEA-groep. De OR was 1,53 (95% BI 1,02 tot 2,29). De kans op sterfte of herseninfarct of hersenbloeding was niet significant verschillend voor mannen en vrouwen.

Myocardinfact

De kans op een myocardinfarct na 30 dagen werd beschreven in acht RCTs betreffende 5.359 patiënten. In de endovasculaire groep was de kans op een myocardinfarct 0,4% (11/2690) en in de CEA-groep 1,0% (27/2669). De OR was 0,44 (95% BI 0,23 tot 0,87).
De gecombineerde uitkomst: myocardinfarct met any stroke en mortaliteit was echter nog steeds in het nadeel van de endovasculaire groep (OR 1,44; 95% BI 1,15 tot 1,80).

Mortaliteit binnen 30 dagen

De kans op mortaliteit binnen 30 dagen werd beschreven in 11 RCTS betreffende 6.927 patiënten. In de endovasculaire groep was de mortaliteit 1,1% (37/3426) en in de CEA groep 0,6% (24/3501). De OR was 1,59 (95% BI 0,94 tot 2,70).

B) symptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding (<30 dagen) of ipsilaterale herseninfarct of hersenbloeding tot het einde van de follow-up

De gecombineerde uitkomst kwam significant vaker voor bij patiënten die gerandomiseerd waren naar endovasculaire behandeling dan bij degenen die endarteriëctomie toegewezen hadden gekregen (OR 1,39; 95% BI 1,10 tot 1,75; p= 0,005; I^2 = 0%) (zie figuur 8.2). Deze uitkomst werd geanalyseerd in acht RCTs betreffende 3.753 patiënten. In de endovasculaire groep was de kans op dit eindpunt 8,1 % (237/2.897) en in de CEA-groep 5,0% (144/2882).

Binnen de 2012 Cochrane meta-analyse (Bonati, 2012) werd in twee RCTs (CAVATAS en EVA-3S) het risico op een herseninfarct of hersenbloeding na vier jaar geanalyseerd, betreffende 965 patiënten. In de endovasculaire groep was de kans op een herseninfarct of hersenbloeding 10,1% (45/447) en in de CEA groep 6,6% (32/488). De OR was 1,42 (95% BI 0,71 tot 2,86) (zie figuur 8.2).

Als onderscheid wordt gemaakt tussen studies met alleen ballonangioplastiek en studies met stenting is er geen verschil in grootte en richting van het effect. Dit gold voor alle uitkomstmaten. Studies die angioplastiek en stenting met elkaar vergelijken zijn niet verricht.

Alle RCTs met inclusie van symptomatische patiënten hebben inmiddels hun vooraf gedefinieerde en vastgelegde middellange-termijnuitkomsten gerapporteerd. In de eerste jaren na interventie zijn beide procedures even effectief in het voorkomen van recidief ipsilaterale herseninfarct of hersenbloeding (Brott, 2010; Gurm, 2008; Eckstein, 2008; Mas, 2008), maar na deze termijn zijn er geen data beschikbaar voor de langere termijn na de procedure.

In de Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) (N=504; 90% symptomatisch) was de achtjaars-incidentie en hazard ratio (HR) voor ipsilateraal non-perioperatief herseninfarct of hersenbloeding 11,3% na endovasculaire interventie versus 8,6% (HR 1,22; 95% BI 0,59 tot 2,54) na CEA en voor alle non-perioperatieve herseninfarct of hersenbloeding 21,1% versus 15,4% (HR 1,66; 95% BI 0,99 tot 2,8) (Ederle, 2009). Deze trial was echter underpowered met daarbij passende zeer brede betrouwbaarheidsintervallen. Daarnaast kreeg slechts 23% van de patiënten in de endovasculaire arm een stent; het overige deel kreeg alleen een PTA.

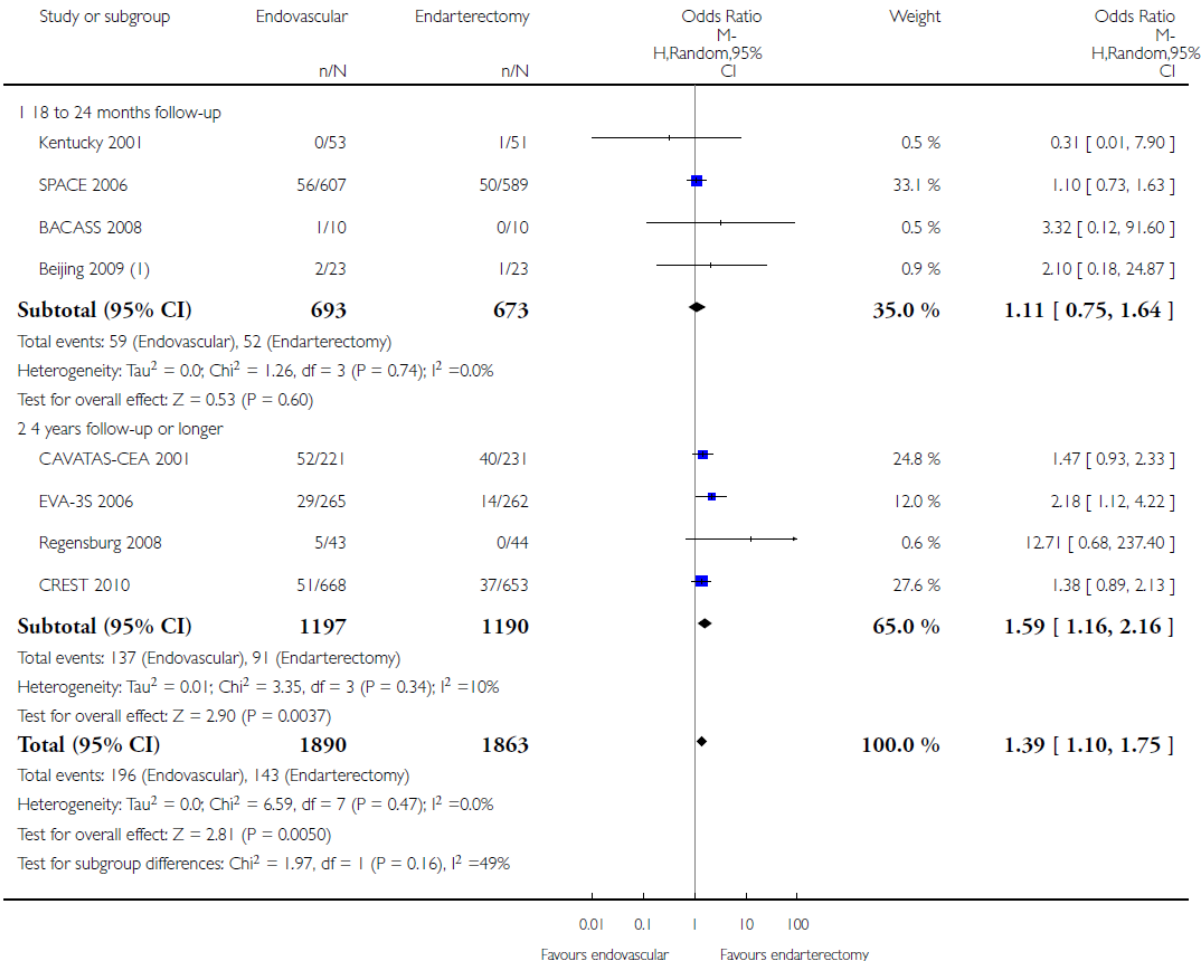
Figuur 8.2 Symptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding (<30 dagen) of ipsilaterale herseninfarct of hersenbloeding tot het einde van de follow-up.

Analysis 1.11. Comparison 1 Endovascular treatment or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis, Outcome 11 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment or ipsilateral stroke until the end of follow-up.

Review: Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis

Comparison: 1 Endovascular treatment or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis

Outcome: 11 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment or ipsilateral stroke until the end of follow-up



In de Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients trial (SPACE-trial) werd binnen zowel de intention to treat als de per protocol analyses geen significant verschil in Kaplan Meier schatting gerapporteerd voor een ipsilateraal ischemisch herseninfarct of hersenbloeding of periprocedureel herseninfarct of hersenbloeding en sterfte (9,4% vs. 7,7%; HR 1,23; 95% BI 0,82 to 1,83) twee jaar na interventie (Eckstein, 2008). De SPACE-trial werd echter voortijdig gestaakt en had niet genoeg power om verschillen in langere-termijnuitkomsten te detecteren.

In de Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis trial (EVA3S-trial) trad, na een mediane follow up van 7,1 jaar (IQR 5,1 tot 8,8 jaar; maximum 12,4 jaar), het primaire eindpunt (samengesteld ipsilateraal herseninfarct of hersenbloeding na randomisatie of procedureel herseninfarct of hersenbloeding en sterfte) op in 30 patiënten in de CAS-groep en in 18 patiënten in de CEA-groep (Mas, 2014). De cumulatieve incidentie was 11,5% (8,2 tot 15,9) versus 7,6% (4,9 tot 11,8; HR

1,70; 95% BI 0,95 tot 3,06) na tien jaar follow-up. Er werd daarmee geen significant verschil gezien tussen de behandelgroepen met betrekking tot ipsilateraal herseninfarct of hersenbloeding na dertig dagen, ernstige restenose (>70%) of occlusie, overlijden, of myocardinfarct.

In de ICSS-trial werd bij analyse van events na 30 dagen geen verschil gezien in de uitkomsten fataal of invaliderend herseninfarct of hersenbloeding na CAS of CEA (vijfjaarsrisico 3,4% vs. 4,3%; HR 0,93; 95% BI 0,53 tot 1,60). Er was ook geen verschil in ipsilateraal herseninfarct of hersenbloeding (4,7% vs. 3,4%; HR 1,29; 95% BI 0,74 tot 2,24). Herseninfarct of hersenbloeding van willekeurige ernst en stroomgebied trad vaker op na CAS (8,9% vs. 5,8%; HR 1,53; 95% BI 1,02 tot 2,31), met name ten gevolge van een niet-invaliderend herseninfarct of hersenbloeding in het stroomgebied van de contralaterale carotis of arteria vertebralis (International Carotid Stenting Study Investigators, 2010).

CAS is mogelijk geassocieerd met een hoger risico op restenose dan CEA. Een meta-analyse van voorgaande RCTs toonde geen significante toename van restenose na primair stenten ten opzichte van endarteriëctomie (Bonati, 2012). Echter, de betrouwbaarheidsintervallen waren zeer breed, en er werden verschillende duplex ultrasound criteria gebruikt voor het vaststellen van de ernst van restenose.

De SPACE-trial toonde een evident hoger cumulatief restenosepercentage in de CAS-groep na twee jaar (10,7%) in vergelijking met de CEA-groep (4,6%) (Eckstein, 2008). Daartegenover staat dat geen significant verschil in ernstige restenose tussen CAS en CEA werd gezien binnen de EVA-3S-trial na drie jaar (3,3% vs. 2,8%), noch in de CREST-trial na twee jaar (6,0% vs. 6,3%) (Lal, 2012). Ook de ICSS-trial toonde geen significant verschil in langetermijnkans op ernstige restenose (≥70%) of occlusie: 72 patiënten in de CAS-groep (vijfjaarsrisico 10,8%) en in 62 patiënten in de endarteriëctomiegroep (vijfjaarsrisico 8,6%; HR 1,25; 95% BI 0,89 tot 1,75) (International Carotid Stenting Study Investigators, 2010).

Concluderend levert het optreden van restenose na beide behandelingen een beperking van de duurzaamheid van de revascularisatie met betrekking tot doorgankelijkheid van de arteria carotis, maar er lijkt geen sprake van een significant verschil tussen beide behandelingen op langere termijn. Daarnaast heeft het optreden van restenose >50% beperkte klinische impact omdat het meestal een asymptomatisch beloop heeft en slechts zelden tot een recidief herseninfarct leidt.

C. Asymptomatische patiënten; <30 dagen (Bonati, 2012).
De veiligheid van stentplaatsing bij een asymptomatische patiënt met een hooggradige stenose is onderwerp van studie in drie trials die op dit moment nog patiënten includeren: de Asymptomatic Carotid Surgery Trial 2 (ACST-2); de Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy 2 (SPACE-2) en de Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial 2 (CREST-2).

De beschikbare data over stenten bij asymptomatische patiënten komt voornamelijk uit de CREST-trial en uit de eerste publicatie uit de ACST-2 trial. In de asymptomatische subgroep (1181 patiënten) binnen CREST-1 was het risico op herseninfarct of hersenbloeding en overlijden 2,5% ± 0,6% voor CAS en 1,4% ± 0,5% voor CEA (hazard ratio 1,88; 95% BI 0,79 tot 4,42) (Silver, 2011).

ACST-2 is de grootste tweearmige trial (CAS versus CEA) die wordt uitgevoerd en waarvan recent de baseline-karakteristieken en geblindeerde gecombineerde 30 dagen interimresultaten voor 986 patiënten (geïncludeerd tot september 2012) zijn gerapporteerd (ACST-2 Collaborative Group, 2013). Bij 691 patiënten met tenminste één maand follow-up en rapportage van de Rankin score trad het gecombineerde eindpunt, bestaande uit ernstig(e) herseninfarct of hersenbloeding, fataal myocardinfarct of overlijden, op bij 1% van de patiënten.

In de hier gebruikte Cochrane review zijn ook 1318 asymptomatische patiënten uit drie trials (CAVATAS, 2009) vergeleken (herseninfarct of hersenbloeding en sterfte in eerste 30 dagen). Er was geen statistisch significant verschil tussen endovasculaire behandeling en chirurgie (OR 1,71; 95% BI 0,78 tot 3,76; p=0,18). Deze puntschatting was vergelijkbaar met de Odds Ratio bij symptomatische patiënten (OR 1,72; 95% BI 1,29 tot 2,31). Bij het vaststellen van de optimale techniek voor behandeling van een asymptomatische patiënt met een hooggradige carotisstenose dient men zich te realiseren dat de winst van interventie boven de best beschikbare medicatie in het voorkomen van herseninfarct of hersenbloeding zeer gering is. In de ACST-1-trial werd alleen voor mannen jonger dan 75 jaar een voordeel van CEA boven medicatie gezien bij een periprocedureel risico op sterfte of herseninfarct of hersenbloeding van 3%. Dit maakt dat de meeste patiënten met een asymptomatische carotisstenose mogelijk geen baat hebben enige vorm van revascularisatie. Bij asymptomatische patiënten is er buiten trialverband op dit moment dan ook geen indicatie voor stenting van de arteria carotis (noch voor carotisendarteriëctomie).

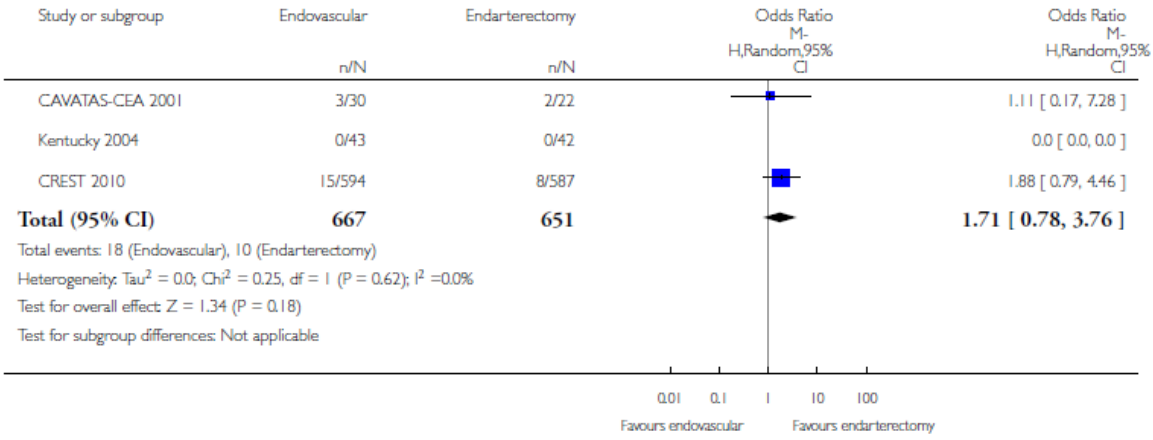
Figuur 8.3

Analysis 3.1. Comparison 3 Endovascular treatment or endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis, Outcome 1 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment.

Review: Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis

Comparison: 3 Endovascular treatment or endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis

Outcome: 1 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment



D. Asymptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding (<30 dagen) of ipsilateraal herseninfarct of hersenbloeding tot het einde van de follow-up (Bonati, 2012)
In de Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at high risk for Endarterectomy (Sapphire) trial werd geen significant verschil gezien in langetermijnuitkomsten tussen patiënten die CAS ondergingen en diegenen die CEA kregen. Binnen deze studie was 71% van de patiënten asymptomatisch. Sapphire evalueerde CAS met een protectie-device ten opzichte van CEA in 334 patiënten met een theoretisch verhoogd risico op complicaties ten gevolge van CEA. Tussen 31 en 1080 dagen (drie jaar) was de incidentie van ipsilateraal herseninfarct of hersenbloeding 10,0% (12 van 117 patiënten) in de CAS-groep en 9,3% (11 van 120 patiënten) in de CEA-groep. Gezien de comorbiditeit kunnen de uitkomsten van deze trial niet eenvoudig geëxtrapoleerd worden naar de interpretatie van behandeling van asymptomatische patiënten op de langere termijn.

De Cochrane review, met dezelfde drie trials als onder C. (1318 patiënten), liet geen statistisch significant verschil zien in gecombineerde uitkomst herseninfarct of hersenbloeding en sterfte in eerste 30 dagen met ipsilaterale herseninfarct of hersenbloeding tussen 30 dagen en einde follow up (OR 1,75; 95% BI 0,92 tot 3,33).

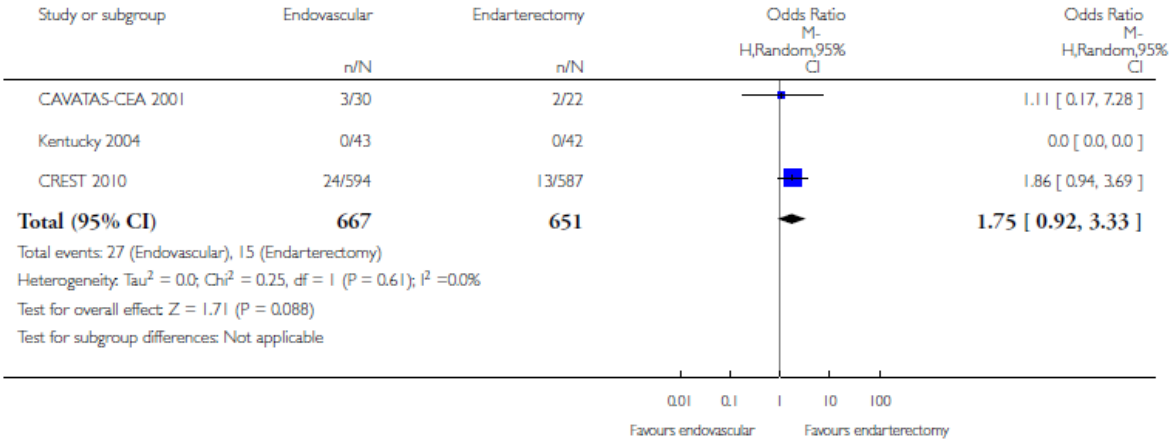
Figuur 8.4

Analysis 3.2. Comparison 3 Endovascular treatment or endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis, Outcome 2 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment or ipsilateral stroke until the end of follow-up.

Review: Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis

Comparison: 3 Endovascular treatment or endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis

Outcome: 2 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment or ipsilateral stroke until the end of follow-up



Bewijskracht van de literatuur
<u>Symptomatische patiënten: sterfte of herseninfarct of hersenbloeding tussen randomisatie en einde follow-up</u>
De conclusie is gebaseerd op acht RCTs, deze hebben een hoge bewijskracht in de GRADE-methodologie. Bij twee studies is er sprake van beperkingen in de studieopzet, de methode van randomisatie is niet duidelijk (Kentucky, 2001 en TESCAC-C, 2006). Er is sprake van indirectheid, doordat twee RCTs (Beijing, 2009 en TESCAC-C, 2006) ook asymptomatische patiënten includeerden, voor deze twee factoren dient de bewijskracht te worden verlaagd met één punt. De bewijskracht van deze conclusie is daarom matig.

Asymptomatische patiënten

De conclusie is gebaseerd op vier RCTs, RCTs hebben een hoge bewijskracht in de GRADE-methodologie. De RCTs van CAVATAS en CREST waren van goede kwaliteit. Er is sprake van beperkingen in de studieopzet bij de Kentucky-trial, er is geen informatie over randomisatie, allocation concealment en de patiëntenaantallen tijdens de follow-up zijn niet beschreven.

Er is sprake van indirectheid, doordat de SAPPHIRE-RCT ook symptomatische patiënten includeerde en omdat deze trial patiënten includeerde die een groter risico op complicaties liepen dan de gemiddelde patiënt, voor deze beide aspecten dient te worden verlaagd.

In de hier gebruikte Cochrane review zijn ook de asymptomatische patiënten uit drie trials (CAVATAS, CREST en Kentucky 2009) vergeleken (herseninfarct of hersenbloeding en sterfte in eerste 30 dagen), waarbij geen statistisch significant verschil werd gevonden (OR 1,71; 95% BI 0,78 tot 3,76; p=0,18). Deze puntschatting was vergelijkbaar met de Odds Ratio bij symptomatische patiënten (OR 1,72; 95% BI 1,29 tot 2,31). Het totale aantal events is klein (<3%). De totale bewijskracht voor deze uitkomst wordt daarom als laag beoordeeld.

Conclusies

A) Symptomatische patiënten

Sterfte of herseninfarct of hersenbloeding

Matig GRADE	De behandeling van symptomatische patiënten met carotisstenose door middel van een endovasculaire behandeling geeft een significant hoger risico op een herseninfarct of hersenbloeding binnen 30 dagen in vergelijking met carotisendarteriëctomie. Er zijn geen aanwijzingen voor een verschil in effect op lange termijn. *Bronnen (Bonati, 2012)*

B) Asymptomatische patiënten

Laag GRADE	Er kon zowel binnen dertig dagen als op langere termijn geen verschil in uitkomst worden aangetoond tussen endovasculaire behandeling en stentplaatsing of chirurgie bij asymptomatische patiënten met betrekking tot het risico op mortaliteit of herseninfarct of hersenbloeding. *Bronnen(Bonati, 2012)*

Overwegingen

Extrapoleerbaarheid van de resultaten:

- *Voor leeftijd gecorrigeerde uitkomsten*. In zes RCTs waren individuele patiëntendata beschikbaar en konden de resultaten per leeftijdsgroep worden geanalyseerd. Bij patiënten jonger dan 70 jaar (N=1.994) was de OR voor sterfte of herseninfarct of hersenbloeding na 30 dagen 1,16 (95% BI 0,80 tot 1,67). Voor patiënten van 70 jaar of ouder (N=1.928) was de OR 2,20 (95% BI 1,47 tot 3,29). Bij patiënten van 70 jaar

of ouder was de kans op proceduregerelateerde sterfte of herseninfarct of hersenbloeding in de endovasculair behandelde groep dus significant hoger.

- *Aan geslacht gerelateerde uitkomsten*. In zeven RCTs werden de resultaten voor mannen en vrouwen separaat geanalyseerd. De kans op sterfte of herseninfarct of hersenbloeding was niet significant verschillend voor mannen en vrouwen.
- *Letsel van de halszenuw*. Bij stentplaatsing is het risico op perifeer zenuwletsel lager dan bij CEA. Hoewel het 30-dagenrisico op perifeer zenuwletsel na CEA rond de 5% ligt is deze uitval doorgans van tijdelijke aard en is het risico op permanent zenuwletsel ten gevolge van CEA zeer laag. Om deze reden is het halszenuwletsel geen onderdeel van een samengesteld eindpunt binnen RCTs (De Borst, 2014).
- *Hoog-risico-criteria*. Voor de zogenaamde klassieke hoog-risico-kenmerken (status na radiotherapie, restenose na eerdere CEA, contralaterale stenose) zoals opgenomen in de inclusiecriteria van de Sapphire-trial is nooit aangetoond dat CAS veiliger is dan CEA. CAS kan worden overwogen bij deze patiënten maar er zal in een multidisciplinair team op basis van individuele patiëntkenmerken moeten worden bepaald of behandeling geïndiceerd is en welke behandeling de meeste winst oplevert. Het is zeker niet zo dat stentplaatsing bij patiënten met een restenose na eerdere carotisdesobstructie of cervicale radiotherapie per definitie een lager risico heeft op een procedureel herseninfarct of hersenbloeding in vergelijking met CEA (Fokkema, 2012 en 2014). Daarnaast zijn enkele duidelijke anatomische kenmerken gedefinieerd die het risico op herseninfarct of hersenbloeding ten gevolge van stentplaatsing aanzienlijk verhogen: type 3 aortaboog; ernstige tortuositeit van de proximale en distale arteria carotis, en ernstige calcificaties en trombus ter plaatse van de carotisplaque. Deze anatomische criteria worden op dit moment al gehanteerd binnen de lopende RCTs tussen CEA en CAS om patiënten te excluderen voor randomisatie en stentplaatsing (ACST-2; SPACE-2; CREST 2).
- *Tijdsduur.* De tijdsduur tussen symptomatische presentatie en behandeling is relevant voor de totale benefit van revascularisatie (zie hoofdstuk 8). De aanbeveling is om zo snel mogelijk (bij voorkeur binnen twee weken) te behandelen. De gemiddelde vertraging tussen event en interventie in de RCTs lag echter rond de drie maanden, met slechts 15% van de patiënten die hun ingreep binnen twee weken ondergingen. De gegevens uit de beschreven RCTs zijn daardoor niet goed extrapoleerbaar naar de praktijkvoering anno 2014.
- *Procedurele uitkomst bepaalt de techniek*. Het verschil in herseninfarct- of hersenbloedingvrije overleving tussen CEA en CAS wordt bepaald door de procedurele uitkomst (tot 30 dagen). Als de procedure veiliger kan worden gemaakt, dan is de verwachting dat stentplaatsing gelijkwaardig kan worden aan CEA. De langetermijnuitkomsten van de voltooide RCTs bevestigen dit.
- *Surrogaat eindpunt: wittestofafwijkingen*. Buiten de klinische eindpunten werd in een substudie van de ICSS-trial aangetoond dat CAS gepaard gaat met een significant hoger risico op het krijgen van nieuwe cerebrale wittestofafwijkingen in vergelijking met CEA. De klinische betekenis hiervan dient verder geanalyseerd te worden (Bonati, 2010). Eenzelfde substudie wordt op dit moment uitgevoerd binnen de ACST-2 trial.

Aanbevelingen

Symptomatische patiënten

Behandel symptomatische patiënten bij voorkeur met carotisendarteriëctomie. Overweeg alleen behandeling met een stent als er sprake is van ernstige comorbiditeit zoals een 'hostile neck' of als de patiënt jonger is dan 70 jaar.

Asymptomatische patiënten

Pas bij asymptomatische patiënten buiten trialverband geen stenting van de arteria carotis toe.

Kennishiaat

Er is meer onderzoek nodig naar optimale timing van de revascularisatie, uitkomsten van stentplaatsing bij asymptomatische patiënten en de mechanismen van procedurele herseninfarcten of hersenbloedingen.

Literatuur

Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, et al. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9.

Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Eng J Med. 2006;355:1660-1671.

The SPACE Collaborative group. 30 day results from the SPACE trial of stent protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. Lancet. 2006;368:1239-1247.

International Carotid Stenting Study Investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (ICSS): an interim analysis of a randomized controlled trial. Lancet. 2010;375:985-997.

Brott TG, Hobson RW II, Howard G, et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. N Eng J Med. 2010;363:11-23.

Carotid Stenting Trialists'Collaboration. Short term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2010;376:1062-1073.

Calvet D, Mas JL, Algra A, et al. Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Carotid stenting: is there an operator effect? A pooled analysis from the carotid stenting trialists'collaboration. Stroke. 2014;45:527-532.

Brott TG, Hobson RW II, Howard G, et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. N Eng J Med. 2010;363:11-23.

Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarteerctomy in high risk patients. N Eng J Med. 2008;358:1572-9.

Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent-Protected angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomized trial. Lancet Neurol. 2008;7:893-902.

Mas JL, trinquart L, Leys d, et al. Endarterectomy versus Angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randmised, multicentre trial. Lancet Neurol. 2008;7:885-892.

Ederle J, Bonati LH, Dobson J, et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long term follow-up of a randomized trial. Lancet Neurol. 2009;8(10):898-907.

Mas J-L, Arquizan C, Calvet D, et al. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. Stroke. 2014;45:2750-2756.

Lal BK, Beach KW, Roubin GS, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST. Lancet neurology. 2012;11:755-763.

Silver FL, Mackey A, Clark WM, et al. Safety of Stenting and Endarterectomy by Symptomatic Status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). Stroke. 2011;42:675-680.

ACST-2 Collaborative Group, Halliday A, Bulbulia R, et al. Status update and interim results from the asymptomatic carotid surgery trial-2 (ACST-2). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;46(5):510-8.

De Borst GJ. Cranial nerve palsy should not be included within a primary composite endpoint in carotid surgery trials. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;47(6):583-4.

Fokkema M, Vrijenhoek JE, Den Ruijter HM, et al. Stenting versus Endarterectomy for restenosis following prior ipsilateral carotid endarteerctomy : an individual patient data meta-analysis. Ann Surg. 2014; Epub ahead of print.

Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML, et al. Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis. Stroke. 2012;43(3):793-801.

Bonati LH, Jongen LM, Haller S, et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting study (ICSS). Lancet Neurol. 2010;9(4):353-62.

Hoofdstuk 9 Secundaire preventie na een TIA of herseninfarct.

Uitgangsvraag

9.1 Wat is het risico op een nieuwe manifestatie van cardiovasculaire aandoeningen nadat patiënten een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt?

9.2 Welke medicamenteuze interventies zijn na een TIA of herseninfarct geïndiceerd om de kans op een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis te verkleinen?

9.3 Met welke plaatjesaggregatieremmers moeten patiënten na een TIA of herseninfarct worden behandeld?

9.4 Wat is de beste antitrombotische therapie in kader secundaire preventie na TIA of herseninfarct bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren?

Subuitgangsvragen

Bloeddrukverlaging

9.2.1 Hoe kan hypertensie het beste worden vastgesteld?

9.2.2 Welk antihypertensivum verdient de voorkeur na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding?

9.2.3 Naar welke waarden dient bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij patiënten met een TIA, herseninfarct of hersenbloeding te worden gestreefd?

9.2.4 Wanneer dient gestart te worden met bloeddrukverlagende therapie na een TIA of herseninfarct?

Cholesterolverlaging

9.2.5 Wanneer is er een indicatie voor cholesterolverlagende medicatie na een TIA of herseninfarct?

9.2.6 Welke cholesterolverlagers kunnen worden voorgeschreven na een TIA of herseninfarct?

9.2.7 Welke streefwaarden moeten worden bereikt voor het (LDL-)cholesterolgehalte?

Inleiding

Dit hoofdstuk behandelt alleen de medicamenteuze behandeling van patiënten na een TIA of herseninfarct. Voor leefstijladviezen na een TIA of herseninfarct wordt verwezen naar de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CBO, 2011), en Tabaksverslaving (CBO, 2009) en tevens de de NHG-standaard CVRM en Beroerte en de Zorgstandaard Cardiovasculair Risicomanagement 2013 van Vitale Vaten. Voor leefstijlinterventies en medicamenteuze interventies geldt dat slechts beperkt bewijs beschikbaar is voor jonge patiënten (<50 jaar) en patiënten ouder dan 80 jaar. Daarnaast geldt uiteraard dat de in de onderzoeken geïncludeerde ouderen door de gehanteerde in- en exclusiecriteria een geselecteerde populatie vertegenwoordigen. De beschreven studies vinden een onverminderd effect van secundaire preventie bij ouderen, waarbij de absolute risicoreductie veelal hoger is door het hogere a priori risico in deze groep, terwijl bij jongere patiënten de relatieve risicoreductie iets groter lijkt. Door de relatief korte follow-up (enkele jaren) kan het absolute effect voor jongeren weer zijn onderschat. Voor veel interventies is berekend dat de risicoreductie reeds binnen één tot twee jaar wordt bereikt met name voor het risico op herseninfarct. Bij de overweging om secundaire

preventie te starten bij ouderen is in het algemeen het hanteren van een leeftijdsgrens niet zinvol. Een goede inschatting van individuele karakteristieken, waaronder functionele status, kwetsbaarheid ('frailty') en levensverwachting dient de keuze en de gehanteerde streefwaarden te sturen. Bij het formuleren van richtlijnen voor medicamenteuze secundaire preventie gaan we uit van de aanbevelingen uit de richtlijn cardiovasculair risicomanagement, met enkele uitweidingen en aanpassingen speciaal gericht op patiënten met een TIA of herseninfarct.

9.1 Wat is het risico op een nieuwe manifestatie van cardiovasculaire aandoeningen nadat patiënten een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt?

Patiënten met een cerebrovasculaire aandoening hebben een 45% verhoogd risico op een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis of overlijden. Dit risico is vergelijkbaar met patiënten die een coronaire hartziekte hebben doorgemaakt (Xu, 2015). In het meest recente systematische onderzoek was het 1-jaars risico 11,1% (95% BI 9,0 tot 13,3) en het 5-jaars risico op recidief stroke 26,4% (95% BI 20,1 tot 32,8). Hierbij leek het cumulatieve risico na één respectievelijk vijf jaar in de loop van de jaren af te nemen (Mohan, 2011). Dit laatste zou wijzen op een afname door betere secunaire preventie in de laatste jaren. Nederlands onderzoek suggereerde echter dat tot 10 jaar na een TIA of licht herseninfarct het risico constant blijft (Van Wijk, 2005). Na een TIA is de incidentie van een herseninfarct binnen 90 dagen gemiddeld tussen de 7 en 14%; dit risico kan nauwkeuriger worden ingeschat door de ABCD2-score (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, Diabetes) (Johnston, 2007). Het relatieve risico blijkt groter bij een leeftijd >60 jaar (RR 1,5), een bloeddruk >140/90 mmHg (RR 1,6), en de aanwezigheid van diabetes (RR 1,7); voor ieder van deze drie factoren is het 95% BI ongeveer 1,2 tot 2,0 (Johnston, 2007). Deze cijfers suggereren dat het terugdringen van modificeerbare risicofactoren de recidiefkans op een herseninfarct kan verlagen.

Conclusies

	Patiënten hebben na een TIA of herseninfarct een vergelijkbaar risico om te overlijden als patiënten na een hartinfarct.

	Na een TIA zijn leeftijd, hypertensie en diabetes sterk geassocieerd met het risico om opnieuw een herseninfarct te krijgen.

9.2 Welke medicamenteuze interventies zijn na een TIA of herseninfarct geïndiceerd om de kans op een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis te verkleinen?

Bloeddrukverlaging

9.2.1 Hoe kan hypertensie het beste worden vastgesteld?

Hypertensie is de belangrijkste risicofactor voor zowel een eerste als een recidief herseninfarct of hersenbloeding (O'Donnell, 2010; PROGRESS Collaborative Group, 2001). Vanwege de variabiliteit van de bloeddruk moet de diagnose hypertensie gebaseerd zijn op tenminste twee metingen, die afhankelijk van de hoogte van de bloeddruk, verspreid zijn over meerdere visites: bij hoge bloeddrukwaarden dient dit interval kort te zijn (dagen), bij lagere bloeddrukwaarden kan een langer interval (weken tot maanden) gehanteerd worden (CBO, 2011). Intervallen langer dan twee tot drie maanden bij het controleren van de bloeddruk zijn geassocieerd met een hoger risico op hart- en vaatziekten en overlijden (Xu, 2015).

Het meten van de bloeddruk in de spreekkamer komt matig overeen met de 24-uurs ambulante bloeddrukmeting of thuisgemeten bloeddruk (Little BMJ, 2002). Vergeleken met de spreekkamermeting geven zowel de ambulante bloeddrukmeting als thuis gemeten bloeddruk een betere voorspelling van het risico op hart- en vaatziekten (Dolan, 2005; Kario, 2014). Daarbij is het verschil tussen tijdens het spreekuur en ambulante of thuis gemeten bloeddrukwaarden niet voorspellend voor cardiovasculaire uitkomsten (onder andere Verdecchia, 1997; Kario, 2014). Bovendien zijn er aanwijzingen dat overbehandeling kan worden beperkt omdat het witte-jas-effect ontbreekt. In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek onder 419 patienten was bloeddrukbehandeling op basis van ambulante meting geassocieerd met een even grote vermindering van linkerventrikelhypertrofie als behandeling op basis van de spreekuurbloeddruk, maar met minder bloeddrukverlagende medicatie. Vanwege de additionele kosten was behandeling op basis van 24-uurs bloeddrukmeting echter niet goedkoper (Staessen, 1997). Twee latere onderzoeken lieten zien dat behandeling van bloeddruk op basis van thuisgemeten waarden leidt tot minder medicatie zonder verschil in hypertensieve orgaanschade in vergelijking met spreekuurbloeddruk en bovendien kosteneffectief is (Staessen, 2004; Verberk, 2007).

Als alternatief voor het gebruik van ambulant en thuis gemeten bloeddrukwaarden kan een automatische bloeddrukmeting in de spreekkamer worden overwogen: een 30-minuten meting van de bloeddruk met een interval van vijf minuten en weglaten van de 1ste meting lijkt goed te correleren met het ambulante daggemiddelde (Van der Wel, 2011). Belangrijk is dat de normaalwaarden voor zowel de ambulante bloeddrukmeting als thuis gemeten bloeddruk lager liggen. Bij een streefwaarde voor de spreekuurbloeddruk van <140/90 mm Hg is voor zowel het ambulante daggemiddelde als de thuis gemeten bloeddruk de normaalwaarde <135/85 mmHg (CBO, 2011). Voor aanvullende informatie over de indicaties van thuis- en ambulante bloeddrukmeting zie ook noot 14 van de CBO-richtlijn cardiovasculair risicomanagement.

Conclusie

	Ambulante of thuis gemeten bloeddrukwaarden voorspellen het cardiovasculaire risico beter dan de bloeddruk die wordt gemeten in de spreekkamer.

Aanbeveling

Bevestig bij voorkeur de bereikte bloeddrukwaarden met thuis of ambulant gemeten bloeddruk bij de behandeling van hypertensie bij patiënten met een TIA of herseninfarct. Eventueel kan als alternatief een automatische bloeddrukmeting in het ziekenhuis worden overwogen van 30 minuten (met interval van tenminste vijf minuten en weglaten van de eerste meting).

9.2.2 Welk antihypertensivum verdient de voorkeur na een herseninfarct?

Onder de antihypertensiva die in gerandomiseerde onderzoeken bij patienten met een herseninfarct zijn onderzocht vallen beta-blokkers, renine-angiotensine-systeem(RAS)-blokkers (bestaande uit twee groepen antihypertensiva, namelijk de angiotensine-converterend-enzym(ACE)-remmers en angiotensine-receptorblokkers (ARB's)), diuretica en calciumantagonisten. Het effect van bloeddrukverlaging op cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten na een TIA of herseninfarct is in vijf studies onderzocht, waarvan één studie bij uitsluitend Chinese patiënten werd verricht (Post Stroke Antihypertensive Treatment Study; PATS). Deze laatste studie wordt verder buiten beschouwing gelaten.

Beta-blokkers: In de Dutch TIA trial werden in totaal 1473 patienten met een TIA of niet-invaliderend herseninfarct gerandomiseerd tussen atenolol 50 mg of placebo (Dutch TIA trial, 1993). Na een gemiddelde follow-up duur van 2,6 jaar was het risico op recidief herseninfarct niet significant verschillend (RR 0,82; 95% BI 0,57 tot 1,19) tussen atenolol en placebo. Ook het risico op gecombineerde cardiovasculaire uitkomsten was niet verschillend (RR 1,00; 95% BI 0,76 tot 1,33). In de groep die atenolol kreeg daalde de gemiddelde bloeddruk met 6/3 mmHg ten opzichte van placebo. In de met atenolol behandelde groep traden meer bijwerkingen op dan in de groep die placebo kreeg. In een multi-center studie in Zweden (TEST-studie) werden 720 hypertensive patienten binnen drie weken na een herseninfarct gerandomiseerd tussen atenolol 50 mg en placebo (Eriksson, 1995). Na een follow-up duur van 2,5 jaar was er geen verschil in het primaire eindpunt, overlijden door recidief herseninfarct (RR 1,80; 95% BI 0,54 tot 2,16) of (niet-fataal) recidief herseninfarct (RR 0,98; 95% BI 0,68 tot 1,40). Het verschil in bloeddruk tussen de twee groepen was 4/3 mmHg ten voordele van de met atenolol behandelde groep. De studie werd voortijdig afgebroken omdat de beoogde inclusie niet werd gehaald. Een meta-analyse van deze twee studies liet evenmin een verschil tussen atenolol en placebo zien met een RR van 0,95 (95% BI 0,76 tot 1,18) voor het risico op recidief herseninfarct en een RR van 1,01 (95% BI 0,84 tot 1,21) voor het risico op andere belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen (Lee, 2012).

