

# Richtlijn herseninfarct

## 1. Overzicht

Auteurs



7 <sup>e</sup> revisie	Juni 2023 / januari 2024 Prof dr D.W.J. Dippel R.Klein Kranenbarg dr B. Roozenbeek dr F. van Kooten Prof dr M. Ikram P.M. Janssen
6 <sup>e</sup> revisie	November 2021 Prof dr D.W.J.Dippel Dr M.J.L. Mulder Dr B. Roozenbeek P.M. Janssen
5 <sup>e</sup> revisie	Mei /november 2020 Prof. Dr. D.W.J. Dippel Dr M.J.H.L. Mulder P.M. Janssen
4 <sup>e</sup> revisie:	Maart 2019 Dr. K. L. Kreft Prof. Dr. D.W. Dippel Dr. M.K. Ikram Dr. F. Van Kooten Dr. B. Roozenbeek Prof. Dr. P.J. Koudstaal
3 <sup>e</sup> revisie:	September 2017 P.M. Janssen Prof. Dr. P.J. Koudstaal Dr. F van Kooten Prof. Dr. D.W. Dippel
2 <sup>e</sup> versie:	20 augustus 2015 Dr. H. Seelaar Prof. Dr. P.J. Koudstaal Dr. F van Kooten Prof. Dr. D.W. Dippel
1 <sup>e</sup> versie: Auteurs	19 november 2013 Dr. H. Seelaar Drs. M. van Eijck Prof. Dr. P.J. Koudstaal Prof. Dr. D.W. Dippel

## Verantwoording

### Voorgaande richtlijnen

De huidige richtlijn 'cerebrale ischemie' Herseninfarct is een revisie op de richtlijn van november 2013, die op de volgende richtlijnen was gebaseerd: Richtlijn diagnostiek en secundaire preventie bij patiënten met een recente TIA of herseninfarct (29 juni 2010), de Werkwijze TIA (oktober 2012), Richtlijn trombolyse (september 2009), Richtlijn dissectie (oktober 2012). Deze richtlijnen zijn hiermee komen te vervallen.

### Mede auteurs en consulenten

Deze multidisciplinaire richtlijn is mede opgesteld en gebaseerd op teksten en adviezen van:

A.H. van den Meiracker, J. Versmissen, J. Alsmas, internisten; M.L. Geleijnse, M. Witsenburg, cardiologen  
H.J.M. Verhagen, vaatchirurg; R.Dammers, neurochirurg; F. Van Kooten, neuroloog; P.S. Fransen, neuroloog i.o.; A. Van der Lugt, G.J. Lycklama à Nijeholt, A.C.G.M. van Es, P.J. van Doormaal, radiologen;  
A.E. Hoek, S.Hillen, SEH artsen; P.A. Klaassen, anesthesioloog, M. Scheele, PA neurologie, T. Mertins, voorheen regie-verpleegkundige afdeling neurologie, E. Snoek, voorheen coördinator afdeling neurologie & neurochirurgie.

### Wijzigingen

De belangrijkste wijziging is dat alle richtlijnen betreffende het herseninfarct sinds 2013 zijn samengebracht in één document. De opbouw is modulair, deze wordt beschreven in de eerste sectie. Elke module begint met een stroomschema of checklist en wordt gevolgd door een verantwoording. Het voordeel van deze werkwijze is dat de samenhang tussen de onderwerpen beter kan worden bewaard en wijzigingen toch, door de modulaire opbouw, relatief gemakkelijk kunnen worden doorgevoerd.

### Specifieke wijzigingen 2013

- Algemeen stroomdiagram toegevoegd
- Update achtergrond tekst intra-arteriële behandeling
- Checklist intraveneuze trombolyse toegevoegd
- Secundaire preventie: Eerste keus plaatjesremmers is nu clopidogrel.
- Risico-tabel voor besluitvormingsondersteuning endarteriëctomie toegevoegd.
- Het young-stroke protocol is uit de richtlijn verwijderd en verwerkt in de algemene tekst

### Specifieke wijzigingen 2015

- Update intra-arteriële behandeling
- Aanpassingen richtlijn dissectie m.n. omtrent antistolling
- Update bloeddrukbehandeling in acute fase
- Update hartritmebewaking
- Nieuwe module vasculitis
- Nieuwe module decompressieve craniectomie
- Verwijzing zorgpad

### Specifieke wijzigingen 2017

- Update module acute behandeling
- Update module cardiale emboliebron
- Aanpassing beleid omtrent starten statines

### Specifieke wijzigingen 2019

- Trombectomie in late tijdvenster. (Module acute behandeling en module imaging)
- Couperen dabigatran -tekst ge-edit. (Module acute behandeling)

- Dubbele plaatjesremming. (Module acute behandeling)
- Stoppen met roken poli verwijderd. (Module secundaire preventie)
- Nicardipine als eerste keus bij vroege behandeling hoge bloeddruk bij trombolysen en verwijzing naar KMS bijgewerkt. (Module acute behandeling)
- Passage over bloeddruk in acute fase verkort en geactualiseerd met enkele referenties. (Module acute behandeling)
- Verplicht bellen stroke telefoon is niet meer nodig, uit de tekst verwijderd.