RAS-blokkers en diuretica: In de Perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS), werden 6105 patiënten gerandomiseerd die in de afgelopen vijf jaar een herseninfarct, TIA of hersenbloeding hadden doorgemaakt naar behandeling met perindopril met of zonder indapamide versus placebo. Behandeling met perindopril met of zonder indapamide leidde tot een gemiddelde bloeddrukverlaging van 9/4 mmHg bij een uitgangsbloeddruk van 147/86 mmHg in de actief behandelde groep vergeleken met placebo en resulteerde in een 28% risicoreductie op het primaire eindpunt recidief herseninfarct (95% BI 17 tot 38%). De absolute risicoreductie was 4%, de NNT voor vier jaar om een herseninfarct te voorkomen bedroeg 25 (PROGRESS Collaborative Group, 2001). Daarnaast daalde het risico op alle belangrijke vasculaire uitkomsten (naast herseninfarct, myocardinfarct en overlijden door een vasculaire oorzaak) met 26% (95% BI 16 tot 34%, NNT voor vier jaar: 20). Er was geen significant verschil in sterfte tussen de

twee groepen, met een risicoreductie van 4% (95% BI -12 tot 18%) tussen de behandelde groep en placebo. Uit de subanalyse bleek dat alleen de gecombineerde behandeling van perindopril en indapamide effectief was met een relatieve risicoreductie van 43% (95% BI 30 tot 54%), terwijl de risicoreductie bij monotherapie met perindopril niet significant verschillend was ten opzichte van placebo (RR 5%; 95% BI -19% tot 23%).

RAS-blokkers: In de PROFESS-studie (Yusuf, 2008) werden 20.332 patiënten met een herseninfarct gerandomiseerd tussen de angiotensine-receptorblokker (ARB) telmisartan of placebo. Gedurende een gemiddelde follow-up duur van 30 maanden was de systolische bloeddruk 4 mmHg lager in de telmisartangroep in vergelijking met de met placebo behandelde groep. Behandeling met telmisartan leidde niet tot een significante vermindering van het risico op recidief herseninfarct (8,7% in de telmisartangroep en 9,2% in de placebogroep; RR 0,95; 95% BI 0,86 tot 1,04). Ook was er geen verschil in andere cardiovasculaire uitkomsten of sterfte. Op basis van een eerdere meta-analyse vóór het uitkomen van de PROFESS-studie naar secundaire preventie door bloeddrukverlaging bij in totaal 15.527 patiënten in totaal zeven studies was de reductie van het risico op een recidief herseninfarct 24% (relatief risico: 0,76; 95% BI 0,63 tot 0,92) (Zhang, 2006). Als een diureticum het hoofdbestanddeel vormde van de behandeling, was het RR op een recidief herseninfarct 0,63 (95% BI 0,55 tot 0,73). Voor RAS-blokkers werd geen risicoreductie aangetoond (RR 0,92; 95% BI 0,79 tot 1,09). In een recentere meta-analyse is het effect van ACE-remmers en ARB's op het recidief risico en cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een herseninfarct opnieuw onderzocht (Lee, 2012). Naast de hier besproken studies werden in de meta-analyse vijf andere grote onderzoeken geïncludeerd waaruit de subgroepen die een herseninfarct hadden doorgemaakt waren geselecteerd. De geaggregeerde data lieten ditmaal een bescheiden winst zien voor ACE-remmers en ARB's bij het voorkomen van een recidief herseninfarct (RR 0,93; 95% BI 0,86 tot 0,99) en belangrijke cardiovasculaire aandoeningen (RR 0,91; 95% BI 0,87 tot 0,97).

Calciumantagonisten: De MOSES-studie vergeleek het effect van de calciumblokker nitrendipine en de ARB eprosartan bij 1405 hypertensieve patienten die in de laatste 24 maanden een TIA of herseninfarct hadden doorgemaakt (Schrader, 2005). Eindpunt was een aggregaat van cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen. Behandeling met eprosartan leidde tot een lager risico op het gecombineerde eindpunt, wat vooral werd gedreven door het verschil in cardiovasculaire gebeurtenissen (RR 0,69; 95% BI 0,50 tot 0,97). De bereikte bloeddrukdaling was niet verschillend tussen beide groepen. De deelnemers en artsen waren op de hoogte van de studiemedicatie, maar de eindpunten van de studie werden geblindeerd onderzocht (PROBE-design). Tijdens het onderzoek kregen meer patiënten in de nitrendipine groep een ACE remmer of ARB, terwijl in de eprosartan groep meer patienten een calciumantagonist kregen. Zowel het PROBE-design als de medicatieverschillen tijdens het onderzoek kunnen van invloed zijn geweest op de uitkomsten. Daarnaast beperkt de verstreken tijd tussen het optreden van een TIA of herseninfarct en de start van de studie de toepasbaarheid van de onderzoeksuitkomsten.

Besluit

De studies naar het meest optimale bloeddrukverlagende geneesmiddel bij patiënten met een TIA of herseninfarct laten zien dat er geen bewijs is dat beta-blokkers het recidief risico op een herseninfarct of andere cardiovasculaire gebeurtenis bij deze patiënten gunstig beïnvloeden. Voor ACE-remmers en ARB's is een significante, maar bescheiden vermindering van het risico op een recidief herseninfarct of belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis aantoonbaar. Alleen voor diuretica in combinatie met een ACE-remmer of ARB is een belangrijke reductie van het recidief risico op een herseninfarct aangetoond. Voor calciumantagonisten is slechts beperkt bewijs beschikbaar: vergeleken met een ARB was geen verschil waarneembaar in het recidief risico in een onderzoek van matige kwaliteit. Daarnaast dient vermeld te worden dat bij de primaire preventie van een hersenbloeding of herseninfarct bij patiënten met hypertensie calciumantagonisten een iets betere bescherming lijken te geven met betrekking tot het risico op een herseninfarct dan ACE-remmers (Law, 2009; Verdecchia, 2005).

Hieruit wordt geconcludeerd dat behandeling met middelen die aangrijpen op het renine-angiotensine-systeem, de zogenaamde RAS-blokkers, een significante vermindering geven van de kans op recidief herseninfarct (Lee, 2012; PROGRESS collaborative group, 2001; Yusuf, 2008; Arima, 2006).

Verlaging van de bloeddruk na een herseninfarct vermindert de kans op een recidief TIA of herseninfarct vooral indien een diureticum onderdeel is van de behandeling (Zhang 2006; PROGRESS Collaborative Group, 2001).

Het is niet aangetoond dat behandeling met beta-blokkers na een TIA of herseninfarct leidt tot een vermindering van het risico op een recidief herseninfarct of andere cardiovasculaire gebeurtenis bij patiënten met een herseninfarct (Erikkson, 1995).

Na een TIA of herseninfarct geeft alleen het starten van een diureticum een bewezen reductie van de kans op een nieuw herseninfarct. Het behandelen met een ACE-remmer in combinatie met een diureticum geeft reductie van het risico op een recidief herseninfarct maar ook op vasculaire eindpunten. Voor calciumantagonisten bestaan onvoldoende gegevens met betrekking tot secundaire preventie na herseninfarct. Betablokkers lijken minder effectief voor het verlagen van de bloeddruk.

Conclusie

	De keuze uit de diverse klassen antihypertensiva kan worden gemaakt op grond van individuele patiëntkarakteristieken (zoals etnische afkomst, comorbiditeit en leeftijd). Indien gekozen wordt voor combinatietherapie is er het meeste bewijs voor een combinatie van een thiazidediureticum met een ACE-remmer (of ARB); een combinatie van een calciumantagonist en ACE-remmer (of ARB) lijkt daarbij een goed alternatief.

Aanbeveling

Bepaal de aard van de antihypertensieve behandeling na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding op grond van individuele patiëntkarakteristieken (zoals etnische afkomst, comorbiditeit en leeftijd). Voor combinatietherapie is er het meeste bewijs van effectiviteit voor een combinatie van een thiazidediureticum en een ACE-remmer (of angiotensine-receptorblokkers (ARB)). Een combinatie van een calciumantagonist en ACE-remmer (of ARB) lijkt daarbij een goed alternatief.

9.2.3 Naar welke waarden dient bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij patienten met een TIA of herseninfarct te worden gestreefd?

In zowel de Dutch TIA trial als de TEST-studie was de bloeddruk voor aanvang van de studie relatief hoog met een uitgangswaarde van gemiddeld 158/91 mmHg voor de Dutch TIA trial en een uitgangsbloeddruk van 161/88 mmHg voor de TEST-studie. In beide studies was de bereikte bloeddrukdaling relatief gering en het uiteindelijke effect op uitkomsten niet significant. In PROFESS was de gemiddelde bloeddruk bij aanvang 144 mmHg in zowel de met telmisartan behandelde groep als in de placebogroep en werd gedurende het onderzoek een bloeddruk bereikt van gemiddeld 138 mmHg in de telmisartangroep en 141 mmHg in de placebogroep. In PROGRESS was de gemiddelde bloeddruk 147/86 mmHg bij aanvang van de studie. Deze daalde in de actief behandelde groep met 9/4 mmHg ten opzichte van placebo naar een waarde van ongeveer 132/79 mmHg in de behandelde groep tegen 141/83 mmHg in de placebogroep. In de MOSES-studie werden twee actieve behandelarmen vergeleken, die niet verschilden in effect op de bloeddruk. In deze studies, waarin specifiek gekeken is naar patiënten met een TIA of herseninfarct is een streefwaarde tussen de 130 en 140 mmHg voor de systolische bloeddruk en tussen de 80 en 90 mmHg voor de diastolische bloeddruk geassocieerd met positieve uitkomsten.

Overige overwegingen: grote observationele studies in hoog-risico-patiënten – waaronder een TIA of herseninfarct - laten zien dat er geen aanwijzingen zijn voor een toename van het risico op een herseninfarct bij lagere bloeddrukwaarden (de zogenaamde J-curve) (Arima, 2006). Voor het risico op coronaire hartziekten lijkt een J-curve echter wel te bestaan (Messerli, 2006; Bangalore, 2010). Daarnaast hebben enkele grote gerandomiseerde studies laten zien dat bij patiënten met een hoog risico op hart- en vaatziekten of diabetes mellitus bloeddrukbehandeling bij waarden onder de 140/90 mmHg niet leidt tot een verdere vermindering van cardiovasculaire gebeurtenissen en mogelijk schadelijk is (Yusuf, 2008; Haller, 2011; Parving, 2012). Voor patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt is dit niet uitgezocht, en ontbreekt specifiek bewijs dat bloeddrukbehandeling tot waarden <130/80 mmHg het risico op een recidief herseninfarct of andere hart- en vaatziekten vermindert.

Conclusie

	Voor patiënten die een TIA, herseninfarct of hersenbloeding hebben doorgemaakt is bewezen dat verlaging van de bloeddruk tot minstens 140/90 mmHg het risico op cardiovasculaire uitkomsten verlaagt. Er is onvoldoende bewijs dat verdere verlaging tot onder 130/80 mmHg het risico verder vermindert.

Overwegingen

Kenmerkend voor alle studies is dat het belangrijkste risicoreducerende effect bepaald wordt door verlaging van de bloeddruk: indien meer bloeddrukdaling wordt bereikt, wordt een grotere risicoreductie waargenomen met betrekking tot recidief herseninfarct en overige vasculaire aandoeningen. Vooralsnog is er geen bewijs dat bloeddrukbehandeling tot waarden lager dan 130/80 mmHg het risico op een recidief herseninfarct of overige vasculaire aandoening verder verlaagt. Hoewel er geen J-curve lijkt voor het optreden van (recidief) herseninfarct bij verdere bloeddrukverlaging zijn er uit andere grote onderzoeken aanwijzingen dat een lagere bloeddruk geassocieerd is met een grotere kans op cardiovasculaire complicaties.

Aanbeveling

Initieer of intensiveer bloeddrukverlagende therapie bij patiënten met hypertensie die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt met als doel de bloeddruk te verlagen tot lager dan 140 mmHg systolisch en lager dan 90 mmHg diastolisch, tenzij hiervoor een absolute contra-indicatie bestaat. Voor zowel het ambulante daggemiddelde als de thuis gemeten bloeddruk is de streefwaarde minimaal 135/85 mm Hg.

9.2.4 Wanneer dient gestart te worden met bloeddrukverlagende therapie na een TIA of herseninfarct/-bloeding?

In de literauur zijn tegenstrijdige resultaten van vroege antihypertensive behandeling van patiënten met een herseninfarct beschreven.

Behandeling van hypertensie in de eerste vijf tot zeven dagen na een acuut herseninfarct lijkt geassocieerd met een slechtere neurologische uitkomst in een oudere studie met hoge doses intraveneuze nimodipine. De behandeling was niet primair gericht op bloeddrukverlaging, maar op neuroprotectie. In deze Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) werd onderzocht of behandeling met intraveneus nimodipine in hoge dosering (nimodipine 1 mg/uur, 2 mg/uur of placebo gedurende vijf dagen) de functionele neurologische uitkomst zou verbeteren bij patiënten met een acuut herseninfarct. Het onderzoek werd vroegtijdig afgebroken na inclusie van 295 van de 600 patiënten vanwege aanwijzingen voor neurologische verslechtering in de groep die nimodipine kreeg toegediend (Ahmed, 2003). Dalingen van 10 tot 20% en ≥20% van de diastolische bloeddruk waren geassocieerd met een slechtere neurologische uitkomst of overlijden in de groep die de hoge dosis nimodipine kreeg, met odds ratio's van 2,97 (95% BI 1,16 tot 7,63) en 4,36 (95% BI 1,63 tot 11,7). Voor lagere doseringen nimodipine en bloeddrukdalingen <10% was het verschil niet significant (INWEST, 2000).

In de Scandinavian Acute Stroke Trial (SCAST) werden 2029 patiënten met een acuut herseninfarct gerandomiseerd tussen behandeling met candesartan of placebo (Sandset, 2011). Gedurende de behandelperiode van zeven dagen was de bloeddruk bij patiënten die candesartan kregen 147/82 mmHg versus 152/84 mmHg in de placebogroep. Na zes maanden was het risico op het samengestelde eindpunt (vasculair overlijden, hartinfarct en herseninfarct of hersenbloeding) niet verschillend tussen beide groepen (gecorrigeerde hazard ratio 1,09; 95% BI 0,84 tot 1,41; p=0,52). Het hogere risico op een slechte functionele uitkomst (mRS, gecorrigeerde common odds ratio 1,17; 95% BI 1,00 tot 1,38) in de interventiegroep kan niet goed verklaard worden door een toename in vasculaire eindpunten of door bloeddrukverschil tussen beide groepen (Sandset, 2011).

In een secundaire analyse leek het effect van de behandeling binnen 6 uur juist gunstig (Jusofic, 2016).

In de gerandomiseerde multicenter ENOS-studie werd behandeling met transcutaan glyceryl-trinitraat vergeleken met placebo bij 4011 patienten. De helft van hen continueerde de antihypertensieve behandeling met orale medicatie, de andere helft niet. Er werd geen effect van de acute interventie op de functionele uitkomst (mRS na 3 maanden) gevonden (geadjusteerde common odds ratio 1,01; 95% BI 0,91 tot 1,13; p=0,83). Ook hier waren aanwijzingen dat in de vooraf gedefinieerde subgroep van patiënten die binnen 6 uur werden behandeld, een gunstig effect van de behandeling op de primaire uitkomst bestond (geadjusteerde common odds ratio 0,55; 95% BI 0,36 tot 0,84; p=0,03).

In een Cochrane analyse van alle studies die acute antihypertensieve behandeling vergeleken met standaardbehandeling werd eveneens geen effect gevonden (OR 0,98; 95% BI 0,92 tot 1,05), maar wel in de groep die binnen zes uur werd behandeld (OR 0,86; 95% BI 0,76 tot 0,99).

Terzijde noemen we de de Express-studie (Rothwell, 2007). Hierin werd in twee opeenvolgende periodes gekeken naar het effect van snelle preventieve maatregelen (fase 2) - bestaande uit plaatjesremming, een statine en bloeddrukverlaging - vergeleken met standaardbehandeling (fase 1) bij patiënten na een TIA of klein herseninfarct. Het primaire eindpunt was het risico op een herseninfarct na 90 dagen. In fase 2 werd binnen één dag (interquartile range (IQR) nul tot drie dagen) gestart met secundaire preventie terwijl in fase 1 gemiddeld na 20 (IQR acht tot 53 dagen) met medicatie werd gestart. In de groep die snel behandeld werd was de kans op een herseninfarct 2,1% na 90 dagen, terwijl in de groep die minder snel behandeld werd het recidief risico 10,3% was (hazard ratio 0,20; 95% BI 0,08 tot 0,49). Deze studie laat zien dat een snelle, geïntegreerde aanpak bij patiënten na een TIA of klein herseninfarct geassocieerd is met betere uitkomsten. In de groep die snelle preventieve maatregelen kreeg had 60% minder dan 5 dagen additionele anti-hypertensiva in vergelijking met minder dan 10% in de conservatief behandelde groep. Voor het starten van plaatjesremming en cholesterolverlagende therapie waren de percentages vergelijkbaar.

Voor de behandeling van hypertensie bij patiënten met een hersenbloeding wordt verwezen naar hoofdstuk 5.1.

Conclusie

	Het is niet aangetoond dat verlaging van de bloeddruk in de acute fase van het herseninfarct leidt tot een vermindering van het risico op een recidief herseninfarct of vermindering van hart- en vaatziekten of verbetering van de functionele uitkomst.

	Er is geen aanwijzing dat vroege behandeling met antihypertensiva leidt tot slechtere uitkomsten

	Er zijn consistente aanwijzingen dat behandeling van hypertensie binnen 6 uur is geassocieerd met verbeterde functionele uitkomst.

	Er zijn geen gegevens bekend over het beste moment om te starten met de behandeling van hypertensie na een TIA.

Overwegingen

Omdat er geen gegevens bekend zijn over het beste moment om te starten met de behandeling van hypertensie na een TIA, is de werkgroep van mening dat het redelijk is om antihypertensieve medicatie pas te starten als patiënten medisch en neurologisch stabiel zijn, en orale of enterale toediening mogelijk is. Meer studies zijn nodig om te bepalen welke patiënten meest waarschijnlijk baat hebben bij vroege behandeling, en vooral of behandeling binnen 6 uur leidt tot betere uitkomsten.

Er lijken echter wel bovengrenzen aan de bloeddruk in de acute fase te bestaan. In de richtlijn Hypertensieve crisis wordt het herseninfarct met een bloeddruk >220/120 mmHg expliciet als zogenaamd hypertensief noodgeval genoemd. In deze richtlijn wordt geadviseerd om dan wel te starten met behandeling om het risico op hypertensieve complicaties in de acute fase van een herseninfarct te beperken. Bij deze behandeling wordt geadviseerd te streven naar een verlaging van de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) met 15%, bij voorkeur met labetalol (Jauch, 2013). Hierbij moet wel opgemerkt worden dat deze grenswaarde voor de bloeddruk tot stand is gekomen op basis van consensus van een panel en dus expert opinion. Dit advies komt overigens overeen met het streven naar een maximale bloeddruk van 185/110 mmHg zoals ook als bovengrens bij de indicatiestelling voor de behandeling met intraveneuze trombolytica wordt aangehouden.

Aanbeveling

Start behandeling met antihypertensiva na een TIA of herseninfarct als de patiënt medisch en neurologisch stabiel is, en orale of enterale toediening mogelijk is. Bloeddrukken boven de 220/120 mmHg moeten worden gezien als een medisch noodgeval, en verlaging van de MAP met 15% met bij voorkeur labetalol is daarbij geïndiceerd. Dit komt overeen met het streven naar een maximale bloeddruk van 185/110 mmHg.

Cholesterolverlaging

9.2.5 Wanneer is er een indicatie voor cholesterolverlagende medicatie na een TIA of herseninfarct?

In de richtlijn cardiovasculair risicomanagement (CVRM) (CBO 2011, 2013) wordt voor alle patiënten met hart- en vaatziekten en een LDL-cholesterolgehalte hoger dan 2,5 mmol/l (100 mg/dl) behandeling met een cholesterolverlager (statine) geadviseerd. De Europese richtlijn voor cardiovasculair risicomanagement uit 2016 (2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice opgesteld door The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) houdt bij zeer hoog-risico patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen een bovengrens voor het LDL-cholesterol van 1,8 mmol/l (70 mg/dl in internationale literatuur) aan vanwege het in een meta-analyse aangetoonde lagere risico op recidief cardiovasculaire gebeurtenissen bij

een LDL-cholesterol lager dan 1,8 mmol/l (Piepoli, 2016). In de genoemde richtlijn worden met hoog-risico-patiënten bedoeld patiënten die vasculaire risicofactoren hebben. In de richtlijn CVRM, die binnenkort wordt herzien, zijn de aanbevelingen met betrekking tot TIA- en herseninfarct-patiënten (begrijpelijk) summier. Er wordt vermeld dat bij een zeer sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten (bijvoorbeeld bij een recidief hartvaatziekte ondanks adequate behandeling, of bij zeer premature hart- en vaatziekten in de familie) een lagere LDL-streefwaarde kan worden gehanteerd. Hieronder wordt uiteengezet dat door inzichten uit recente studies/richtlijnen bij een deel van de TIA- en herseninfarct-patiënten, namelijk die met een hoog risico op recidief cardiovasculaire events, deze bovengrens volgens de werkgroep verschoven dient te worden naar 1,8 mmol/l en dat bij patiënten met vasculaire risicofactoren maar zonder bewezen atherosclerose van de grote vaten de streefwaarde onder de 2,5 mmol/l blijft. Dit nieuwe advies zal na verschijnen naast de binnenkort verwachte revisie van de richtlijn CVRM gelegd en aangepast worden.

De Heart Protection Study (Collins, 2004) vergeleek behandeling met simvastatine 40 mg versus placebo bij 3280 patiënten met een cerebrovasculaire aandoening (herseninfarct, TIA, carotisendarteriëctomie) en 17.256 patiënten met een andere vasculaire aandoening of diabetes. Patiënten waren in de leeftijd tussen de 40 en 80 jaar en hadden voor aanvang van de studie een totaal cholesterol van 3,5 mmol/l of hoger. Patiënten met een hersenbloeding werden in deze studie van deelname uitgesloten. Behandeling met simvastatine 40 mg leidde tot een 20% lager risico op een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis (RR 0,80; 95% BI 0,71 tot 0,92), gedefinieerd als fatale of niet-fatale coronaire hartziekte, recidief herseninfarct of revascularisatie, met een absolute risicoreductie van 5,1% in vijf jaar en een number needed to treat (NNT) van 20. Daarentegen was er geen effect op het risico van een recidief herseninfarct (RR 0,98; 95% BI 0,79 tot 1,22). In totaal 21 patiënten (1,3%) kregen een hersenbloeding in de groep die behandeld werd met simvastatine, terwijl 11 patiënten (0,7%) een hersenbloeding kregen in de met placebo behandelde groep. Dit verschil was niet statistisch significant.

De SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) studie (Amarenco, 2006) was opgezet om de effectiviteit van statines na TIA of herseninfarct te onderzoeken. In totaal 4731 patiënten werden gerandomiseerd en dubbelblind behandeld met placebo of hoge dosis atorvastatine (80 mg), met als primaire einduitkomst fataal of niet-fataal herseninfarct. Patiënten waren gemiddeld 63 (SD 0,2) jaar oud en hadden één tot zes maanden tevoren een TIA of herseninfarct doorgemaakt, met een gemodificeerde Rankin score van 3 of minder en een cholesterol van 2,6–4,9 mmol/l (gemiddeld 3,5 mmol/l). Patiënten met cardiale embolieën (zoals atriumfibrilleren) werden uitgesloten. Van de deelnemers rookte 60% (of had gerookt), was 60% hypertensief, en had 20% diabetes mellitus. De mediane follow-up duur was 4,9 jaar. In de atorvastatinegroep daalde het LDL-cholesterol tot 1,6 mmol/l, in de placebogroep tot 3,3 mmol/l. De primaire uitkomstmaat - fataal en niet-fataal herseninfarct of hersenbloeding - werd behaald bij 265 (11,2%) patiënten die actieve behandeling hadden ontvangen, versus 311 (13,1%) in de placebogroep, oftewel een absolute 5-jaars risicoreductie van 2,2% met een RR van 0,84 (95% BI 0,71 tot 0,99; p=0,03). Bij opsplitsing van dit eindpunt bleek met name de reductie in fataal herseninfarct verlaagd in de groep die behandeld werd met atorvastatine (RR 0,57; 95% BI 0,35 tot 0,95). Daarentegen was het risico op een hersenbloeding toegenomen bij patiënten die met atorvastatine werden behandeld: RR 1,66 (95% BI 1,08 tot 2,55). In de

atorvastatinegroep kregen 55 patiënten een niet-fatale hersenbloeding, versus 33 in de placebogroep, RR 1,66 (95% BI 1,08 tot 2,55), met een 'number needed to harm' (de kans dat behandeling schade oplevert voor de patiënt) van 108. De NNT om een herseninfarct te voorkomen was 46 in vijf jaar en voor een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis 29. Er was geen verschil in totale mortaliteit. De cardiovasculaire risicoreductie door atorvastatine was groter voor andere cardiovasculaire aandoeningen dan voor stroke, met een RR voor myocardinfarct, acuut coronair event, en revascularisatie tussen 0,51 en 0,58. De NNT was hierbij rond de 30. In de placebogroep gebruikte 25% in de loop van de studie een open label statine (meestal atorvastatine), versus 11% in de atorvastatinegroep, wat de uitkomst waarschijnlijk verdund heeft.

In een gerandomiseerde studie onder 10.000 patiënten met een coronaire hartziekte leverde de vergelijking tussen gebruik van atorvastatine 80 vergeleken met atorvastatine 10 mg niet alleen een reductie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen op (hazard ratio 0,78; 95% BI 0,69 tot 0,89), maar ook van specifiek cerebrovasculaire accidenten (TIA's, herseninfarcten en hersenbloedingen) (HR 0,77; 95% BI 0,64 tot 0,93) (LaRosa, 2006).

Conclusie

	Behandeling van patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt met statines verlaagt de kans op een recidief herseninfarct of nieuwe cardiovasculaire events.

Overwegingen

Na een TIA of herseninfarct is er een indicatie voor cholesterolverlagende medicatie ter reductie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen. Voor patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt wordt behandeling met een statine geadviseerd, ter voorkoming van recidief herseninfarct en met name van nieuwe cardiovasculaire aandoeningen. Welk type statine de voorkeur heeft na een TIA/herseninfarct is niet duidelijk omdat er weinig direct vergelijkende studies zijn gedaan, waarbij in de verrichte studies vaak andere in- en exclusiecriteria toegepast zijn.

Aanbeveling

Patiënten dienen na een TIA of herseninfarct behandeld te worden met cholesterolverlagende therapie, tenzij uitsluitend een andere oorzaak dan atherosclerose is aangetoond.

9.2.6 Welke cholesterolverlagers kunnen worden voorgeschreven na een TIA of herseninfarct?

De effectiviteit van HMG co-A reductase remmers (statines) bij patiënten met hart- en vaatziekten is aangetoond, ongeacht de initiële hoogte van het cholesterolgehalte. Gericht op patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt heeft een meta-analyse van 90.000 patiënten aangetoond dat hoe groter de LDL-cholesterolverlaging bereikt met statines, hoe lager het risico op een recidief herseninfarct (Baigent, 2005). Ook is aangetoond dat de opbrengst van behandeling met statines groter is naarmate er ernstigere atherosclerose is of het 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door een

cardiovasculaire aandoening hoger is. Tot op heden is in de relevante onderzoeken geen voordeel van behandeling met andere cholesterolverlagende therapie (fibraten, nicotinezuur, omega-3-vetzuren, 'cholesterol ester transfer protein' (CETP-)remmers) aangetoond en het voorschrijven hiervan wordt in de huidige richtlijnen dan ook niet geadviseerd. De IMPROVE-IT studie onderzocht bij meer dan 15.000 patiënten die een acuut coronair syndroom hadden doorgemaakt of ezetimibe 10 mg plus simvastatine 40 mg effectiever is in het voorkomen van een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis in vergelijking met simvastatine 40 mg alleen (Eisen, 2016). Behandeling met ezetimibe als comedicatie naast simvastatine gaf na zeven jaar een extra 15 tot 20% verlaging van het LDL-cholesterol met een bescheiden relatieve risicoreductie van 6,4% vergeleken met simvastatine alleen (p=0,016) Hierbij was er een significante reductie van het aantal primaire eindpunten (met name myocardinfarcten en herseninfarcten) en uit recentere publicaties ook een reductie van het aantal vervolg vasculaire events. In totaal moesten 50 hoogrisico-patiënten gedurende die periode met ezetimibe behandeld worden om één cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen.

Conclusie

	Ezetimibe geeft een 15-20% extra vermindering van het LDL-cholesterol, maar er is geen bewijs dat toevoeging van ezetimibe bij patiënten na een TIA of herseninfarct de recidiefkans of het risico op overige cardiovasculaire aandoeningen vermindert, terwijl dit bij patiënten met coronaire hartziekten wel recent is aangetoond.

Aanbeveling

Aanbevelingen over de keuze van het cholesterolverlagende middel worden gedaan in paragraaf 9.2.7.

9.2.7

In de Europese richtlijn voor cardiovasculair risicomanagement uit 2016 (2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice opgesteld door The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) wordt met zeer hoog-risico patiënten bedoeld: patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen, zoals patiënten met een acuut coronair syndroom, een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, (in)stabiele angina pectoris, een percutane coronaire interventie (PCI) of andere arteriële revascularisatie, perifeer arterieel vaatlijden of een TIA of herseninfarct waarbij een atherosclerotische oorzaak waarschijnlijk is (Piepoli, 2016). Deze laatste groep is wellicht gemakkelijker te omschrijven als die patiënten wiens TIA of herseninfarct ingedeeld kan worden in de large-vessel disease-categorie van de TOAST-criteria en waarbij bij aanvullende diagnostiek een significante (>50%) stenose of occlusie van één van de cerebropetale vaten gevonden is. Dit overziend geeft de werkgroep de voorkeur aan het verleggen van de streefwaarde van voorheen <2,5 mmol/l naar 1,8 mmol/l in deze goed gedefinieerde subgroepen.

Bij patiënten na een TIA of herseninfarct die vasculaire risicofactoren hebben, maar zonder bewezen atherosclerose van de grote vaten, blijft conform de Europese richtlijn uit 2016 de streefwaarde van het LDL-cholesterolgehalte 2,5 mmol/l.

De statines zijn in te delen in drie groepen: de statines atorvastatine en rosuvastatine staan in hun hogere doseringen (atorvastatine 40 tot 80 mg of rosuvastatine 20 tot 40 mg) bekend om hun hogere intensiteit, terwijl ze lager gedoseerd (atorvastatine 10 tot 20 mg, rosuvastatine 5 tot 10 mg) een behandeling met matige intensiteit vormen, evenals de simvastatine gedoseerd van 20 tot 40 mg. Behandeling met simvastatine 10 mg of pravastatine 10 tot 20 mg staat bekend als een behandeling van lage intensiteit. Voor de weergave van de gemiddelde daling van het LDL-cholesterol per statine, zie tabel 9.1. Helaas lukt het ondanks inspanningen van patiënten en zorgverleners niet altijd de geadviseerde streefwaarden te bereiken.

Tabel 9.1 Gemiddelde procentuele daling in het LDL-cholesterol bij het gebruik van verschillende statines (Besseling, 2014).

Klasse Geneesmiddel	**Statine**	**Gemiddelde LDL-c daling**
HMG-coA-reductaseremmers (statine)	pravastatine 20 mg 1dd	24 %
	pravastatine 40 mg 1dd	39 %
	simvastatine 20 mg 1dd	32 %
	simvastatine 40 mg 1dd	37 %
	atorvastatine 20 mg 1dd	43 %
	atorvastatine 40 mg 1dd	49 %
	atorvastatine 80 mg 1dd	55 %
	rosuvastatine 10 mg 1dd	43 %
	rosuvastatine 20 mg 1 dd	48 %
	rosuvastatine 40 mg 1 dd	53 %
Cholesterol absorptie-remmers	ezetemibe 10 mg 1dd	19 %

Intensievere statinebehandeling is geassocieerd met een iets grotere relatieve risicoreductie voor cardiovasculaire eindpunten bij patiënten met een TIA/herseninfarct. Direct vergelijkende studies, waarbij gekeken is naar het effect van intensieve versus minder intensieve statinebehandeling op cardiovasculaire eindpunten bij patiënten met een herseninfarct/TIA ontbreken. In een zogenaamde updated meta-analyse (voortbouwend op de eerdere genoemde grote, gepoolde studie) naar onderzoeken met meer versus minder intensieve statinebehandeling werd gevonden dat additionele verlaging van het LDL-cholesterolgehalte (tot rond 1-2 mmol/l) met statinebehandeling van hogere intensiteit het risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen significant verder verlaagde met een relatieve risicoreductie van 15% (95% BI 11% tot 18%; p<0,0001) (Baigent, 2010; CCT, 2010; CCT, 2012). In deze studie hing de relatieve risicoreductie per 1 mmol/l verlaging ook niet af van de hoogte van de baseline LDL-cholesterolmeting en was deze even hoog bij patiënten met relatief lage LDL-cholesterolgehaltes. Bij patiënten met coronaire hartziekten zorgt intensievere statinebehandeling ook voor een grotere risicoreductie op zowel cardiale als cerebrovasculaire eindpunten (Piepoli, 2016).

Of het zinvol is om patiënten na een TIA of herseninfarct en een LDL-cholesterolgehalte lager dan 1,8 mmol/l ook te behandelen is op basis van prospectieve data niet bekend, maar uit de gepoolde analyses blijkt dat zowel in hoog- als laag-risicopatiënten het risico op cardiovasculaire events, inclusief recidief TIA's en herseninfarcten, lager is bij verdere verlaging van het LDL-gehalte. Er is bij patiënten met coronairlijden geen ondergrens van het LDL-cholesterol-gehalte bekend waaronder verdere LDL-verlaging tot geringere risicoreductie leidt (Baigent, 2005; CCT, 2010; CCT, 2012). De werkgroep kan geen uitspraak doen over het nut van behandelen met een statine van patiënten met een TIA of herseninfarct die geen statine gebruiken en een LDL-cholesterol lager dan 1,8 mmol/l hebben, hetgeen overigens zeldzaam is.

LDL-cholesterolverlaging met statinebehandeling verlaagt het risico op cardiovasculaire aandoeningen, waaronder een recidief herseninfarct, maar lijkt anderzijds te leiden tot een hoger risico op een hersenbloeding. In een prospectieve cohortstudie van bijna 800.000 patiënten werd een associatie tussen lagere LDL-cholesterolgehaltes en het risico op een hersenbloeding gevonden (RR 0,91; 95% BI 0,87 tot 0,95 voor elke mmol/l LDL-cholesterolverlaging) (Ebrahim, 2006). Een meta-analyse naar secundaire preventie van hersenbloedingen na een TIA of herseninfarct toonde een RR van 1,73 (95% BI 1,19 tot 2,50) voor een hersenbloeding bij gebruik van statines met een 'number needed to harm' van 108-130 na ongeveer vijf jaar behandeling (Vergouwen, 2008). In een recentere retrospectieve cohortstudie van 18.000 patiënten werd de associatie tussen statinegebruik en hersenbloedingen niet bevestigd (Hackam, 2012). Ook in een recente meta-analyse van alle gerandomiseerde klinische trials met statines voor cardiovasculaire aandoeningen werd geen verhoogd risico op hersenbloedingen gevonden (OR 1,08; 95% BI 0,88 tot 1,32). Echter, deze analyse was niet specifiek gedaan voor statinebehandeling na TIA of herseninfarct (McKinney, 2012). In een post-hoc studie van de bovengenoemde SPARCL-studie was intensieve behandeling met een LDL-cholesterolverlaging tot minder dan 1,8 mmol/l ook niet geassocieerd met een verhoogd risico op een hersenbloeding, vergeleken met niet-intensieve behandeling (Amarenco, 2007). Al met al lijkt het verhoogde risico op hersenbloedingen bij behandeling met statines niet bewezen en zal dit eventuele verhoogde risico teniet worden gedaan door de winst die behaald wordt door reductie van het risico op (fatale) herseninfarcten en coronaire hartziekten.

Over de effectiviteit en veiligheid van behandeling van patiënten ouder dan 80 jaar met matig tot hoge-intensiteit statines kan op grond van de beschikbare studies geen uitspraak worden gedaan. MIRACL (Olsson, 2007) en SAGE (Deedwania, 2007), beide secundaire cardiovasculaire preventiestudies, waarbij behandeld werd met atorvastatine 80 mg, vonden echter dat deze dosering veilig was bij patiënten ouder dan 65 jaar (met een bovengrens van 85 jaar). Ten aanzien van de effectiviteit van statines voor preventie van stroke bij ouderen is alleen bekend dat primaire preventie even effectief is als bij jongeren (Heart Protection Study, leeftijd tot 85 jaar) (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002) waarbij de absolute risicoreductie groter is dan bij jongeren door het hogere uitgangsrisico bij ouderen, en het behandeleffect wordt waargenomen vanaf een behandelduur van twee jaar.

Conclusies

	Behandeling van patiënten na een TIA of herseninfarct met een statine van matige tot hoge intensiteit verlaagt het risico op overige cardiovasculaire aandoeningen met 20% (simvastatine 40 mg) tot 26% (atorvastatine 80 mg). *Bronnen (Amarenco, 2006)*

	Voor oudere patiënten is er beperkt bewijs dat intensieve behandeling met statines leidt tot risicoreductie op cardiovasculaire eindpunten, inclusief mortaliteit.

Overwegingen

De werkgroep stelt een streefwaarde-gerichte aanpak voor bij patiënten na een TIA of herseninfarct met een hoog risico op cardiovasculaire events. Bij patiënten met een aangetoonde atherosclerose (atherosclerose van de grote vaten of coronairlijden of perifeer arterieel vaatlijden in de voorgeschiedenis) of een vermoede relatie van de TIA/het herseninfarct met atherosclerose (bij patiënten met een lacunair infarct) bestaat er indicatie om met behulp van statines van hoge intensiteit te streven naar een LDL-cholesterolgehalte lager dan 1,8 mmol/l. Dit omdat het onderscheid tussen zogenaamde 'large vessel' en 'small vessel disease' in de verschillende trials niet altijd gemaakt is, naast het gegeven dat patiënten met een lacunair infarct vaak ook een hoog cardiovasculair risico hebben. Bij patiënten met vasculaire risicofactoren maar zonder bewezen atherosclerose van de grote vaten is het advies te behandelen met statines van matige intensiteit met een streefwaarde van een LDL-cholesterolgehalte <2,5 mmol/l. Bij overige oorzaken van een herseninfarct, zoals een dissectie, is er geen indicatie voor het behandelen met een statine.

Aanbeveling

Kies voor een statine bij patiënten met een TIA/herseninfarct en atherosclerose van de grote vaten of coronairlijden of perifeer arterieel vaatlijden of een lacunair infarct.

Streef bij deze patiënten met behulp van statines naar een LDL-cholesterolgehalte van <1,8 mmol/l (70 mg/dl in internationale literatuur).

Overweeg indien dat doel niet wordt gehaald om de statinebehandeling te intensiveren tot atorvastatine 80 mg of rosuvastatine 40 mg en/of ezitimibe 10 mg toe te voegen.

Schrijf geen statines voor aan patiënten met een TIA of herseninfarct met uitsluitend cardio-embolische oorzaak of zeldzame, andere oorzaken zoals een dissectie, tenzij deze patiënten door vasculaire risicofactoren in een groep met zodanig hoog cardiovasculair risico vallen dat op basis daarvan behandeling met statines geïndiceerd is. In dat geval wordt behandeling met statines van matige intensiteit (bijvoorbeeld simvastatine 20 tot 40 mg, atorvastatine 10 tot 20 mg, rosuvastatine 5 tot 10 mg) aanbevolen, waarbij een streefwaarde voor het LDL-cholesterol < 2,5 mmol/l dient te worden nagestreefd.