### Specifieke wijzigingen mei 2020

- Trombolysen in het late tijdvenster (Module acute behandeling)
- Aanpassing stroomschema's en trombolysen checklist

### Wijzigingen november 2020

- Update referenties trombolysen late tijdvenster (Module acute behandeling)
- Verwijzing naar keuzehulp acute neurovasculaire trials op intranet

### Specifieke wijzigingen november 2021

- Aanpassing schema 1 trombolysen: optie MRI bij lacunair syndroom om DWI/Flair mismatch aan te tonen, is verwijderd omdat MRI nu niet in de hyperacute setting beschikbaar is in Erasmus MC.
- Indicaties voor trombolysen voorafgaand aan trombectomie aangepast. .
- Beleid bij basilaris occlusie aangepast.; binnen 6 uur alle patiënten, tussen 6 en 24 uur om overleg met interventie en stroke telefoon.
- Start plaatjesremmers na trombectomie is uitgesteld naar de volgende ochtend, zoals ook na trombolysen, vanwege een verhoogd risico op intracerebrale bloeding.
- Tijdvenster voor start dubbele plaatjesremmers uitgebreid naar 24 uur. Daarnaast ook toegestaan na reperfusetherapie met goed herstel, en als endarteriectomie een optie is.
- Uitgebreidere argumentatie voor laat tijdvenster trombolysen, en laat tijdvenster trombectomie, op grond van recente meta-analyses.
- Indicaties voor CYP2C19 testen en advies voor keuze van plaatjesremmers toegevoegd.
- Indicaties voor dubbele plaatjesremming na een TIA of herseninfarct verduidelijkt
- Indicaties voor (continueren van) antistollingstherapie bij acuut herseninfarct verduidelijkt.
- Update keuzehulp acute neurovasculaire trials (niet opgenomen in deze richtlijn).

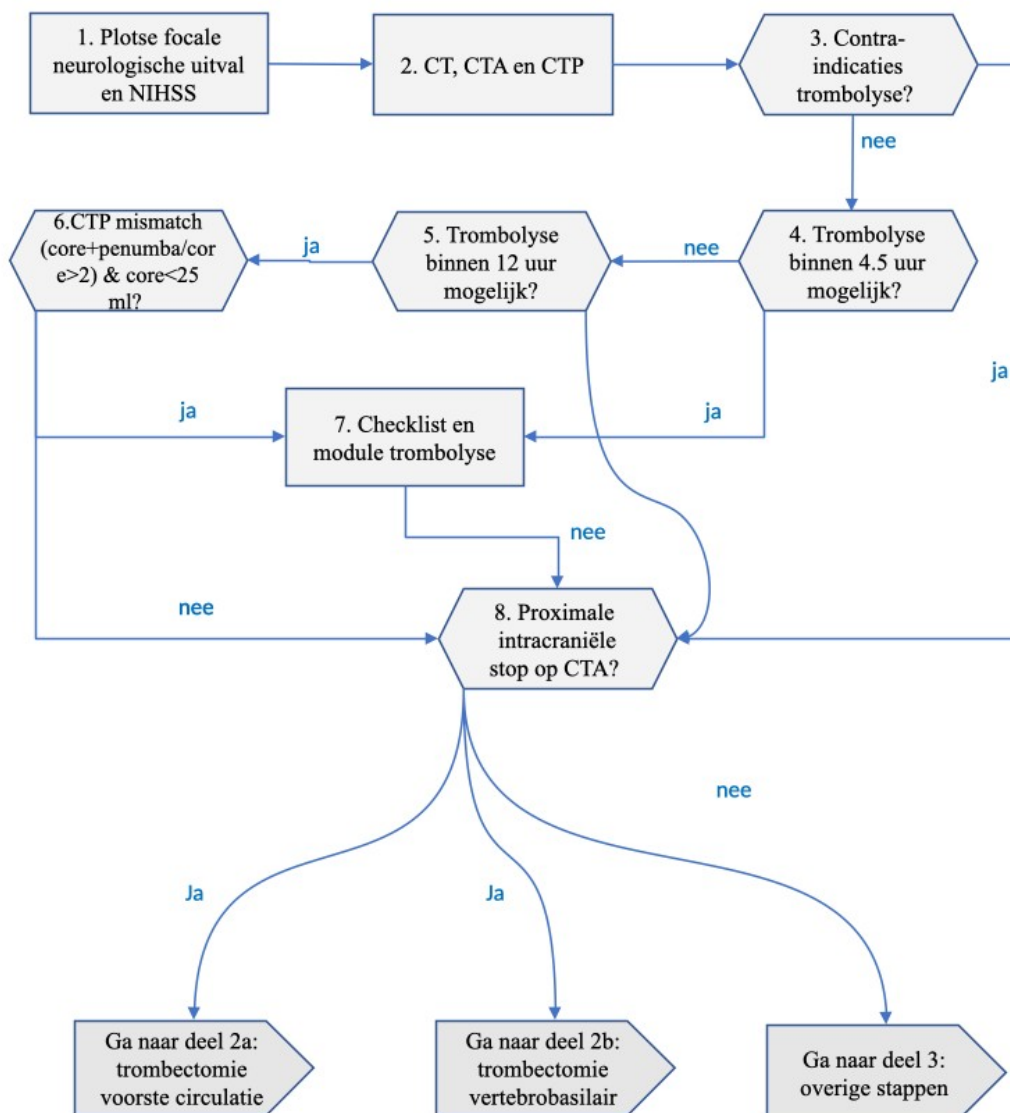
### Specifieke wijzigingen juni 2023 en januari 2024