In de praktijk kan het moeilijk zijn de streefwaarde van < 1,8 mmol/l, respectievelijk <2,5 mmol/l te halen. Intensiveer de behandeling alleen bij gedocumenteerde therapietrouw.

Gezien het hoge uitgangsrisico van deze groep patiënten gelden deze aanbevelingen ook voor patiënten ouder dan 80 jaar, tenzij de levensverwachting sterk is gereduceerd.

Literatuur

Ahmed N, Wahlgren NG. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other stroke subtypes. Cerebrovasc Dis. 2003;15(4):235-43.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355:549-559.

Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patiënts With Stroke or Transient Ischemic Attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. Stroke. 2007;38:3198–3204.

Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens. 2006;24:1201-1208.

Arquizan C, Touze E, Moulin T, et al. Blood Pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study. Cerebrovasc Dis. 2005;20:41-45.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267–1278.

Bak S, Sindrup SH, Alslev T, et al. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. Stroke. 2002;33:2263-2269.

Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. Atherosclerosis. 2014;233:219-223.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators., Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering ldl cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. The Lancet. 2012;380:581-590

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of ldl cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376:1670-1681

Croquelois A, Bogousslavsky J. Risk awareness and knowledge of patiënts with stroke: results of a questionnaire survey 3 months after stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:726-728.

Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patiënts with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). Circulation. 2007;115:700-707.

Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci. 1996;143:1-13.

Do Lee C, Folsom AR, Blair SN. Phsyical activity and stroke risk. Stroke. 2003;34:2475-2481.

Ebrahim S, Sung J, Song Y-M, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. BMJ 2006;333:22.

Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the improve-it trial. *Eur Heart J*. 2016;37:3576-3584.

ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:1665-1673.

EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patiënts from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Eur Heart J. 2001;22:554-572.

Furie, Karen L., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 42.1 2011:227-276.

Girot M, Kowiak-Cordoliani MA, Deplanque D, et al. Secondary prevention after ischemic stroke. Evolution overtime in practice. J Neurol. 2005;252:14-20.

Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study. Arch Neurol. 2012;69:39–45.

Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:1665-1673.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7-22.
Hillbom M, Juvela S, Numminen H. Alcohol intake and the risk of stroke. J Cardiovasc Risk. 1999;6:223-228.
Jauch, Edward C., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 44.3 2013: 870-947.
Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet. 2007;369:283-292.
Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. Arch Intern Med. 2002;162:2557-2562.
Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. Circulation. 2005;111:1992-1998.
Kurth T, Moore SC, Gaziano JM, et al. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. Arch Intern Med. 2006;166:1403-1409.
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2006.
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlandse Hartstichting. Richtlijn Beroerte. 2000.
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van Tabakverslaving. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2004.
LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. Am Coll Cardiol. 2006;48(9):1793-9.
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;6:953-960.
Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009;338:b1665.
Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007;25:1105-1187.
McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. Stroke. 2012;43:2149–2156.
Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2011;42(5):1489-94.
Myint PK, Welch AA, Bingham SA, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. Prev Med. 2006;42:128-131.
Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patiënts > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering ([MIRACL] study). Am J Cardiol. 2007;99:632-635.
Ong HT. Beta-blockers in hypertension and cardiovascular disease. BMJ. 2007;334:946-949.
PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J (Engl). 1995;108(9):710-7.
Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (eacpr). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381
PROGRESS Collaborative Group.Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358:1033-1041.
Redfern J, McKevitt C, Dundas R, et al. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. Stroke. 2000;31:1877-1881.
Richtlijn Hypertensieve Crisis. Nederlandse Vereniging van Internisten. https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/f4/X_/f4X_gKOSDhbKSiUhTlPGpg/richtlijn_2010_Hypertensieve-crisis.pdf
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-based sequential comparison. Lancet. 2007;370: 1432-1442.
Saposnik G, Fonarow GC, Pan W, et al. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patiënts with ischemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke 2003 to 2012. Stroke. 2014;45(11):3343-51.
Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, et al. Applying the evidence: do patiënts with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? Stroke. 2009;40(4):1417-24.

Sauerbeck LR, Khoury JC, Woo D, et al. Smoking cessation after stroke: education and its effect on behavior. J Neurosci Nurs. 2005;37:316-319, 325.

Scholte op Reimer WJ, de Swart E, De Bacquer D, et al. Smoking behaviour in European patiënts with established coronary heart disease. Eur Heart J. 2006;27:35-41.

Scholte op Reimer WJ, Dippel DW, Franke CL, et al. Quality of hospital and outpatiënt care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. Stroke. 2006;37:1844-1849.

van Wijk I, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. *Lancet.* 2005;365:2098-2104

Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin Treatment and the Occurrence of Hemorrhagic Stroke in Patiënts With a History of Cerebrovascular Disease. Stroke. 2008;39:497–502.

Warlow C. Secondary prevention of stroke. Lancet. 1992;339:724-727.

Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. Hypertension. 2006;48:187-195.

9.3 Met welke plaatjesaggregatieremmers moeten patiënten na een TIA of herseninfarct worden behandeld?

Inleiding

Na een TIA of herseninfarct is het jaarlijkse risico op een nieuw herseninfarct, een hartinfarct of overlijden door een vasculaire oorzaak 4 tot 11% per jaar (Van Gijn, 1996). De plaatjesaggregatieremmer acetylsalicylzuur geeft hierop een relatieve risicoreductie van 13%. (Sandercock, 2014) De combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol is effectiever dan acetylsalicylzuur monotherapie (Hazard Ratio 0,82; 95% BI 0,72 tot 0,92) (Halkes, 2008) en wordt aanbevolen in de richtlijn 'Beroerte' van de NVN uit 2008.

Andere plaatjesaggregatieremmers zijn zogenaamde ADP-receptorremmers, hiertoe behoren clopidogrel en prasugrel. In de Amerikaanse en de Europese richtlijnen voor secundaire preventie na een TIA of herseninfarct wordt zowel acetylsalicylzuur in combinatie met dipyridamol, als clopidogrel monotherapie aanbevolen, waarbij er geen voorkeur wordt uitgesproken (Kernan, 2014; European Stroke Organisation, 2008). Ook in de klinische praktijk wordt clopidogrel steeds vaker voorgeschreven als secundaire preventie na een TIA of herseninfarct. Hieronder worden de effectiviteit en voor- en nadelen van het gebruik van clopidogrel in vergelijking met de combinatie van acetylsalicylzuur en dipyridamol bij patiënten met een herseninfarct beschreven. Voor secundaire preventie na een herseninfarct op basis van een cardiale emboliebron of bijzondere oorzaak wordt verwezen naar de betreffende hoofdstukken in deze richtlijn.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de effectiviteit van clopidogrel ten opzichte van de combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol. Voor deze uitgangsvraag zijn de volgende uitkomstmaten van belang: vasculaire mortaliteit en totale mortaliteit, recidief herseninfarct of hersenbloeding, ernstige bloeding elders, hartinfarct, functionele uitkomst, bijwerkingen en therapietrouw.

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar de verschillende behandelingen met plaatjesaggregatieremmers na een TIA of herseninfarct. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 397 treffers op. Studies die een vergelijking maken tussen de combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol aan de ene kant en clopidogrel monotherapie, clopidogrel en acetylsalicylzuur, of prasugrel monotherapie aan de andere kant zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur.

De systematische literatuuranalyse leverde één review op (Geeganage, 2012). Deze review omvatte ruimere inclusiecriteria dan gehanteerd werden voor de uitgangsvraag, daarom werd slechts één randomized controlled trial uit deze review geselecteerd voor de beantwoording van deze uitgangsvraag: de PRoFESS studie (Sacco, 2008). Dit onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse.

Samenvatting literatuur

De PRoFESS studie (Sacco, 2008; Diener, 2008) is uitgevoerd door middel van een twee keer twee 'factorial' dubbelblinde placebo-gecontroleerde opzet waarbij de combinatie

acetylsalicylzuur 25 mg en dipyridamol 2 dd 200 mg vergeleken wordt met clopidogrel monotherapie 75 mg, en het antihypertensivum telmisartan 80 mg met placebo. In deze studie werden 20.332 patiënten, vanaf 50 jaar (gemiddelde leeftijd 66 jaar (standaarddeviatie 8,1)) met een recent herseninfarct gerandomiseerd. De follow-up duur was gemiddeld 2,5 jaar met een range van 1,5 tot 4,4 jaar. Het betrof een zogenaamde 'non-inferiority' studie, met als doel te onderzoeken of clopidogrel niet inferieur is aan de standaardbehandeling acetylsalicylzuur en dipyridamol. De non-inferiority marge is gesteld op 1,07.

Recidief herseninfarct of hersenbloeding
De primaire uitkomstmaat was recidief herseninfarct of hersenbloeding. In de clopidogrel-interventiegroep kreeg 8,8% (898/10.151) van de patiënten opnieuw een herseninfarct of hersenbloeding vergeleken met 9% (916/10.181) in de met acetylsalicylzuur en dipyridamol behandelde groep, (HR 1,01; 95% BI 0,92 tot 1,11). De uiterste waarde van het betrouwbaarheidsinterval ligt boven de vooraf bepaalde non-inferiority marge, maar er is, gezien de HR van 1,01, geen aanwijzing voor betere effectiviteit voor één van beide middelen.

Een recidief herseninfarct kwam in beide groepen evenveel voor (HR 0,97; 95% BI 0,88 tot 1,07), en een hersenbloeding kwam vaker voor in de met acetylsalicylzuur en dipyridamol behandelde groep (HR 1,42; 95% BI 1,11 tot 1,83). De uitkomsten voor TIA zijn niet vermeld in de studie.

Overlijden
De totale mortaliteit was niet verschillend tussen beide groepen (HR 0,97; 95% BI 0,87 tot 1,07). Hetzelfde gold voor overlijden door een vasculaire oorzaak (HR 0,94; 95% BI 0,82 tot 1,07).

Myocardinfarct
Een hartinfarct kwam in beide groepen evenveel voor (HR 0,90; 95% BI 0,70 tot 1,10).

Ernstige bloeding elders
Van de patiënten behandeld met clopidogrel kreeg 3,6% (365/10.151) een ernstige bloeding, vergeleken met 4,1% (419/10.181) in de met acetylsalicylzuur en dipyridamol behandelde groep (HR 1,15; 95% BI 1,00 tot 1,32).

Functionele uitkomst
De functionele uitkomst werd gemeten met de modified Rankin Scale (mRS). Een goede uitkomst was gedefinieerd als een mRS ≤3. In de clopidogrel-interventiegroep had 67% (549/817) een goede uitkomst, vergeleken met 67% (549/816) in de met acetylsalicylzuur en dipyridamol behandelde groep (HR 1,05; 95% BI 0,95 tot 1,16).

Bijwerkingen en therapietrouw
Meer patiënten staakten de combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol (29,1%) dan clopidogrel (22,6%) (6,5% verschil; 95% BI 5,3% tot 7,7%). Hoofdpijn was de belangrijkste bijwerking die leidde tot stoppen van de medicatie: in de acetylsalicylzuur en dipyridamol groep gold dit voor 593 (5,9%) patiënten en in de clopidogrelgroep 87 (0,9%) (5,0% verschil; 95% BI 4,5 tot 5,5%). Ook andere bijwerkingen, vooral duizeligheid, misselijkheid

en braken, kwamen vaker voor bij de combinatie met acetylsalicylzuur en dipyridamol dan bij het gebruik van clopidogrel (4,4% versus 1,5%).

De zeldzame, ernstige complicatie trombotische trombocytopenische purpura kwam in beide groepen evenveel voor (HR 0,89; 95% BI 0,32 tot 2,44).

Therapietrouw, gedefinieerd als het nemen van de medicatie meer dan 75% van de tijd, was hoger in de clopidogrelgroep (77%) dan in de acetylsalicylzuur en dipyridamolgroep (70%).

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht van de PRoFESS studie is hoog. Aangezien er slechts één studie voorhanden was werd de totale bewijskracht als matig beoordeeld.

Conclusies
Recidief herseninfarct of hersenbloeding

Matig GRADE	Clopidogrel is niet inferieur aan acetylsalicylzuur en dipyridamol in het voorkomen van de gecombineerde uitkomst recidief herseninfarct of hersenbloeding. Clopidogrel is niet inferieur aan acetylsalicylzuur en dipyridamol in het voorkomen van een herseninfarct, maar geeft waarschijnlijk een kleinere kans op hersenbloeding. *Bronnen (Sacco, 2008)*

Overlijden

Matig GRADE	Clopidogrel is niet inferieur aan acetylsalicylzuur en dipyridamol in het voorkomen van totale mortaliteit en mortaliteit door een vasculaire oorzaak. *Bronnen (Sacco, 2008)*

Ernstige bloeding

Matig GRADE	Patiënten behandeld met clopidogrel hebben waarschijnlijk minder ernstige bloedingscomplicaties dan patiënten behandeld met acetylsalicylzuur en dipyridamol. *Bronnen (Sacco, 2008)*

Functionele uitkomst

Matig GRADE	Clopidogrel is niet inferieur aan acetylsalicylzuur en dipyridamol in het voorkomen van een slechte functionele uitkomst. *Bronnen (Diener 2008)*

Bijwerkingen

Matig GRADE	Patiënten behandeld met clopidogrel hebben minder bijwerkingen die leiden tot stoppen met de medicatie dan patiënten behandeld met acetylsalicylzuur plus dipyridamol. *Bronnen (Sacco, 2008)*

Overwegingen

Behandeling in de acute fase

Acetylsalicylzuur is de enige plaatjesaggregatieremmer waarvan de effectiviteit onderzocht is in de acute fase na een herseninfarct. Een korte behandeling met een hogere dosering acetylsalicylzuur (300 mg gedurende twee weken (IST 1997) of 160 mg gedurende vier weken (CAST, 1997) blijkt effectief in het voorkomen van een recidief herseninfarct of overlijden. Er is geen onderzoek gedaan naar de optimale dosering acetylsalicylzuur in de acute fase. Ook de optimale duur van deze dosering in de acute fase is niet onderzocht. Op basis van farmacokinetiek kan gesteld worden dat met een eenmalige oplaaddosering van 160 mg de plaatjesaggregatieremming maximaal is (Patrignani, 1982).

Er is geen onderzoek naar de effectiviteit van clopidogrel in de acute fase na een TIA of herseninfarct. In PRoFESS werd de behandeling met clopidogrel of acetylsalicylzuur in combinatie met dipyridamol over het algemeen niet in de acute fase na een infarct gestart: de mediane tijd tussen het infarct en het starten van de plaatjesaggregatieremmer was 15 dagen.

Ook de optimale dosering clopidogrel in de acute fase en de optimale duur van deze dosering is niet onderzocht.

Over het gebruik van clopidogrel in de acute fase na een herseninfarct zijn wel farmacokinetische gegevens beschikbaar: met een eenmalige oplaaddosering van 300 mg is de plaatjesaggregatieremming meteen maximaal (Muller, 2001). Bij cardiovasculaire patiënten verbeteren de uitkomsten niet bij een verdubbeling van 300 naar 600 mg oplaaddosis clopidogrel, en ook niet bij een verdubbeling van de dagelijkse dosis van 75 naar 150 mg, terwijl het aantal bloedingscomplicaties groter wordt CURRENT-OASIS 7 Investigators et al. 2010). Analoog hieraan lijkt het raadzaam om bij het starten van clopidogrel monotherapie na een TIA of herseninfarct een oplaaddosis van 300 mg aan te houden alvorens te starten met de dagelijkse dosis van 1 dd 75 mg. Secundaire preventie dient zo snel mogelijk na het incident te starten (Rothwell, 2007). Echter na behandeling met alteplase dient pas 24 uur na de gift alteplase gestart te worden in verband met een verhoogd bloedingsrisico (Zinkstok, 2012).

Clopidogrel versus acetylsalicylzuur monotherapie

In de gerandomiseerde CAPRIE-studie (CAPRIE, 1996) wordt een vergelijking tussen clopidogrel en acetylsalicylzuur gemaakt. Hier blijkt in de subgroep van patiënten met een herseninfarct of TIA clopidogrel net zo effectief als acetylsalicylzuur monotherapie als secundaire preventie (relatieve risicoreductie 7%, 95% BI -5,7 tot 18,7). Het verschil tussen deze relatieve risicoreductie en de relatieve risicoreductie van 18% uit de vergelijking van acetylsalicylzuur met acetylsalicylzuur en dipyridamol (Halkes, 2008), suggereert een

relatieve risicoreductie in het voordeel van de combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol ten opzichte van clopidogrel van 11% (18% minus 7%) (Algra, 2009). De 1% relatieve risicoreductie vanuit de resultaten van PRoFESS hebben echter meer overtuigingskracht omdat dit een directe vergelijking is.

Bijwerkingen en therapietrouw
In PRoFESS hadden patiënten die nieuw startten met acetylsalicylzuur en dipyridamol een hogere kans op bijwerkingen die leidden tot het stoppen van de medicatie dan patiënten die nieuw startten met clopidogrel. Hoofdpijn was de belangrijkste bijwerking die leidde tot stoppen van de medicatie: in de acetylsalicylzuur en dipyridamolgroep bij 6% van de patiënten en in de clopidogrelgroep bij 1%. Ook de therapietrouw was in PRoFESS hoger in patiënten die clopidogrel gebruikten dan in patiënten die acetylsalicylzuur en dipyridamol gebruikten, mogelijk omdat het nemen van één pil clopidogrel per dag minder problemen gaf dan het nemen van één pil acetylsalicylzuur en twee pillen dipyridamol per dag. De voordelen van clopidogrel boven de combinatie van acetylsalicylzuur en dipyridamol wat betreft therapietrouw en bijwerkingenprofiel gelden enkel bij patiënten die nieuw starten met een plaatjesaggregatieremmer. Bij patiënten die reeds worden behandeld met acetylsalicylzuur en dipyridamol, en daarbij geen problemen hebben met bijwerkingen of therapietrouw, is er op het gebied van bijwerkingen en therapietrouw geen voordeel te verwachten van clopidogrel.

Interactie met protonpompremmers
Vanwege het verhoogde risico op gastro-intestinale bloedingen wordt naast clopidogrel vaak een protonpompremmer voorgeschreven. Risicofactoren voor het ontstaan van gastro-intestinale bloedingen bij clopidogrel gebruik zijn niet onderzocht. Zolang additionele gegevens ontbreken lijkt het raadzaam om voor clopidogrel voorzichtigheidshalve dezelfde risicofactoren aan te houden die voor laag gedoseerd acetylsalicylzuur zijn beschreven. Deze risicofactoren zijn: peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in anamnese; gastro-intestinale bloeding in anamnese; infectie met Helicobacter pylori; hogere leeftijd (vooral >70 jaar); ernstige comorbiditeit (in elk geval: hartfalen, diabetes mellitus, reumatoïde artritis); gelijktijdig gebruik van klassieke NSAID of COX2-selectieve remmer, acetylsalicylzuur, oraal anticoagulans, oraal corticosteroïd, SSRI, venlafaxine, duloxetine of spironolacton (Harm, 2008; NHG, 2013).
De protonpompremmers omeprazol en esomeprazol remmen echter de CYP2C19-activiteit en verlagen daarmee mogelijk de plasmaspiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische consequentie daarvan is discutabel: er werd bij cardiovasculaire patiënten geen effect op de effectiviteit van clopidogrel bij gelijktijdig gebruik van omeprazol gevonden (Bhatt, 2010). Vanwege deze onduidelijkheid heeft op dit moment de protonpompremmer pantoprazol, geen CYP2C19-remmer, de voorkeur boven omeprazol en esomeprazol bij gebruik naast clopidogrel.

Variatie in metabolisme
Patiënten met een verminderd CYP2C19-metabolisme door een genetische variatie vertonen een verminderde respons op clopidogrel. Uit een systematisch review (Holmes, 2011) blijkt dat een CYP2C19-genotype niet is geassocieerd met cardiovasculaire events. Alhoewel enkele meta-analyses anders suggereren (Bennett, 2013; Jia, 2013; Mao, 2013; Wei, 2015), wordt in een belangwekkend review en critical assessment van meta-analyses in Genetics in Medicine uiteindelijk geconcludeerd dat de heterogeniteit en publicatiebias (in voorgaande analyses) betekenen dat personalized plaatjesremmende behandeling

niet wordt ondersteund door het momenteel beschikbare wetenschappelijk bewijs (Osnabrugge, 2016). Dit betekent dat genetische variatie geen klinische consequenties heeft. Daarom wordt routinematige controle van plaatjesfunctie of genotypering niet geadviseerd.

Tijdelijk staken bij ingrepen
Het risico op een herseninfarct na het staken van plaatjesaggregatieremmers wordt geschat op minimaal drie per 10.000 per week, waarmee bij de meeste ingrepen, hieronder valt ook de lumbale punctie, het stoppen een hoger risico lijkt te hebben dan continueren. Uitzonderingen zijn intracraniële neurochirurgische ingrepen en mogelijk prostaatbiopsieën, omdat de gevolgen van hemorragische complicaties bij deze ingrepen fataal of ernstig invaliderend kunnen zijn (Dielemans, 2009). In twee retrospectieve studies (Kou, 2002; Nuttall, 2000) bleek preoperatief gebruik van acetylsalicylzuur bij wervelkolomchirurgie geen risicofactor voor een postoperatief epiduraal hematoom.

TIA
In de PRoFESS-studie zijn geen patiënten met een TIA geïncludeerd. Omdat een herseninfarct en een TIA op dit moment als één entiteit worden gezien, zijn bovenstaande overwegingen ook van toepassing op patiënten die een TIA hebben doorgemaakt.

Prasugrel en andere plaatjesaggregatieremmers
In een studie bij patiënten met een recente TIA of herseninfarct werd de effectivitieit van ticacregelor vergeleken met acetylsalicylzuur in het voorkómen van nieuwe vasculaire events. Deze studie leverde geen aanwijzingen voor superioriteit van dit middel ten opzichte van acetylsalicylzuur (Johnston, 2016). De werkgroep kent geen gerandomizeerde klinische trials van prasugrel of andere plaatjesremmers voor secundaire preventie bij patiënten met een TIA of herseninfarct.

Duale therapie
De combinatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur is op de lange termijn niet effectiever dan clopidogrel monotherapie (Diener, 2004) en acetylsalicylzuur monotherapie (Bhatt, 2006) voor secundaire preventie na een TIA of herseninfarct, en geeft een verhoogd risico op bloedingen (Diener, 2004; Bhatt, 2006).

Recent onderzoek, dat voornamelijk Aziatische patiënten betrof, suggereert dat kortdurende combinatietherapie met acetylsalicylzuur en clopidogrel vlak na een herseninfarct of TIA effectief zou kunnen zijn en niet gepaard gaat met een verhoogd bloedingsrisico (Wang, 2013). In afwachting van gerandomiseerde studies die deze bevindingen bevestigen, is behandeling met een combinatie van clopidogrel en acetylsalicylzuur in individuele gevallen te overwegen.

Secundaire preventie bij ouderen
In de PRoFESS-studie is geen maximale leeftijdsgrens aangehouden. Voor de samengevoegde uitkomst recidief TIA, herseninfarct of hersenbloeding waren in de subgroepanalyse van patiënten ≥75 jaar de uitkomsten in essentie gelijk aan de hele groep. Echter, de geïncludeerde ouderen zullen door de gehanteerde in- en exclusiecriteria een geselecteerde populatie vertegenwoordigen.

Bij de overweging om secundaire preventie te starten bij ouderen is het hanteren van een leeftijdsgrens niet zinvol, conform de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (Burgers, 2007). Een goede inschatting van individuele karakteristieken, waaronder functionele status, kwetsbaarheid ('frailty') en levensverwachting dient de keuze te sturen.

Conclusie

Gezien de niet-inferieure effectiviteit van clopidogrel en de voordelen ten aanzien van bijwerkingen, therapietrouw en kosten, adviseert de werkgroep bij patiënten die starten met het gebruik van plaatjesaggregatieremmers clopidogrel voor te schrijven. Er is geen reden om bij patiënten die succesvol en zonder bijwerkingen of problemen van therapietrouw worden behandeld met acetylsalicylzuur en dipyridamol over te stappen naar clopidogrel.

Aanbeveling

Behandel patiënten na een TIA of herseninfarct (zonder cardiale emboliebron waarvoor orale anticoagulantia zijn geïndiceerd, of zeldzame andere oorzaak) met:

- Clopidogrel eenmalige oplaaddosis 300 mg, gevolgd door eenmaal daags 75 mg (eerste keus), *of:*
- Acetylsalicylzuur oplaaddosis 160 tot 300 mg, minimaal eenmalig, gevolgd door acetylsalicylzuur eenmaal daags 30 tot 100 mg in combinatie met dipyridamol tweemaal daags 200 mg retard (tweede keus), *of:*
- Acetylsalicylzuur oplaaddosis 160 tot 300 mg, minimaal eenmalig, gevolgd door acetylsalicylzuur monotherapie eenmaal daags 30 tot 100 mg (derde keus).

Start bovenstaande behandeling zo snel mogelijk, maar bij behandeling met alteplase pas na 24 uur. Bij patiënten die reeds succesvol worden behandeld met acetylsalicylzuur en dipyridamol is er geen medische reden tot overstappen naar clopidogrel.

Behandel patiënten op indicatie met een protonpompremmer naast clopidogrel, er is een voorkeur voor pantoprazol boven omeprazol en esomeprazol.

Indicaties voor gebruik van een protonpompremmer zijn: gastrointestinale bloeding in anamnese; infectie met *Helicobacter pylori;* hogere leeftijd (vooral >70 jaar); ernstige comorbiditeit (in elk geval: hartfalen, diabetes mellitus, reumatoide artritis); gelijktijdig gebruik van een klassieke NSAID of COX2-selectieve remmer, acetylsalicylzuur, oraal anticoagulans, oraal corticosteroïd, SSRI, venlafaxine, duloxetine of spironolacton.

Bepaal de plaatjesfunctie bij gebruik van clopidogrel niet routinematig.

Continueer de plaatjesaggregatieremmer bij alle ingrepen, met uitzondering van intracraniële neurochirurgische ingrepen en eventueel prostaatbiopsieën. Stoppen lijkt een hoger risico te hebben (zie ook richtlijn Antitrombotische therapie 2016, NIV).

Literatuur

Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group. CAST:andomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet. 1997;349(9066):1641-1649.

International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet. 1997;349(9065):1569-1581.

Algra A. Digestion of the antiplatelets comparison of PRoFESS: 18-7=1? Stroke. 2009;40(5):1932-1935.

Algra A, Van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1996;60(2):197-199.

Bennett D, Yan B. Suboptimal response to clopidogrel: A genetic risk factor for recurrent ischaemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2013;20:767-770

Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. The New England journal of medicine. 2010;363(20):1909-1917.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. The New England journal of medicine. 2006;354(16):1706-1717.

Burgers JS, Simoons ML, Hoes AW, et al. Guideline 'Cardiovascular Risk Management'. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 2007;151(19).1068-1074.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996;348(9038)1329-1339.

Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. The New England journal of medicine. 2010;363(10):930-942.

Dielemans JCM, Brouwers PJAM, Kappelle LJ, et al. Perioperatief staken van antitrombotica; laveren tussen Scylla en Charybdis zonder wetenschappelijk bewijs. Tijdschr Neurol Neurochir. 2009;110:231-237.

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364(9431):331-337.

Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. Lancet neurology. 2008;7(10):875-884.

European Stroke Organisation (ESO), Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2008;25(5):457-507.

Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2012;43(4)1058-1066.

Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2008;79(11):1218-1223.

Holmes MV, Perel P, Shah T, et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2011;306(24)2704-2714.

Jia DM, Chen ZB, Zhang MJ, Yang WJ, Jin JL, Xia YQ, et al. Cyp2c19 polymorphisms and antiplatelet effects of clopidogrel in acute ischemic stroke in china. *Stroke*. 2013;44:1717-1719.

Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;375:35-43.

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke, a journal of cerebral circulation. 2011;45(7):2160-2236.

Kou J, Fischgrund J, Biddinger A, et al. Risk factors for spinal epidural hematoma after spinal surgery. Spine. 2002;27(15):1670-1673.

Mao L, Jian C, Changzhi L, Dan H, Suihua H, Wenyi T, et al. Cytochrome cyp2c19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: A meta-analysis based on 23,035 subjects. Arch Cardiovasc Dis. 2013;106:517-527

Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. Heart (British Cardiac Society). 2001;85(1):92-93.

Nuttall GA, Horlocker TT, Santrach PJ, et al. Predictors of blood transfusions in spinal instrumentation and fusion surgery. Spine. 2000;25(5):596-601.

Osnabrugge RL, Head SJ, Zijlstra F, ten Berg JM, Hunink MG, Kappetein AP, et al. A systematic review and critical assessment of 11 discordant meta-analyses on reduced-function cyp2c19 genotype and risk of adverse clinical outcomes in clopidogrel users. Genet Med. 2015;17:3-11

Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. The Journal of clinical investigation. 1982;69(6)1366-1372.

Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. Lancet. 2007;370(9596):1432-1442.
Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. The New England journal of medicine. 2008;359(12):1238-1251.
Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;3:CD000029.
Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. The New England journal of medicine. 2013;369(1):11-19.
Wei YQ, Wang DG, Yang H, Cao H. Cytochrome p450 cyp 2c19*2 associated with adverse 1-year cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. PLoS One. 2015;10:e0132561
Zinkstok SM, Roos YB, ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. Lancet. 2012;380(9843):731-737.

Bijlagen bij 9.3

Evidence tabellen

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question:

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation[1]**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?[2]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?[5]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?[6]** (unlikely/likely/unclear)
Sacco, 2008; Diener 2008	central telephone randomization system	Unlikely	Unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..**
3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has soft (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)
Met welke plaatjesaggregatieremmers moeten patiënten na een TIA of herseninfarct worden behandeld?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Sacco, 2008 PROfESS	Type of study: RCT Setting: hospital and postdischarge Country: many among which USA, UK and China Source of funding: sponsor (Boehringer Ingelheim	Inclusion criteria: recent ischemic stroke (<90 days before randomization), defined by symptoms persisting >24 hours or symptoms of a shorter duration but with confirmed brain infarction on a CT-scan or MRI; stabile; and an age of >=55; later after ± 6000 patients enrolled, protocol amendment and patients (50 to 54 years of age) or those with less recent strokes (90- 120 days before randomization) were included if also >= two additional vascular risk factors. Exclusion criteria: if they had contra-indications to one of the antiplatelet agents or were otherwise unsuitable for randomization N total at baseline: Intervention: 10151 Control: 10181 Important prognostic factors[2]: *For example* *age ± SD:* *I: 66,2 ± 8,5* *C:66,1 ± 8,6* *Sex:* *I: 64% M* *C: 64,1 % M*	Describe intervention (treatment/procedure /test): 75 mg of clopidogrel daily	Describe control (treatment/procedure/test): 25 mg of aspirin plus 200 mg of extended-release dipyridamole twice daily Tablets were 'double dummy'meaning that each patient received medication, either active or matching placebo	Length of follow-up: at 1 week, 1, 3 and 6 months and every 6 months thereafter Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) Incomplete outcome data: Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Vascular mortality I: 1215/10.151 (11,9%) C: 1174/10.181 (11,5%) Total mortality I: 1215/10.151 (11,9%) C: 1174/10.181 (11,5%) Recurrent stroke: I: 898/10.151 (8,8%) C: 916/10.181 (9%) Intracranial hemorrhage: I: 147/10.151 (1,4%) C: 103/10.181 (1%)	ProFeSS

		Groups comparable at baseline? Yes			Reasons (describe)		
Diener, 2008 PROfESS;	See above	See above	See above	See above	See above	<u>Quality of life:</u> <u>disability (modified Rankin Score (mRS))</u> MRS score 0-3 ASA with ER-DP: 549/816=67% Clopidogrel: 549/817=67% <u>Barthel Index:</u> ASA with ER-DP group mean score 0-90: 472 (57%) versus 446 (54%) in clopidogrel group ; RR 1,06 (95% CI [0,97; 1,15) <u>cognitive decline (MMSE):</u> Among the patients who had a recurrent stroke, the percentage of individuals who were cognitively impaired (ie, MMSE score ≤24 points) at the penultimate visit was 28% (144 of 515) in the ASA with ER-DP group and 23% of patients in the clopidogrel group (p=0·06)..	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Zoekverantwoording

DatabaseZoektermen Totaal
Medline (OVID)
2007-apr. 2014

Engels, Nederlands 1 exp brain ischemia/ [narrower terms zijn: exp brain infarction/ or brain stem infarctions/ or lateral medullary syndrome/ or cerebral infarction/ or dementia, multi-infarct/ or infarction, anterior cerebral artery/ or infarction, middle cerebral artery/ or infarction, posterior cerebral artery/ or hypoxia-ischemia, brain/ or ischemic attack, transient/ or vertebrobasilar insufficiency/ or subclavian steal syndrome/] (81218)
2 exp intracranial embolism and thrombosis/ (18127)
3 ((infarct* or isch?emi*) adj3 (brain or cerebral or stroke)).ti,ab. (78817)
4 (transient ischemic attack or TIA).ti,ab. (8512)
5 1 or 2 or 3 or 4 (133104)
6 limit 5 to (yr=2007 -Current and (dutch or english)) (43078)
7 Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease.m_titl. (3)
8 (effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes).m_titl. (2)
9 Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack.m_titl. (2)
10 7 or 8 or 9 (7)
11 6 and 10 (6)
12 Ticlopidine/ (7496)
13 Clopidogrel.ti,ab. (7717)
14 prasugrel.mp. (1072)
15 12 or 13 or 14 (10744)
16 Aspirin/ (37927)
17 aspirin*.ti,ab. (37260)
18 (acid adj3 acetylsalicylic).ti,ab. (7293)
19 16 or 17 or 18 (56152)
20 6 and 15 and 19 (558)
21 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and review/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (205657)
22 20 and 21 (47) – 43 uniek
27 (randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or randomized clinical trial.pt. or random*.ti,ab. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw.) not (animals/ not humans/) (810765)
28 20 and 27 (214)
29 28 not 22 (182) – 166 uniek
397
Embase (Elsevier) brain infarction'/exp/mj OR 'brain ischemia'/exp/mj OR ((infarct* OR isch?emi*) NEAR/3 (brain OR cerebral OR stroke)):ab,ti OR 'transient ischemic attack':ab,ti OR tia*:ab,ti AND ('prasugrel'/exp OR prasugrel:ab,ti OR 'clopidogrel'/exp OR clopidogrel:ab,ti) AND ('acetylsalicylic acid plus clopidogrel'/exp OR (('acetylsalicylic acid' OR aspirin*) NEAR/2 clopidogrel):ab,ti OR ('acetylsalicylic acid'/exp OR aspirin:ab,ti OR (acid NEAR/3 acetylsalicylic):ab,ti AND ('dipyridamole'/exp OR dipyridamole:ab,ti))) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [2007-2014]/py

'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp))
72 SR, 44 uniek

AND ('randomization'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp) NOT 'conference abstract':it
'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)),

211 RCTs – 129 uniek
Cochrane (Wiley) #1 ((infarct* or isch?emi*) near/3 (brain or cerebral or stroke)):ab,ti or 'transient ischemic attack':ab,ti or tia*:ab,ti
#2 (prasugrel:ti,ab or clopidogrel:ti,ab) and aspirin:ab,ti or (acid near/3 acetylsalicylic):ab,ti
#3 #1 and #2 Publication Date from 2007 to 2014
8 SR, 2 uniek, 1 DARE 0 uniek, 103 trials, 13 uniek

Exclusietabel

H9.3 Plaatjesaggregatieremmers	
Referenties geselecteerde systematic review	**Reden exclusie**
3 Gouya G, Arrich J, Wolzt M, Huber K, Verheugt FW, Gurbel PA, et al. Antiplatelet treatment for prevention of cerebrovascular events in patients with vascular diseases: a systematic review and meta-analysis. [Review]. Stroke 2014 Feb;45(2):492-503.	Controlegroep is acetylsalicylzuur monotherapie, niet conform PICO
7 Sandercock-Peter AG, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2014.	Antiplatelet therapy versus placebo or no therapy: voldoet niet aan onze PICO daar altijd acetylsalicylzuur of acetylsalicylzuur en dipyridamol als controle
11) Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH, Bangalore S, et al. Meta-analysis of cilostazol versus aspirin for the secondary prevention of stroke. Am J Cardiol 2013;112(8):1230-4.	Gaat over cilostazol
17) Huang Y, Li M, Li JY, Li M, Xia YP, Mao L, et al. The efficacy and adverse reaction of bleeding of clopidogrel plus aspirin as compared to aspirin alone after stroke or TIA: a systematic review. [Review]. PLoS ONE [Electronic Resource] 2013;8(6):e65754.	Acetylsalicylzuur & Clopidogrel versus acetylsalicylzuur, komt niet overeen PICO
(18) Krishnan K, Bath PM. Long term safety and efficacy of dual versus mono antiplatelet therapy in patients with previous stroke or tIA. Stroke 2013;44(2).\	Abstract van poster presentatie, geen fulltext artikel
20) Lee M, Saver JL, Hong KS, Rao NM, Wu YL, Ovbiagele B. Risk-benefit profile of long-term dual- versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. [Review]. Ann Intern Med 2013 Oct 1;159(7):463-70.	Niet conform PICO, alleen RCTs die voldoen aan PICO hieruit selecteren Dual antiplatelet versus acetylsalicylzuur versus clopidogrel, follow-up minimal 12 maanden, searches t/m maart 2013
21) Li X, Zhou G, Zhou X, Zhou S. The efficacy and safety of aspirin plus dipyridamole versus aspirin in secondary prevention following TIA or stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol Sci 2013 Sep 15;332(1-2):92-6.Ref ID: 7	Acetylsalicylzuur & dipyridamol versus acetylsalicylzuur, komt niet overeen PICO
25) Wong KSL, Wang Y, Wang Y, Leng X, Mao C, Tang J, et al. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis. Circulation 2013;128(15):1656-66.	Niet conform PICO Dual antiplatelet versus acetylsalicylzuur versus clopidogrel, searches t/m November 2012
(30) Geeganage CM, Diener HC, Algra A, Chen C, Topol EJ, Dengler R, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. [Review]. Stroke 2012 Apr;43(4):1058-66.	Niet conform PICO Dual antiplatelet versus acetylsalicylzuur versus clopidogrel; update van Wong, searches t/m april 2011
(43) Zhou YH, Wei X, Lu J, Ye XF, Wu MJ, Xu JF, et al. Effects of combined aspirin and clopidogrel therapy on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE [Electronic Resource] 2012;7(2):e31642.	Niet conform PICO Combinatie acetylsalicylzuur &clopidogrel versus acetylsalicylzuur versus clopidogrel, follow-up minimaal 12 maanden, searches t/m maart 2011
(47) Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Martin SC, Oyee J, Blundell M, et al. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of Technology Appraisal No. 90): a	Niet conform PICO Complete gegevens NICE, review searches t/m 2010

systematic review and economic analysis. [Review]. Health Technology Assessment (Winchester, England) 2011 Sep;15(31):1-178.	Bevat ook economische evaluatie
(51) Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD005158; PMID: 17636787]. Cochrane Database Syst Rev 2011;(1):CD005158.	Patiëntengroep voldoet niet aan PICO
(54) Geeganage C, Wilcox R, Bath PM. Triple antiplatelet therapy for preventing vascular events: a systematic review and meta-analysis. [Review] [62 refs]. BMC Med 2010;8:36.	Nee, 3voudige therapie met maakt niet uit welk middel, vaak ook ticlopidine
68) Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. [Review] [68 refs][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001246; PMID: 10796426]. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD001246.	9 studies met ticlopidine geïncludeerd, 1 x clopidogrel
(3) Cote R, Zhang Y, Hart RG, McClure LA, Anderson DC, Talbert RL, et al. ASA failure: does the combination ASA/clopidogrel confer better long-term vascular protection? Neurology 2014 Feb 4;82(5):382-9.	Niet conform PICO, Post hoc analyse
(6) Gorelick PB, Farooq MU. Aspirin plus clopidogrel in acute minor ischaemic stroke or transient ischaemic attack is superior to aspirin alone for stroke risk reduction: CHANCE trial. Evid -Based Med 2014;19(2):58.	Comment
(46) Wang X, Lin WH, Zhao YD, Chen XY, Leung TW, Chen C, et al. The effectiveness of dual antiplatelet treatment in acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis: a subgroup analysis of CLAIR study. Int J Stroke 2013 Dec;8(8):663-8.	Subgroep analyse, evt opvragen
(47) Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. New Engl J Med 2013 Jul 4;369(1):11-9.	Niet conform PICO RCT, 5170 patiënten, opgenomen in syst rev 25 Wong
(78) SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. New Engl J Med 2012 Aug 30;367(9):817-25.	Niet conform PICO Opgenomen in syst rev?
88) Benavente OR, White CL, Pearce L, Pergola P, Roldan A, Benavente MF, et al. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. Int J Stroke 2011 Apr;6(2):164-75.	Niet conform PICO
(103) Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, Hacke W, Mas JL, Brennan D, et al. Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: a substudy of the CHARISMA trial. Int J Stroke 2011 Feb;6(1):3-9.	Secundaire analyse Charisma
(120) Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. The Lancet 2011;377(9778):1681-92.	Geen systematische search
(134) Bath PM, Cotton D, Martin RH, Palesch Y, Yusuf S, Sacco R, et al. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PRoFESS subgroup analysis. Stroke 2010 Apr;41(4):732-8.	Subgroep PROFESS
(143) De Schryver ELLM, Algra A. Secondary stroke prevention with antithrombotic drugs. Curr Vasc Pharmacol 2010;8(1):129-33.	Geen systematische search
(149) Geraghty OC, Kennedy J, Chandratheva A, Marquardt L, Buchan AM, Rothwell PM. Preliminary evidence of a high risk of bleeding on aspirin plus clopidogrel in aspirin-naive patients in the acute phase after TIA or minor ischaemic stroke. Cerebrovasc Dis 2010;29(5):460-7.	Voldoet niet aan PICO
(150) Hankey GJ, Hacke W, Easton JD, Johnston SC, Mas JL, Brennan DM, et al. Effect of clopidogrel on the rate and functional severity of stroke among high vascular risk patients: a prespecified substudy of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial. Stroke 2010 Aug;41(8):1679-83	subgroep
(159) Menon BK, Frankel MR, Liang L, Labresh KA, Ellrodt G, Hernandez AF, et al. Rapid change in prescribing behavior in hospitals participating in get with the guidelines-stroke after release of the management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients (MATCH) clinical trial results. Stroke 2010 Sep;41(9):2094-7.	Voldoet niet aan PICO

(181) Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet Neurology 2010 May;9(5):489-97.	Voldoet niet aan PICO
(197) Collet JP, Montalescot G, Steg PG, Steinhubl SR, Fox KA, Hu TF, et al. Clinical outcomes according to permanent discontinuation of clopidogrel or placebo in the CHARISMA trial. Archives of cardiovascular diseases 2009 Jun;102(6-7):485-96.	Kosten effectiviteit
(202) Geraghty OC, Kennedy J, Chandratheva A, Marquardt L, Buchan AM, Rothwell PM. High risk of bleeding on aspirin plus clopidogrel in aspirin-naive patients in the acute phase after TIA or minor ischaemic stroke. Cerebrovasc Dis 2009;27:3.	Letter
(243) Culebras A, Borja J, Garcia-Rafanell J. Triflusal versus aspirin for the prevention of stroke. Prog Neurotherapeutics Neuropsychopharmacology 2008;3(1):13-33.	Niet conform PICO
(245) Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study.[Erratum appears in Lancet Neurol. 2008 Nov;7(11):985]. Lancet Neurology 2008 Oct;7(10):875-84.	Selecteren
(250) Hart RG, Bhatt DL, Hacke W, Fox KA, Hankey GJ, Berger PB, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of stroke in patients with a history of atrial fibrillation: subgroup analysis of the CHARISMA randomized trial. Cerebrovasc Dis 2008;25(4):344-7.	Subgroep
(267) Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. New Engl J Med 2008 Sep 18;359(12):1238-51.	Selecteren
(272) Sprigg N, Gray LJ, England T, Willmot MR, Zhao L, Sare GM, et al. A randomised controlled trial of triple antiplatelet therapy (aspirin, clopidogrel and dipyridamole) in the secondary prevention of stroke: safety, tolerability and feasibility. PLoS ONE [Electronic Resource] 2008;3(8):e2852.	Niet conform PICO
(277) Towfighi A, Ovbiagele B. Partial peroxisome proliferator-activated receptor agonist angiotensin receptor blockers: Potential multipronged strategy in stroke prevention. Cerebrovasc Dis 2008;26(2):106-12.	Selecteren, beschrijving design PRoFESS
(293) Halkes PHA, Algra A. Anticoagulants, aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of cerebral ischaemia: Which is the best for which patient? Cerebrovasc Dis 2007;24(SUPPL. 1):107-11.	Geen systematische search
(296) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. Lancet Neurology 2007 Nov;6(11):961-9.	In COCHRANE review

9.4 Wat is de beste antitrombotische therapie in het kader van secundaire preventie na TIA of herseninfarct bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren?

Inleiding

Zowel chronisch als paroxysmaal atriumfibrilleren (AF) geeft gemiddeld een drie tot vijf maal verhoogd risico op een herseninfarct. Hiermee is AF verantwoordelijk voor 15 tot 25% van alle herseninfarcten (Marini, 2005). Klassieke orale anticoagulantia (vitamine-K-antagonisten (VKA) of coumarinederivaten) geven een risicoreductie van ongeveer tweederde en zijn daarmee de afgelopen decennia de eerste keuze preventieve medicatie na een TIA of herseninfarct bij AF geweest. Het nadeel van deze medicatie is de kans op ernstige bloedingen, interacties met diverse medicamenten en de noodzakelijke controles van de INR. Een nieuwe generatie antistollingsmedicijnen, de (niet-vitamine-K-afhankelijke) Directe Orale Anti-Coagulantia (DOACs), geven een nieuwe behandelmogelijkheid.

VKA zijn zeer effectief in het voorkomen van een herseninfarct bij patiënten met AF met een relatieve risicoreductie ten opzichte van placebo van 60 tot 70%, terwijl dit voor acetylsalicylzuur slechts 20 tot 25% is (Hart, 2007b; EAFT, 1993). Gebruik van VKA gaat gepaard met een jaarlijks risico op ernstige bloedingen van twee tot vijf procent, terwijl dit bij lage dosis acetylsalicylzuur gemiddeld minder dan één procent is, maar kan oplopen tot meer dan drie procent bij oudere patiënten (Baigent, 2009; Mant, 2007; Schulman, 2008). Het jaarlijkse risico op een intracraniële bloeding bij VKA-gebruik is gemiddeld een half tot één procent (Loewen, 2011). Een methode om een inschatting te maken is de HAS-BLED score (Hypertension=1, Abnormal renal/liver function=1-2, Stroke=1, Bleeding history or predisposition=1, Labile international normalized ratio=1, Elderly (>65 y)=1, Drugs (antiplatelet agents)/alcohol=1), waarbij een score hoger dan drie overeenkomt met een risico op een ernstige bloedingscomplicatie van meer dan vijf procent per jaar (Pisters, 2010).

Ondanks de superieure effectiviteit van VKA boven plaatjesremmers voor deze indicatie gebruikt slechts de helft van de patiënten met een indicatie deze middelen (Ogilvie, 2010; Willemsen, 2011). Mogelijk spelen noodzakelijke intensieve controles, interacties met medicatie en voeding en geschatte risico's van kwetsbaarheid van oudere patiënten, welke niet in de risicoscores zijn meegenomen, daarin een rol.

Zoeken en selecteren

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ernstige bloedingen, herseninfarcten en sterfte voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en methode

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag werd uitgegaan van een meta-analyse gepubliceerd in de Lancet (Ruff, 2014) die vier RCTs includeerde.

In de databases Medline (OVID) werd gezocht van 1 januari 2009 tot november 2013. Zoektermen waren atrial fibrillation, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, oral factor Xa inhibitor, oral thrombin inhibitor, and warfarin. Daarnaast werd in Clinical Trials.gov gezocht naar lopende klinische studies. De analyses werden beperkt tot fase 3 gerandomiseerde studies die patiënten met atriumfibrilleren includeerden en die werden

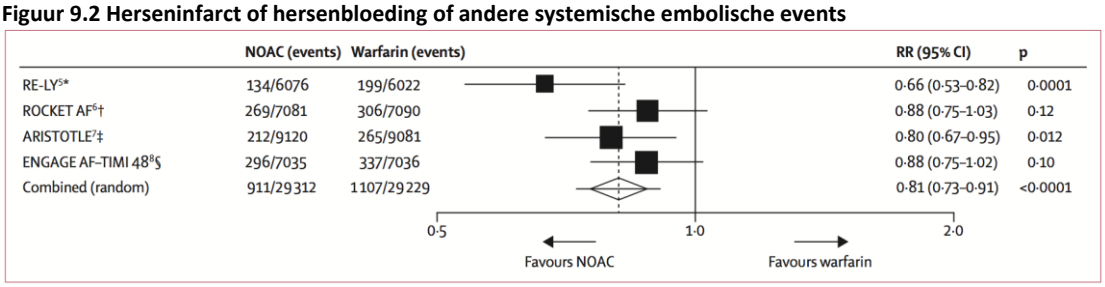
gerandomiseerd om DOACs te krijgen of warfarine waarbij de effectiviteit en veiligheid werd gerapporteerd.

Samenvatting literatuur

Met name de universeel forse afname van intracraniële bloedingen is opvallend. Er werd geen onderling vergelijkend onderzoek gedaan. De vier RCTs waren redelijk vergelijkbaar qua opzet, behoudens het open-label design van de studie naar dabigatran en de hoger risico populatie (gemiddelde CHADS2 = 3,5) in de studie naar rivaroxaban. In deze laatste studie hadden patiënten een hogere baseline CHADS2-score en was er een veel groter aandeel patiënten met een eerdere TIA of herseninfarct. Patiënten met een recent herseninfarct (varierend van minder dan zeven dagen tot meer dan zes maanden) of een eerdere hersenbloeding werden geëxcludeerd in de RCTs.

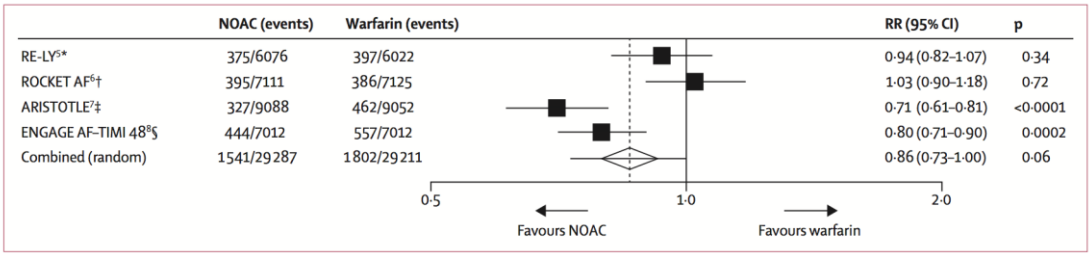
Een meta-analyse van de vier RCTs die patiënten met atriumfibrilleren includeerden (Connolly, 2009; Giugliano, 2013; Granger, 2011; Patel, 2011) toont een relatieve risicoreductie van DOACs ten opzichte van warfarine voor herseninfarcten of systemische embolie van 19% (RR 0,81; 95% BI 0,73 tot 0,91) (figuur 9.2), voor ernstige bloedingen van 14% (RR 0,86; 95% BI 0,73 tot 1,00) (figuur 9.3), voor intracraniële bloedingen van 52% (RR 0,48; 95% BI 0,39 tot 0,59) (figuur 9.4) en voor overlijden van 10% (RR 0,90; 95% BI 0,85 tot 0,95) (figuur 9.4) (Ruff, 2014). Er was een toegenomen risico op gastro-intestinale bloedingen van 25% (RR 1,25; 95% BI 1,01 tot 1,55) (figuur 9.4).

Figuur 9.2 Herseninfarct of hersenbloeding of andere systemische embolische events



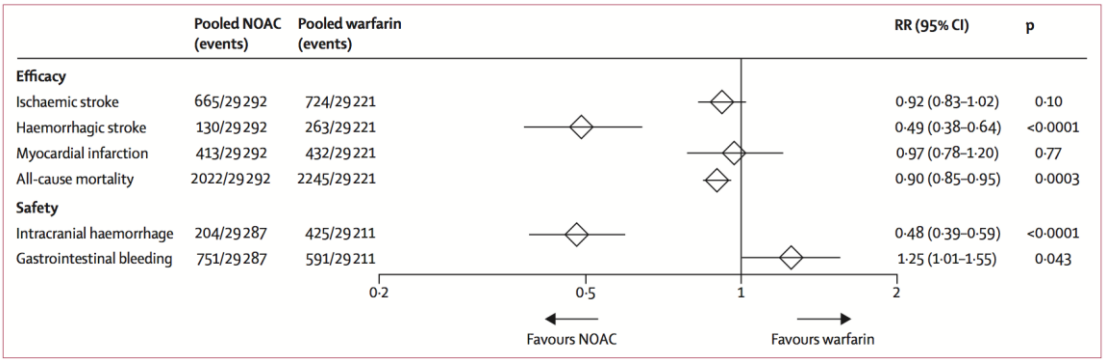
Data zijn n/N, tenzij anders aangegeven. Heterogeniteit: I^2=47%; p=0,13. NOAC=DOAC (direct werkende orale anticoagulantia). RR=risk ratio. *Dabigatran 150 mg tweemaal daags. †Rivaroxaban 20 mg eenmaal daags. ‡Apixaban 5 mg tweemaal daags. §Edoxaban 60 mg eenmaal daags.

Figuur 9.3 Ernstige bloedingen



Data zijn n/N, tenzij anders aangegeven. Heterogeniteit: I2=83%; p=0·001. NOAC=DOAC (direct werkende orale anticoagulantia). RR=risk ratio. *Dabigatran 150 mg tweemaal daags. †Rivaroxaban 20 mg eenmaal daags. ‡Apixaban 5 mg tweemaal daags. §Edoxaban 60 mg eenmaal daags.

Figuur 9.4 Secundaire uitkomsten: bloedingen en ischemische events



Data zijn n/N, tenzij anders aangegeven. Heterogeniteit herseninfarct: I2=32%, p=0,22; hersenbloeding: I2=34%, p=0,21; myocardinfarct I2=48%, p=0,13; mortaliteit I2=0%, p=0,81; intracraniële bloeding I2=32%, p=0,22; maag-darmbloedingen I2=74%, p=0,009. NOAC=DOAC (direct werkende orale anticoagulantia). RR=risk ratio.

Bewijskracht

Voor deze meta-analyse werd gebruik gemaakt van vier RCTs. De bewijskracht van RCTs is hoog, deze werd verlaagd vanwege onvolledige blindering in de RE-LY studie en sponsoring door de industrie.

Conclusie

Effectiviteit secundaire preventie herseninfarct bij nv-AF: VKA vs DOAC

Laag GRADE	DOACs geven ten opzichte van VKA een vergelijkbare of betere preventie tegen herseninfarcten en systemische embolieën bij een geselecteerde groep patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren.

Veiligheid secundaire preventie herseninfarct bij nv-AF: VKA vs DOAC

Laag GRADE	DOACs geven minder intracraniële bloedingen dan VKA bij een geselecteerde groep patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren.

Overwegingen

In vooraf bepaalde subgroep-analyses is gekeken naar patiënten die reeds eerder een TIA of herseninfarct doormaakten (Diener, 2010; Diener, 2012; Easton, 2012; Hankey, 2012). De relatieve risicoreductie voor zowel herseninfarcten en systemische embolieën als het optreden van ernstige bloedingen verschilde niet tussen deelnemers met en zonder voorgeschiedenis van een herseninfarct of TIA en tussen patiënten jonger en ouder dan 75 jaar. Een uitzondering is het optreden van relatief meer gastro-intestinale bloedingen bij oudere patiënten (Eikelboom, 2011).

De belangrijkste onbekenden voor de effectiviteit en veiligheid voor het gebruik van DOACs in de dagelijkse praktijk (buiten de trials) zijn het effect van medicatiecompliance (zonder trombosediensten en trialorganisatie), verslechterende nierfunctie en het starten van interfererende comedicatie. Registraties van patiënten die DOACs gebruiken voor de indicatie AF geven vergelijkbare resultaten als binnen de trials (Larsen, 2013; Southworth, 2013; Tran, 2014). Het risico op gastro-intestinale bloedingen lijkt niet verhoogd bij gebruik van dabigatran of rivaroxaban ten opzichte van VKA-gebruikers voor de indicatie AF. Wel is bij patiënten ouder dan 75 jaar het risico van gastro-intestinale bloedingen zowel met DOACs als met VKA verhoogd (Abraham, 2015; Chang, 2015).

De European Society of Cardiology adviseert het gebruik van DOACs boven VKA voor patiënten met non-valvulair AF met een CHA2DS2-VASc score groter dan één mits gebruikt zoals in de bovenstaande RCTs (Camm, 2012). De door de beroepsgroepen opgestelde leidraad is terughoudender waarbij middelen meer gelijkwaardig worden beschouwd en er additionele restricties zijn (FMS, 2012). Daarnaast wordt gesteld dat bij patiënten die goed ingesteld zijn op een VKA er geen noodzaak is deze om te zetten in een DOAC.

De terughoudendheid ondanks de eenduidige positieve studieresultaten wordt met name veroorzaakt door de vraag in hoeverre behandeling binnen de RCTs overeenkomt met onze dagelijkse praktijk en als zodanig generaliseerbaar is. Beter gebruik van VKA, slechter gebruik van DOACs en gebruik bij andere patiënten dan in de RCT kunnen tot andere afwegingen leiden.

Indien warfarine voor >72,6% van de tijd binnen de therapeutische marge (INR 2 tot 3) was ingesteld was er geen superioriteit van dabigatran (2 dd 150 mg) meer ten opzichte van warfarine in het voorkomen van herseninfarcten (Wallentin, 2010). De deelnemende Nederlandse patiënten haalden dit gemiddeld genomen niet (70% binnen de marge). Het aantal intracraniële bloedingen onder dabigatran was nog steeds significant minder dan onder warfarine.

Inmiddels zijn er naast een meta-analyse ook nieuwe data bekend (Ruff, 2014). Gebruik van dabigatran in de dagelijkse praktijk werd door de FDA onderzocht en vergelijkbare veiligheid bevonden als in de trials (Southworth, 2013). Ook de langere termijn follow-up van patiënten die aan de dabigatranstudie meededen wijst in deze richting (Connolly, 2013). Er zijn ondertussen ook van de andere DOACS enkele grote fase-4-studies gerapporteerd met restultaten die vergelijkbaar zijn aan de besproken trials (Beyer-Westendorf, 2014; Camm, 2016; Graham, 2015; Korenstra, 2016; Lauffenburger, 2015; Seeger, 2015; Tamayo, 2015; Villines, 2015).

Bloedingscomplicaties treden met name op bij onjuist gebruik van DOACs en bij gebruik in combinatie met bloedplaatjesremmers, zoals dat overigens ook bij VKA het geval is (Hart, 2012; Pfeilschifter, 2013; Southworth, 2013). Aangezien trombosediensten de controles die gebruikelijk zijn voor VKAs niet (standaard) uitvoeren voor DOACs, valt het medicatiemanagement nu volledig onder de verantwoordelijkheid van voorschrijver en apotheker. Regionale transmurale afspraken over taken en verantwoordelijkheden in de keten antistolling zijn daarom voorwaarde voor veilig gebruik van DOACs (FMS, 2012; FMS, 2014).

Patiënten met een recent herseninfarct of TIA waarbij de novo AF wordt ontdekt hebben een indicatie voor een DOAC. Hierbij mag er, indien er geen voorgeschiedenis is van kleplijden, vanuit gegaan worden dat het om niet-valvulair atriumfibrilleren gaat en moet voor bevestiging daarvan patiënt naar de cardioloog verwezen worden. De keuze tussen VKAs en DOACs is een individuele afweging en moet met elke patiënt afzonderlijk worden gemaakt (tabel 9.5 en 9.6). Indien er geen contra-indicaties zijn voor VKA en DOAC is er op basis van de RCTs, meta-analyses en recente follow-up literatuur een voorkeur om een DOAC voor te schrijven.

Het is niet aannemelijk dat DOACs onveiliger zijn dan VKA in de eerste weken na een herseninfarct. Klinisch bewijs hiervoor ontbreekt echter nagenoeg. Advies is om DOACs te gebruiken conform VKA: dus na een groot herseninfarct starten na twee weken, voor lichtere herseninfarcten na vijf tot zeven dagen en voor een TIA direct (Hankey, 2013). Er is geen voorkeur voor een specifieke DOAC, wel voor de hogere ten opzichte van de lagere doseringen. Bij patiënten met een contra-indicatie voor VKA is apixaban effectiever dan ASA (Connolly, 2011). Dat de overige DOACs in dat geval een vergelijkbaar effect hebben is aannemelijk, maar niet aangetoond. Advies is om ook bij alle patiënten die reeds een VKA gebruiken een switch naar een DOAC te bespreken op basis van voor- en nadelen. Bij zowel VKA als DOAC is ketenzorg belangrijk voor de effectiviteit en veiligheid van de behandeling. De richtlijn van de Landelijke stuurgroep keten antistolling (LSKA; versie 2) geeft hier handvatten voor (FMS, 2012).

Tabel 9.5 Checklist voor starten en gebruik van DOACs na TIA of herseninfarct

Checklist	
Indicatie	Non-valvulair Atrium Fibrilleren
Leeftijd	<18 jaar: niet vergoed; off-label gebruik 19 tot 80jaar: regulier gebruik >80 jaar: met name kwetsbare ouderen (VMS criteria); aangepaste (lagere) dosering. Deze aanwijzing voor doseringsaanpassing geldt uitsluitend voor dabigatran. Voor de Factor Xa remmers (rivaroxaban en edoxaban) behoeft de dosering niet op geleide van leeftijd te worden verminderd. Voor apixaban geldt dat de dosering aangepast moet worden indien ook sprake is van een laag lichaamsgewicht (≤60kg) of nierinsufficiëntie (serum creatinine ≥133 micromol/l).
Vrouwen	Over gebruik tijdens zwangerschap en lactatie is onvoldoende bekend en wordt afgeraden. Geen bekende interactie met orale anticonceptie
Comorbiditeit (zie ook nierfunctiestoornis)	Absolute contra-indicatie: – Aandoeningen met dwingende indicatie VKA (zoals mechanische hartklep) – Recente intracraniële bloeding en intracerebrale bloeding in kader van Cerebrale Amyloid Angiopathie (CAA) – Eerste één tot twee weken na een herseninfarct – Leverfunctiestoornis of leverziekte met een afgenomen levensverwachting. Relatieve contra-indicatie (overweeg lagere dosering): – Eerdere hersenbloeding, niet in kader van CAA; subdurale bloeding – Eerdere extracraniële bloeding (met name gastro-intestinale bloedingen) – Maligne neoplasmata met meer kans op bloedingen – Ongecontroleerde hypertensie – Chronisch overmatig alcohol gebruik – Trombopenie (trombocyten <50*109/l) en Anemie (Hb <6,2 mmol/l) – Leverfunctiestoornis (>2x normaal waarde leverenzymen) – HAS-BLED score >3
Nierfunctiestoornis	Alle DOACs worden deels nefrogeen geklaard (dabigatran voor 80% en de Xa remmers voor 20 tot 35%). Voor starten de creatinineklaring bepalen (en op recept noteren). Indien: – MDRD >50ml/min: check nierfunctie één tot twee keer per jaar – MDRD 30-50ml/min: gebruik lage dosis en check nierfunctie twee tot drie keer per jaar – MDRD <30ml/min: DOAC gebruik ontraden met een absolute contraindicatie voor dabigatran. Xa remmers zijn gecontraindiceerd bij MDRD < 15 ml/min – Controle nierfunctie bij: dehydratie, koorts, na start diuretica / ACE-inhibitie
Comedicatie	– >1 trombocytenaggregatie remmers of VKA of LMWH of heparine Relatieve contraindicaties (overleg met apotheker bij): De prodrug dabigatran etexilaat wordt volledig gemetaboliseerd door P-glycoproteine (P-GP) en de Xa-remmers apixaban en rivaroxaban (niet edoxaban) worden daarnaast ook via CYP3A4 en CYP2J2 gemetaboliseerd: – P-GP en/of CYP3A/CYP2J2 inducers: onder andere fenytoine, carbamazepine, fenobarbital

	– P-GP en/of CYP3A/CYP2J2 remmers: onder andere amiodarone, kinidine, verapamil, HIV protease remmers, ciclosporine, tacrolimus, azolen (flu-, itra-, keto-, voriconazol; mn Systemisch ketoconazol en rifampicine >4 dagen) , erytromycine, claritromycine – Alleen voor ciclosporine, ketoconazol, erytromycine en dronedarone is een dosisverlaging vereist o.b.v. het effect gezien op de plasmaspiegels. Niet nodig gebleken voor amiodarone, kinidine, claritromycine en verapamil.
Switch	Switch van VKA naar DOAC: stop VKA en start DOAC nadat INR<2
Organisatie	Regionaal protocol over samenwerkingsafspraken (sluitende zorgketen), (contra-) indicatie, omgaan met bloedingen en chirurgische ingrepen
Communicatie	Voor- en nadelen en afwegingen bespreken met patiënt en communiceren naar overige betrokken professionals (huisarts, apotheek, overige specialisten) Bespreek potentiële bijwerkingen en omgaan met calamiteiten
Therapietrouw	– Aanwijzingen voor slechte therapietrouw (zoals variabele INR in afwezigheid van interacties) zijn in combinatie met de korte halfwaarde tijd een relatieve contra-indicatie – Voer een medicatie gesprek – Begin met geleidelijke uitgifte (vanaf derde uitgifte pas voor langere duur) – Alleen stop in overleg (15 tot 20% stopte medicatie in RCT, vaak door dyspepsie)
Vergoeding	Vul naast recept ook vergoedingsformulier in (inleveren bij apotheek)

Tabel 9.6 voor en nadelen DOACs versus VKA

DOAC versus VKA	
Voordeel	**Nadeel**
– Effectiever of gelijk in preventie herseninfarct – Lager risico op intracraniële bloedingen – Vaste dosis: geen (INR) controle nodig – Werkt snel en kort: geen overbrugging nodig – Weinig interactie met medicatie en voeding (breder inzetbaar)	– Minder (lange termijn) ervaring – Korte werkingsduur (samen met therapieontrouw) – Monitoring beperkt mogelijk – Geen passend antidotum[6] – Therapietrouw minder goed te monitoren – Niet gebruiken bij slechte nierfunctie – Kosten (directe)(Farmacotherapeutisch_kompas, 2013)

Aanbevelingen

Randvoorwaarden secundaire preventie met orale anticoagulantia

Voor secundaire preventie van herseninfarct bij niet-valvulair atriumfibrilleren kan gekozen worden voor één van de DOACs en als tweede keus een VKA.

Schrijf een trombocytenaggregatieremmer voor aan patiënten met een doorgemaakte TIA/herseninfarct en atriumfibrilleren, die een absolute contra-indicatie hebben voor een VKA of DOAC.

Kennislacune

Op het gebied van DOACs is er behoefte aan meer resultaten van studies over onder meer compliance, kwetsbare patiënten, monitoring, onderling vergelijk van DOACs en lange-termijn effecten.

[6] voor dabigatran is er een specifiek antidotum idaricizumab, voor de Xa-remmers wordt er een middel onderzocht (Andexanet alpha)

Literatuur

Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. BMJ. 2015;350:h1857.

Baigent C, Blackwell L, Collins R, 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(9678):1849-1860.

Bauer, Kenneth A. Targeted anti-anticoagulants. N Engl J Med. 2015;373:569-71.

Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: Results from the dresden noac registry. Blood. 2014;124:955-962

Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. Xantus: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016;37:1145-1153

Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, 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. Eur Heart J. 2012;33(21):2719-2747.

Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. BMJ 2015;350:h1585.

Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;364(9):806-817.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12);1139-1151.

Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. Circulation. 2013;128(3):237-243.

Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol. 2010;9(12):1157-1163.

Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. Lancet Neurol. 2012;11(3):225-231.

Diener HC, Foerch C, Riess H, et al. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. Lancet Neurol. 2013;12(7):677-688.

EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet. 1993;342(8882):1255-1262.

Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. Lancet Neurol. 2012.

Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011;123(21):2363-2372.

Epple C, Steiner T. Acute stroke in patients on new direct oral anticoagulants: how to manage, how to treat? Expert Opin Pharmacother. 2014;15(14):1991-2001.

Farmacotherapeutisch_kompas. http://www.medicijnkosten.nl. doi: 10.1053/j.seminhematol. 2013.

FMS. Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling voor de eerste- en tweedelijnszorg, versie 2. http://www.knmp.nl/patientenzorg/samenwerking/landelijke-standaard-keten-antistolling-2-0-lska. 2014.

FMS. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. http://www.knmp.nl/downloads/samenwerken-kennis-delen/ketenzorg/LeidraadNOAC.pdf. doi: 08010021 [pii]. 2012.

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001;285(22):2864-2870.

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-2104.

Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2015;131:157-164

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992.

Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol. 2012;11(4):315-322.

Hankey GJ. Unanswered questions and research priorities to optimise stroke prevention in atrial fibrillation with the new oral anticoagulants. Thromb Haemost. 2013;111(3).

Hankey GJ. Unanswered questions and research priorities to optimise stroke prevention in atrial fibrillation with the new oral anticoagulants. Thromb Haemost. 2014;111(5):808-816.
Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. Stroke. 2012;43(6):1511-1517.
Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007a;147(8):590-592.
Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007b;146(12):857-867.
Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam2006;27(8):949-953.
Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870-947.
Kate M, Szkotak A, Witt A, et al. Proposed approach to thrombolysis in dabigatran-treated patients presenting with ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23(6):1351-1355.
Korenstra J, Wijtvliet EP, Veeger NJ, Geluk CA, Bartels GL, Posma JL, et al. Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in 'real-world' patients with atrial fibrillation. Europace. 2016;18:1319-1327.
Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in real-world patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. J Am Coll Cardiol. 2013;61(22):2264-2273.
Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world us patients with non-valvular atrial fibrillation: A retrospective cohort study. J Am Heart Assoc. 2015;4
Lip GY, Halperin JL et al. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. Am J Med. 2010;123(6):484-488.
Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. Ann Hematol. 2011;90(10):1191-1200.
Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9586):493-503.
Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. Stroke, 2005;36(6):1115-1119.
Matute MC, Masjuan J, Egido JA, et al. Safety and Outcomes following Thrombolytic Treatment in Stroke Patients Who Had Received Prior Treatment with Anticoagulants. Cerebrovascular Diseases. 2012;33(3):231-239.
Miedema I, Luijckx GJ, De Keyser J, et al. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(5):537-540.
Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med. 2010;123(7):638-645.
Opstelten W, Boode BS, Heeringa J, et al. Samenvatting van de standaard 'Atriumfibrilleren' (eerste herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1570.
Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891.
Pfeilschifter W, Luger S, Brunkhorst R, et al. The gap between trial data and clinical practice -- an analysis of case reports on bleeding complications occurring under dabigatran and rivaroxaban anticoagulation. Cerebrovasc Dis. 2013;36(2):115-119.
Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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.
Ruff C, Giugliano R, Braunwald E, 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, Epub. 2014.
Rybinnik I, Mullen MT, Messe S, et al. Treatment of acute stroke in patients on dabigatran: a survey of US stroke specialists. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22(8):1312-1316.
Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):257S-298S.
Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, Huybrechts K, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. Thromb Haemost. 2015;114:1277-1289
Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. N Engl J Med. 2013;368(14):1272-1274.
Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. Clin Cardiol. 2015;38:63-68
Tran TH, Nguyen C, Lam T, et al. Bleeding incidence and real-life prescribing practices with dabigatran use in an acute care setting. Consult Pharm. 2014;29(11):735-740.

Villines TC, Schnee J, Fraeman K, Siu K, Reynolds MW, Collins J, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost*. 2015;114:1290-1298

Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet. 2010;376(9745):975-983.

Willemsen RTA, Pisters R, Crijns HJGM, et al. Implementatie van antitrombotische behandeling bij atriumfibrilleren. Huisarts Wet. 2011;54(4):192-196.

Bijlagen bij 9.4

Evidence tabellen

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])1
This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question: Wat is de beste antitrombotische therapie in kader secundaire preventie na TIA of herseninfarct bij patiënten met non-valvulair AF?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Connolly, 2009	Type of study: RCT Setting: multicenter Country: 44 countries Source of funding: Boehringer Ingelheim	Inclusion criteria: documented atrial fibrillation &: History of previous stroke, TIA, or systemic embolism b. Ejection fraction less than 40% s c. Sympto-matic heart failure, Age at least 75 years e. Age > 65 years and one of: i. DM ii. Documented coronary artery disease iii. Hypertension Exclusion criteria: heart valve disorder, severe disabling stroke within the previous 6 months, any stroke previous 14 days, conditions	Describe intervention (treatment/procedure/test): Dabigatran was administered, in a blinded fashion, in capsules containing either 110 mg or 150 mg of the drug, to be taken twice daily.	Describe control (treatment/procedure/test): Warfarin was administered, in an unblended fashion, in tablets of 1, 3, or 5 mg and was adjusted locally to an international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0, with the INR measured at least monthly. The time that the INR was within the therapeutic range was calculated with the use of the method of Rosendaal et al.,10 excluding INRs from the first week and after discontinuation of the study drug. These data were reported back to the participating centers with advice for optimal INR control. Concomitant use of aspirin (at a dose of <100 mg per day) or other antiplatelet agents was permitted.	Length of follow-up: Median 2 yrs Loss-to-follow-up: 20 Reasons unknown Control: N (%) Reasons (describe) Rates for discontinuation (1 year): D110: 14.5% D150: 15.5% W: 10.2% Reason unknown	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Stroke or systemic embolism occurred in 182 patients receiving 110 mg of dabigatran (1.53% per year), 134 patients receiving 150 mg of dabigatran (1.11% per year), and 199	

		associated with increased risk of bleeding <u>N total at baseline</u>: Dabigatran 110 mg: 6015 Dabigatran 150 mg: 6076 Warfarin: 6022 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example* *age ± SD:* *D 110: 71.4 +/- 8.6* *D150: 71.5 +/- 8.8* *W: 71.6 +/- 8.6* *Sex:* *D 110: 64.3% M* *D 150: 63.2% M* *W: 63.3% M*			<u>Rates for discontinuation (2 years)</u>: D110: 20.7% D150: 21.2% W: 16.6%	patients receiving warfarin (1.69% per year)	
Giugliano, 2013	Type of study: RCT Setting: multicenter Country: 46 countries Source of funding: Daiichi Sankyo Development	<u>Inclusion criteria</u>: >21 yrs, atrial fibrillation documented by means of an electrical tracing within the 12 months preceding randomization, 2>= on $CHADS_2$ risk assessment and anticoagulation therapy planned for duration of trial	Describe intervention (treatment/procedure/test): High-dose edoxaban 60 mg For patients in either group, dose was halved is any of the following characteristics were present at the time of randomization or during the study: estimated creatinine clearance of 30-50 mL/min, body weight of 60 kg or less, or the concomitant use of verapamil or quinidine (potent P-glycoprotein	Describe control (treatment/procedure/test): Warfarin Each patient received two sets of study drugs: either active edoxaban and a placebo matching warfarin, or a placebo matching edoxaban and active warfarin. INR was measured at least monthly with the use of an encrypted point-of-care device. To maintain blinding, sham INR	<u>Length of follow-up</u>: Median exposure to treatment 907 days, median follow-up 1022 days (2,8 yrs) <u>Loss-to-follow-up</u>: 1 lost, 244 withdrew consent to follow-up, 182	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Primary stroke (ischemic or hemorrhagic) or systemic embolic	

		Exclusion criteria: atrial fibrillation due to a reversible disorder, estimated creatinine clearance of less than 30 mL per minute, high risk of bleeding, dual antiplatelet therapy, mitral stenosis, other indications for anticoagulation therapy, acute coronary syndromes, coronary revascularization, or stroke within 30 days before randomization N total at baseline: Warfarin: 7036 High-dose Edoxaban (HDE): 7035 Low-dose edoxaban (LDE): 7034 Important prognostic factors[2]: *age (median):* *W: 72 {64-78]* *HDE: 72 [64-78]* *LDE: 72 [64-78]* *Sex:*	inhibitors). Protocol amendment, December 2010, mandated similar dose of concomitant use of dronedarone. Low-dose edoxaban 30 mg	values were generated for patients who were randomly assigned to edoxaban	of these had no known primary-endpoint event and were not known to be dead. Incomplete outcome data: Complete study without drug interruption W: 2421/7036= 34% HDE: 2621/7035=37% LDE: 2673/7034= 38% Premature permanent discontinuation study drugs: W: 2417/7036= 34 % HDE: 2415 /7035= 34 % LDE: 2309 /7034= 33 %	event: 232 warfarin group (1,5%/year). HDE:182 (1,18%/year). LDE: 253 patients (1.61/year) Principal safety endpoint was adjudicate major bleeding during treatment: W: 3.43%/year HDE: 2.75% LDE: 1.61%	

		W: 62.5 % M *HDE: 62.1 % M* *LDE: 61.2 % M*					
Granger, 2011	Type of study: RCT Setting: multicenter Country: Source of funding: Bristol-Myers Squibb and Pfizer	<u>Inclusion criteria</u>: atrial fibrillation or flutter at enrolment or two or more episodes of atrial fibrillateion ot flutter as documented by ECG, at least two weeks apart in 12 months before enrolment. One of the following risk factors was required: >75Y, previous stroke, TIA, systemic embolism, symptomatic heart failure within previous 3 months or left ventricular ejection fraction <40%, hypertension requiring pharmacologic treatment <u>Exclusion criteria</u>: atrial fibrillation due to a reversible cause, mitral stenosis, other conditions than AF requiring anticoagulation, stroke previous 7	Describe intervention (treatment/procedure/test): Apixaban Apixaban or matching placebo was administered twice daily, with apixaban given in 5-mg doses; 2,5 mg doses were used in a subset of patients with two or more of the following criteria:>80 Y, <60 kg, serum creatinine 1,5 mg per decilitre or more.	Describe control (treatment/procedure/test): Dose-adjusted warfarin Warfarin (or matching placebo) was provided as 2 mg tablets and was adjusted to achieve INR of 2.0 to 3.0. INR was monitored using a patient encrypted, point-of-care INR device. An algorithm was provided to guide the adjustment of warfarin dose.	<u>Length of follow-up</u>: <u>Loss-to-follow-up</u>: I: 35 (0.4%) C: 34 (0.4%) <u>Incomplete outcome data</u>: 380 (2.1%) I:92 (1.0)% C: 107 (1.2%) withdrawal of consent to follow-up	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Ischemic or hemorrhagic stroke or systemic embolism I: 212 (1.27%/year\0 C: 265 (1.6/year) Major bleeding I: 327 (2.13%/year) C: 462 (3.09%/year) Death from any cause I: 3.52%/year C; 3.94%/year	

		daysm need for aspirin >165 mg/day or both aspirin and clopidogrel, renal insufficiency. N total at baseline: Intervention: 9120 Control: 9081 Important prognostic factors[2]: *Age (median)I: 70 [63-76]* *C: 70 [63-76]* *Sex:* *I: 64.5% M* *C: 65.0% M*					
Patel, 2011	Type of study: RCT Setting: multicenter Country: 45 countries Source of funding: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development and Bayer HealthCare	Inclusion criteria: nonvalvular atrial fibrillation, as documented on electrocardiography, who were at moderate-to-high risk for stroke. Elevated risk was indicated by a history of stroke, transient ischemic attack, or systemic embolism or at least two of the following risk factors: heart failure or a left ventricular ejection	Describe intervention (treatment/procedure/test): Fixeddose rivaroxaban (20 mg daily or 15 mg daily in patients with a creatinine clearance of 30 to 49 ml per minute) Patients in each group also received a placebo tablet in order to maintain blinding.	Describe control (treatment/procedure/test): adjusted-dose warfarin (target international normalized ratio [INR], 2.0 to 3.0). Patients in each group also received a placebo tablet in order to maintain blinding.	Length of follow-up (median): 707 days Loss-to-follow-up: 32 Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): In the intention-to-treat analysis, the primary end point occurred in 269 patients in the rivaroxaban group (2.1% per year) and	

		fraction of 35% or less, hypertension, an age of 75 years or more, or the presence of diabetes mellitus (i.e., a CHADS2 score of 2 or more, on a scale ranging from 1 to 6, with higher scores indicating a greater risk of stroke). Exclusion criteria: see online content N total at baseline: Intervention: 7131 Control: 7133 Important prognostic factors[2]: *For example age median:* *I: 73* *C: 73* *Sex:* *I: 60.3 % M* *C:60.3 % M*			Incomplete outcome data: Because of violations in Good Clinical Practice guidelines at one site that made the data unreliable, 93 patients (50 in the rivaroxaban group and 43 in the warfarin group) were excluded from all efficacy analyses before unblinding. An additional issue with data quality was raised at another trial site, but this issue was resolved without the exclusion of the patients from the analysis	in 306 patients in the warfarin group (2.4% per year) (hazard ratio, 0.88; 95% CI, 0.74 to 1.03; p<0.001 for noninferiority; p=0.12 for superiority). Major and nonmajor clinically relevant bleeding occurred in 1475 patients in the rivaroxaban group (14.9% per year) and in 1449 in the warfarin group (14.5% per year) (hazard ratio, 1.03; 95% CI, 0.96 to 1.11; p=0.44), with significant reductions in intracranial hemorrhage (0.5% vs. 0.7%, p=0.02)	

						and fatal bleeding (0.2% vs. 0.5%, p=0.003) in the rivaroxaban group.	