- aanpassen criteria bij late trombectomie aan resultaten "large core trials" en late window trials
- aparte flowchart en tekst voor trombectomie bij vertebrobasilaire circulatie toegevoegd
- aanpassen flow charts aan bovenstaand
- aanpassen tekst beeldvorming aan bovenstaand
- aanpassen / verduidelijken timing van starten antistolling
- aanpassen timing van starten trombolysen (direct na blanco CT)
- in de overige modules discrepanties met module acute behandeling opgeheven
- figuur NASET stenosemeting in module 10 toegevoegd
- alle modules als losse elementen opgeslagen met eigen referenties.
- Slechts groene infuusnaald (18G) is voldoende voor contrasttoediening. Oranje (14G) mag maar is niet perse nodig.
- Verduidelijking en vereenvoudiging begeleidende tekst bij trombolysen stroomschema, punt 4.



## 2. Stroomdiagrammen

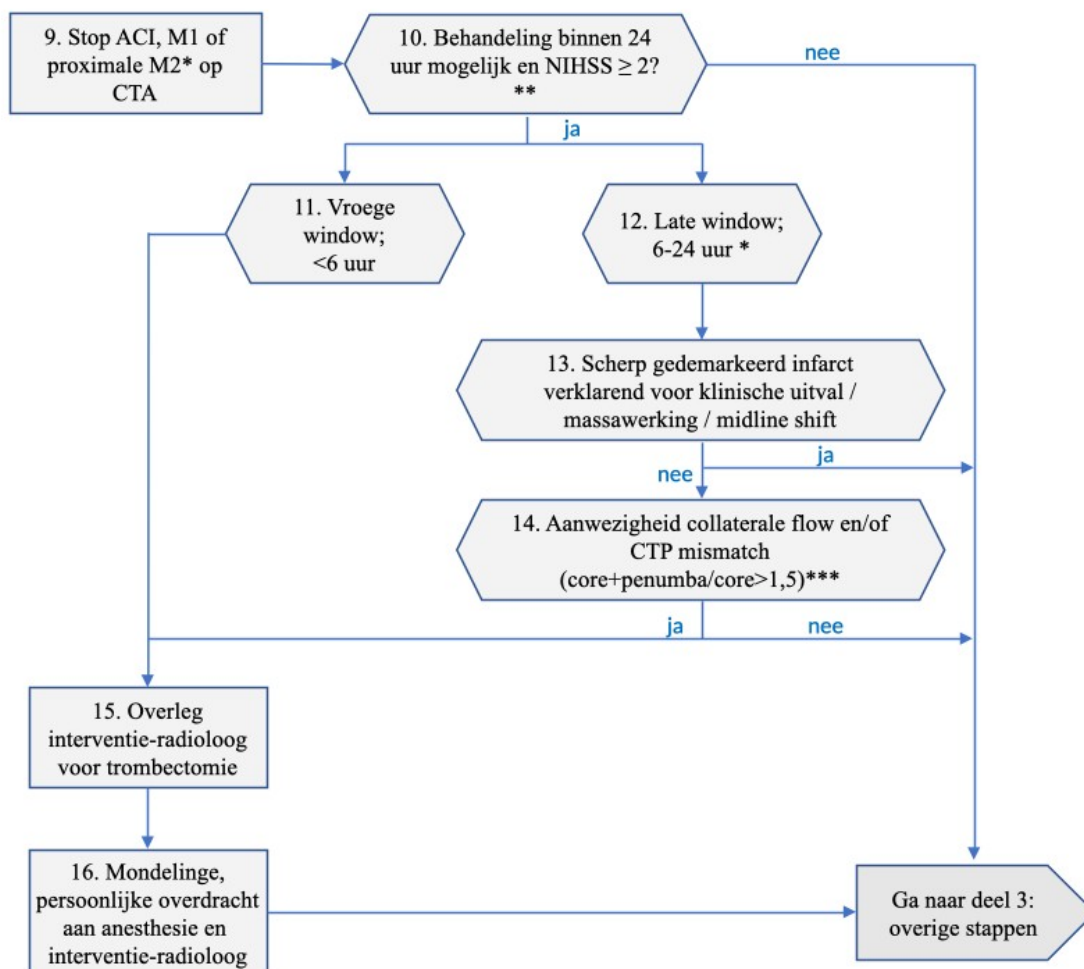
### Stroomdiagram herseninfarct deel 1: eerste beoordeling en trombolyse