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures

2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]

3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls

4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: Wat is de beste antitrombotische therapie in kader secundaire preventie na TIA of herseninfarct bij patiënten met non-valvulair AF?

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation[1]**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?[2]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?[5]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?[6]** (unlikely/likely/unclear)
Connolly, 2009	randomly assigned to receive one of two doses of dabigatran, or to receive warfarin, by means of a central, interactive, automated telephone system. Dabigatran was administered, in a blinded fashion, in capsules containing either 110 mg or 150 mg of the drug, to be taken twice daily. Warfarin was administered, in an	unlikely	Likely (not blinded for warfarin or apixaban use)	likely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely

	unblended fashion, in tablets of 1, 3, or 5 mg and was adjusted locally to an international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0, with the INR measured at least monthly**.**							
Giugliano. 2013	Randomization was performed with the use of 24-hour, interactive, computerized responde system. Patients who were already taking a vitamin K antagonist underwent randomization after the INR was 2.5 or less. Randomization was stratified according to the following characteristics: CHADS2 score of 2 or 3 versus a score of 4, 5 or 6 and status with respect to the need of a reduction in edoxaban dose.	unlikely	unlikely	unclear	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Granger, 2011	**See NEJM.org**	unlikely	unlikely	unclear	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Patel, 2011	Randomization was performed with the use of a central 24-hour, computerized, automated voice-response system. A point-of-care device was used to generate encrypted values that were sent to an independent study monitor, who provided sites with either real INR values (for patients in the warfarin group in order to adjust the dose) or sham values (for patients in the rivaroxaban group receiving placebo warfarin) during the course of the trial. Sham INR results were generated by means of a validated algorithm reflecting the distribution of values in warfarin-treated patients	unlikely	unlikely	unlikely/likely	unclear	unlikely	unlikely	unlikely

	with characteristics similar to those in the study population.							

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..**
3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has soft (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Hoofdstuk 10 Revalidatie na herseninfarct of hersenbloeding

Uitgangsvragen

10.1 Wat is het effect van intensiteit van oefentherapie op herstel van activiteiten van het dagelijks leven (ADL) na een herseninfarct of hersenbloeding?

10.2 Wat is het effect van vroeg mobiliseren bij opname op een stroke unit in een ziekenhuis na een herseninfarct of hersenbloeding?

10.3 Wat is de doelmatigheid (effectiviteit en kosteneffectiviteit) van vervroegd ontslag uit een stroke unit in een ziekenhuis vergeleken met het reguliere zorgbeleid voor ADL-zelfstandigheid, stemming, ervaren zorglast bij partner, opnameduur en kosten bij patiënten met herseninfarct of hersenbloeding?

10.4 Welk diagnostisch instrument kan het beste worden aanbevolen voor het vaststellen van de aanwezigheid, de aard en de ernst van een afasie ten gevolge van een herseninfarct of hersenbloeding?

10.5 Behandeling van afasie ten gevolge van een herseninfarct of hersenbloeding.

10.6 Welk screeningsinstrument heeft de beste psychometrische eigenschappen om de aanwezigheid en ernst van cognitieve problemen in de acute en subacute fase bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding vast te stellen?

10.7 Wat is het effect van cognitieve revalidatie bij patiënten met cognitieve stoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding?

10.8 Welke farmacologische en gedragsmatige interventies zijn effectief voor het reduceren van depressie en/of angst na een herseninfarct of hersenbloeding?

10.9 Welke interventies zijn effectief voor het verbeteren van functioneren, stemming en welbevinden en verminderen van zorglast/stress bij mantelzorgers van herseninfarct of hersenbloeding patiënten?

Subuitgangsvragen

10.1.1 Hoe intensief dienen patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en een beperking in ADL-zelfstandigheid (Barthel Index <19 punten) tijdens opname in een stroke unit in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis (met revalidatiefaciliteiten) minimaal dagelijks oefentherapie te ondergaan?

10.1.2 Wat is het effect van het continueren van het revalidatieprogramma in het weekend tijdens opname op een stroke unit in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis met revalidatiefaciliteiten bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en een beperking in ADL-zelfstandigheid (BI <19)?

10.1.3 Wat is de effectiviteit van intensief oefenen met de paretische arm middels (modified) Constraint Induced Movement Therapy ((m)CIMT)?

10.5.1 Is taaltherapie effectief voor het herstel van communicatie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding?

10.5.2 Wat is het optimale moment voor het starten met afasietherapie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding?

10.5.3 Wat is de optimale intensiteit van afasietherapie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding?

10.1 Wat is het effect van intensiteit van oefentherapie op herstel van activiteiten van het dagelijks leven (ADL) na een herseninfarct of hersenbloeding?

Inleiding

Uit een landelijke survey, uitgevoerd in stroke units in 91 ziekenhuizen, blijkt dat patiënten die opgenomen worden op een stroke unit in een ziekenhuis gemiddeld op werkdagen 22 minuten oefentherapie krijgen. Op dit moment is er voor het oefenen in de weekenden geen eenduidig beleid (Otterman, 2012). Uit observationeel onderzoek ('Behavioral mapping' en 'Activity Monitoring') blijkt dat patiënten in het algemeen inactief zijn tijdens opname op een stroke unit in een ziekenhuis en voor meer dan 60% alleen zijn en inactief in bed liggen. Dit geldt voor werkdagen maar zeker ook voor de weekenden (Bernhardt, 2004).

Onder intensiteit van oefentherapie wordt in deze richtlijn verstaan 'het aantal uren dat wordt besteed aan oefentherapie'. Het voordeel van deze formulering is dat behandeltijd eenvoudig is te meten. Het nadeel is dat onduidelijk blijft hoeveel repetities en energie werkelijk zijn geïnvesteerd. In revalidatiecentra varieert dit binnen Europa van één (UK) tot aan drie uur (Zwitserland) therapie per werkdag (de Witte, Stroke, 2005).

Binnen gecontroleerd effectonderzoek wordt behandelintensiteit gedefinieerd als de hoeveelheid tijd die extra is besteed aan het oefenen van de patiënt door een fysio- of ergotherapeut. In gecontroleerde trials wordt de tijd besteed aan het oefenen in de experimentele groep afgezet tegen de reguliere tijd in de controlegroep (Kwakkel, 2006; Veerbeek, 2011, 2014; Lohse, 2014).

Zoeken en selecteren

Voor de literatuursearch is gebruik gemaakt van de systematische review van Veerbeek et al (Veerbeek, 2014). Voor deze search zijn de volgende elektronische databestanden geraadpleegd: PubMed, Ebsco/Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Wiley/Cochrane Library, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Physiotherapy Evidence Database (PEDro), and Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). Er werd gezocht tussen 1990 en oktober 2010. De onderzoekers zochten op de termen stroke en exercise of physical therapy of rehabilitation en randomized controlled trials. Studies werden opgenomen in de review wanneer (1) zij waren opgezet als een randomized controlled trial; (2) volwassen patiënten waren geincludeerd binnen zes maanden na het herseninfarct of de hersenbloeding; (3) deelnemers aan de interventiegroep meer tijd spendeerden aan oefeningen voor de onderste extremiteit dan de deelnemers aan de controlegroep; (4) uitkomsten waren gedefineerd als loopvermogen of als met lopen samenhangende activiteiten, of acitviteiten van het dagelijks leven (5) de studies van redelijke of hoge methologische kwaliteit waren; en (6) de studies waren gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften, in de engelse, franse, duitse of nederlandse taal. Verwijzingen in de geïncludeerde studies werden gecontroleerd op andere mogelijk relevante studies en experts op dit gebied werden geraadpleegd.

Beschrijving studies

Voor deze uitgangsvraag werd uitgegaan van zes meta-analyses (French, 2009; Langhorne, 2011; Veerbeek, 2011; Veerbeek, 2014; Lohse, 2014).

Samenvatting literatuur

10.1.1 Hoe intensief dienen patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en een beperking in ADL zelfstandigheid (Barthel Index <19 punten) tijdens opname in een stroke unit in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis (met revalidatiefaciliteiten) minimaal dagelijks oefentherapie te ondergaan?

Karakteristieken van de geïncludeerde studies

Er zijn 80 RCT's verricht (n = 5775) naar de effecten van intensivering van oefentherapie waarbij de experimentele groep meer tijd aan het oefenen besteedt dan de controlegroep (Veerbeek, 2014). Zes studies omvatten drie onderzoeksgroepen, wat resulteert in 86 vergelijkingen (Veerbeek, 2014). Echter, geen van deze studies is een echte dosis-response trial waarbij de experimentele groep een hogere behandelintensiteit van dezelfde therapie heeft gehad in vergelijk met de experimentele groep.

Drie fase II trials onderzochten patiënten in de (hyper)acute revalidatiefase, 48 studies in de vroege revalidatiefase, vijf in de late revalidatiefase en 21 in de chronische fase. Van de drie studies waarbij de fasering onbekend was, includeerde één studie patiënten binnen zes maanden na het herseninfarct of de hersenbloeding. De intensiteit van voornamelijk aan de onderste extremiteit gerelateerde oefentherapie is onderzocht in 78 vergelijkingen (Veerbeek, 2014). Acht vergelijkingen waren gericht op de het effect van intensiteit van oefentherapie op arm-handvaardigheid. Zie voor beschrijving van RCTs bijlage 1 van de Herziene Richtlijn Beroerte Verantwoording en toelichting (KNGF, 2014).

Effecten van behandelintensiteit

Een recente meta-analyse van 35 trials laat een (continue) overall effect-size zien van 0,35 (SDU's) in het voordeel van intensiever (meer uren) oefenen (95% BI 0,26 tot 0,45) (Lohse, 2014). Omgerekend komt deze continue overall effect-size overeen met een winst van gemiddeld vijf procent op een activiteitenschaal zoals de Barthel Index (BI) of een Functional Independence Measure (FIM).

Het betreft hier studies gericht op bovenste en/of onderste extremiteit. In verreweg de meeste gevallen gaat het hier om onderzoeken waarbij patiënten waren opgenomen in een ziekenhuis en/of revalidatiecentrum. Deze effecten waren ongeacht type herseninfarct of hersenbloeding, opnamelocatie en fase van revalidatie (subacuut, revalidatie of chronisch) (Langhorne, 2011; Lohse, 2014). Trials met een groter behandelcontrast (dat wil zeggen meer uren therapie gegeven aan de experimentele groep ten opzichte van de controle groep) laten grotere differentiële effecten zien dan studies met een klein behandelcontrast (French, 2009; Kwakkel, 2004; Lohse, 2014; Veerbeek, 2011; Veerbeek, 2014).

Regressieanalyse over alle trials laat een positieve relatie zien tussen enerzijds dosering van oefentherapie en anderzijds gevonden effectgrootte. (Lohse, 2014; Veerbeek, 2014) Op basis van deze meta-analyse wordt geschat dat voor elke 1000 minuten (~16 uur) extra oefentherapie, 1 punt (5%) winst wordt gemaakt op een Barthel Index (Kwakkel, 2004; Veerbeek, 2011). Bovendien werd in deze laatste meta-analyse naar de meerwaarde van intensief oefenen van loopvaardigheid in een subgroepanalyse gunstige effecten beschreven wat betreft loopvaardigheid, comfortabele en maximale loopsnelheid (Veerbeek, 2011). Belangrijk is te vermelden dat in alle trials pas enkele dagen na het herseninfarct of hersenbloeding met intensieve revalidatie is gestart.

Een recente fase III trial laat echter zien dat wanneer de intensievere oefentherapie 24 uur na het herseninfarct of de hersenbloeding geleidelijk aan wordt opgebouwd, dit tot betere resultaten leidt wat betreft ADL-zelfstandigheid na drie maanden (modified Rankin Scale 0 tot 2 versus 3 tot 6) dan wanneer binnen 24 uur met intensieve revalidatie wordt gestart (OR 0,73; 95% BI 0,59 tot 0,90) (A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT, 2015) (Zie hiervoor behandelrichtlijn vroege mobilisatie).

Bewijskracht van de literatuur
Omdat er geen directe dosis-response trials bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding zijn gedaan, kan het bewijs voor hogere behandelintensiteit alleen indirect, op basis van een sensitiviteitsanalyse van gepoolde trials, worden vastgesteld (Veerbeek, 2011; Veerbeek, 2014; Lohse, 2014). Hierdoor is de bewijskracht matig.

Conclusies

Matig GRADE	Er is indirect bewijs dat intensivering van oefentherapie tijdens de revalidatie en chronische fase na een herseninfarct of hersenbloeding (meer minuten oefenen op een dag) leidt tot een beter herstel van 1) ADL-zelfstandigheid, 2) hogere comfortabele en maximale loopsnelheden en 3) grotere loopafstanden, wanneer dit wordt vergeleken met patiënten die minder intensief geoefend zijn met een herseninfarct of hersenbloeding.

Matig GRADE	De meerwaarde van intensiteit van oefenen geldt voor vaardigheden van zowel de bovenste als onderste extremiteit en is onafhankelijk van type herseninfarct of hersenbloeding, locatie van opname, of fase van revalidatie (subacuut, revalidatie of chronisch).

Matig GRADE	Patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding dienen gedurende de eerste 24 uur op geleide van kunnen met intensieve revalidatie te worden gestart (zie aanbeveling vroege mobilisatie).

Overwegingen
Een conclusie over het effect van intensiteit van oefentherapie is indirect te trekken op basis van zes onafhankelijk uitgevoerde meta-analyses. Idealiter zou dit betekenen dat patiënten zoveel mogelijk in de gelegenheid moeten worden gesteld om te oefenen in geval van beperkingen in het dagelijks leven (Barthel Index <19 punten). Als richtlijn geldt dat elke patiënt, afhankelijk van haar/zijn belastbaarheid, dagelijks in de gelegenheid moet worden gesteld om minimaal 40 tot 60 minuten oefentherapie te krijgen tijdens opname op een stroke unit in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis met revalidatiefaciliteiten (KNGF, 2014).

Deze behandelintensiteit sluit aan bij de internationale consensusafspraken die hiervoor zijn gemaakt.

Haalbaarheid
De intensiteit van oefentherapie dient afgestemd te zijn op fysieke en cognitieve belastbaarheid en de oefentherapie wordt waar mogelijk verdeeld over de dag gegeven. Hierbij is het raadzaam om niet binnen 24 uur met intensieve oefentherapie te starten en bij (zeer) ernstig beperkte patiënten na een herseninfarct of hersenbloeding (bijvoorbeeld Barthel Index minder dan vier punten) het oefenprogramma tijdens de eerste dagen op de stroke unit geleidelijk op te bouwen op geleide van de belastbaarheid van de patiënt. Tevens wordt geadviseerd om de behandelintensiteit na opname in een ziekenhuis geleidelijk op te bouwen en pas na 24 uur na het herseninfarct of hersenbloeding te starten met intensieve revalidatie (AVERT, 2015).

Aanbeveling
(Navolging KNGF, 2014)

Stel patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding die opgenomen zijn in een stroke unit in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis met revalidatiefaciliteiten en die beperkingen hebben in de ADL (Barthel Index <19 punten) in de gelegenheid om dagelijks minimaal 40 tot 60 minuten te oefenen. Hiervoor dienen patiënten zowel neurologisch als cardiovasculair voldoende stabiel te zijn zonder verlaagd bewustzijn.

10.1.2 Wat is het effect van het continueren van het revalidatieprogramma in hetweekend en tijdens opname op een stroke unit in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis met revalidatiefaciliteiten bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en een beperking in ADL-zelfstandigheid (BI <19)?

In Nederland is geen eenduidig beleid wat betreft al dan niet geven van oefentherapie in de weekenden (Otterman, 2012). Een landelijke survey bij stroke units in 91 ziekenhuizen laat zien dat dit in 69% van de gevallen op geleide van indicatie gaat, in zeven procent tweemaal per dag en in twee procent alleen op zaterdag of zondag (Otterman, 2012). Het is echter onduidelijk wat indicatie is. Verschillende onderzoeken zijn gedaan gericht op behandelen van patiënten op zaterdagen en/of zondagen. Zowel gunstige (Brusco, 2007) als neutrale effecten (Peiris, 2013; English, 2014) worden gevonden bij het zes of zeven dagen (door)behandelen in de weekenden. Het gaat hier om een zeer klein aantal trials van doorgaans matige methodologische kwaliteit (Veerbeek, 2011). Wel staat vast dat de meeste patiënten voor meer dan 60% van de dag inactief (en alleen) zijn (Bernhardt, 2004). Deze inactiviteit is groter tijdens de weekenden. Geadviseerd wordt om patiënten die beperkt zijn in hun ADL (<19 punten Barthel Index) ook in de weekenden onder begeleiding te laten oefenen. Patiënten die zelf (veilig) kunnen oefenen dienen te worden aangemoedigd en in de gelegenheid te worden gesteld om dit ook in de weekenden te doen. In lijn met de aanbeveling rondom ‘vroege mobilisatie’ dient men de behandelintensiteit en duur van het oefenen gedurende de eerste 24 uur geleidelijk aan op te bouwen (AVERT, 2015) (Zie richtlijn vroege mobilisatie).

Conclusies

Zeer laag GRADE	Als gevolg van ontbreken van RCTs van voldoende methodologische kwaliteit zijn er slechts zwakke aanwijzingen dat het doorgaan met oefenen in de weekenden leidt tot een sneller herstel van basale activiteiten van het dagelijks leven en/of kwaliteit van leven.

Aanbeveling

(Navolging KNGF, 2014)

Stel patiënten die een beperking hebben in hun dagelijks leven ook in de weekenden tijdens opname in de gelegenheid om te oefenen.

10.1.3 Wat is de effectiviteit van intensief oefenen met de paretische arm middels (modified) Constraint Induced Movement Therapy ((m)CIMT)?

Een aparte vorm van intensief, taak- en contextspecifiek oefenen is de (al dan niet gemodificeerde vorm van) 'Constraint Induced Movement Therapy' ((m)CIMT) na een herseninfarct of hersenbloeding. (m)CIMT is een trainingsvorm waarbij specifiek de paretische arm van de patiënt unilateraal in een taakspecifieke context, intensief wordt getraind. Kernelementen van deze therapie zijn: 1) het voorkómen van functionele overname met de niet-paretische arm middels constraining door aan de niet-paretische arm een handschoen te dragen; 2) het intensief optimaliseren van de bewegingsperformance van de paretische arm door herhaling; en 3) het bevorderen van zelfoefening met de paretische arm tijdens dagelijkse activiteiten zodat deze in de dagelijkse praktijk maximaal wordt geïntegreerd.

Voor therapie komen alleen patienten in aanmerking die enige willekeurige extensie hebben van pols en een of meerdere vingers (Kwakkel, 2015).

Samenvatting van de literatuur

Een recent systematisch literatuuronderzoek van 51 RCTs (N=1784) laat zien dat (m)CIMT een meerwaarde heeft in termen van arm-handvaardigheid en zelf-gerapporteerde kwaliteit van bewegen bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding (Kwakkel, 2015).

Er worden geen interacties gevonden met de fase van herstel waarin de patiënt zich bevindt. Ook in de eerste 3 maanden blijkt mCIMT 30 minuten tot maximaal 2 uur per dag, gunstige effecten te hebben op herstel van de arm en de hand (Nijland, 2011; Kwakkel, 2016). Alleen hoge doseringen van 3 uur of meer in de eerste 2 weken na een beroerte worden afgeraden (Dromerick, 2009). Er worden geen verschillen gevonden tussen de originele vorm van CIMT en gemodificeerde vormen van CIMT (mCIMT) (Kwakkel, 2015).

Pooling van (m)CIMT trials op herstel van armhandvaardigheid laten volgens de ARAT en/of Wolf Motor Function Test (WMFT) gunstige effecten zien. Deze effecten zijn ook na het stoppen van de (m)CIMT-interventie nog aantoonbaar (Kwakkel, 2015). Zogenaamde 'forced use' therapie waarbij de niet-paretische arm wordt geïmmobiliseerd heeft geen meerwaarde (Kwakkel, 2015).

Overwegingen

In Nederland wordt alleen de gemodificeerde vorm van mCIMT toegepast. De therapie is alleen geschikt voor patiënten die bij aanvang enige willekeurige extensie van pols en vingers hebben en geen risico hebben.

Aanbeveling

Overweeg (modified) Constraint Induced Movement Therapy ((m)CIMT) bij patiënten die enige willekeurige controle hebben over de extensiefunctie van de pols en één of meerdere vingers van de paretische arm.

Literatuur

Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, et al. Physical Activity and Exercise Recommendations for Stroke Survivors: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014. [Epub ahead of print].

Cooke EV, Tallis RC, Clark A, et al. Efficacy of functional strength training on restoration of lower-limb motor function early after stroke: Phase I randomized control trial. Neurorehabil Neural Repair. 2010;24:88–96.

Dromerick A, Lang C, Birkenmeier R, et al. very early constraintinduced movement during stroke rehabilitation (VECTORS): a single-center RCT. *Neurology* 2009; **73:** 195–201.

English C, Hillier S, Crotty M, et al. Cricuit class tyraining and 7 day week therapy for increasing rehabilitation intensity of therapy after stroke (CIRCIT). A randomised controlled trial. BMJ (accepted).

French B, Thomas LH, Leathley MJ, et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD006073.

Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke, 4th edition. London: Royal College of Physicians, 2012.

Kaur G, English C, Hillier S. How physically active are people with stroke in physiotherapy sessions aimed at improving motor function? A systematic review. Stroke Research and Treatment 2012;2012:820673.

KNGF herziene richtlijn beroerte: Verantwoording en toelichting. KNGF, 2014) http://www.fysionet-evidencebased.nl/index.php/richtlijnen/richtlijnen/beroerte-2014/downloads.

Kwakkel G, Veerbeek JM, van Wegen EE, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy after stroke. Lancet Neurol. 2015 Feb;14(2):224-34.

Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, et al. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. Stroke. 1997;28:1550–1556.

Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, et al. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. Lancet. 1999;354:191–196.

Kwakkel G, Winters C, van Wegen EE, Nijland RH, van Kuijk AA, Visser-Meily A, de Groot J, de Vlugt E, Arendzen JH, Geurts AC, Meskers CG; EXPLICIT-Stroke Consortium. Effects of Unilateral Upper Limb Training in Two Distinct Prognostic Groups Early After Stroke: The EXPLICIT-Stroke Randomized Clinical Trial. Neurorehabil Neural Repair. 2016 Jan 7. pii: 1545968315624784. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26747128.

Kwakkel G. Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. Disabil Rehabil. 2006;28(13-14):823-30.

Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. Lancet. 2011;377(9778):1693-702.

Lohse KR, Lang CE, Boyd LA. Is more better? Using metadata to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation. Stroke. 2014;45(7):2053-8.

Nijland R, Kwakkel G, Bakers J, van Wegen E. Constraint-induced movement therapy for the upper paretic limb in acute or sub-acute stroke: a systematic review. Int J Stroke. 2011 Oct;6(5):425-33.

Ottensmeyer CA, Chattha S, Jayawardena S, et al. Weekend physiotherapy practice in community hospitals in Canada. Physiotherapy Canada. Physiotherapie Canada 2012;64(2):178-87.

Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;4:CD001920.

Shaw KD, Taylor NF, Brusco NK. Physiotherapy services provided outside of business hours in Australian hospitals: a national survey. Physiotherapy Research International 2013;18(2):115-23.

The AVERT Trial Collaboration group. The efficacy and safety of commencing a very early mobilisation protocol within 24 hours of stroke onset: a randomised controlled trial (a very early rehabilitation trial [AVERT]) The Lancet 2015 (in press).

Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EE, et al. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. Stroke. 2011;42(5):1482-8.

Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(2):e87987.
West T, Bernhardt J. Physical activity in hospitalised stroke patients. Stroke Research and Treatment 2012;2012:813765.

10.2 Wat is het effect van vroeg mobiliseren bij opname op een stroke unit in een ziekenhuis na een herseninfarct of hersenbloeding?

Inleiding

De meeste patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding die opgenomen zijn op een stroke unit zijn inactief en liggen voor het grootste deel van de dag in bed (Bernhardt et al, 2004). Aangenomen wordt dat inactiviteit de kans op secundaire complicaties waaronder infecties en diepe veneuze trombose verhoogt. Door patiënten binnen 24 uur na opname op een stroke unit te mobiliseren worden de nadelige effecten van het in bed liggen mogelijk tegengegaan. Onder mobiliseren wordt verstaan dat patiënten binnen 24 uur uit bed worden gehaald en waar mogelijk worden aangezet tot lichamelijke activiteiten.

Een landelijke survey bij stroke units in 91 ziekenhuizen laat zien dat in 71% van de gevallen patiënten binnen 24 uur worden gemobiliseerd op geleide van kunnen (Otterman, 2012). 25% van de patiënten wordt binnen de eerste 48 uur gemobiliseerd en 3% na twee dagen (Otterman, 2012).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):
PICO 1: Wat is het effect van vroeg mobiliseren, dus binnen 24 uur na ontstaan van een herseninfarct of hersenbloeding, op voorkomen van complicaties, herstel van functionaliteit en welbevinden?

Relevante uitkomstmaten

- gunstig herstel in ADL-zelfstandigheid volgens modified Rankin Scale (mRS 0 tot 2 = gunstig versus 3 tot 6 = ongunstig);
- frequenties van secundaire complicaties en Serious Adverse Events (SAEs)*;
- aantal patiënten dat weer zelfstandig kan lopen (50 meter of meer) twee weken na een herseninfarct of hersenbloeding;
- motorisch herstel gemeten met River Motor Assessment (RMA);
- ADL-zelfstandigheid gemeten met Barthel Index (BI);
- loopvaardigheid gemeten met de Functional Ambulation Categories (FAC) en loopafstand;
- Kwaliteit van leven gemeten met EQ-5D, SF3;
- Opnameduur (Length of Stay (LOS)) in het ziekenhuis.

***Tot de secundaire complicaties kunnen onder andere worden gerekend: 1) koorts, 2) luchtweg- en urineweginfecties, 3) decubitus, 4) pijn, 5) diepe veneuze trombose (DVT), 6) cardiale complicaties in de vorm van aritmieën en myocardinfarceringen, 7) gastro-intestinale complicaties en 8) depressie.**

Zoeken en selecteren (Methode)

De Cochrane review (Bernhardt, 2009) en de herziene KNGF behandelrichtlijn 2014 (Veerbeek, 2014) werden als uitgangspunt genomen. Daarnaast is de AVERT-trial in de analyse meegenomen (The AVERT Trial Collaboration group, 2015).

Samenvatting literatuur

In navolging van een pilot studie (N=71) (Bernhardt, 2009; Cumming, 2011a en 2011b) is recent een fase III trial afgerond (N=2104; The AVERT Trial Collaboration group, 2015) naar

de meerwaarde van vroeg mobiliseren bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. In beide trials werd op stroke units het effect van vroeg mobiliseren (<24 uur) vergeleken met 'usual care'. In deze AVERT (A very early rehabilitation trial) trial werd het effect van vroeg mobiliseren bij 2104 patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding vergeleken met usual care. Gemiddeld was het interval tussen herseninfarct of hersenbloeding en mobiliseren 18,5 uur (95% BI 16,6 tot 29,3) in de groep die vroeg gemobiliseerd werd, terwijl dit voor de usual care groep 22,4 uur was (95% BI 12,8 tot 22,3; p<0,001). Patiënten in de usual care groep in AVERT werden gemiddeld driemaal per dag gemobiliseerd gedurende 10 minuten. Voor de groep die vroeg gemobiliseerd werd was dat gemiddelde 6,5 x 31 minuten (p<0,001). In tegenstelling tot de fase II trial van AVERT bleken patiënten in de usual care groep na drie maanden vaker gunstig te herstellen volgens de modified Rankin Scale (mRS; 0-2) (525/1045) dan de vroeg gemobiliseerde groep (480/1038) (mRS 0 tot 2; adjusted odds ratio [OR] 0,73; 95% BI 0,59 tot 0,90; p=0,004). Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen beide groepen op de andere secundaire uitkomstmaten waaronder motorisch herstel, loopvaardigheid, ADL-zelfstandigheid, kwaliteit van leven of frequentie van secundaire complicaties tijdens de eerste drie maanden.

Een post hoc analyse naar de effecten van vroeg mobiliseren op het functioneel herstel liet zien dat niet zozeer de frequentie van mobiliseren (gemiddeld zes keer op een dag) maar veel meer de duur van mobiliseren (13 minuten of langer) nadelig effect had op de uitkomst gemeten met mRS. Verder laat een subgroepanalyse zien dat de gevonden effecten van vroeg mobiliseren het meest nadelig waren bij de patiënten met een zeer ernstige hersenbloeding of herseninfarct (met een NIHSS >16). Er werden geen verschillen gevonden voor leeftijd, geslacht, en al dan niet trombolyse.

Bewijskracht van de literatuur
De AVERT-trial is een fase III trial van goede methodologische kwaliteit en voldoende precisie en een sterk bewijs.

Conclusies

Hoog GRADE	Er is sterk bewijs dat patiënten op geleide van kunnen gemobiliseerd dienen te worden.

Hoog GRADE	Er is geen bewijs dat door vroeg mobiliseren binnen 24 uur secundaire complicaties kunnen worden voorkomen.

Hoog GRADE	Er is geen bewijs dat door patiënten vroeg te mobiliseren het neurologisch herstel, loopvaardigheid en ADL-zelfstandigheid na drie maanden gunstig kunnen worden beïnvloed.

Hoog GRADE	Er is geen bewijs dat vroeg mobiliseren een gunstig effect heeft op de duur van opname op een stroke unit.

Matig GRADE	Er is indirect bewijs dat vroeg mobiliseren binnen 24 uur na een herseninfarct of hersenbloeding nadelig kan zijn voor patiënten met een hersenbloeding of ernstige neurologische uitval (NIHSS >16) bij opname op een stroke unit.

Overwegingen

Patiënten die meededen aan het AVERT onderzoek waren ouder dan 18 jaar, hadden geen ernstig gedaald bewustzijn (konden reageren op stemgeluid) en waren bij aanvang cardiovasculair stabiel. Bovendien hadden de patiënten een systolische bloeddruk tussen 120 en 220 mm Hg, een hartfrequentie tussen 40 en 100 en een zuurstofsaturatie van >92%, geen koorts (temperatuur <38,5 graden). Zowel patiënten met een herseninfarct als hersenbloeding deden aan het onderzoek mee.

In een posthoc analyse naar de therapiegerelateerde factoren die geassocieerd waren met een gunstigere uitkomst (mRS 0-2) bleken de frequentie van mobiliseren (OR: 13% toename per sessie) en de duur (6% afname bij elke 5 minuten langere mobilisatie) de belangrijkste factoren te zijn geassocieerd met uitkomst op 3 maanden (Bernhardt, 2016). De nadelige effecten van vroeg mobiliseren (<24 uur) op herstel van zelfstandigheid waren meer uitgesproken bij patiënten met een hersenbloeding (N=255) en patiënten met ernstige neurologische uitval (NIHSS>16) bij opname. Secundaire analyses in AVERT lieten geen significante interacties zien met leeftijd, trombolysebehandeling of locatie van stroke unit (Azië, Europa of Australië).

Terzijde zij opgemerkt dat gezien de korte halfwaardetijd van rTPA, behandeling met intraveneuze trombolyse die meer dan een uur geleden plaatsvond, geen contra-indicatie vormt voor mobiliseren.

Aanbeveling

Mobiliseer patienten met een ernstig herseninfarct of ernstige hersenbloeding (NIHSS >16) in de eerste dagen na een herseninfarct kort (niet langer dan 10 minuten achtereen) en frequent (minimaal 2 à 3 keer per dag).

Mobiliseer de overige patiënten met een hersenbloeding of herseninfarct op geleide van kunnen.

Literatuur

AVERT Trial Collaboration group, Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, Thrift AG, Ellery F, Collier J, Churilov L, Moodie M, Dewey H, Donnan G. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. Lancet. 2015 Jul 4;386(9988):46-55.

Bernhardt J, Churilov L, Ellery F, Collier J, Chamberlain J, Langhorne P, Lindley RI, Moodie M, Dewey H, Thrift AG, Donnan G; AVERT Collaboration Group. Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). Neurology. 2016 Jun 7;86(23):2138-45.

Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, et al. Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. Stroke. 2004;35(4):1005-9.

Bernhardt J, Thuy MN, Collier JM, et al. Very early versus delayed mobilisation after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD006187.

Bernhardt J; AVERT investigators. Could upright posture be harmful in the early stages of stroke? - Author's reply. Lancet. 2015 Oct 31;386(10005):1734-5.

Cumming TB, Collier J, Thrift AG, et al. The effect of very early mobilisation after stroke on psychological well-being. J Rehabil Med. 2008;40(8):609-14.

Cumming TB, Thrift AG, Collier JM, et al. Very early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: further results from the phase II AVERT randomized controlled trial. Stroke. 2011;42(1):153-8.

Otterman NM, van der Wees PJ, Bernhardt J, et al. Physical therapists' guideline adherence on early mobilization and intensity of practice at dutch acute stroke units: a country-wide survey. Stroke. 2012;43(9):2395-401.

The AVERT Trial Collaboration group. The efficacy and safety of commencing a very early mobilisation protocol within 24 hours of stroke onset: a randomised controlled trial (a very early rehabilitation trial [AVERT]) The Lancet 2015 (on line).

Van Wijk R, Cumming T, Churilov L, et al. An early mobilization protocol successfully delivers more and earlier therapy to acute stroke patients: further results from phase II of AVERT. Neurorehabil Neural Repair. 2012;26(1):20-6.

10.3 Wat is de doelmatigheid (effectiviteit en kosteneffectiviteit) van vervroegd ontslag uit een stroke unit in een ziekenhuis vergeleken met het reguliere zorgbeleid voor ADL-zelfstandigheid, stemming, ervaren zorglast bij partner, opnameduur en kosten bij patiënten met herseninfarct of hersenbloeding?

Inleiding

Verreweg de meeste patiënten die opgenomen zijn in een ziekenhuis worden al dan niet met ondersteuning van zorg en met de nodige revalidatie vervroegd naar de thuissituatie ontslagen. Zo wordt het grootste deel van de patiënten vanuit het ziekenhuis rechtstreeks naar huis ontslagen (ongeveer 60%). Een kleiner deel (ongeveer 20%) heeft eerst een klinisch revalidatietraject in een revalidatiecentrum of verpleeghuis nodig om weer huiswaarts te keren. In alle gevallen is het streven om de duur van (ziekenhuis)opname zo kort mogelijk te houden en de patiënt zo snel mogelijk in haar/zijn eigen woonomgeving te laten functioneren en revalideren. Patiënten willen dit zelf graag, maar vroegtijdig ontslag vanuit het ziekenhuis naar de eigen woonomgeving is lang niet altijd mogelijk door het ontbreken van de nodige hulp in de thuissituatie, bezwaren van partner en familie in verband met de ervaren zorglast en benodigde aanpassing van de woning.

Early supported discharge (ESD) is een beleidsstrategie gericht op versneld ontslag uit een ziekenhuis. Hierbij worden patiënten en hun mantelzorgers al tijdens opname en gedurende de eerste dagen tot weken na ontslag in de thuissituatie door één of meerdere disciplines begeleid en waar nodig gerevalideerd. Bij ESD wordt gestreefd om duur van opname zo kort mogelijk te houden zonder dat dit ten koste gaat van ADL-zelfstandigheid, kwaliteit van leven of ervaren zorglast van mantelzorger (vaak partner) en/of familie.

PICO 1: Wat is het effect van early supported discharge bij ontslag vanuit een stroke unit in een ziekenhuis naar de thuissituatie op: 1) duur van de opname, 2) kosten, 3) ADL-zelfstandigheid en stemming van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en 4) ervaren zorglast en kwaliteit van leven van mantelzorger (meestal partner) en familie?

PICO 2: Wie komen voor ESD in aanmerking?

Samenvatting literatuur

Een recente Cochrane review over 14 RCTs (N=1957) laat zien dat ESD de duur van opname op een stroke unit in een ziekenhuis met gemiddeld zeven dagen verkort en de kans op overlijden of ADL-afhankelijkheid verlaagt (OR 0,80; 95% BI 0,67 tot 0,97) (Fearon, 2012). Dit onderzoek heeft slechts een beperkte generaliseerbaarheid naar de Nederlandse ziekenhuizen. De grootste effecten werden gevonden bij patiënten met een geringe of lichte beperking bij ontslag (Barthel Index >16; IQR 10 tot 18). Bovendien bleken bij follow-up de effecten op bijzondere vaardigheden van ADL zoals koken en boodschappen doen groter te zijn dan in geval van de reguliere zorg. Deze effecten bleken niet nadelig te zijn voor ervaren zorglast, welbevinden en stemming van de mantelzorger (meestal de partner). De effecten waren niet meer aantoonbaar op lange termijn. De geschatte voordelen wat betreft kosten varieerden van 10.000 tot 18.000 Pound per patiënt wanneer dit werd vergeleken met reguliere zorg zonder ESD (Saka, 2009).

Conclusies

Matig GRADE	Er is matig bewijs dat multidisciplinaire aandacht voor zorg in de thuissituatie (zogenaamde 'Early Supported Discharge') de gemiddelde duur van opname in een ziekenhuis verkort bij patiënten met een geringe beperking bij opname (Barthel Index ≥16) als gevolg van een herseninfarct of hersenbloeding.

Matig GRADE	Er is matig bewijs dat beleid gericht op versneld ontslag met multidisciplinaire ondersteuning in de thuissituatie kosteneffectief is.

Matig GRADE	Er is matig bewijs dat vervroegd ontslag ten goede komt aan ADL-zelfstandigheid bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding.

Matig GRADE	Er is geen bewijs dat vervroegd ontslag specifiek de kans op overlijden beïnvloedt.

Matig GRADE	Er is geen bewijs dat vervroegd ontslag ten koste gaat van stemming of ervaren zorglast.

Overwegingen

In alle proof-of-concept (fase II) trials is ESD vergeleken met het reguliere zorgbeleid. Belangrijk is hierbij te realiseren dat het gaat om onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk, Scandinavische landen (Denemarken, Zweden en Noorwegen), Canada, Japan en Hong Kong waar de zorg anders is ingericht dan in Nederland. Gezien de kortere opnameduur van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding in Nederlandse ziekenhuizen in vergelijking met omringende landen zijn de voordelen van ESD in Nederland waarschijnlijk minder groot. In alle trials was ESD-beleid gericht op het verbeteren van doelmatigheid van zorg binnen de zorgketen, waarbij opnameduur op een stroke unit in een ziekenhuis zo kort mogelijk wordt gehouden met maximale ondersteuning in de thuissituatie. Belangrijke kenmerken van effectieve ESD zijn:

1) ESD-beleid wordt al ingezet bij opname in het ziekenhuis en is gericht op versneld ontslag met de nodige multidisciplinaire ondersteuning;
2) het ESD-beleid wordt door een zorgcoördinator aangestuurd;
3) een goede infrastructuur met duidelijke communicatielijnen binnen de zorgketen;
4) een goede multidisciplinaire afstemming binnen de regionale zorgketen;
5) voldoende capaciteit om adequate zorg in de thuissituatie te kunnen verlenen;
6) patiënten die in aanmerking komen voor ESD worden al tijdens opname in het ziekenhuis gescreend op ADL-zelfstandigheid (Barthel Index >14);
7) partner/mantelzorger van patiënt die in aanmerking komt voor ESD wordt al tijdens opname gescreend op stemming en belastbaarheid (HADS <8 op depressie deel en een Caregiver Strain Index <7);
8) de nodige (para)medische ondersteuning wordt tijdens opname in het ziekenhuis gestart.
9) De patient wordt teruggezien door de behandelaar met als doel het herstel en mate van residuale uitval vast te leggen, voorlichting over oorzaak en prognose te geven en preventieve medicatie bij te stellen.

Aanbeveling

Overweeg bij patiënten met een lichte of geringe beperking in ADL (Barthel Index >16) snel ontslag naar de eigen thuissituatie met de nodige multidisciplinaire ondersteuning.

Zie patienten enkele weken tot maanden na de opname poliklinisch terug. Leg de mate van residuale uitval vast geef (nogmaals) voorlichting over oorzaak en prognose en stel preventieve medicatie bij.

Literatuur

Fearon P, Langhorne P; Early Supported Discharge Trialists. Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD000443.

Saka O, Serra V, Samyshkin Y, et al. Cost-effectiveness of stroke unit care followed by early supported discharge. Stroke. 2009;40(1):24-9.

10.4 Welk diagnostisch instrument kan het beste worden aanbevolen voor het vaststellen van de aanwezigheid, de aard en de ernst van een afasie ten gevolge van een herseninfarct of hersenbloeding?

Inleiding

Naar schatting 20 tot 25% van de patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding heeft afasie. Dit komt neer op ongeveer 7000 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. Bij slechts eenderde van degenen die overleven is de afasie een jaar na het herseninfarct of de hersenbloeding (nagenoeg) hersteld. De overige patiënten ervaren vaak ernstige belemmeringen in de communicatie met aanzienlijke gevolgen voor het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven. Geschat wordt dat er op dit moment in Nederland zo'n 35.000 patiënten met afasie zijn. In Nederland worden vrijwel alle patiënten met afasie als gevolg van een herseninfarct of hersenbloeding behandeld door een logopedist (Nouwens, 2013).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de recente richtlijn 'Klinische diagnostiek en therapie bij een verworven afasie' van de Vereniging voor Klinische Linguïstiek (2012), de 'Logopedische richtlijn diagnostiek en behandeling van afasie bij volwassenen' van de Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie (2015), en het 'Afasie Interventie Schema' van de Nederlandse Vereniging van Afasie Therapeuten (2012).

Samenvatting van de literatuur

Voorafgaand aan de behandeling van afasie worden in de diagnostische fase met gestandaardiseerde instrumenten en observaties de taalfuncties in kaart gebracht. Dit gebeurt doorgaans door de logopedist, soms door een neuroloog of klinisch linguïst.

Doel van de diagnostiek is het vaststellen van de aanwezigheid, de aard en de ernst van een taalstoornis (afasie), en de differentiaal diagnostiek (dysartrie, apraxie van de spraak, psychogene spraak- en taalstoornissen). Dit is van belang voor het instellen van de juiste behandeling en voor een inschatting van de prognose, daar de ernst van de afasie een bepalende factor voor de prognose is (Lazar, 2010).

In Nederland zijn diverse diagnostische testen beschikbaar die op verschillende niveaus (functieniveau, activiteitenniveau, participatieniveau) de verschillende taalmodaliteiten meten.

In het NVAT Afasie Interventie Schema worden verschillende diagnostische instrumenten geadviseerd, afhankelijk van

- de fase van het herstel waarin de patiënt zich bevindt (acute fase (tot twee weken na het herseninfarct of de hersenbloeding), revalidatiefase (tot zes maanden na het herseninfarct of de hersenbloeding), chronische fase (na zes maanden)),
- de ernst van de afasie (licht, matig-ernstig en ernstig),
- het te onderzoeken niveau (functie-, activiteiten- en participatieniveau).

Het schema is een beschrijving van de praktijk, en geen evidence-based richtlijn.

De ScreeLing (Visch-Brink, 2010) is een korte afasiescreening ontworpen voor gebruik in de acute fase, waarmee de aanwezigheid en ernst van afasie kan worden vastgesteld. De test is snel afneembaar en geeft een globale indruk van de semantiek, fonologie en syntaxis. Psychometrische eigenschappen zijn onderzocht bij 147 patiënten met afasie (in de tweede week na het herseninfarct of de hersenbloeding) en 138 controles (de controlegroep bestond niet uit patiënten, maar uit gezonde personen zonder afasie), met beoordeling door een ervaren neuroloog of logopedist/linguïst als gouden standaard. De sensitiviteit was 0,94, de specificiteit 0,81. Het percentage correcte classificaties was 87,5%.

Het testresultaat op de ScreeLing kan aanleiding geven voor nader onderzoek met specifiekere diagnostische testen. De Akense Afasie Test (AAT; Graetz, 1992) was tot voor kort de standaardtest in het Nederlands voor het vaststellen van de aard en ernst van de afasie. Een onderdeel van de Akense Afasie Test is de Token test, een maat voor de ernst van de afasie. De AAT is gericht op de traditionele indeling in types afasie die steeds meer in onbruik raakt, en sommige items zijn inmiddels wat gedateerd. De Nederlandse bewerking van de Comprehensive Aphasia Test (CAT; Swinburn, 2004), de CAT-NL, wordt gezien als de opvolger van de AAT. De taken die in deze test verwerkt zijn, zijn gebaseerd op het cognitief-linguïstische taalverwerkingsmodel. In de recente richtlijn Diagnostiek en behandeling van afasie bij volwassenen van de Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie wordt geadviseerd de AAT te vervangen door de CAT-NL.

De CAT-NL is genormeerd op 257 patiënten met afasie en 573 niet-afatische controlepersonen uit Nederland en Vlaanderen. De gemiddelde gecorrigeerde test-hertest correlatie (met gemiddeld 28 dagen tussen twee afnames) was 0,85 (range 0,51 tot 0,94). De correlaties tussen de verschillende subtests van de CAT-NL en zowel de Token test als de ScreeLing waren hoog. Het oppervlak onder de ROC-curve lag tussen de 0,87 en 0,94, de sensitiviteit bleek hoog (tussen de 0,95 en 0,96), de specificiteit was minder goed (tussen de 0,47 en 0,72).

Met de Semantische Associatie Test (SAT; Visch-Brink, 2005) en de ‘Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia’ (PALPA; Bastiaanse, 1995) zijn stoornissen in het taalverwerkingsproces op woord- en klankniveau te onderzoeken. Voor de subtest ‘Benoemen’ van de SAT werd een sensitiviteit gevonden van 88% en een specificiteit van 94%, voor de subtest ‘Verbaal’ een sensitiviteit van 79% en specificiteit van 94%.

Stoornissen op zinsniveau kunnen in kaart worden gebracht middels de Werkwoorden En Zinnen test (WEZT; Bastiaanse, 2000). Bijna alle acht subtests correleren met de Token Test. Daarnaast correleren de meeste subtests met verwante taken uit de AAT. Sensitiviteit en specificiteit zijn niet onderzocht. De Boston Benoem Taak (BBT; Van Loon-Vervoorn, 2005) is een gevoelige maat voor benoemproblemen, zelfs als een patiënt op de AAT geen afasie heeft.

De Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaagse Taalvaardigheid (ANTAT; Blomert, 1995) meet alledaagse verbale communicatie. De ANTAT correleert sterk met de AAT-Spontane Taal Schaal ‘Communicatief gedrag’ en met de Token test. De interbeoordelaars-betrouwbaarheid bleek goed.

Bij meer ernstige afasie kan de (eenvoudiger) Scenariotest (Van der Meulen, 2008) worden gebruikt om stoornissen op activiteitenniveau te onderzoeken. De test-hertest correlatie is hoog (0,98), de Scenariotest bleek redelijk tot goed te correleren met het onderdeel Spontale Taal van de AAT en met de ANTAT.

Er zijn tot op heden geen studies gepubliceerd waarin de hierboven genoemde testen onderling zijn vergeleken. De normering van de meeste testen is bovendien uitgevoerd met als controles gezonde personen zonder afasie, in plaats van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding zonder afasie. De waarde van de gemeten psychometrische eigenschappen voor de klinische praktijk is hierdoor beperkt. Het is daarom niet mogelijk een specifieke aanbeveling te doen over welke diagnostische test(batterij) gebruikt dient te worden om patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding te testen op afasie.

Conclusies

B **EBRO**	De voor het Nederlands taalgebied beschikbare diagnostische instrumenten om de aanwezigheid, de aard en de ernst van een afasie ten gevolge van een herseninfarct of hersenbloeding vast te stellen zijn niet onderling vergeleken.

B **EBRO**	De testen presteren in het algemeen redelijk tot goed als het gaat om discrimineren tussen patiënten met afasie en gezonde personen. De psychometrische eigenschappen van deze testen in de context waarin ze doorgaans worden gebruikt zijn echter niet bekend.

B **EBRO**	Er is derhalve geen conclusie mogelijk over welke van de instrumenten het best kan worden gebruikt.

Overwegingen

In de praktijk zal doorgaans – met name na de acute fase - de Nederlandse bewerking van de Comprehensive Aphasia Test (CAT-NL) worden gebruikt om uitgebreider de taalvaardigheden te testen, te screenen op geassocieerde cognitieve stoornissen en de richting van de (stoornisgerichte) behandeling te bepalen. Voor nadere diagnostiek kan gebruik worden gemaakt van een van de andere beschreven diagnostische instrumenten. De logopedische richtlijn ‘Diagnostiek en behandeling van afasie bij volwassenen’ (NVLF 2015) bevat een schema waarin verschillende diagnostische instrumenten worden voorgesteld afhankelijk van het moment na ontstaan van de afasie en de ernst van de afasie. Dit schema is niet gebaseerd op (literatuur)onderzoek maar op ervaringen uit de praktijk.

Aanbeveling

Er zijn geen specifieke aanbevelingen welk testinstrument gebruikt dient te worden bij patiënten met een verdenking op afasie door een herseninfarct of hersenbloeding.

In de acute fase kan de ScreeLing worden gebruikt als instrument om vast te stellen of er sprake is van afasie en op welk linguïstisch niveau (fonologie, semantiek, syntaxis) er stoornissen zijn.

Literatuur

Bastiaanse R, Bosje M, Visch-Brink E.G. Psycholinguïstische testbatterij voor de taalverwerking van afasiepatiënten. Nederlandse bewerking van Kay J, Lesser R, Coltheart M. (1992) Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates Ltd. 1995.

Bastiaanse R, Maas E, Rispens J. WEZT: Werkwoorden en Zinnentest. Lisse: Swets en Zeitlinger. 2000.

Berns, P.E.G., Jünger, N., Boxum, E., Nouwens, F., van der Staaij, M. G., van Wessel, S., van Dun, W., van Lonkhuijzen, J.G., & CBO. Logopedische richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van afasie bij volwassenen'. Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie. Woerden, 2015.

Blomert L, Koster C, Kean ML. Amsterdam-Nijmegen test voor alledaagse taalvaardigheden. Lisse: Swets&Zeitlinger. 1995.

Graetz P, de Bleser R, Willmes K. Akense Afasie Test. Nederlandstalige versie. Lisse: Swets&Zeitlinger. 1991.

Lazar RM, Minzer B, Antoniello D, et al. Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. Stroke. 2010; 41:1485–8.

Nouwens F, Dippel DWJ, Visch-Brink EG, et al. Behandeling van afasie door een beroerte. Tijdschr Neurol Neurochir 2013;114:52-59.

NVAT. Afasie Interventie Schema van de Nederlandse Vereniging van Afasie Therapeuten(NAIS). 2012.

Swinburn K, Porter G, Howard D. Comprehensive Aphasia Test. Psychology Press; Hove/Sussex. 2004. Nederlandstalige bewerking: Visch-Brink E, Vandenborre D, de Smet H, Mariën P. Amsterdam: Pearson, 2014.

Van der Meulen I, Van Gelder-HouthuizenJ, Wiegers J, et al. Scenario Test: verbale en non-verbale communicatie bij afasie. Houten: BohnStafleu van Loghum. 2008.

Van Loon-Vervoorn WA, Stumpel HJ, de VriesLA. De Boston BenoemingsTaak – Een test voor woordvinding bij afasie, Utrecht. 1995.

Vereniging voor Klinische Linguïstiek. Richtlijn linguïstische diagnostiek en therapie bij een verworven afasie. 2012.

Visch-Brink E, van de Sandt-Koenderman M, El Hachioui H. ScreeLing. Houten: Bohn, Stafleu, van Loghum. 2010.

Visch-Brink EG, Stronks DL, Denes G. De Semantische Associatie Test. Amsterdam: Harcourt Assessment B.V. 2005.

10.5 Behandeling van afasie ten gevolge van een herseninfarct of hersenbloeding.

Inleiding

Na de diagnostische fase wordt gestart met taaltherapie door een logopedist. Dit gebeurt doorgaans binnen een maand na het herseninfarct of de hersenbloeding, klinisch of poliklinisch. De intensiteit van de therapie (het aantal uren per week) varieert en is afhankelijk van de belastbaarheid van de patiënt, de ernst van de taalstoornis en beschikbaarheid van de logopedist. Gemiddeld krijgt een patiënt met afasie in Nederland naar schatting één tot anderhalf uur therapie per week, met een spreiding van een half uur tot vier à vijf uur per week. De duur van de therapie loopt uiteen van drie maanden tot een jaar, met een gemiddelde van een half jaar (Nouwens, 2013).

Binnen de afasietherapie zijn in grote lijnen twee benaderingen te onderscheiden, die fundamenteel verschillen in de manier waarop geprobeerd wordt de alledaagse communicatie van de patiënt te verbeteren: cognitief-linguïstische therapie (CLT) en communicatieve therapie (Visch-Brink, 2005). CLT is gericht op verbeteren van het aangedane linguïstische niveau (fonologie, semantiek of syntaxis) door middel van specifieke stoornisgerichte oefeningen. Doel van communicatieve therapie is de communicatie (informatieoverdracht) te optimaliseren door gebruik te maken van de resterende taalvaardigheid in combinatie met non-verbale strategieën. Op basis van een recente systematische review beveelt de 'Cognitive Rehabilitation Task Force' van het American Congress of Rehabilitation Medicine CLT aan als praktijkstandaard (Cicerone, 2011).

Zoeken en selecteren

Voor het beantwoorden van de uitgangsvragen is uitgegaan van een recente Cochrane review (Brady, 2012), aangevuld met enkele gerandomiseerde gecontroleerde trials die gepubliceerd zijn na het verschijnen van deze review.

10.5.1 Is taaltherapie effectief voor het herstel van communicatie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding?

Samenvatting van de literatuur

In 2012 werd een update gepubliceerd van de Cochrane review naar de effectiviteit van taaltherapie bij afasie door een herseninfarct of hersenbloeding (Brady, 2012). In deze review werden 39 gerandomiseerde en gecontroleerde trials met in totaal 2518 patiënten geëvalueerd.

Op grond van een meta-analyse van 19 van deze studies waarin logopedische therapie vergeleken is met geen therapie concluderen de auteurs dat logopedie effectiever is voor herstel van functionele communicatie, taalbegrip en taalproductie dan geen therapie.

Deze 19 studies zijn sterk verschillend wat betreft onderzochte interventie (onder meer reguliere taaltherapie, intensieve taaltherapie, therapie door vrijwilligers, computer-gebaseerde therapie), startmoment van therapie (binnen drie maanden in vijf studies, binnen zes maanden in twee studies, tussen twee maanden en drie jaar in één studie, een jaar of langer na de herseninfarct of hersenbloeding in vijf studies, en in zes studies werd de tijd tussen de herseninfarct of hersenbloeding en aanvang van de interventie niet vermeld), intensiteit van therapie (dagelijks in twee studies, twee uur per week in drie studies, drie uur per week in drie studies, vier uur per week in twee studies, zes uur per

week in één studie, acht uur per week in één studie, tien uur per week in twee studies, en in vijf studies werd de intensiteit niet vermeld), duur van de follow-up (twee maanden in zeven studies, drie maanden in vier studies, zes maanden in twee studies en 12 maanden in een studie), en gehanteerde uitkomstmaat (onder meer functionele communicatie, taalbegrip, taalproductie, ernst van de stoornis, psychosociale impact en economische uitkomsten). De standardized mean difference voor de uitkomst functionele communicatie was 0,30 (95% BI 0,08 tot 0,52; p= 0,008).

Een meta-analyse van de zeven trials waarin gerichte taaltherapie vergeleken werd met contact en communicatie met getrainde vrijwilligers en familieleden toonde geen voordeel van taaltherapie. Ook hier zijn de studies sterk verschillend wat betreft type taaltherapie, tijd tussen de herseninfarct of hersenbloeding en start van de therapie (12 dagen, vier weken (in twee studies), tot drie jaar (twee studies), tussen zeven maanden en 28 jaar, en tussen twee en negen jaar), intensiteit van therapie (twee uur per week in twee studies, tweeeneenhalf uur per week in een studie, drie uur per week in drie studies, vijf uur per week), duur van therapie (een maand, vier maanden (twee studies), vijf maanden, 12 maanden (twee studies), gerapporteerde uitkomstmaten (functionele communicatie, taalbegrip, taalproductie, ernst van de stoornis). De 'standardized mean difference' voor de uitkomst functionele communicatie was 0,04 (95% BI -0,22 tot 0,29).

De auteurs van de Cochrane review benadrukken dat de meerderheid van de gepubliceerde trials methodologische beperkingen kent, en dat studies nauwelijks onderling vergelijkbaar zijn door de genoemde verschillen in studiepopulatie, behandelmethode, timing, duur en frequentie van therapie, interventie in de controlegroep en gehanteerde uitkomstmaten. Ook stellen zij dat er meer onderzoek nodig is naar de factoren die de effectiviteit van taaltherapie bij afasie beïnvloeden. Zo is tot dusverre niet bekend wat het optimale startmoment is voor taaltherapie na een herseninfarct of hersenbloeding, en wat het effect is van de intensiteit en duur van de behandeling.

Conclusies

Matig GRADE	Taaltherapie is effectiever voor het herstel van functionele communicatie, taalbegrip en taalproductie dan geen therapie. Er is geen aangetoond verschil in effectiviteit tussen communicatie met getrainde vrijwilligers en gerichte taaltherapie voor het herstel van functionele communicatie. *Bronnen (Brady, 2012)*

Aanbeveling

Bij patiënten met afasie als gevolg van een recent(e) herseninfarct of hersenbloeding dient te worden gestart met taaltherapie door een logopedist**.**

Als gerichte taaltherapie door logistieke beperkingen niet mogelijk is kunnen getrainde familieleden of vrijwilligers worden ingezet om met de patiënt te communiceren.

Literatuur

Brady MC, Kelly H, Godwin J, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane Database SystRev. 2012;5:CD000425.

Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. Arch Phys Med Rehabil. 2011;92:519-30.

Nouwens F, Dippel DWJ, Visch-Brink EG, et al. Behandeling van afasie door een herseninfarct of hersenbloeding. TijdschrNeurolNeurochir. 2013;114:52-59.

Visch-Brink EG, Wielaert S. Stoornisgerichte en/of functionele therapie voor gestoorde functies in het kader van een verworven afasie? Stem-, Spraak- enTaalpathologie. 2005;13:153-73.

10.5.2 Wat is het optimale moment voor het starten met afasietherapie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding?

Samenvatting van de literatuur

Bij een groot deel van de patiënten met afasie treedt met name in de eerste drie maanden na een herseninfarct of hersenbloeding spontaan herstel op (Lazar, 2010; Robey, 1998). Op basis van resultaten van dieronderzoek wordt een kritische fase in de herstelperiode verondersteld, waarin de hersenen het meest ontvankelijk zijn voor cognitieve en motorische revalidatie (Teasell, 2005). Een vaak geponeerde hypothese is dat vroeg geïnitieerde therapie, met name cognitief-linguïstische therapie (CLT), positief interfereert met het spontane herstel (Code, 2001). Deze hypothese is echter nog niet bewezen.

Op basis van een meta-analyse concludeert Robey (1998) dat het effect van taaltherapie in de vroege fase (nul tot drie maanden na het ontstaan van de afasie) groter is dan in de post-acute fase (drie maanden tot één jaar na het ontstaan van de afasie) (Robey, 1998). De geïncludeerde studies zijn echter van zeer wisselende methodologische kwaliteit en omvang, en de conclusie van de auteurs is gebaseerd op indirect bewijs. Het gemiddelde effect van behandeling in de acute fase ('average effect size', gebaseerd op tien studies) bleek 1,83 keer groter dan het effect van spontaan herstel in deze fase (berekend op basis van acht studies), terwijl de 'average effect size' van behandeling in de postacute fase (gebaseerd op tien studies) 1,68 keer groter was dan die van spontaan herstel in dezelfde fase (berekend op basis van vier studies).

Tot 2015 waren er geen gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin vroege taaltherapie direct vergeleken is met later geïnitieerde behandeling (Brady, 2012; Nouwens, 2015). De auteurs van de Cochrane review doen dan ook geen aanbevelingen betreffende het optimale startmoment van taaltherapie voor patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding (Brady, 2012). Internationale richtlijnen zijn niet uniform. Zo adviseert de Australische richtlijn dat 'treatment for aphasia should be offered as early as tolerated' (National Stroke Foundation, 2010), terwijl de Engelse richtlijn geen aanbeveling doet omtrent het startmoment van taaltherapie (Management of Stroke Rehabilitation Working Group, 2010).

Het interval tussen het optreden van een herseninfarct of hersenbloeding en start van taaltherapie loopt in de studies die in de Cochrane review zijn opgenomen sterk uiteen en varieert van twee dagen tot 22 jaar. Sinds de Cochrane review zijn recent nog enkele gerandomiseerde gecontroleerde studies verschenen naar het effect van zeer vroege taaltherapie (gestart binnen een maand) bij afasie na een herseninfarct of hersenbloeding, waarbij de controleconditie per studie verschillend was (geen enkele therapie, laagfrequente taaltherapie, of communicatie met getrainde vrijwilligers). De meeste van deze studies, die dus niet specifiek waren opgezet om het effect van timing van therapie te onderzoeken, toonden geen voordeel van vroeg gestarte taaltherapie boven de controleconditie.

Zo werd in een trial waarin 123 patiënten met afasie na een herseninfarct werden gerandomiseerd tussen ofwel logopedie gedurende drie weken vanaf dag twee na een herseninfarct of hersenbloeding ofwel geen taaltherapie in deze periode geen verschil gevonden tussen beide groepen op de primaire uitkomstmaat, de score op de Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaagse Taalvaardigheden (Laska, 2011).

In de tot nu toe grootste studie werden 170 patiënten met dysartrie en/of afasie als gevolg van een herseninfarct of hersenbloeding binnen vier maanden na een herseninfarct of hersenbloeding geïncludeerd en gerandomiseerd tussen de interventiegroep (logopedie, de inhoud en frequentie van de therapie werden bepaald door de behandelend logopedist) of de controlegroep (geen gerichte taaltherapie, maar een vergelijkbaar aantal uren contact / informele communicatie met getrainde bezoekers). Zes maanden na het herseninfarct of de hersenbloeding werd geen statistisch significant verschil gevonden op de primaire uitkomstmaat (Bowen, 2012).

Twee trials vergeleken intensieve therapie met laagfrequente therapie in de vroege fase na een herseninfarct of hersenbloeding. Intensieve (vijf uur per week) taaltherapie gedurende twaalf weken, gestart gemiddeld binnen vier weken na het herseninfarct of de hersenbloeding, leidde niet tot een betere uitkomst dan reguliere (twee uur per week) taaltherapie (Bakheit, 2007). In een meer recente pilotstudie, waarin 59 patiënten zeer kort (mediaan drie dagen) na een herseninfarct of hersenbloeding werden gerandomiseerd tussen dagelijkse taaltherapie of laagfrequente (maximaal één sessie per week) taaltherapie, werd wel een significant verschil in primaire uitkomstmaat (afasiequotiënt en functionele communicatie) gevonden (Godecke, 2012).

In de Nederlandse RATS-3 studie werd vroege intenstieve afasietherapie (start binnen twee weken na een herseninfarct of hersenbloeding en gecontinueerd gedurende 4 weken) vergeleken met enkel begeleiding in de eerste zes weken. Na zes weken kregen beide groepen de standaardbehandeling. Er kon 4 weken na randomisatie geen klinisch relevant verschil tussen beide strategieën worden aangetoond in verbale communicatie (Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test), en een klinisch relevant effect kon worden uitgesloten (Nouwens, 2017).

Conclusies

Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat vroeg (binnen 2 weken) starten van taaltherapie bij patienten met een afasie door herseninfarct of hersenbloeding geen gunstig effect heeft op verbale communicatie vergeleken met geen vroege taaltherapie. *Bronnen (Laska, 2011; Godecke, 2012; Nouwens, 2017)*

Overwegingen

Voor de vaak geponeerde hypothese dat vroeg gestarte taaltherapie effectiever is dan therapie in een latere fase na een herseninfarct of hersenbloeding bestaat nog onvoldoende bewijs. Desalniettemin wordt door experts doorgaans gepleit voor starten binnen drie maanden na een herseninfarct of hersenbloeding, vanwege een mogelijke interactie met het spontane herstel dat vooral in deze fase optreedt. Er is vooralsnog geen bewijs dat vroeg starten met afasietherapie schadelijk zou zijn of een ongunstig effect zou hebben op herstel van communicatie. Op grond van deze overwegingen wordt aanbevolen binnen drie maanden na een herseninfarct of hersenbloeding te starten met cognitief linguistische afasietherapie. Uiteraard kan direct worden gestart met diagnostiek prognostiek en communicatieadvies aan patiënt en betrokkenen.

Aanbeveling

Start bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding binnen drie maanden met afasietherapie. Wacht niet onnodig met diagnostiek en communicatie-adviezen.

Literatuur

Bakheit AM, Shaw S, Barrett L, et al. A prospective, randomized, parallel group, controlled study of the effect of intensity of speech and language therapy on early recovery from poststroke aphasia. ClinRehabil. 2007;21:885-94.

Bowen A, Hesketh A, Patchick E, et al. Effectiveness of enhanced communication therapy in the first four months after stroke for aphasia and dysarthria: a randomised controlled trial. BMJ. 2012;345:e4407.

Brady MC, Kelly H, Godwin J, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD000425.

Code C. Multifactorial processes in recovery from aphasia: developing the foundations for a multileveled framework. Brain and Lang. 2001;77:25-44.

Godecke E, Hird K, Lalor EE, et al. Very early poststroke aphasia therapy: a pilot randomized controlled efficacy trial. Int J Stroke 2012;7:635-44.

Laska AC, Kahan T, Hellblom A, et al. A randomized controlled trial on very early speech and language therapy in acute stroke patients with aphasia. Cerebrovasc Dis Extra. 2011;1:66-74.

Lazar RM, Minzer B, AntonielloD, et al. Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. Stroke 2010; 41:1485–8.

National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management. 2010.

Nouwens F, de Lau LM, Visch-Brink EG, et al. Efficacy of early cognitive-linguistic treatment for aphasia due to stroke: A randomised controlled trial (rotterdam aphasia therapy study-3). Eur Stroke J. 2017;EPUB, DOI: 10.1177/2396987317698327.

Nouwens F, Visch-Brink EG, van de Sandt-Koenderman WM, et al. Optimal timing of speech and language therapy for aphasia after stroke; more evidence needed. Expert Rev Neurother 2015; 15:885-93.

Robey A. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. J. Speech Lang Hear Res. 1998;41:172-187

Teasell R, Bitensky J, Salter K, et al. The role of timing and intensity of rehabilitation therapies. Top Stroke Rehabil. 2005;12:46-57.

The Management of Stroke Rehabilitation Working Group. Va/dod clinical practise guideline for the management of stroke rehabilitation. 2010.

10.5.3 Wat is de optimale intensiteit van afasietherapie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding?

Samenvatting van de literatuur

Op basis van een meta-analyse van 55 studies van wisselende methodologische kwaliteit, inclusief studies bij patiënten met afasie door een andere oorzaak dan een herseninfarct of hersenbloeding, suggereren Robey et al dat therapie met een hoge intensiteit (meer dan vijf uur per week) effectiever is dan therapie met een lagere intensiteit (≤1,5 uur per week) (Robey, 1998). Deze conclusie is echter gebaseerd op een zeer beperkt aantal studies en op indirect bewijs. Het gemiddelde effect in studies met intensieve therapie was groter dan het gemiddelde effect in studies met laagfrequente therapie ('average effect size' voor intensieve behandeling 1,39, gebaseerd op drie studies, voor laagfrequente behandeling 0,77, gebaseerd op één studie).

In een later verschenen reviewartikel, eveneens gebaseerd op studies van sterk wisselende kwaliteit, beschrijven de auteurs dat vier studies waarin intensieve therapie werd gegeven (gemiddeld 8,8 uur per week) wel een positief effect van logopedie lieten zien, terwijl in vier andere studies waarin de behandelintensiteit relatief laag was (gemiddeld twee uur per week) geen effect van taaltherapie werd gevonden (Bhogal 2003). Ook dit betreft indirect bewijs. De gemiddelde vooruitgang op de 'Porch Index of Communicative Abilities' (PICA-score) in de vier positieve studies (met in totaal 259 patiënten) was 15,13, in de vier negatieve studies (met in totaal 574 patiënten) 1,37 (p-waarde voor verschil 0,001). De gemiddelde vooruitgang op de Token Test in de positieve studies was 13,74, in de negatieve studies 0,59 (p waarde voor verschil =0,05).

In de Cochrane review van Brady uit 2012 worden data gepoold van zes trials waarin een directe vergelijking is gemaakt tussen intensieve taaltherapie en minder intensieve taaltherapie. Het aantal uren therapie per week voor de intensief behandelde patiënten in deze studies varieerde tussen de vier en de 20, in de niet-intensieve behandelgroepen kregen patiënten tussen de één en de 15 uur per week therapie. Er werden verschillende uitkomstmaten gehanteerd: functionele communicatie (in één studie), taalbegrip (twee studies), taalproductie (twee studies), en ernst van de stoornis (in vijf studies). Voor de uitkomsten functionele communicatie en ernst van de stoornis was er een significant verschil in het voordeel van intensieve therapie (gebaseerd op respectievelijk één studie ('standardized mean difference' 0,67; 95% BI 0,14 tot 1,20; p 0,001), en vier studies ('standardized mean difference' 0,35; 95% BI 0,04 tot 0,66; p 0,03). Voor taalbegrip werd geen verschil gevonden, voor taalproductie alleen voor geschreven taal een verschil in het voordeel van intensieve therapie (één studie, p = 0,01). Op basis van deze meta-analyse concluderen de Cochrane-auteurs dat er enige aanwijzingen ('some indication') zijn dat therapie met een hogere intensiteit (tussen de vier en de 20 uur per week) geassocieerd is met een betere uitkomst. Wel merken de auteurs op dat de resultaten vertekend kunnen zijn doordat het aantal patiënten dat stopte met de behandeling significant hoger was in de intensieve dan in de minder intensieve behandelgroepen. In enkele van de trials bleek slechts een minderheid van de patiënten daadwerkelijk het geplande aantal uren behandeling per week te hebben ontvangen. Dit suggereert dat niet alle afasiepatiënten belastbaar genoeg zijn voor frequente taaltherapie en dat intensieve behandeling wellicht ook door logistieke beperkingen niet altijd haalbaar is (Brady, 2012).

In een recente gerandomiseerde trial met 59 patiënten (verschenen na de Cochrane review) bleek intensieve (gemiddeld 45 minuten per dag op werkdagen) taaltherapie, gegeven in de zeer vroege fase na een herseninfarct of hersenbloeding, wel haalbaar. Bij ontslag dan wel vier weken na het herseninfarct of de hersenbloeding was er een significant verschil in score tussen de groep met intensieve therapie en de groep met reguliere zorg op de aphasia quotient (verschil 15,1 punten; p=0,01) en op de functional communication profile (verschil 11,3 punten; p=0,004) (Godecke, 2012).

Conclusies

Laag GRADE	Er is gering bewijs dat afasietherapie met een hogere intensiteit (drie à vier uur per week of meer) geassocieerd is met een betere uitkomst dan afasietherapie met een lagere intensiteit. *Bronnen (Brady 2012, Godecke 2012)*

Overwegingen

Hoewel er aanwijzingen zijn dat intensieve therapie effectiever is dan minder intensieve therapie, is het bewijs vooralsnog gering en bovendien suggereert de literatuur dat intensievere therapie gepaard gaat met minder theraptietrouw. In de praktijk blijkt meer dan twee uur per week taaltherapie met name in de acute fase niet altijd haalbaar (de Jong-Hagelstein, 2011). Vaak wordt een deel van de therapie gegeven in de vorm van al dan niet digitale 'huiswerkopdrachten' of oefenprogramma's die zonder aanwezigheid van de logopedist kunnen worden uitgevoerd. Uiteraard moet de intensiteit van afasietherapie worden aangepast aan de mogelijkheden en belastbaarheid van de patiënt.

Aanbeveling

Bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding dient te worden gestreefd naar afasietherapie met een intensiteit van minimaal drie à vier uur per week. Minimaal twee uur hiervan dient plaats te vinden onder begeleiding van een logopedist, de overige tijd kan worden ingevuld met zelfstandig oefenen middels digitale of papieren oefenprogramma's.

Literatuur

Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. Stroke. 2003;34:987-93.

Brady MC, Kelly H, Godwin J, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD000425.

De Jong-Hagelstein M, Van De Sandt-Koenderman WM, Prins ND, et al. Efficacy of early cognitive-linguistic treatment and communicative treatment in aphasia after stroke: A randomised controlled trial (RATS-2). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011; 82: 399-404.

Godecke E, Hird K, Lalor EE, et al. Very early poststroke aphasia therapy: a pilot randomized controlled efficacy trial. Int J Stroke. 2012;7(8):635-44.

Robey A. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. J. Speech Lang Hear Res. 1998;41:172-187

10.6 Welk screeningsinstrument heeft de beste psychometrische eigenschappen om de aanwezigheid en ernst van cognitieve problemen in de acute en subacute fase bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding vast te stellen?

Inleiding

Ongeveer 75% van alle patiënten ervaart cognitieve stoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding (Lesniak, 2008; Linden, 2005; Nys, 2005b; Nys, 2005c). Cognitieve stoornissen zijn van invloed op functioneel herstel, kwaliteit van leven en sociale participatie na een herseninfarct of hersenbloeding (Hochstenbach, 2001; Hommel, 2009). Omdat een vroegtijdige constatering van cognitieve problemen na een herseninfarct of hersenbloeding nodig is om de beslissing over de ontslagbestemming te ondersteunen, de juiste revalidatiebehandeling te kunnen plannen (Paolucci, 2000) en de problemen te kunnen bespreken met de patiënt en diens naastbetrokkenen, is snelle signalering en diagnostiek gewenst, met aansluitend doorverwijzing voor behandeling en begeleiding. Daarom is identificatie van een korte, betrouwbare cognitieve screeningstest belangrijk.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

> Welk screeningsinstrument heeft de beste psychometrische eigenschappen om de aanwezigheid en ernst van cognitieve problemen in de acute en subacute fase bij de patiënt na een herseninfarct of hersenbloeding vast te stellen? Hierbij wordt uitgegaan van een goede inhoudsvaliditeit als tenminste de vijf belangrijkste cognitieve domeinen worden gemeten (snelheid van informatieverwerking, geheugen, executieve functies, visuo-spatiele vaardigheden en taal) en er een sensitiviteit van minimaal 80% en een specificiteit van minimaal 60% is vastgesteld bij een populatie met een herseninfarct of hersenbloeding (Nys, 2005a).

Zoeken en selecteren (Methode)

Er is gebruik gemaakt van de zoekstrategieën van twee recent verschenen reviews op dit gebied waarin dezelfde vraag is gesteld en waarin gezocht is naar publicaties tot december 2013 (Stolwyk, 2014) en tot juni 2014 (Van Heugten, 2014). Aangezien de zoekstrategie niet volledig overeenkomt, worden beide reviews besproken. In beide reviews is de zoekstrategie uitgevoerd en gerapporteerd volgens de PRISMA-richtlijnen.

In de review van Stolwyk (2014) is de volgende zoekstrategie gebruikt: er is gezocht in de databases Medline, Pubmed, PsycINFO, CINAHL en Scopus tot 27 december 2013. De volgende zoektermen zijn gehanteerd: stroke, cerebrovasc*, cognit*, screen*, sensitivity, and specificity. Inclusiecriteria waren: 1) mannen of vrouwen ouder dan 18 jaar; 2) bevestigde diagnose van bloeding of infarct; 3) analyse van de sensitiviteit en specificiteit van een cognitief screeningsinstrument in vergelijking met een gouden standaard (i.e. neuropsychologisch testonderzoek). Bij gemengde steekproeven werden alleen de data van de patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding overwogen. Screeningsinstrumenten werden overwogen als ze voor dit doeleinde ontwikkeld waren of gebruikt werden, meer dan één cognitief domein testen en niet langer dan 30 minuten duurden. De gouden standaard bestond uit een multi-domein testbatterij met tests van voldoende validiteit en betrouwbaarheid. Studies werden gefilterd op leeftijd (>18 jaar) en taal (Engels).

In de review van van Heugten (2014) is de volgende zoekstrategie gebruikt: er is gezocht in de databases Pubmed, PsycINFO, CINAHL en Embase tot 25 juni 2014. Inclusiecriteria waren 1) studies waarin patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding werden onderzocht; 2) diagnostiek van cognitief functioneren werd onderzocht; 3) het diagnostisch onderzoek binnen drie weken na het herseninfarct of hersenbloeding plaatsvond; 4) er een diagnostisch instrument met meerdere cognitieve domeinen (meer dan 2) werd gebruikt; 5) de diagnostische screening niet langer dan een uur duurde. Indien deze criteria niet konden worden gecheckt op basis van de informatie in het artikel, werd de studie niet meegenomen. Studies werden gefilterd op leeftijd (>18 jaar) en taal (Nederlands, Engels, Frans, Duits en Zweeds).

Samenvatting literatuur

In de recente systematische review van Stolwyk (2014) zijn de diagnostische eigenschappen (sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PPV), negatief voorspellende waarde (NPV)) van cognitieve screeningstesten onderzocht. Uit 13.201 studies bleven er uiteindelijk 66 over, waarvan er alsnog 50 werden uitgesloten op basis van de inclusiecriteria. Van de 16 overgebleven artikelen gaven slechts twee studies adequate statistische analyses. Er was heterogeniteit tussen de studies wat betreft de tijd tussen het optreden van het herseninfarct of de hersenbloeding en het moment van screening op cognitieve problemen (duur na herseninfarct of hersenbloeding), dit varieerde van zes dagen tot 29 maanden. Elf studies onderzochten de Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, 1975), waarbij de meeste studies onvoldoende sensitiviteit en specificiteit (i.e. een sensitiviteit van minder dan 80% en een specificiteit van minder dan 60%) constateerden van dit screeningsinstrument. Stolwyk (2014), concludeert dat de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine, 2005) (beschreven in vijf studies) betere methodologische capaciteiten heeft dan de MMSE (goede specificiteit ten opzichte van de MMSE (87%) en excellente sensitiviteit (90%) (Nasreddine, 2005), en dat deze test in tegenstelling tot de MMSE ook op executief functioneren test. Daarnaast corrigeert de MoCA ook (alhoewel ruw) voor het opleidingsniveau van de patiënt.

In de systematische review van Van Heugten (2014), is de convergente-, criterium-, en predictieve validiteit van multidomein cognitieve screeningsinstrumenten onderzocht binnen vier weken na een herseninfarct of hersenbloeding. De tijd van afname na het herseninfarct of de hersenbloeding varieerde van één dag tot 22 dagen. Alle onderzochte instrumenten waren in minder dan een uur af te nemen. Uit 51 studies werden 16 screeningsinstrumenten geïdentificeerd, waarbij slechts één studie de convergente validiteit[7] van een multidomein test onderzocht. Uit de studie blijkt dat de MoCA en de Higher Cortical Function Deficit Test (HCFD) goede criterium validiteit[8] hadden. Vierentwintig studies onderzochten de predictieve waarde[9] van de klinimetrische test in

[7] Convergente validiteit betreft de mate waarin het betreffende instrument correleert met een vergelijkbaar instrument.

[8] Criterium validiteit betreft de sensitiviteit en specificiteit waarbij is uitgegaan van een sensitiviteit van minimaal 80% en een specificiteit van minimaal 60%, gemeten bij een CVA populatie.

[9] Predictieve validiteit betreft de mate waarin het betreffende instrument uitkomsten kan voorspellen op het gebied van cognitief functioneren of functionele uitkomsten.

Er is een gevalideerde Nederlandse vertaling van de MoCa die, samen met instructies voor afname, te vinden is op www.mocatest.org.

de acute fase na een herseninfarct of hersenbloeding, waarbij de Cognistat, de MoCA en de Functional Independence Measure (FIM-cog) goede predictieve validiteit voor cognitief functioneren of functionele uitkomsten toonden.