\* proximale stop = stop in ICA, M1 of proximale M2, distale a vertebralis of a basilaris.

Juni 2023

# Stroomdiagram herseninfarct deel 2a: trombectomie voorste circulatie

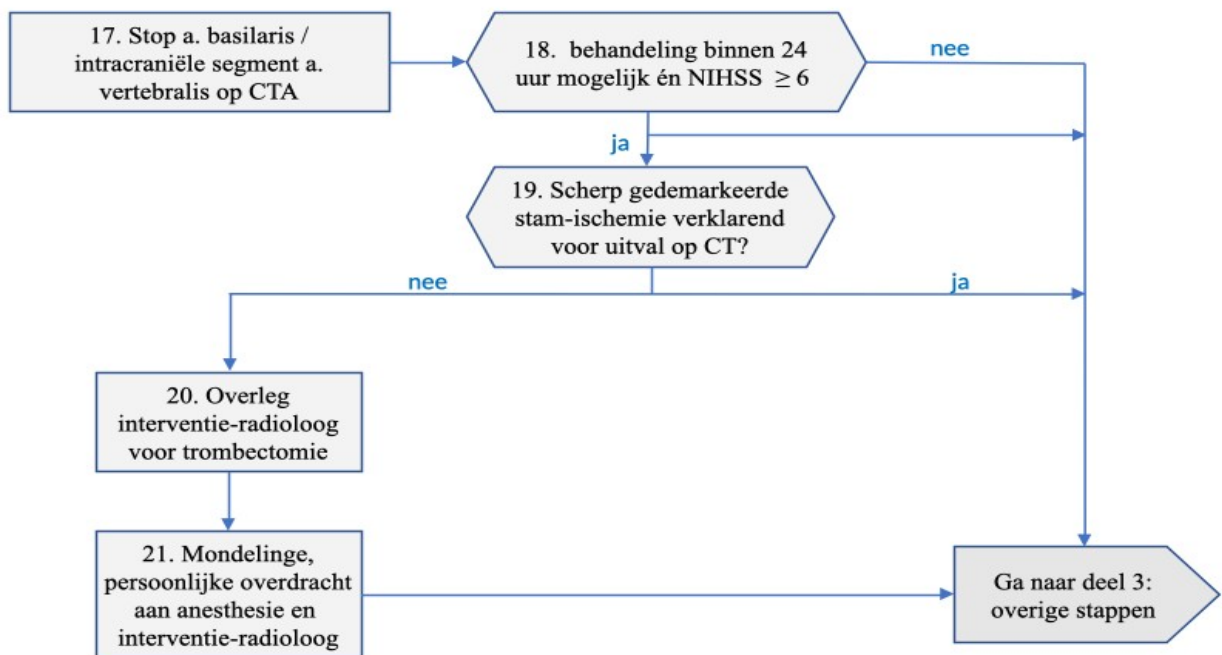


\* proximale M2 is gedefinieerd als het horizontale en eerste verticale deel van de acm takken.

\*\* Bij NIHSS 2-5: overweeg trombectomie op grond van uitval en verwacht effect

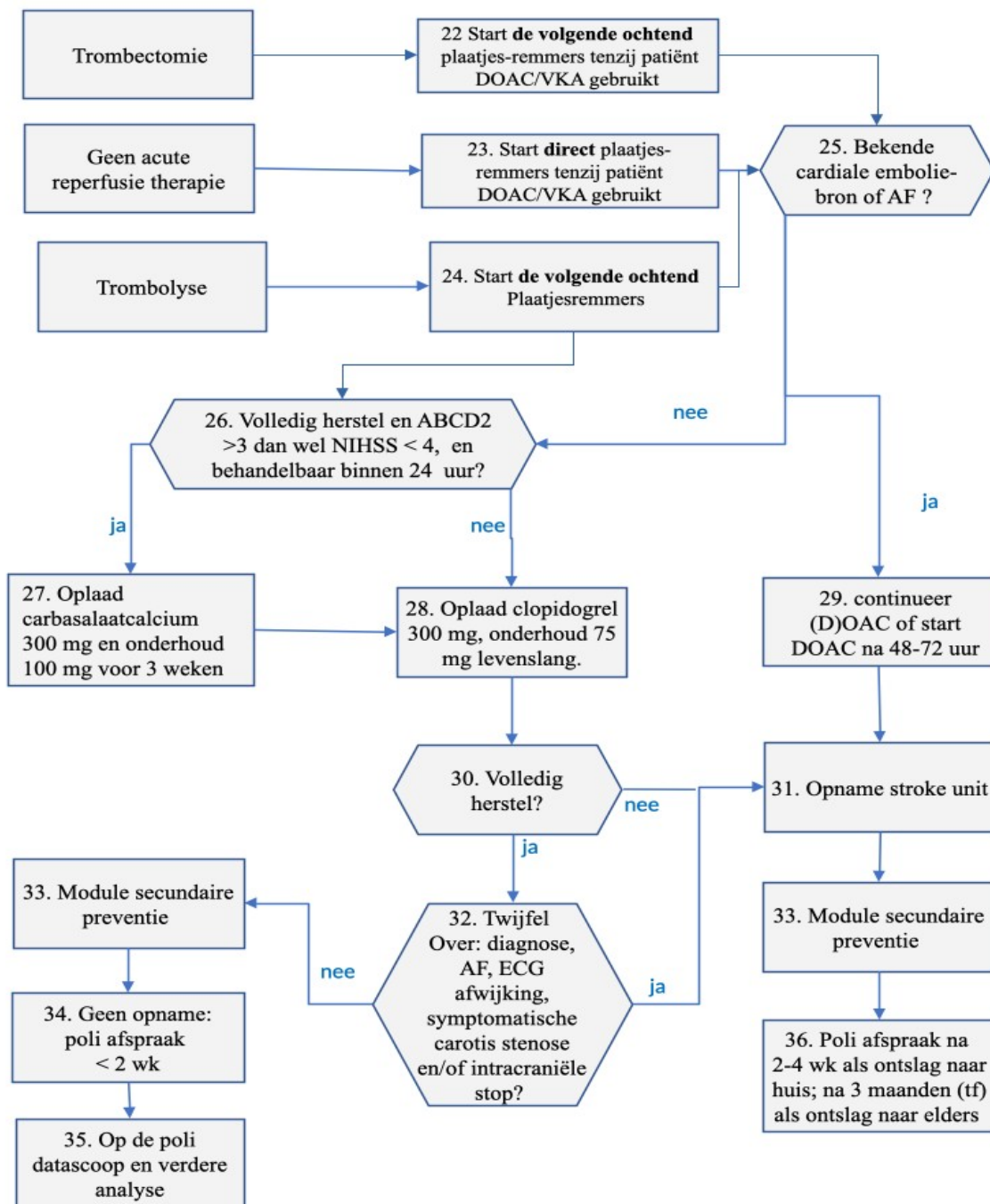
\*\*\* In de large core trials was vaak wel een penumbra, maar de ratio is niet gerapporteerd, daarom is voorlopig voor een ratio van 1.5 gekozen.