De MMSE, die het meest gebruikt wordt als screeningsinstrument, heeft onvoldoende criterium validiteit. Tevens is de sensitiviteit van de MMSE onvoldoende gebleken (i.e. < 80%) en is er geen consensus over een duidelijke cut-off score voor een afwijkende testuitslag (bijvoorbeeld 24 versus 28 /30).

Conclusies

Hoog GRADE	De MoCA is een geschikt screeningsinstrument voor het vaststellen van cognitieve stoornissen van de patiënt in de (sub)acute fase. Het meetinstrument is betrouwbaar, intern consistent (i.e. screent op de belangrijkste cognitieve domeinen), heeft een goede predictieve validiteit, is voldoende discriminerend (sensitief en specifiek) voor het vaststellen van cognitieve functiestoornissen en is eenvoudig af te nemen. *Bronnen (Stolwyk, 2014; Van Heugten, 2014)*

Overwegingen

Recent onderzoek van Sivakumar (2014) heeft bij 100 patiënten met een TIA of lichte herseninfarct of hersenbloeding aangetoond dat de MoCA sensitief is voor verandering in cognitieve stoornissen, waar de MMSE deze niet aantoont. Routinematige cognitieve inventarisatie met de MoCA lijkt daarmee ook bij deze groep zinvol.

Hachinski (2006) adviseert het gebruik van een protocol voor afname van neuropsychologische testen, om na de vijf-minuten screening op cognitieve stoornissen met de MoCA, de cognitieve stoornissen diepgaander te onderzoeken. Het Nederlands Instituut voor Psychologen (NIP), sectie neuropsychologie, heeft in 2010 de richtlijn voor kort neuropsychologisch onderzoek (NPO) voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding uitgebracht. Een kort NPO geeft een globale indruk van het cognitieve functioneren en is geschikt voor enerzijds het vroegtijdig identificeren van factoren die het herstel en/of de revalidatie mogelijk belemmeren of juist faciliteren en anderzijds het formuleren van aanbevelingen ten aanzien van behandeling en begeleiding. Een kort NPO bestaat net als een standaard NPO uit een anamnese, heteroanamnese, observaties, testonderzoek en de rapportage met een indicatiestelling. De kernbatterij voor het testonderzoek in de acute fase heeft een maximale duur van 45 minuten en betreft de volgende domeinen: taal, visuele perceptie, executief functioneren, geheugen, aandacht en mentaal tempo (NIP, 2010). In de revalidatie- en chronische fase is een uitgebreider neuropsychologisch onderzoek zinvol om een uitgebreide sterkte- en zwakte-analyse te maken als uitgangspunt voor psycho-educatie, cognitieve revalidatie en maatschappelijke reintegratie, zoals mogelijke terugkeer naar arbeid. Een sterkte- en zwakte-analyse kan bovendien worden gebruikt om de interacties tussen de diverse cognitieve, emotionele en gedragsproblemen mee te nemen omdat deze van grote invloed kunnen zijn op het dagelijks functioneren.

Naast een screening naar cognitieve stoornissen met hierboven genoemde instrumenten is het mogelijk om de invloed van de cognitieve stoornissen op het dagelijks handelen van de patiënt te laten beoordelen door de ergotherapeut. Als uit de cognitieve screening blijkt dat er sprake is van cognitieve stoornissen, helpt een beoordeling door de ergotherapeut om de invloed van de cognitieve stoornissen op de zelfstandigheid, efficiëntie en veiligheid in handelen vast te stellen, voordat de patiënt naar huis wordt ontslagen. Indien de patiënt in staat is tot handelen, heeft de ergotherapeut diverse betrouwbare en valide instrumenten ter beschikking (Ergotherapierichtlijn CVA, 2013) (Steultjens, 2013). De Assessment of Motor and Process Skills (AMPS) (Fisher, 1992) is valide en betrouwbaar gebleken om de zelfstandigheid, efficiëntie en veiligheid in handelen te onderzoeken bij patiënten na een herseninfarct of hersenbloeding (Ergotherapierichtlijn CVA, 2013). De Perceive Recall Plan and Perform Instrument (PRPP) (Rodgers, 2014) voor een taakanalyse wordt aanbevolen om het betekenisvol handelen van de patiënt met problemen in informatieverwerking vast te leggen op zowel het niveau van beheersing van de geobserveerde activiteit als de sterktes en zwaktes in de items van informatieverwerking. De Arnadottir Occupational Therapy ADL observation (A-one) (Arnadottir, 1990) wordt aanbevolen om de ADL-zelfstandigheid en beïnvloedende gedragneurologische stoornissen vast te stellen bij problemen in de primaire zorgactiviteiten (Ergotherapierichtlijn CVA, 2013).

Aanbeveling

Onderzoek elke patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding indien mogelijk op de aanwezigheid van cognitieve stoornissen met behulp van tenminste de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in de acute/subacute fase. De MMSE is als screeningsinstrument voor cognitieve problemen na een herseninfarct of hersenbloeding onvoldoende sensitief gebleken en dient daarom niet te worden gebruikt.

Voer een kort neuropsychologisch onderzoek uit volgens de richtlijnen van het Nederlands Instituut van Psychologen na een eerste cognitieve screening.

Literatuur

Arnadottir G. A One; Part 1: Research. The Brain and Behavior:Assessing cortical dysfunction through activities of daily living.St Louis: Mosby Company. 1990:266-76.

Fisher AG, Liu Y, Velozo CA, et al. Cross-cultural assessment of process skills. Am J Occup Ther 1992;46(10):876-85.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental State. A pratical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatrc Research. 1975;12:189-98.

Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. Stroke. 2006;37(9):2220-41.

Hochstenbach JB, Anderson PG, van LJ, et al. Is there a relation between neuropsychologic variables and quality of life after stroke? Arch Phys Med Rehabil. 2001;82(10):1360-6.

Hoffmann M. Higher cortical function deficits after stroke: an analysis of 1,000 patients from a dedicated cognitive stroke registry. Neurorehabil Neural Repair. 2001;15(2):113-27.

Hommel M, Miguel ST, Naegele B, et al. Cognitive determinants of social functioning after a first ever mild to moderate stroke at vocational age. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(8):876-80.

Lesniak M, Bak T, Czepiel W, et al. Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26(4):356-63.

Linden T, Samuelsson H, Skoog I, et al. Visual neglect and cognitive impairment in elderly patients late after stroke. Acta Neurol Scand 2005;111(3):163-8.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53(4):695-9.

NIP, Nederlands Instituut voor Psychologen, Sectie revalidatie en neuropsychologie. Richtlijn voor een kort neuropsychologisch onderzoek bij patienten met een beroerte. 2010.

Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. Domain-specific cognitive recovery after first-ever stroke: a follow-up study of 111 cases. J Int Neuropsychol Soc. 2005b;11(7):795-806.
Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. Restrictions of the Mini-Mental State Examination in acute stroke. Arch Clin Neuropsychol. 2005a;20(5):623-9.
Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. Neurology. 2005c;64(5):821-7.
Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, et al. Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. Arch Phys Med Rehabil. 2000;81(6):695-700.
S.Rodgers. Perceive Recall Plan and Perform (PRPP): occupational-centred task analysis and intervention system. Occupation-centred practice with children. Chichester, United Kingdom: Wiley-Blackwell. 2014:183-200.
Sivakumar L, Kate M, Jeerakathil T, et al. Serial montreal cognitive assessments demonstrate reversible cognitive impairment in patients with acute transient ischemic attack and minor stroke. Stroke. 2014;45(6):1709-15.
Steultjens EMJ, Cup EHC, Zajec J, et al. Ergotherapie Richtlijn CVA. Nijmegen/Utrecht: Hogeschool van Arnhem en Nijmegen/Ergotherapie Nederland. 2013.
Stolwyk RJ, O'Neill MH, McKay AJ, et al. Are Cognitive Screening Tools Sensitive and Specific Enough for Use After Stroke? : A Systematic Literature Review. Stroke. 2014.
Van Heugten CM, Walton L, Hentschel U. Can we forget the Mini-Mental State Examination? A systematic review of the validity of cognitive screening instruments within one month after stroke. Clin Rehabil. 2014.

10.7 Wat is het beleid ten aanzien van cognitieve revalidatie bij patiënten met cognitieve stoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding?

Inleiding

Cognitieve revalidatie is een systematisch en functioneel georiënteerde therapeutische behandeling, die gebaseerd is op het vaststellen en begrijpen van de cognitieve stoornissen van de patient (Cicerone, 2000). Behandeling van cognitieve stoornissen is enerzijds gericht op het herwinnen van de verloren vaardigheden en anderzijds op het aanleren van nieuwe vaardigheden of het aanleren van compensatiestrategieën. Daarnaast worden patiënt en naastbetrokkenen begeleid bij het leren omgaan met mogelijk blijvende cognitieve stoornissen in het dagelijks leven.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er gezocht naar recent gepubliceerde systematische reviews, die sinds de CBO Richtlijn Beroerte, zoals vastgesteld in 2008, zijn gepubliceerd met de volgende vraagstelling:

> Wat is het effect van neuropsychologische behandeling bij patiënten met cognitieve stoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding?

Er werden de volgende subvragen gesteld: wat is het effect van neuropsychologische behandeling bij patiënten na een herseninfarct of hersenbloeding met

- aandachtstoornissen, inclusief stoornissen in de snelheid van informatieverwerking;
- geheugenstoornissen;
- neglect;
- apraxie;
- waarnemingstoornissen;
- executieve stoornissen.

Speciale aandacht besteden we aan interventies die gebruik maken van computers en multimedia en interventies die gericht zijn op meerdere domeinen. De therapie en diagnostiek van afasie wordt behandeld in hoofdstuk 10.5.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is gezocht met de zoektermen stroke, cognitive rehabilitation naar systematic reviews gepubliceerd na 2008 naar de effectiviteit van cognitieve revalidatie na een herseninfarct of hersenbloeding. De literatuurzoekactie leverde zes Cochrane reviews op naar het effect van cognitieve revalidatie na een herseninfarct of hersenbloeding op aandachtsstoornissen (Loetscher, 2013), geheugenstoornissen (Das Nair, 2007), visuospatieel neglect (Bowen, 2013), executieve stoornissen (Chung, 2013), motorische apraxie (West, 2008) en waarnemingsstoornissen7. De search in Medline leverde één meta-analyse op van Rohling in 2009 en twee recente systematische reviews, een tweede herziening van Cicerone in 2011 en Gillespie in 2014.

In aanvulling op de bovenvermelde Cochrane reviews is in de databases Medline (OVID), Embase en Psychinfo vanaf 2004 met zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde klinische trials (RCTs) naar het effect van cognitieve revalidatie na een herseninfarct of hersenbloeding. De literatuurzoekactie leverde 444 artikelen op. Studies

werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: herseninfarct of hersenbloeding, cognitieve revalidatie interventie, meta-analyse, systematische review of RCT, Engelse taal. Alleen de studies die niet waren meegenomen in de Cochrane reviews zijn beoordeeld. Op basis van titel en abstract werden vier additionele meta-analyses, zes systematische reviews en 19 RCTs geselecteerd.

Samenvatting literatuur

De meest recente review over dit onderwerp is Gillespie 2014. Daarnaast werden ook de reviews van Rohling et al, 2009 en Cicerone 2011 (2000, 2005) in beschouwing genomen.

Specifiek voor herseninfarct of hersenbloeding patiënten worden de volgende effectieve behandelingen aanbevolen (Cicerone, 2000, 2005 en 2011):

- computer-gebaseerde training van aandachtstoornissen in aanvulling op therapeutische interventies wordt aanbevolen; computer-gebaseerde training alleen wordt afgeraden;
- visuele scanning training bij visueel neglect, eventueel aangevuld met activatie van de ledematen ('limb activation training') wordt aanbevolen;
- computer-gebaseerde training voor visueel neglect wordt afgeraden;
- computer-gebaseerde training en training van visuele scanning vaardigheden voor visuele velddefecten wordt aanbevolen;
- strategie- of gebaren-training voor apraxie wordt aanbevolen.

De recente systematische review van Gillespie (2014) heeft de effectiviteit van cognitieve revalidatie specifiek na herseninfarct of hersenbloeding onderzocht met studies tot februari 2012 waaronder zes Cochrane reviews. Uit deze review blijkt, dat ondanks onderzoek van meer dan 1500 patiënten in 44 RCTs er nog onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van cognitieve revalidatie bij herseninfarct of hersenbloeding.

Aandachtstoornissen

Gillespie beschreef de Cochrane review van Loetscher (2013) die zes RCTs identificeerde (tot 2012) gericht op aandachtsstoornissen met in totaal een studiepopulatie van 223 patiënten. Meta-analyse (zes RCTs, n=223) toonde een verbetering in de verdeelde aandacht, direct na de behandeling (Standardised Mean Difference, SMD 0,67, 95% CI 0,35 tot 0,98; p<0,0001), maar er was geen invloed op andere aandacht-domeinen zoals alertheid, selectieve aandacht en volgehouden aandacht. Er was geen verbetering bij lange-termijn follow up, gesteld op drie maanden na de herseninfarct of hersenbloeding. Ook was er geen evidentie dat interventies voor aandachtstoornissen een verbetering gaven op functionele beperkingen, stemming of kwaliteit van leven, direct na of op langere termijn na de behandeling.

Update van de review leverde bewijs om routinegebruik van aandacht-verbeterende medicatie toe te passen. Methylfenidaat kan de snelheid van informatieverwerking verbeteren, maar niet alle aandachtsaspecten. Er is zwak bewijs dat dopamine agonisten neglect- en aandachtsproblemen verbeteren. Er is gebrek aan informatie met betrekking tot de frequentie van nadelige effecten en lange termijn winst.

Update van de review leverde een RCT op, die effectiviteit van een tijdsdruk-management strategie aantoonde bij patiënten die na een herseninfarct of hersenbloeding aan mentale traagheid leden (t= -2,7; p=0,01) (Winkens, 2009). Bij 37 patiënten werd tien uur aan behandeling gegeven om de TPM (Time Pressure Management) strategie aan te leren en vergeleken met de gebruikelijke behandeling (onderzoeksgroep n=20; controlegroep n=17).

Geheugenstoornissen
In de meest recente Cochrane review (Das Nair, 2013) werd de effectiviteit van cognitieve revalidatie op geheugenproblemen onderzocht, specifiek bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Hiervoor werden twee studies (Doornhein, 1998; Kaschel, 2002) met in totaal 18 patiënten geïncludeerd. In een studie (Doornhein, 1998) verbeterde de interventiegroep na het trainingsprogramma significant meer dan de controlegroep na een pseudobehandeling op de getrainde geheugentaken, maar niet op de controletaken. Er waren geen verschillen op de subjectieve beoordeling van dagelijkse geheugenfuncties tussen beide groepen. In een gemengde studiegroep (n=21) (Kaschel, 2002) lijkt het gebruik van 'imagery mnemonics' (i.e. denkbeeldige ezelsbruggetjes) de prestaties op 'delayed recall' van verbaal materiaal zoals verhalen en afspraken te verbeteren en geobserveerde fouten te verminderden. Dit blijft stabiel bij follow up. Echter, hoewel de bevindingen bij de patiënten na een herseninfarct of hersenbloeding hiermee overeenkwamen, was dit niet statistisch significant.

Gillespie (2014) voert nog een extra studie aan (Fish, 2008) die verbetering van geheugen aantoonde bij individueel gestelde doelen door middel van een electronische pager, met echter nog de kanttekening dat de studie herhaald dient te worden.

Een recente meta-analyse van Elliot en Parente (2014) onderzocht de effectiviteit van cognitieve revalidatiestrategieën voor het verbeteren van geheugen na niet-aangeboren hersenletsel en herseninfarct of hersenbloeding, door middel van een meta-analyse van 26 studies voor geheugentraining en herstel die zijn gepubliceerd tussen 1985 en 2013. De resultaten van deze studie toonden aan dat het geheugen ook in de tijd spontaan een significante verbetering liet zien, maar een geringere verbetering dan na therapie.

De aanvullende search van studies na 2004 leverde drie RCTs op. Een RCT van Das Nair en Lincoln (2012) bij 72 patiënten met geheugenproblemen na traumatisch hersenletsel, herseninfarct of hersenbloeding of multiple sclerose naar het effect van geheugentraining toonde aan dat groepsbehandeling (cohort van vier patiënten) met compensatie- of restitutietraining meer effect toont dan een zelfhulpgroep. Er werden significant meer interne geheugensteuntjes gebruikt in de onderzoeksgroepen dan in de zelfhulpgroep. Een RCT van Aben in 2014 liet zien dat een 'Memory Self-Efficacy' (MSE) training programma (n=153) vergeleken met een 'peer support programma' (lotgenotencontactgroep) bij patiënten met een chronisch herseninfarct of hersenbloeding een significante verbetering laat zien (B=0,40; p=0,019) op MSE vergeleken met de controlegroep. Met name jongere patiënten en patiënten met een beter geheugen zouden het meest van deze training profiteren. Een RCT van Chen (2012) onderzocht het effect van 'global processing training' (GPT) (i.e. opslaan van informatie in het geheugen van globaal naar specifiek) bij patiënten (n=66) met herseninfarct of hersenbloeding in de rechter hemisfeer (dat over het algemeen leidt tot een verstoring van de perceptuele organisatie, resulterend in een versnipperde informatieopslag en

daarmee zwak visuospatieel geheugen). De GPT werd vergeleken met de Rote Repetition Training (geen opslagstrategie). Het effect van de training was direct en na 24 uur zichtbaar.

Samenvatting
Geheugentraining door gebruik van geheugenstrategieen (Das Nair, 2012) is zinvol, en externe hulpmiddelen gekoppeld aan functionele activiteiten zijn van toegevoegde waarde (onder andere electronische pagers, agenda's). Cognitieve revalidatie ter verbetering van het geheugen leidt tot verbetering van het directe werkgeheugen. Daarnaast is er effect aangetoond van een Memory Self-Efficacy training, en een Global Processing training (Aben, 2013; Chen, 2012).

Neglect
Een recente Cochrane review uit 2013 van Bowen heeft de effectiviteit van revalidatie van unilateraal spatieel neglect onderzocht. Er werden 23 trials geïncludeerd met een totaal van 628 patiënten.

Er werd een statistisch significant effect gevonden in het voordeel van cognitieve revalidatie vergeleken met controle-behandeling gevonden voor directe effecten op gestandaardiseerde neglect bepalingen (16 studies, n=437). Na sensitiviteitanalyses van deze studies werd deze bevinding echter weer verworpen (Parton, 2004). Meta-analyses toonden geen blijvend significant effect van cognitieve revalidatie ten opzichte van een controle-behandeling op verbetering van functionele beperkingen (vijf studies, n=143), noch op gestandaardiseerde neglect bepalingen (8 studies, n=172) noch op directe effecten op ADL (tien studies, n=343).

De systematische review van Lisa (2013) gericht op behandelmodaliteiten om de symptomen van neglect te verminderen werd niet in de Cochrane review van Bowen, 2013 beschreven. Er werden 15 RCT's geïncludeerd. De meeste studies beschreven add-on therapieën en alle studies vonden verbeteringen in beide groepen, maar zeven trials (n=219) toonden een statistisch significant verschil tussen de groepen ten faveure van de experimentele groep. Met name Transcutane Elektrische Neuro Stimulatie (TENS), optokinetische stimulatie, spiegeltherapie en virtual reality training lijken de meest effectieve behandelmethodes (d>0,80).

De aanvullende search voor artikelen na 2004 leverde nog slechts een enkele RCT op, die niet meegenomen was in de review van Bowen (2013). Dit betrof een studie van van Kessel (2013) waarin geen toegevoegde waarde werd gevonden van een gecomputeriseerde dubbeltaak naast conventionele behandeling.

Apraxie
Gillespie (2014) beschrijft drie trials in de Cochrane review (West, 2008) met in totaal 132 patiënten waarbij strategietraining, transfertraining en gebarentraining werden onderzocht. Twee studies (Donkervoort, 2001; Edmans, 2000) onderzochten de uitkomsten van apraxie-training op stoornisniveau, geen studie onderzocht kwaliteit van leven of de stemming van de patiënt of de waardering daarvan door mantelzorger of naaste. De grootste van deze studies concludeerde dat er verbetering op ADL direct na de behandeling optrad na vijf maanden (Mean Difference, MD 1,28; 95% BI 0,19 tot 2,38;

p=0,02), maar niet meer zichtbaar na zes maanden (MD 0,17; 95% BI -0,41 tot 1,75; p=0,83).

Een aanvullende search van reviews en RCTs na 2004 heeft geen nieuwe studies opgeleverd die aan onze vraagstelling voldeden.

Waarnemingsstoornissen

Hier werd uitgegaan van Gillespie (2014). De bewijsvoering is daarom gebaseerd op 275 patiënten na herseninfarct of hersenbloeding in vier trials. Groepsgrootte varieerde van 20 tot 97 patiënten met een leeftijdsrange van 26 tot 86 jaar. Alle studies gaven sensorische stimulatie (bijvoorbeeld vorm-herkenningstaken) en dit was in één training gecombineerd met strategietraining (Mazer, 2003) en functionele training in een andere studie (Edmans, 2000). Helaas was de beschrijving van de interventies weinig gedetailleerd. Slechts één studie gaf duidelijk de methodiek van blinde randomisatie weer en geen studie heeft lange-termijn uitkomsten onderzocht.

Er is geen bewijs gevonden voor de voordelen van behandeling op de gebruikte uitkomstmaten (Barthel Index, Functional Independence Measure (FIM), en Assessment of Motor and Process Skills (AMPS)) (p>0,05 voor perceptuele interventie versus controle; p>0,05 voor functionele training versus sensorische stimulatie). Er werden geen additionele studies gevonden in een recentere search (Intercollegiate Stroke Working Party, 2012).

De aanvullende search van reviews en RCT's na 2004 leverde een RCT van Kang (2009) op. Waarneming van de groep verbeterde significant na een gecomputeriseerd revalidatieprogramma ter verbetering van de visuele waarneming door middel van 'motion tracking technology' ten opzichte van een cognitief revalidatieprogramma (n=8 in beide groepen, vier weken training, drie sessies per week van 30 minuten).

Executieve stoornissen

Uit de Cochrane review van Chung (2013) naar het effect van cognitieve revalidatie op executieve stoornissen bij niet-aangeboren hersenletsel, waaronder herseninfarct of hersenbloeding, werden 19 studies geïncludeerd met in totaal 907 patiënten, waarvan slechts vijf studies met een totaal van 211 patiënten de effecten op executief functioneren na een herseninfarct of hersenbloeding beschreven. Meta-analyses (Gillespie, 2014) toonden geen statistisch significante verbetering van executief functioneren na herseninfarct of hersenbloeding door cognitieve revalidatie.

Computer-based cognitive training (CBCR)

Cha (2013) verrichtte recent een systematische review en meta-analyse naar het effect van CBCR in het verbeteren van cognitief functioneren na een herseninfarct of hersenbloeding. Hij beschreef 12 studies (uit in totaal 108) met in totaal 461 herseninfarct of hersenbloeding patiënten. CBCR omvatte simulator-gebaseerde trainingen voor geheugen, aandacht, executieve functies, en oriëntatie.

Langetermijneffecten en generalisatie naar het dagelijks functioneren werden niet aangetoond. Vergelijkbare resultaten zijn gevonden in een recente review naar nieuwe behandelmethoden voor geheugenstoornissen na hersenletsel, waaronder CBCR (Spreij, 2014).

Samenvattend:
Behandeling van aandacht, neglect en apraxie laten verbeteringen op gestandaardiseerde neuropsychologische testen direct na de behandeling zien. Strategietraining en gebruik van externe hulpmiddelen is effectief bij mentale traagheid (tijdsdruk management), geheugenstoornissen en executieve functiestoornissen (Goal Managementtraining gecombineerd met problem-solving therapy). Er is geen effect aangetoond op langere termijn of op functionele uitkomstmaten. Strategietraining bij apraxie laat ook verbeteringen op ADL-functioneren zien, kort na training.

Conclusies

Zeer laag GRADE	De effectiviteit van cognitieve revalidatie bij patiënten die een hersenbloeding of herseninfarct hebben gehad is onvoldoende aangetoond. Strategietraining en het gebruik van externe hulpmiddelen laten positieve resultaten zien bij mentale traagheid, geheugenstoornissen, executieve functiestoornissen en apraxie.

Overwegingen
Gillespie (2014) geeft echter aan dat er niet geconcludeerd kan worden dat cognitieve revalidatie niet effectief is na herseninfarct of hersenbloeding, omdat afwezigheid van bewijs van effect voor deze subgroep niet gelijkgesteld kan worden met bewijs van afwezigheid van effect. Alle beschreven reviews hadden namelijk grote beperkingen in de bewijsvoering, en er is geconstateerd dat studies methodologische verbeteringen behoeven op drie domeinen, te weten: patiëntenaantallen, beschrijving van de specifieke interventies, en de keuze van de uitkomstmaten.

Bij de interpretatie van de literatuur is het van belang te erkennen dat veel studies naar het effect van cognitieve revalidatie zijn uitgevoerd bij gemengde groepen patiënten waarin zowel patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding als patiënten met traumatisch hersenletsel en eventuele andere vormen van verworven hersenletsel zijn geïncludeerd. Bij deze studies is het niet mogelijk om het effect van de behandeling specifiek voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding te destilleren. In de klinische praktijk worden deze effectief gebleken behandelingen echter ook vaak aan patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding aangeboden.

In Nederland worden op diverse plaatsen behandelprogramma's aangeboden die gericht zijn op meerdere cognitieve functies tegelijk. Belangrijke onderdelen van deze groepsprogramma's zijn psycho-educatie en cognitieve strategietraining. Uit onderzoek naar twee laagfrequente poliklinische cognitieve revalidatieprogramma's bleek dat individueel gestelde doelen (gemeten met Goal Attainment Scaling) werden behaald en deze effecten bleven op lange termijn behouden (Brand, 2013; Rasquin, 2010). Deze programma's lijken geen effect te hebben op stemming of cognitieve klachten. Deze studies betroffen hersenletsel-patiënten met diverse oorzaken; 33% en 35% van de onderzochte patiënten hadden een herseninfarct respectievelijk een hersenbloeding doorgemaakt.

Een onderzoek naar het intensieve klinische programma 'Brain Integration' (Arnhem) liet zien dat dit programma effectief is voor het vergroten van het niveau van ADL-

functioneren, stemming, sociale participatie en kwaliteit van leven (n=70; 10% patiënten met herseninfarct of hersenbloeding). Deze effecten blijven tot drie jaar na de behandeling behouden (Geurtsen, 2011a en 2012). Bij de familieleden van deze patiënten was er een vermindering van de emotionele last en een verbetering van het psychosociaal functioneren (Geurtsen, 2011b).

De laatste jaren zijn er diverse studies uitgevoerd naar toepassing van non-invasieve stimulatietechnieken om cognitieve functies te verbeteren op het gebied van neglect, aandacht en geheugen (Van Kessel, 2013; Spreij, 2014). Alhoewel Transcraniële magnetische stimulatie TMS), repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), Transcranial direct-current stimulation (tDCS) veelbelovend lijken, zijn er nog geen grootschalige effectstudies uitgevoerd en ontbreekt vooralsnog bewijs voor generalisatie van trainingseffecten naar het dagelijks leven.

Iedere patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding dient indien mogelijk te worden gescreend op de aanwezigheid van cognitieve stoornissen. Indien uit de screening blijkt dat cognitieve stoornissen aanwezig zijn, dient doorverwijzing voor cognitieve revalidatie (ziekenhuis, revalidatie-instelling of geriatrische revalidatiezorg) te worden overwogen. Indien uit de screening geen duidelijke cognitieve stoornissen naar voren komen dient bij een controleafspraak expliciet gevraagd te worden naar klachten op cognitief gebied. Dit is van belang omdat subtielere cognitieve stoornissen niet kunnen worden vastgesteld met een globale screening. Vraag dan ook bij de controleafspraak expliciet naar klachten op cognitief gebied. Bij ontslag naar huis komen de cognitieve stoornissen meer op de voorgrond te staan in de complexiteit van het dagelijks leven en mogelijke hervatting van werk en andere bezigheden. Indien cognitieve klachten worden gerapporteerd dient verder neuropsychologisch onderzoek te worden uitgevoerd en cognitieve revalidatie op geleide van de klachten te worden aangeboden.

Cognitieve revalidatie na een herseninfarct of hersenbloeding moet altijd worden overwogen voor patiënten met cognitieve stoornissen om hen te leren omgaan met (blijvende) cognitieve gevolgen in het dagelijks leven. Gerichte informatie en psycho-educatie dient altijd aangeboden te worden.

Strategietraining is effectief op de volgende gebieden: aandacht, neglect, apraxie, geheugen en executieve functies. Het aanleren van externe strategieën (zoals agenda's en planners) om te leren omgaan met cognitieve beperkingen kan worden aangeboden tot vele jaren na de herseninfarct of hersenbloeding bij lichte en matige cognitieve stoornissen.

Er is nog geen effectieve behandeling voor stoornissen in sociale cognitie en emotieregulatie, maar behandelteams dienen hierop wel alert te zijn aangezien deze stoornissen grote impact op het dagelijks leven en voor sociale relaties kunnen hebben.

Bij ontslag naar huis komen de cognitieve stoornissen meer op de voorgrond te staan in de complexiteit van het dagelijks leven en mogelijke hervatting van werk en andere bezigheden. Indien cognitieve klachten worden gerapporteerd dient verder neuropsychologisch onderzoek te worden uitgevoerd en cognitieve revalidatie op geleide van de klachten te worden aangeboden.

Laagfrequente poliklinische groepsprogramma's moeten worden aangeboden om patiënten te ondersteunen bij het realiseren van individuele doelen met betrekking tot het omgaan met cognitieve stoornissen in het dagelijks leven. Groepsinterventies waarbij cognitieve training en psychotherapeutische interventies worden gecombineerd (zogenaamde holistische aanpak), kunnen cognitieve en functionele mogelijkheden vergroten bij matige en ernstige cognitieve stoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding.

Vooralsnog worden trainingen gericht op het herstel van cognitieve functies (digitale cognitieve training, non-invasieve corticale stimulatie, medicatie) niet aangeraden omdat er geen langetermijn effecten of generalisatie van behandeleffecten naar het dagelijks leven optreden.

Aanbeveling

Verwijs een patiënt die een hersenbloeding of –infarct heeft gehad door voor revalidatie indien de cognitieve screening positief is.

Overweeg bij iedere patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding screening op de aanwezigheid van cognitieve stoornissen. Overweeg, indien uit de screening blijkt dat cognitieve stoornissen aanwezig zijn, doorverwijzing voor cognitieve revalidatie (ziekenhuis, revalidatie-instelling of geriatrische revalidatiezorg). Indien uit de screening geen duidelijke cognitieve stoornissen naar voren komen, dient bij een controleafspraak expliciet gevraagd te worden naar klachten op cognitief gebied. Dit is van belang omdat subtielere cognitieve stoornissen niet kunnen worden vastgesteld met een globale screening.

Overweeg cognitieve revalidatie na een herseninfarct of hersenbloeding bij patiënten met cognitieve stoornissen, om hen te leren omgaan met (blijvende) cognitieve gevolgen in het dagelijks leven. Gerichte informatie en psycho-educatie dient altijd aangeboden te worden.

Strategietraining is effectief op de volgende gebieden: aandacht, neglect, apraxie, geheugen en executieve functies. Het aanleren van externe strategieën (zoals agenda's en planners) om te leren omgaan met cognitieve beperkingen kan worden aangeboden tot vele jaren na de herseninfarct of hersenbloeding bij lichte of matige cognitieve stoornissen.

Er is nog geen effectieve behandeling voor stoornissen in sociale cognitie en emotieregulatie, maar behandelteams dienen hierop wel alert te zijn aangezien deze stoornissen grote impact op het dagelijks leven en voor sociale relaties kunnen hebben.

Laagfrequente poliklinische groepsprogramma's kunnen worden aangeboden om patiënten te ondersteunen bij het realiseren van individuele doelen met betrekking tot het omgaan met cognitieve tekorten in het dagelijks leven. Groepsinterventies waarbij cognitieve training en psychotherapeutische interventies worden gecombineerd (zogenaamde holistische aanpak), kunnen cognitieve en functionele mogelijkheden vergroten bij matige en ernstige cognitieve stoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding.

Dergelijke programma's worden vaak in de chronische fase – soms zelf jaren na het incident – aangeboden omdat de problemen op lange termijn vooral veroorzaakt worden door de cognitieve, emotionele en gedragsproblemen. Nazorg gericht op signalering van deze problematiek en vervolgens gerichte doorverwijzing verdient aanbeveling.

Vooralsnog worden trainingen gericht op het herstel van cognitieve functies (digitale cognitieve training, non-invasieve corticale stimulatie, medicatie) niet aangeraden omdat er geen langetermijneffecten of generalisatie van behandeleffecten naar het dagelijks leven optreden.

Literatuur

Aben L, Heijenbrok-Kal MH, van Loon EM, et al. Training memory self-efficacy in the chronic stage after stroke: a randomized controlled trial. Neurorehabil Neural Repair. 2013;27(2):110-7.

Bowen A, Hazelton C, Pollock A, et al. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2013;7:CD003586.

Bowen A, Knapp P, Gillespie D, et al. Non-pharmacological interventions for perceptual disorders following stroke and other adult-acquired, non-progressive brain injury. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(4):CD007039.

Brands IM, Bouwens SF, Wolters Gregorio G, et al. Effectiveness of a process-oriented patient-tailored outpatient neuropsychological rehabilitation programme for patients in the chronic phase after ABI. Neuropsychological Rehabilitation. 2013;23(2):202-15.

Cha and Kim; Effect of computerbased cognitive rehabilitation for people with stroke: a systematic review and meta-analysis; Neurorehabilitation. 2013;32:359-368

Chen P, Hartman AJ, Priscilla GC, et al. Global processing training to improve visuospatial memory deficits after right-brain stroke. Arch Clin Neuropsychol. 2012;27(8):891-905.

Chung C, Pollock A, Campbell T, et al. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in adults with stroke or other adult nonprogressive acquired brain damage. Stroke. 2013;44(7):e77-e78.

Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. Arch Phys Med Rehabil. 2000;81(12):1596-615.

Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. Arch Phys Med Rehabil. 2005;86(8):1681-92.

Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. Arch Phys Med Rehabil. 2011;92(4):519-30.

Das Nair R, Lincoln N. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2007.

Das Nair R, Lincoln NB. Evaluation of rehabilitation of memory in neurological disabilities (ReMiND): a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2012;26(10):894-903.

Donkervoort M, Dekker J, Stehmann-Saris FC, et al. Efficacy of strategy training in the left hemisphere stroke patients with apraxia: a randomised clinical trial. Neuropsychological Rehabilitation. 2001;11(5):549-66.

Doornhein K, de Haan EH. Cognitive training for memory deficits in stroke patients. Neuropsychological Rehabilitation. 1998;8(4):393-400.

Edmans JA, Webster J, Lincoln NB. A comparison of two approaches in the treatment of perceptual problems after stroke. Clin Rehabil. 2000;14(3):230-43.

Elliot M, Parente F. Efficacy of memory rehabilitation therapy: a meta-analysis of TBI and stroke cognitive rehabilitation literature; Brain Inj. 2014; 28(12):1610-1616.

Fish J, Manly T, Emslie H, et al. Compensatory strategies for acquired disorders of memory and planning: differential effects of a paging system for patients with brain injury of traumatic versus cerebrovascular aetiology. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(8):930-5.

Geurtsen GJ, van Heugten CM, Martina JD, et al. A prospective study to evaluate a residential community reintegration program for patients with chronic acquired brain injury. Arch Phys Med Rehabil. 2011a;92(5):696-704.

Geurtsen GJ, van Heugten CM, Martina JD, et al. Three-year follow-up results of a residential community reintegration program for patients with chronic acquired brain injury. Arch Phys Med Rehabil. 2012;93(5):908-11.

Geurtsen GJ, van Heugten CM, Meijer R, et al. Prospective study of a community reintegration programme for patients with acquired chronic brain injury: effects on caregivers' emotional burden and family functioning. Brain Inj. 2011b;25(7-8):691-7.

Gillespie DC, Bowen A, Chung CS, et al. Rehabilitation for post-stroke cognitive impairment: an overview of recommendations arising from systematic reviews of current evidence. Clin Rehabil. 2014 June 18.

Intercollegiate Stroke Working Party (ICSWP). National clinical guideline for stroke. 4. 2012. London, Royal College of Physicians.

Kang SH, Kim D-K, Seo KM, et al. A computerized visual perception rehabilitation programme with interactive computer interface using motion tracking technology - a randomized controlled, single-blinded, pilot clinical trial study. Clinical Rehabilitation. 2009; 23:434-444.

Kaschel R, Della Sala S, Cantagallo A, et al. Imagery mnemonics for the rehabilitation of memory: a randomised group controlled trial. Neuropsychological Rehabilitation. 2002;12(2):127-53.

Krasny-Pacini A, Chevignard M, Evans J. Goal Management Training for rehabilitation of executive functions: a systematic review of effectiveness in patients with acquired brain injury. Disabil Rehabil. 2014;36(2):105-16.

Lisa LP, Jughters A, Kerckhofs E. The effectiveness of different treatment modalities for the rehabilitation of unilateral neglect in stroke patients: a systematic review. NeuroRehabilitation. 2013;33(4):611-20.

Loetscher T, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD002842.

Mazer BL, Sofer S, Korner-Bitensky N, et al. Effectiveness of a visual attention retraining program on the driving performance of clients with stroke. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84(4):541-50.

Parton A, Malhotra P, Hussain M. Hemispatial neglect. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:13-21.

Rasquin SM, Bouwens SF, Dijcks B, et al. Effectiveness of a low intensity outpatient cognitive rehabilitation programme for patients in the chronic phase after acquired brain injury. Neuropsychological Rehabilitation. 2010;20(5):760-77.

Rohling ML, Faust ME, Beverly B, et al. Effectiveness of cognitive rehabilitation following acquired brain injury: a meta-analytic re-examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) systematic reviews. Neuropsychology. 2009;23(1):20-39.

Sivan M, Neumann V, Kent R, et al. Pharmacotherapy for treatment of attention deficits after non-progressive acquired brain injury. A systematic review. Clin Rehabil. 2010;24(2):110-21.

Spreij L, Visser-Meily J, et al. Novel insights into the rehabilitation of memory post acquired brain injury: a systematic review. Frontiers in human neuroscience. 2014 Dec 16 (epub ahead of print).

Van Kessel ME, Geurts AC, Brouwer WH, Fasotti L. Visual Scanning Training for Neglect after Stroke with and without a Computerized Lane Tracking Dual Task. Front Hum Neurosci. 2013;7:358.

West C, Bowen A, Hesketh A, et al. Interventions for motor apraxia following stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD004132.

Winkens I, van Heugten CM, Wade DT, et al. Efficacy of time pressure management in stroke patients with slowed information processing: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2009;90(10):1672-9.

10.8 Wat is de plaats van farmacologische en gedragsmatige interventies voor het reduceren van depressie en/of angst na een herseninfarct of hersenbloeding?

Inleiding

Depressie en angst komen vaak voor na een herseninfarct of hersenbloeding. Depressieve symptomen kunnen bij meer dan een vijfde van de patiënten in de eerste maanden na met een herseninfarct of hersenbloeding optreden (Aben, 2003). Vergelijkbare resultaten zijn recent gevonden (Van Mierlo, 2015) in een cohort van 395 herseninfarct of hersenbloeding patiënten, waarbij 21,5% twee maanden na de herseninfarct of hersenbloeding lichte tot zeer enstige depressieve symptomen had, Meer dan zes maanden na herseninfarct of hersenbloeding is nog steeds 23 tot 25% van de patiënten depressief, terwijl 19 tot 23% angstig is en na twee jaar worden zelfs nog percentages van 20% depressie gevonden (Whyte, 2002; Aben, 2003; De Wit, 2008; Kouwenhoven, 2011). Depressie en angst komen vaak samen voor, maar angst kan ook op zichzelf staan en wordt vaak onderschat. Gezien de prevalentie en de negatieve impact van depressie en angst op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven (Kouwenhoven, 2011) is het van belang hierop alert te zijn in de klinische praktijk en effectieve behandeling aan te bieden.