## Stroomdiagram herseninfarct deel 2b: vertebrobasilaire trombectomie



*\*Bij NIHSS 6-10: overweeg trombectomie op grond van uitval en verwacht effect*

## Stroomdiagram herseninfarct deel 3: overige stappen (plaatjesremmers, anticoagulantia en opname/policontrôle)





## Tekst bij stroomdiagram focale cerebrale ischemie

### Deel 1: trombolyse

1. Het betreft patiënten met uitval die niet langer dan 24 uur bestaat, bij deze patiënten is directe diagnostiek en behandeling vereist. Patiënten die langer dan 24 uur geleden maar korter dan een week uitval hebben worden ook op de SEH gezien, zodat direct analyse en secundaire preventie kan worden gestart. Indien patiënten uit een ander ziekenhuis worden verwezen zal op indicatie (bij duidelijk veranderde kliniek) nogmaals een CT en/of CTA kunnen worden verricht.
2. De patiënten die trombolyse of trombectomie kandidaat zijn worden opgevangen op de CT kamer en direct wordt standaard een CT, CT-A en CT-P gemaakt bij alle patiënten. Patiënten met een risico op contrast-nefropathie worden zo nodig ge-post-hydreerd (zie KMS document [Preventie Contrastnefropathie](#)). Strokelaab (Na, K, Kreat, glucose, totaal cholesterol, LDL, HDL, Hb, Ht, MCV, trombocyten, leukocyten, CRP) en ECG (ritme- of geleidingsstoornissen, recent of acuut myocardinfarct, linker ventrikel-hypertrofie) kan eventueel ook na de acute opvang en behandeling.
3. Voor de contra-indicaties trombolyse, zie checklist.
4. Als behandeling binnen 4.5 uur mogelijk, en er zijn geen contra-indicaties voor IV-trombolyse: twee infusen laten prikken, waarvan 1 groen (18G). Trombolyse starten direct na CT blanco. In het geval dat het besluit over / start van IV trombolyse niet direct na maken van de scan volgt (bijv. door gebrek aan informatie), en er inmiddels wél een indicatie is gesteld voor IAT én de angiokamer direct beschikbaar is, dan kan besloten worden om gelijk naar de angiokamer te gaan en IV trombolyse over te slaan.
5. Zie verder checklist trombolyse voor contra-indicaties. Er is een antagonist voor dabigatran beschikbaar waardoor trombolyse toch mogelijk wordt, zie dezelfde checklist.
6. Als behandeling niet binnen 4.5 uur maar wel binnen 12 uur mogelijk is, hangt de beslissing niet alleen van de gebruikelijke indicaties en contra-indicaties af, maar ook van de CTP.
7. De vermoedelijke infarct kern mag niet groter zijn dan 25 ml en het hele ischemische gebied "ischemic core": "total ischemic area" moet minstens 2x zo groot zijn als de vermoedelijke kern alleen (zodoende de mismatch ratio van core+penumbra/ core  $\geq 2$ ).
8. Stap voor stap aanbevelingen voor trombolyse staan in de checklist.
9. Indien er een intracraniale stop ACI (incl. carotistop), of ACM, dan wel vertebrobasilair, dan kan de patiënt in aanmerking komen voor IA behandeling, mits de verschijnselen niet langer dan 24 uur geleden zijn begonnen.

### Deel 2a: trombectomie voorste circulatie

10. Proximale M2 is gedefinieerd als de eerste afsplitsing van de ACM, waarbij een afsluiting in het horizontale en eerste verticale deel voor behandeling in aanmerking komt.
11. Voor directe behandeling binnen 24 uur behoort de patiënt een NIHSS score van 2 of meer te hebben. Hierbij kan men bij NIHSS 2-5 trombectomie overwegen op grond van ernst van uitval en verwachte effect.
12. Voor behandeling binnen 6 uur kan de besluitvorming worden gebaseerd op alleen CT en CTA, de CTP en collateralen spelen hierbij geen rol.
13. Voor behandeling tussen 6 en 24 uur moet men zich baseren op CT, CTA en eventueel CTP.
14. Als er al een scherp gedemarkeerd infarct bestaat, dat de verschijnselen volledige verklaart, is er geen indicatie voor trombectomie.
15. Op grond van de laatste trialresultaten is nu aanwezigheid van collateralen (score 1 of meer) óf CTP mismatch core+penumbra/core ratio van 1,5 voldoende criterium voor trombectomie. Omdat de ratio in de laatste trials niet is gerapporteerd, hebben we deze gesteld op 1.5, vermoedelijk groter nog dan in de laatste trials het geval was (zie tekst).

16. Als de CTA is gemaakt en hierop een proximale occlusie wordt gevonden overlegt de A(N)IOS neurologie direct met de dienstdoende interventie-radioloog. Zo blijven de lijnen kort.
17. De patiënt moet mondeling en in persoon worden overgedragen aan de anesthesie en interventie radioloog.

#### Deel 2b: trombectomie vertebrobasilaire circulatie

18. Dit betreft het intracranieële deel van de a vertebralis, de a basilaris, eventueel de P1 of P2 tak, als er meer uitval is dan alleen een hemianopsie, meestal tengevolge van ischemie van de thalamus.
19. Behandeling moet mogelijk zijn binnen 24 uur na begin van de verschijnselen of "last seen well", bovendien moet de NIHSS 6 of meer bedragen. Bij NIHSS 6-10 kan trombectomie worden overwogen op grond van de mate van uitval en het verwachte effect.
20. Als er al een scherp gedemarkeerd infarct bestaat, dat de klinische verschijnselen volledige verklaart, is er geen indicatie voor trombectomie.
21. Als de CTA is gemaakt en hierop een proximale occlusie wordt gevonden overlegt de A(N)IOS neurologie direct met de dienstdoende interventie-radioloog. Zo blijven de lijnen kort.
22. De patiënt moet mondeling en in persoon worden overgedragen aan de anesthesie en interventie radioloog.

#### Deel 3: plaatjesremmers, anticoagulantia en opname/policonrole

23. Na trombectomie kan de volgende ochtend plaatjesremmer(s) worden gestart.
24. Als er geen behandeling middels trombectomie of met trombolytica plaatsvond, kan direct met plaatjesremmer(s) worden gestart.
25. Na trombolyse word ook pas de volgende ochtend met plaatjesremmer(s) gestart.
26. Cardiale emboliebronnen kunnen zijn: atriumfibrilleren, maar ook mechanische hartklep of cardiale anomalie.
27. Patiënten die binnen 24 uur behandeld kunnen worden en een klein infarct (NIHSS < 4) of een TIA met hoog recidiefrisico (ABCD2 > 3) hebben gehad, komen in aanmerking voor dubbele plaatjesremming (carbasalaatcalcium (Ascal) en clopidogrel).
28. Carbasalaatcalcium starten met een oplaaddosering van 300 mg, te continueren voor 3 weken,
29. Alle patiënten (die geen (D)OAC gebruiken) worden op de stroke unit opgeladen met clopidogrel 300mg, ook bij twijfel over de diagnose. Indien patiënt carbasalaatcalcium gebruikt, wordt dit gestopt, tenzij er een indicatie voor dubbele plaatjesremming bestaat, zie vorige punt. Patiënt krijgt dan een recept/voorschrift clopidogrel 1dd75mg mee vanaf de SEH, waarmee de volgende dag wordt gestart. Als het een recidief TIA of infarct betreft, wordt de CYP2C19 test ingezet.
30. Patiënten met een bekende cardiale emboliebron die al orale anticoagulantia gebruiken, gaan hiermee door. Gebruiken zij nog geen orale anticoagulantia, dan kunnen deze na 48 tot 72 uur worden gestart tenzij er vermoeden is van bloeding in infarct. Langer wachten dan 3 dagen lijkt niet nodig te zijn, zie tekst.
31. Als er geen uitval meer is, kan er toch een opname indicatie bestaan.
32. Opname op een stroke unit is een bewezen effectieve behandeling, vergeleken met behandeling op een algemene verpleegafdeling. Het effect is even groot als van trombolyse.
33. Redenen voor opname kunnen zijn: recidiverende TIA's, twijfel over de diagnose (bv. dd/ migraine, epilepsie), atriumfibrilleren (de novo), nieuwe ritme- of geleidingsstoornissen op ECG, significante carotisstenose (>50%) of web aan de symptomatische zijde.
34. Voordat de patiënt met ontslag gaat moet er een plan voor secundaire preventie zijn en een aantal klinische vragen betreffende etiologie en pathogenese zo goed mogelijk zijn beantwoord. Zie de module klinisch redeneren.
35. Alle patiënten die primair zijn opgenomen in het Erasmus MC en naar huis zijn ontslagen worden na 2-4 weken teruggezien op de poli neurologie. Patiënten die zijn teruggeplaatst naar een verwijzend ziekenhuis of die naar een (geriatrie) revalidatie-instelling zijn overgeplaatst, krijgen na 3 maanden een poliklinische afspraak.

36. Er dient een order gemaakt te worden voor een controle afspraak van 30 minuten op de poli van Stroke Preventie Poli, dan wel bij Dorien Brouwer of Maaïke Scheele. Deze afspraak na <1-2 weken mét een datascoop meting van tevoren. Dit hoeft dus geen nieuwe TIA plek te zijn.
37. Patiënten die teruggeplaatst worden naar ander ziekenhuis krijgen een telefonische afspraak na 3 maanden, omdat we graag willen weten hoe het met ze gaat.

### 3. Klinisch redeneren bij acute herseninfarct

Klinisch redeneren is heel belangrijk om de uitval van de patiënt te begrijpen en de beste vervolgetherapie en begeleiding te kiezen:

*Vraag 1. Is het focale cerebrale ischemie? Per acute uitval? Hoe lang bestaan de klachten/hebben ze bestaan? Marche? Palpaties? Zijn er bij aanvullend onderzoek tekenen van ischemie? Bloeding?*

*Vraag 2. Welk stroomgebied? Benoem de slagader zo precies mogelijk. Maak onderscheid tussen een diep en oppervlakkig infarct. Is het waarschijnlijk corticaal of lacunair, zijn de klachten enkel sensibel en/of motorisch of zijn er ook corticale verschijnselen (bv. apraxie, hemianopsie, afasie). Klopt de beeldvorming bij de klinische verdenking? Moet diagnose aangepast worden o.b.v. beeldvorming?*

*Vraag 3. Wat heeft het veroorzaakt? Welke directe pathologie is onderliggend aan het de focale cerebrale ischemie? Large vessel pathologie (atherosclerose van de a. carotis en/of a. vertebralis, zie *Module carotis-endarterectomie, dissectie, zie Module Dissectie*), cardiale emboliebron (zie *Module cardiale emboliebron*), stollingsstoornissen (zie *Module aanvullend laboratoriumonderzoek*), vasculitis of vasculopathie.*

*Vraag 4. Wat is de kans op herstel? In hoeverre is reeds herstel opgetreden? Volgt er revalidatie, fysiotherapie, logopedie of ergotherapie? Wordt verder herstel verwacht?*