Zoeken en selecteren

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database van Cochrane reviews is gezocht naar reviews met betrekking tot stroke, depression en anxiety. Hieruit kwamen vier recente reviews naar voren (Hackett, 2008; Hackett, 2010; Burton, 2011; Mead, 2013). In aanvulling op de Cochrane reviews is in de databases Medline (OVID), Embase Psychinfo vanaf 2007 met relevante zoektermen gezocht naar farmacologische en gedragsmatige interventies. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 83 reviews en 220 RCTs op voor de search naar farmacologische interventies en 52 reviews en 177 RCTs voor gedragsmatige interventies. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: herseninfarct of hersenbloeding, emoties/depressie/angst, farmacologische of gedragsmatige interventie, meta-analyse, systematische review of RCT, Engelse taal. Alleen de studies die niet waren meegenomen in de Cochrane reviews zijn geselecteerd voor inclusie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 42 studies met betrekking tot farmacologische interventies en 25 studies met betrekking tot gedragsmatige interventies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst en verwijdering van dubbelingen werden 12 studies met betrekking tot farmacologische behandeling en 14 studies met betrekking tot gedragsmatige behandeling definitief geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Er zijn vier recente Cochrane reviews gevonden die relevant zijn voor de uitgangsvraag.

Behandeling van depressie

In een review uit 2008 (Hackett) over de behandeling van depressie werden 16 trials meegenomen waarin 13 farmacologische middelen zijn onderzocht en vier trials het effect van gedragsmatige behandeling onderzochten. In de meeste trials werden selectieve serotonine-heropname remmers (SSRIs: citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline) onderzocht; daarnaast vooral tricyclische antidepressiva (TCAs: amitriptyline,

nortriptyline). Er werden kleine maar significante effecten gevonden voor de remissie van depressie (pooled OR 0,47; 95% BI 0,22 tot 0,98) en verbetering van scores op depressie vragenlijsten door farmacologische behandeling (pooled OR 0,22; 95% BI 0,09 tot 0,52). Er werd echter ook een significante toename aan neurologische en gastro-intestinale bijwerkingen gevonden. De farmacologische behandeling had geen effect op verbetering van cognitieve functies, ADL functioneren of vermindering van beperkingen. In de review van Mead (2013) is onderzocht welk effect toediening van SSRIs heeft op het herstel na een herseninfarct of hersenbloeding. In de meta-analyse werden 52 trials meegenomen waarbij een positief effect op neurologische stoornissen, ADL afhankelijkheid, mate van beperkingen, angst en depressie werd gevonden. Echter, de grote variabiliteit tussen de studies en de methodologische beperkingen laten geen eenduidige conclusies toe.

Uit de aanvullende search naar farmacologische behandeling van depressie bleek uit een kleine studie dat SSRIs, in het bijzonder fluvoxamine, naast een gunstige invloed op de depressieve toestand, ook een gunstig effect had op slaapstoornissen na een herseninfarct (Sunami, 2012). Delban (2011) combineerde fysiotherapie met andersoortige medicatie (levodopa en methylfenidaat) gedurende 15 dagen, hetgeen resulteerde in een verbeterde stemming.

De gedragsmatige interventies in de review van Hackett (2008) betroffen problem solving therapy in combinatie met ‘counseling’, cognitieve gedragstherapie, motivational interviewing en een ondersteunende interventie gecombineerd met educatie. Er werden geen significante behandeleffecten gevonden.

Uit de aanvullende search naar gedragsmatige interventies komen twee RCTs naar voren met veelbelovende resultaten. Een gedragstherapie specifiek ontwikkeld voor herseninfarct of hersenbloeding patiënten met afasie (CALM: Communication and Low Mood) bleek effectief in het verbeteren van stemming (Thomas, 2013) en tot kostenbesparing te kunnen leiden ten opzichte van usual care over een periode van zes maanden (Humphreys, 2015). In de RCT van Mitchell (2009) kregen patiënten (n=101) een korte psychosociale gedragsinterventie aangeboden naast het gebruik van antidepressiva. Deze behandeling bleek zowel op korte (p<0,001) als lange termijn (p<0,05) effectief in termen van lagere depressie scores en grotere remissie. Het gemiddelde percentage afname (47% interventiegroep versus 32% controlegroep, p=0,02) en de absolute afname op de Hamilton Rating Scale for Depression was -9,2 (5,7) voor de interventieroep versus -6,2 (6,4) voor de controlegroep na 12 maanden statistisch significant (p=0,02) en klinisch relevant verschillend tussen de groepen.

Behandeling van angst

Uit twee reviews (Burton, 2011; Anger, 2012) blijkt dat er geen studies zijn uitgevoerd naar de behandeling van angst en slechts twee trials zijn uitgevoerd naar de behandeling van angst in combinatie met depressie. Behandeling met paroxetine al of niet in combinatie met psychotherapie bleek effectiever te zijn dan usual care (n=81): de gemiddelde angstscores op de Hamilton Anxiety Scale (HAM) waren 58% respectievelijk 71% lager dan in de usual care groep (p<0,001) (Whang, 2005). Zang (2005) onderzocht de effectiviteit van buspirone hydrochloride ten opzichte van usual care (n=94); de patiënten in de buspirone groep lieten een significant grotere afname in HAM ernst score zien na vier weken behandeling (p<0,001).

Dwanglachen en -huilen
In 2010 verscheen een review naar de farmacologische behandeling van dwanglachen en -huilen (Hackett, 2010). Van de zeven gevonden trials (n=237) waren gegevens beschikbaar uit vijf trials (n=213). In deze studies werden de volgende behandeleffecten gevonden: 50% reductie van toegenomen emotionaliteit, reductie van huilbuien en afname van labiliteit op de Pathological Laughter and Crying Scale. Er lijkt niet één specifiek antidepressivum het meest geschikt voor de behandeling van toegenomen emotionaliteit.

Conclusies

Matig GRADE	De antidepressiva-groepen SSRIs en TCAs zijn effectief om depressieve klachten te verminderen vergeleken met geen behandeling of placebo. Antidepressiva zijn effectief om emotionele labiliteit te verminderen en controle over emotionele ontremming (dwanglachen en -huilen) te verkrijgen. *Bronnen (Hackett, 2008, Hackett, 2010, Burton 2011, Mead, 2012)*

Matig GRADE	Het is onduidelijk wat het effect van cognitieve gedragstherapie is op reductie van depressie. *Bronnen (Hackett, 2008, Hackett, 2010, Burton 2011, Mead, 2012)*

Matig GRADE	Het is onduidelijk hoe angst na herseninfarct of –bloeding het beste kan worden behandeld. *Bronnen (Hackett, 2008, Hackett, 2010, Burton 2011, Mead, 2012)*

Overwegingen
In 2007 verscheen de CBO richtlijn Behandeling van neuropsychiatrische gevolgen van niet-aangeboren hersenletsel (Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen, 2007). Deze richtlijn wordt in 2015 herzien maar is nog niet beschikbaar bij het verschijnen van deze richtlijn Beroerte. De aanbevelingen van de werkgroep uit 2007 met betrekking tot diagnostiek en behandeling van stemming na herseninfarct of hersenbloeding worden voor zover actueel en relevant in onderstaande aanbevelingen meegenomen. Wat betreft de diagnostiek van angst en depressie wordt aanbevolen om screeningsinstrumenten te gebruiken naast het klinisch oordeel en niet al te rigoureus om te gaan met afkappunten. Aben (2002) onderzocht de diagnostische waarde van diverse checklijsten om depressieve klachten te inventariseren en raadt aan om de HADS, BDI, SCL-90 subschaal depressie en de HDS te gebruiken. De volgende afkappunten worden aanbevolen voor gebruik bij herseninfarct of hersenbloeding patiënten:

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): afkappunt 10/11 op de totale schaal en 7/8 op de subschalen voor angst en depressie;
- Beck Depression Inventory (BDI): afkappunt 9/10;
- Symptom CheckList (SCL-90) subschaal depressie; afkappunt 24/25;
- Hamilton Depression Scale; afkappunt 11/12.

Vanwege het gebrek aan onderzoek naar de effectiviteit van behandeling van angst na een herseninfarct of hersenbloeding, wordt in de CBO richtlijn Behandeling van neuropsychiatrische gevolgen van niet-aangeboren hersenletsel (Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen, 2007) aangeraden om de landelijke richtlijn Angststoornissen (Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen, 2003) te hanteren.

Naast onderzoek naar het effect van behandeling van depressie en angst, wordt ook onderzocht of farmacologische en psychologische interventies effectief kunnen zijn om depressie en/of angst te voorkomen. Uit een Cochrane review van Hackett (2008) naar preventieve behandeling van depressie bleek dat de tien gevonden farmacologische trials geen effect lieten zien terwijl de vier psychotherapie trials een kleine maar significante verbetering van stemming en preventie van depressie lieten zien. 'Problem solving therapy' en 'motivational interviewing' zijn effectieve technieken. Yi (2010) liet in een meta-analyse zien dat fluoxetine effectief is om depressie te voorkomen, maar niet om de ernst van de symptomen te verminderen. Mihacipram bleek effectief in het voorkomen van depressie bij acute herseninfarct patiënten (Tsai, 2011), evenals vitamine B toediening (Almeida, 2010). De meta-analyse van Juagnco (2014) liet zien dat SSRIs de incidentie van depressie kunnen reduceren (RR=0,36) waarbij er geen significante verschillen waren in bijwerkingen. De SSRIs worden bij voorkeur voor een jaar voorgeschreven (Salter, 2013). Uit een recente review van Mikami (2014) bleek dat escitalopram en problem solving therapy effectief zijn om gegeneraliseerde angststoornissen te voorkomen.

Uit de aanvullende search kwamen diverse alternatieve behandelvormen voor angst en depressie naar voren die mogelijk veelbelovend kunnen zijn, maar meer kwalitatief hoogwaardig effectonderzoek is nodig op deze gebieden: non-invasieve corticale stimulatie zoals rTMS (Mehta, 2012;), 'mindfulness-based' interventies (Lawrence, 2013), vitamine B (Gothe, 2012), informatievoorziening en andere verpleegkundige interventies (de Man-van Ginkel, 2010), ketenzorg (Joubert, 2008) en revalidatie in de eerste lijn (Chaiyawat, 2012), systeembehandeling (Alexopoulos, 2012), oosterse geneeswijzen (Li, 2008; Peng, 2014), een specifiek Activate-Initiate-Monitor programma (Williams, 2007) en tenslotte electroconvulsieve therapie voor ernstige refractaire depressie (Lokk, 2010). Daarnaast worden er ook studies uitgevoerd waarbij behandeling met antidepressiva wordt toegepast om functionele uitkomsten te verbeteren, ongeacht de aanwezigheid van depressieve klachten; deze studies worden hier verder niet besproken.

Aanbeveling

De volgende screeningsinstrumenten zijn geschikt voor de beoordeling van het bestaan van angst of depressie bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Beck Depression Inventory (BDI), Symptom CheckList (SCL-90) subschaal depressie en de Hamilton Depression Scale.

Beperk het gebruik van antidepressiva tot patiënten met langer durende depressieve klachten. In de eerste maanden na het herseninfarct of de hersenbloeding wordt het gebruik vooral aangeraden als hiermee de voorwaarden voor revalidatiebehandeling kunnen worden verbeterd (i.e. initiatief, motivatie).

Overweeg behandeling met antidepressiva om depressieve klachten te behandelen, emotionele labiliteit te verminderen en controle over emotionele ontremming (dwanglachen en -huilen) te verkrijgen. Gelet op het bijwerkingenprofiel gaat de voorkeur uit naar SSRIs met korte halfwaardetijd, bijvoorbeeld citalopram. Bij gecombineerd gebruik met vitamine K antagonisten dient de INR extra gecontroleerd te worden.

Overweeg psychologische behandeling om depressie te voorkomen waarbij probleem-oplossende vaardigheden kunnen worden aangeleerd of 'motivational interviewing' kan worden toegepast.

Overweeg bij zowel depressie, angst als bij emotionele labiliteit psycho-educatie voor patiënt en naaste familie.

Voor angstklachten en post-traumatische stressreactie kan de richtlijn Angststoornissen worden gevolgd.

Literatuur

Aben I, Denollet J, Lousberg R, et al. Personality and vulnerability to depression in stroke patients: a 1-year prospective follow-up study. Stroke. 2002a;33:2391-5.

Aben I, Verhey F, Lousberg R, et al. Validity of the beck depression inventory, hospital anxiety and depression scale, SCL-90, and hamilton depression rating scale as screening instruments for depression in stroke patients.Psychosomatics. 2002b;43(5):386-93.

Alexopoulos GS, Wilkins VM, Marino P, et al. Ecosystem focused therapy in poststroke depression: a preliminary study. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2012;27(10):1053-60.

Almeida OP, Marsh K, Alfonso H, et al. B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP trial. Ann Neurol. 2010;68(4):503-10.

Anger WH, Jr. Interventions for treating anxiety after stroke. International Journal of Evidence-Based Healthcare. 2012;10(1):82-3.

Campbell Burton CA, Holmes J, Murray J, et al. Interventions for treating anxiety after stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011(12):CD008860.

Chaiyawat P, Kulkantrakorn K. Randomized controlled trial of home rehabilitation for patients with ischemic stroke: impact upon disability and elderly depression. Psychogeriatrics:The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society. 2012;12(3):193-9.

De Man-van Ginkel JM, Gooskens F, Schuurmans MJ, et al. Rehabilitation Guideline Stroke Working G. A systematic review of therapeutic interventions for poststroke depression and the role of nurses. Journal of Clinical Nursing. 2010;19(23-24):3274-90.

De Wit L, Putman K, Baert I, et al. Anxiety and depression in the first six months after stroke. A longitudinal multicentre study. Disabil Rehabil. 2008;30:1858–66.

Delbari A, Salman-Roghani R, Lokk J. Effect of methylphenidate and/or levodopa combined with physiotherapy on mood and cognition after stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Neurol. 2011;66(1):7-13.

Gothe F, Enache D, Wahlund LO, et al. Cerebrovascular diseases and depression: epidemiology, mechanisms and treatment. Panminerva Medica. 2012;54(3):161-70.

Hackett ML, Anderson CS, House A, et al. Interventions for treating depression after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2008.

Hackett ML, Yang M, Anderson CS, et al. Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. Update of Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003690; PMID: 15106213]. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(2):CD003690.

Humphreys I, Thomas S, Phillips C, et al. Cost analysis of the Communication and Low Mood (CALM) randomised trial of behavioural therapy for stroke patients with aphasia. Clinical Rehabilitation. 2015;29(1):30-41.

Joubert J, Joubert L, Reid C, et al. The positive effect of integrated care on depressive symptoms in stroke survivors. Cerebrovasc Dis. 2008;26(2):199-205.

Juangco DNA. Selective serotonin reuptake inhibitors for the prevention of post stroke depression: A meta analysis. Eur J Neurol. 2014;21:282.

Kouwenhoven SE, Kirkevold M, Engedal K, et al. Depression in acute stroke: prevalence, dominant symptoms, and associated factors. A systematic literature review. Disabil Rehabil. 2011;33:539-556.

Lawrence M, Booth J, Mercer S, et al. A systematic review of the benefits of mindfulness-based interventions following transient ischemic attack and stroke. International Journal of Stroke. 2013;8(6):465-74.
Li LT, Wang SH, Ge HY, et al. The beneficial effects of the herbal medicine free and easy wanderer plus (FEWP) and fluoxetine on post-stroke depression. J Altern Complement Med. 2008;14(7):841-6.
Lokk J, Delbari A. Management of depression in elderly stroke patients. Neuropsychiatric Disease & Treatment. 2010;6:539-49.
Mead GE, Hsieh C, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery. Cochrane Database Syst Rev 2013.
Mehta S, Lobo L, Salter K, et al. Post stroke depression symptoms: Therapeutic interventions initiated more than six months post-stroke. Arch Phys Med Rehabil. 2012;93(10):E35.
Mikami K, Jorge RE, Moser DJ, et al. Prevention of post-stroke generalized anxiety disorder, using escitalopram or problem-solving therapy. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2014;26(4):323-8.
Mitchell PH, Veith RC, Becker KJ, et al. Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces poststroke depression significantly more than usual care with antidepressant: living well with stroke: randomized, controlled trial. Stroke. 2009;40(9):3073-8.
Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen. Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen cliënten met een angststoornis. Utrecht: CBO/Trimbos-instituut, 2003.
Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen. Richtlijn Behandeling van neuropsychiatrische gevolgen van niet-aangeboren hersenletsel. CBO: Utrecht, 2007.
Peng L, Zhang X, Kang DY, et al. Effectiveness and safety of Wuling capsule for post stroke depression: a systematic review. Complement Ther Med. 2014;22(3):549-66.
Salter KL, Foley NC, Zhu L, et al. Prevention of poststroke depression: does prophylactic pharmacotherapy work?. [Review]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases. 2013;22(8):1243-51.
Sunami E, Usuda K, Nishiyama Y, et al. A preliminary study of fluvoxamine maleate on depressive state and serum melatonin levels in patients after cerebral infarction. Intern Med. 2012;51(10):1187-93.
Thomas SA, Walker MF, Macniven JA, et al. Communication and Low Mood (CALM): a randomized controlled trial of behavioural therapy for stroke patients with aphasia. Clinical Rehabilitation. 2013;27(5):398-408.
Tsai CS, Wu CL, Chou SY, et al. Prevention of poststroke depression with milnacipran in patients with acute ischemic stroke: A double-blind randomized placebo-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol. 2011;26(5):263-7.
Van Mierlo M, van Heugten C, Post M, et al. Psychological Factors Determine Depressive Symptomatology After Stroke. Arch Phys Med Rehabil. 2015 Feb 12 (epub ahead of print).
Wang X, Yan H, Xiao CL. A clinical trial of paroxetine and psychotherapy in patients with poststroke depression and anxiety. Chinese Mental Health Journal. 2005;19(8):564–6.
Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: Epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. Biol Psychiatry. 2002;52:253-64.
Williams LS, Kroenke K, Bakas T, et al. Care management of poststroke depression: a randomized, controlled trial. Stroke. 2007;38(3):998-1003.
Yi ZM, Liu F, Zhai SD. Fluoxetine for the prophylaxis of poststroke depression in patients with stroke: a meta-analysis. [Review]. Int J Clin Pract. 2010;64(9):1310-7.
Zhang YX, Zhang HL, Wang H. Effects of buspironehydrochloride on post-stroke affective disorder and neuralfunction. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation. 2005;9(12):8–9.

10.9 Welke interventies kunnen worden aanbevolen voor het verbeteren van functioneren, stemming en welbevinden en verminderen van zorglast/stress bij mantelzorgers van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding?

Inleiding

Druk op mantelzorgers van patiënten na herseninfarct of hersenbloeding is hoog, 19-47% heeft klachten passend bij overbelasting (Kruithof), 30 tot 68% heeft angst of somberheidgevoelens (Witz, 2008). Een hoge mate van stress kan een negatief effect hebben op de gezondheidstoestand, welbevinden en kwaliteit van leven van mantelzorgers. Zo kan stress bij mantelzorgers een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen en mortaliteit geven vergeleken met niet-mantelzorgers. (Haley, 2010). Ook kan een depressie bij de mantelzorgers juist depressieve klachten bij de patiënt doen verergeren. Informatievoorziening, gecombineerd met educatie, is belangrijk voor de patiënt, maar ook voor de mantelzorger.

Zoeken en selecteren

De tekst in dit hoofdstuk is in eerste instantie gebaseerd op twee recent gepubliceerde Cochrane reviews (Forster, 2012; Legg, 2011), aangevuld met reviews en RCTs die zijn verschenen na 2012. Daartoe is een aanvullende search gedaan in de databases Medline (OVID), Embase, Psycinfo en Cochrane en is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en randomised controlled trials. De search leverde veel nieuwe literatuur op, die is verschenen na de richtlijn CBO Beroerte van 2008.

In de aanvullende search kwamen 67 reviews en 205 RCTs naar voren. Na selectie bleven er 16 reviews en 25 RCTs over. Na bestudering van de volledige tekst is er één review relevant gebleken die na 2012 is verschenen (Cheng, 2014) en drie RCTS (Forster, 2013; Ostwald, 2014; Smith, 2012) die na 2012 zijn verschenen en één RCT (Franzen Dahlin, 2008) uit 2008 die niet in de reviews waren opgenomen.

Samenvatting literatuur

De review van Legg (2011) beschrijft de effecten van interventiestudies gericht op mantelzorgers van herseninfarct of hersenbloeding patiënten en of het effect van de interventies in bepaalde groepen van mantelzorgers groter is. Er werden acht RCTs geïncludeerd met een totaal van 1007 mantelzorgers. Primair werd gekeken naar effecten op mantelzorgers' ervaren stress en druk, secundair naar angst, depressie, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en tevredenheid. De interventies werden verdeeld in drie vormen: 1) aanleren van vaardigheden voor het geven van persoonlijke verzorging; 2) steun en informatie over de te bereiken instanties en hulp; 3) psycho-educatie gericht op zelfvertrouwen en copingstrategieën. In één studie werden mantelzorgers getraind in vaardigheden m.b.t. het geven van persoonlijke verzorging (Kalra 2004). Het welbevinden van mantelzorgers in de interventiegroep verbeterde significant; de verschilscore van de 'caregiver burden scale' van de interventie- en controlegroep was -8,67 (95% BI -11,30 tot = -6,04; p=0,001). Het effect van steun en informatie op ervaren stress werd in twee studies onderzocht (Mant, 2000; Yoo, 2007) en gaf in beide studies geen verbetering van ervaren stress. Psycho-educatie gaf in een gepoold resultaat van twee studies geen significant verschil in effect op ervaren stress en druk bij mantelzorgers, gemeten met de burden interview (Hartke, 2003) en de relatives stress scale (Draper, 2007) (0,01; 95% BI -0,34 tot 0,36). Eén studie (Kalra, 2004) onderzocht het effect van het aanleren van

vaardigheden op angst, gemeten met de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), en vond geen verschil tussen interventie en controlegroep. Wel vonden zij een significant verschil in depressie, eveneens gemeten met de HADS, ten faveure van de interventiegroep (gemiddeld verschil -0,61; 95% BI -0,85 tot -0,37; p<0,0001). De interventies gericht op ondersteuning en informatie en psycho-educatie lieten geen verschil zien op preventie van depressie van de mantelzorger in interventie- en controlegroep. Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, gemeten met de EuroQOL, werd als beter ervaren in de interventiegroep die vaardigheden aangeleerd kregen (MD -11,97; 95% BI -15,59 tot -8,35; p<0,001) (Kalra, 2004). Het geven van ondersteuning en informatie werd in twee studies onderzocht en gaf geen eensluidend positief resultaat op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. Larson (2005) kon geen verschil aantonen op de EuroQOL tussen interventie en controlegroep, terwijl Mant (2000) significante verbeteringen op vijf van de acht domeinen van de SF36 liet zien. De ervaren tevredenheid over geboden informatie (over het herseninfarct of de hersenbloeding zelf of beschikbare voorzieningen) gaf in de ene studie deels een significante verbetering (alleen over tevredenheid omtrent de geboden informatie over oorzaken van het herseninfarct of de hersenbloeding, niet over voorkomen van een recidief) in de interventiegroep en in de andere werd een meer constante tevredenheid over tijd gezien ten opzichte van een afnemende tevredenheid in de controlegroep. Uit deze review kan geconcludeerd worden dat er momenteel te weinig bekend is over 'informatie en ondersteuning' interventies en 'psycho-educatie' interventies om een uitspraak te doen over het effect ervan op de hoeveelheid stress, angst, depressie en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van mantelzorgers van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Interventies, die vaardigheden voor het geven van persoonlijke verzorging aan partners aanleren, lijken een verbetering te geven van de hoeveelheid ervaren stress, depressie en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in vergelijking met usual care. Dit is echter gebaseerd op het resultaat van een klein, single-center onderzoek (Kalra, 2004). Deze resultaten worden ondersteund door een kleinschalig uitgevoerde web-based RCT (N interventie 19, N controle 19), waarbij de partners (allen vrouw) kennis, vaardigheden en hulpbronnen aangeboden kregen. Depressie symptomen, gemeten met de CES-D, waren significant lager in de interventiegroep (Smith, 2012). De resultaten van een groot uitgevoerde multicenter RCT onder 930 koppels (herseninfarct of hersenbloeding patienten en hun partners), welke een vervolg is op de studie van Kalra uit 2004, laten echter een ander resultaat zien (Forster, 2013). Mantelzorgers kregen de 14-item 'London Stroke Carers Training Course' aangeboden, waarbij zowel psycho-educatie als vaardigheden training onderdeel waren van de cursus. De caregiver burden scores, de HADS, de EQ-5D en de Frenchay Activities Index als maat voor participatie, verschilde na zes maanden en na 12 maanden niet tussen interventie- en controlegroep. De auteurs geven als belangrijkste reden voor de grote verschillen tussen het multicenter (Forster, 2013) en single-center (Kalra, 2004) onderzoek aan dat de training niet goed geïimplementeerd was. Het grote onderzoek werd in korte tijd volgens cascade training geïmplementeerd bij de multidisciplinaire teams. In de praktijk bleken verpleegkundigen het slechtst getraind en werd onvoldoende multidisciplinair samengewerkt. De studie van Ostwald (2013) onderzocht of een gecombineerde interventie van psycho-educatie en aanleren van praktische vaardigheden (door ergotherapeut, fysiotherapeut en verpleegkundige) leidde tot betere uitkomsten op gebied van ervaren gezondheidsstatus (onderdeel van SF-36), depressie en ervaren stress in vergelijking met alleen aanbieden van gerichte informatie via maandelijks aangeboden emails. In deze studie werden verschillen gevonden voor beide groepen op baseline en follow-up, maar er waren

nauwelijks verschillen tussen interventie en controlegroep. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door een cross-over effect.

In de Cochrane review van Forster (2012) werd de effectiviteit van informatievoorziening onderzocht op de uitkomsten na revalidatie van patiënten na herseninfarct of hersenbloeding en/of hun mantelzorgers. Daarbij werd primair gekeken naar de kennis over herseninfarct of hersenbloeding en er werd gekeken naar de invloed van de informatie-interventie op de stemming van de patiënt of mantelzorger. Er werden secundaire uitkomstmaten benoemd op het gebied van functioneren, sociale activiteiten, tevredenheid, ziekenhuisopnames en motivatie voor therapie/revalidatie. De informatievoorziening werd als passief geclassificeerd indien er sprake was van een enkele manier van informatieverstrekking zonder systematische follow-up, en actief indien er een actief aanbod was om de geboden informatie toe te passen. Er werden 21 RCTs, tezamen 1290 mantelzorgers, geïncludeerd. Uit een meta-analyse, die werd verricht op vier trials, werd een significant verschil gevonden in kennis bij mantelzorgers in het voordeel van de interventiegroep (SMD 0,74 95%BI 0,06 tot 1,43). Er werd geen verschil gevonden in ervaren psychologische druk. Er werd geen verschil gevonden tussen interventie en controlegroepen bij studies die op een passieve manier informatie verstrekte op depressie, mantelzorger belasting en kwaliteit van leven. Bij actieve informatieverstrekking werd een positief verschil gevonden in depressie. Er worden twee studies beschreven die de mantelzorgerbelasting onderzoeken bij actieve informatieverstrekking: in de studie van Kalra 2004 wordt een lagere ervaren belasting beschreven tussen interventie- en controlegroep en in de studie van Draper (2007) kunnen geen verschillen worden aangetoond tussen interventie- en controlegroep. Dezelfde uitkomst wordt beschreven bij studies die kwaliteit van leven beschrijven bij actieve informatieverstrekking, waarbij één grote studie (Kalra, 2004) een positief verschil van kwaliteit van leven laat zien gemeten met de EuroQOL VAS en twee kleinere studies (Rodgers, 1999; Larson, 2005) geen significant verschil vonden. Bij geen van de studies werd een significant verschil gezien in ervaren tevredenheid met ontvangen informatie. Uit deze review kan geconcludeerd worden dat de beste manier van informatieverstrekking niet geheel duidelijk is, maar het lijkt het beste resultaat te hebben indien mantelzorgers actief informatie aangeboden krijgen en betrokken worden bij geplande follow-up.

De review en meta-analyse van Cheng (2014) onderzoekt de effectiviteit van psychosociale interventies bij patiënten en mantelzorgers van herseninfarct of hersenbloeding patiënten. Van de 18 geïncludeerde studies, werden er 16 gecategoriseerd als psycho-educatie, waarbij uitleg en informatieverstrekking werd gecombineerd met psychotherapeutische strategieën (voornamelijk verbeteren van vaardigheden rondom stress coping met behulp van de stress coping theorie en vergroten probleemoplossend vermogen met behulp van cognitieve gedragstherapie), en twee studies als sociale support groepen met lotgenotencontact voornamelijk via videoverbinding en internet onder begeleiding van verpleegkundigen. Er werd een meta-analyse verricht op basis van de data van zeven studies. Er waren geen verschillen te zien tussen interventie en controlegroepen in ervaren belasting voor de psycho-educatie interventies. Bij de sociale supportgroepen hadden mantelzorgers een significante reductie van ervaren belasting vergeleken met hun baseline gegevens (Torp, 2008) en hadden mantelzorgers in de interventiegroep significant lagere ervaren belasting bij probleemoplossende vaardigheden training via de telefoon vergeleken met de

controlegroep (Perrin, 2010). Een gepoolde analyse van effect van studies met psycho-educatie op depressie bij mantelzorgers liet een niet-significant verschil zien tussen interventie en controlegroepen. Uit de studies die niet werden meegenomen in de analyse bleek dat er significant minder depressie voorkwam in de interventiegroepen die psycho-educatie kreeg aangeboden. Voor de groepen die sociale support kregen, was er geen verschil in depressiescores. Op de uitkomstmaat angst werd voor geen van de studies die dat onderzochten een verschil in uitkomst gevonden. Individuele psycho-educatie bleek een klein effect te laten zien op familie functioneren (SMD, -0,12). Geen van de studies die de ervaren gezondheidstoestand, inclusief somatische klachten, onderzochten vond een verschil tussen interventie- en controlegroep. De ervaren kwaliteit van leven op fysieke, psychologische en sociale domeinen direct na de interventie verschilden niet tussen de interventie en controlegroep na individuele- of groeps psycho-educatie. Een studie (Wilz, 2007) vond een significant verschil na individuele psycho-educatie op de psychologische en sociale domeinen van kwaliteit van leven gemeten na zes maanden, terwijl deze effecten niet kon worden aangetoond na 11 maanden (Shyu, 2010). Individuele psycho-educatie en supportgroepen interventies leidden tot significante vermindering van zorgconsumptie op de middellange termijn (drie tot 12 maanden) door de patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding. Op de lange termijn zijn er ook duidelijke verschillen in de hoeveelheid verpleeghuisopnames in het voordeel van de interventiegroepen.

Concluderend kan gesteld worden dat psychosociale interventies voor mantelzorgers van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding leiden tot een kleine verbetering in familie-functioneren, een trend laten zien richting verbeteren van depressie en gevoel van competentie en een vermindering van zorgconsumptie van de patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding. De effectiviteit van verschillende types psychosociale interventies kon niet worden aangetoond. Franzen-Dahlin (2008) onderzocht de effecten van een psycho-sociale interventie, geleid door verpleegkundigen uit het ziekenhuis, op de psychologische gezondheid van mantelzorgers, gemeten met de 'Comprehensive Psychopathological Rating Scale-Self-Affective' (CPRS-S-A). De resultaten op groepsniveau na zes (einde interventie) en 12 maanden (telefonische booster) lieten geen verschillen zien tussen interventie- en controlegroep op de CPRS-S-A. Bij een subanalyse, bleek dat er wel verschillen waren in psychologische gezondheid tussen interventie- en controlegroep bij mantelzorgers die vijf of meer van de zes groepsbijeenkomsten hadden bijgewoond.

Conclusies

Laag GRADE	Gerichte informatievoorziening kan de kennis over de gevolgen van een herseninfarct of hersenbloeding bij mantelzorgers vergroten, maar heeft geen effect op stemming van mantelzorgers of tevredenheid van de mantelzorgers. *Bronnen (Legg, 2011; Forster, 2012; Loupis, 2013; Cheng, 2014, Smith, 2012)*

Laag GRADE	Psychosociale interventies gericht op het vergroten van probleem-oplossende vaardigheden en omgaan met stress kunnen het welbevinden van mantelzorgers vergroten en de zorgconsumptie door patiënten verlagen. *Bronnen (Legg, 2011; Forster, 2012; Loupis, 2013; Cheng, 2014, Smith, 2012)*

Laag GRADE	In de behoefte aan educatie en steun bij patiënten en mantelzorgers tijdens de revalidatiefase kan worden voorzien door het organiseren van familiebesprekingen. *Bronnen (Legg, 2011; Forster, 2012; Loupis, 2013; Cheng, 2014, Smith, 2012)*

Overwegingen

In de vorige versie van de Richtlijn Beroerte werd naast de vraag welke interventies effectief zijn voor begeleiding van mantelzorgers, ook geadviseerd over de wijze waarop overbelasting bij mantelzorgers het beste in kaart kan worden gebracht en welke mantelzorgers at risk zijn voor overbelasting. De aanbevelingen op deze uitgangsvragen zijn als volgt geformuleerd:

Na ontslag van een patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding naar huis, zowel na ziekenhuisopname als na (poli)klinische revalidatiebehandeling, moet er altijd een controleafspraak worden aangeboden voor zowel de patiënt als de partner. Het verdient aanbeveling om bij deze contacten de door de partner ervaren belasting met een standaard meetinstrument vast te leggen. De Caregiver Strain Index (CSI) heeft hierbij de voorkeur. De vragenlijst kan vooraf aan de partner worden toegestuurd. Gezien het feit dat overbelasting van naastbetrokkenen van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding op langere termijn vaak al voorspeld kan worden aan het begin van de revalidatie, is het van belang om deze naasten met een hoog-risicoprofiel bij de start van de revalidatie op te sporen en extra te begeleiden. Bij de controleafspraak met de herseninfarct of hersenbloeding patiënt en de partner/naastbetrokkenen wordt expliciet nagegaan wat de specifieke problemen en behoeften van de betrokkenen zijn. Indien het juist de mantelzorgers zijn die klachten presenteren op emotioneel gebied, wordt de begeleiding specifiek gericht op de mantelzorgers als aparte vorm van zorg en niet als onderdeel van de zorg voor de patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding. Het is van belang om binnen de stroke service af te spreken en vast te leggen wie de contacten en eventuele zorg voor de naastbetrokkenen op zich neemt.

Partners die overbelast zijn (vastgesteld met een gestandaardiseerde meting) of een grotere kans hebben op overbelasting op basis van het risicoprofiel, dienen adequate professionele zorg aangeboden te krijgen. Nu in de huidige zorg steeds meer patiënten naar huis worden ontslagen, wordt de rol voor mantelzorgers steeds groter. Bij mantelzorgers dient niet alleen gedacht te worden aan partners, maar ook aan andere familieleden (kinderen) en andere naastbetrokkenen van de patiënt. De zorg op de lange termijn dient dan ook van een patiëntgericht perspectief naar een familiegericht perspectief te worden verschoven. De

draagkracht van de mantelzorgers dient expliciet meegenomen te worden bij de beslissing over ontslag naar huis.

Aanbeveling

Veel patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding worden naar huis ontslagen en dit aantal zal de komende jaren verder stijgen. Thuis wordt de zorg vooral geleverd door mantelzorgers. Besteed specifiek aandacht aan de mantelzorgers en hun wensen en doelen.

Meet de door de partner ervaren belasting met een standaard meetinstrument; bij voorkeur de Caregiver Strain Index (CSI). Het is van belang om naasten met een hoog-risicoprofiel (CSI>7, lagere gezondheidstoestand van de naaste zelf en veel andere zorgtaken zoals verzorging van kinderen) bij de start van de revalidatie op te sporen en extra te begeleiden.

Gerichte informatievoorziening, bijvoorbeeld in de vorm van psycho-educatie (individueel of groepsgewijs) over de gevolgen van een herseninfarct of hersenbloeding en mogelijke vormen van zorg en ondersteuning die in de regio beschikbaar zijn, dient altijd aangeboden te worden aan de mantelzorgers. Partnercursussen en gezamenlijke voorlichtingsbijeenkomsten worden aangeraden.

Bij de informatievoorziening aan patiënt en naaste dient specifieke aandacht te worden besteed aan de onderwerpen intimiteit en seksualiteit aangezien er veel veranderingen op dit gebied kunnen optreden die niet altijd begrepen worden en de kwaliteit van leven kunnen beïnvloeden. Seksuele functiestoornissen dienen besproken te worden en zonodig dient een verwijzing naar een seksuoloog te volgen.

Daarnaast is het van belang om de mantelzorgers kennis over de gevolgen van een herseninfarct of hersenbloeding en praktische en probleemoplossende vaardigheden aan te leren en te ondersteunen bij het omgaan met stress, en hen zo te helpen bij de zorg voor hun naaste met een herseninfarct of hersenbloeding.

Familiebesprekingen dienen deel uit te maken van de standaardzorg voor de patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding.
Maak afspraken binnen de stroke service en leg schriftelijk vast wie de contacten met en eventuele zorg voor de naastbetrokkenen op zich neemt.
Maak desgewenst gebruik van het steunpunt mantelzorgers: www.mezzo.nl

Literatuur

Carnwath TC, Johnson DA. Psychiatric morbidity among spouses of patients with stroke. British medical journal. 1987;294(6569):409-11.

Cheng HY, Chair SY, et al. The effectiveness of psychosocial interventions for stroke family caregivers and stroke survivors: a systematic review and meta-analysis. Patient education and counseling. 2014;95(1):30-44.

Draper B, Bowring G, et al. Stress in caregivers of aphasic stroke patients: a randomized controlled trial. Clinical rehabilitation. 2007;21(2):122-30.

Forster A, Brown L, et al. Information provision for stroke patients and their caregivers. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;11:CD001919.

Forster A, Dickerson J, et al. A structured training programme for caregivers of inpatients after stroke (TRACS): a cluster randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis. Lancet. 2013;382(9910):2069-76.

Franzen-Dahlin A, Larson J, et al. A randomized controlled trial evaluating the effect of a support and education programme for spouses of people affected by stroke. Clinical rehabilitation. 2008;22(8):722-30.
Haley WE, Roth DL, et al. Caregiving strain and estimated risk for stroke and coronary heart disease among spouse caregivers: differential effects by race and sex. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2010;41(2):331-6.
Hartke RJ, King RB. Telephone group intervention for older stroke caregivers. Topics in stroke rehabilitation. 2003;9(4):65-81.
Kalra L, Evans A, et al. Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. Bmj. 2004;328(7448):1099.
Kruithof WJ, van Mierlo ML, et al. Associations between social support and stroke survivors' health-related quality of life--a systematic review. Patient education and counseling. 2013;93(2):169-76.
Larson J, Franzen-Dahlin A, et al. The impact of a nurse-led support and education programme for spouses of stroke patients: a randomized controlled trial. Journal of clinical nursing. 2005;14(8):995-1003.
Legg LA, Quinn TJ, et al. Non-pharmacological interventions for caregivers of stroke survivors. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(10):CD008179.
Mant J, Carter J, et al. Family support for stroke: a randomised controlled trial. Lancet. 2000;356(9232):808-13.
Ostwald SK, Godwin KM, et al. Home-based psychoeducational and mailed information programs for stroke-caregiving dyads post-discharge: a randomized trial. Disability and rehabilitation. 2014;36(1):55-62.
Perrin PB, Johnston A, et al. A culturally sensitive Transition Assistance Program for stroke caregivers: examining caregiver mental health and stroke rehabilitation. Journal of rehabilitation research and development. 2010;47(7):605-17.
Rodgers H, Atkinson C, et al. Randomized controlled trial of a comprehensive stroke education program for patients and caregivers. Stroke; a journal of cerebral circulation. 1999;30(12):2585-91.
Shyu YI, Kuo LM, et al. A clinical trial of an individualised intervention programme for family caregivers of older stroke victims in Taiwan. Journal of clinical nursing. 2010;19(11-12):1675-85.
Smith GC, Egbert N, et al. Reducing depression in stroke survivors and their informal caregivers: a randomized clinical trial of a Web-based intervention. Rehabilitation psychology. 2012;57(3):196-206.
Torp S, Hanson E, et al. A pilot study of how information and communication technology may contribute to health promotion among elderly spousal carers in Norway. Health & social care in the community. 2008;16(1):75-85.
Wilz G, Barskova T. Evaluation of a cognitive behavioral group intervention program for spouses of stroke patients. Behaviour research and therapy. 2007;45(10):2508-17.
Wilz G, Kalytta T. Anxiety symptoms in spouses of stroke patients. Cerebrovascular diseases. 2008;25(4):311-5.
Yoo EK, Jeon S, et al. [The effects of a support group intervention on the burden of primary family caregivers of stroke patients]. Taehan Kanho Hakhoe chi. 2007;37(5):693-702.