*Vraag 5. Wat is de kans op herhaling en op andere vasculaire complicaties? (zie Module secundaire preventie) Denk aan leefstijl (alcohol, roken, overgewicht), Familiaire belasting, Hypertensie, (pre-) diabetes, hyperlipidemie. Dit zijn tevens risicofactoren voor andere vasculaire complicaties als myocardinfarct en perifeer arterieel vaatlijden. Welke behandeling (plaatjes-aggregatie-remmers, (direct werkende) orale anticoagulantia, statine, anti-hypertensivum) is er gestart en om welke reden?*

**NB** de processen rondom acute opvang van patiënten met een herseninfarct, die in aanmerking komen voor IVT en/of IAT staan ook beschreven in het '[Zorgpad Herseninfarct IVT + IAT](#)' en '[IAT patiënten van elders](#)' op KMS.

**NB2** Voor klinische vragen kan i.o.m. supervisor worden gebeld met de stroke telefoon. Voor vragen rond trials kan gebeld worden met de verschillende trial telefoons (zie zakkaartjes).

**NB3** Overweeg altijd om een patiënt te includeren in een onderzoek. Voor de acute gerandomiseerde trials kan de "keuzehulp acute neurovasculaire trials" van pas komen.

## 4. Checklists trombolysie en trombectomie

### Checklist trombolysie

Tijd	Acties
0 min	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noteer tijd van ontstaan klachten of 'last-seen-well' in HIX <i>tabblad Trombolysie</i>.</li> <li>• Bij begin van de verschijnselen of "last-seen-well" langer dan 4.5 uur geleden zijn CTP criteria van toepassing, zie stroomschema</li> <li>• Acute focale uitval passend bij infarct. (Vooral als NIHSS 2-5, uitval en behandelkeuze goed documenteren).</li> <li>• Direct naar CT kamer voor CT, CTA en CTP</li> <li>• Behandeling binnen 4.5 uur mogelijk of binnen 4.5 tot 12 uur?</li> <li>• NIHSS invullen in HIX <i>tabblad</i></li> <li>• Glucose &gt; 2.7 en &lt; 22.2 (checken bij overdracht ambulance)</li> <li>• Lab afgenomen, inclusief INR</li> <li>• 2 infuusnaalden: groen (18G) of oranje (14G)</li> <li>• Check contra-indicaties voor IV trombolysie               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Antistolling met een INR &gt;1.7 of APTT&gt;50sec</li> <li>o Herseninfarct in de afgelopen 6 weken (relatieve contra-indicatie)</li> <li>o Intracerebrale bloeding in de voorgeschiedenis (relatieve contra-indicatie: geen contra-indicatie als de oorzaak van de bloeding (zoals een aneurysma) is weggenomen)</li> <li>o Contusio cerebri in de afgelopen 4 weken</li> <li>o Grote operatie in afgelopen 2 weken</li> <li>o Gastro-intestinale bloeding in de afgelopen 2 weken</li> <li>o Urogenitale bloeding in de afgelopen 2 weken (menstruatie is geen contra-indicatie)</li> <li>o Arteriële punctie op een niet-afdrukbare plaats in de afgelopen week</li> <li>o DOAC's (tenzij zeker &gt;4uur geleden ingenomen en normale bijbehorende stollingstijden)</li> <li>o Dabigatran gebruik moet gecoupeerd worden met idarucizumab (Praxbind®), 5g iv en 10 minuten na eerste gift idarucizumab kan veilig rTPA gegeven worden.</li> <li>o Bloeddruk systolisch &gt;185 mmHg en/of diastolisch &gt;110 mmHg</li> </ul> </li> </ul>
10min (+20-30 min)	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Bij RR&gt;185/110 geef labetalol shots 10-20mg per 5-10 min. Als er een indicatie is voor trombectomie, dan trombolysie overslaan</li> <li>o Overweeg na drie shots labetalol nicardipine pomp 3 mg per uur of labetalol pomp 60 mg/uur.</li> <li>o Check de keuzehulp acute neurovasculaire trials op intranet</li> <li>o Overleg supervisor op de CT-kamer, voor/tijdens CT</li> <li>o start IV alteplase 0.9mg/kg waarvan 10% bolus direct na CT</li> <li>o ga ondertussen verder met CTA en CTP</li> <li>o overweeg altijd trial inclusie zie keuzehulp en trialkaartjes</li> <li>o ECG op SEH -alleen als er tijd voor is, anders later op de afdeling</li> <li>o Patiënt mondeling overdragen aan zaalarts</li> <li>o Noteer tijd van aankomst SEH en tijd bolus en dosering in HIX (<i>tabblad Trombolysie</i>)</li> </ul>
15 min	
20 min	
25min	
30 min	

## Checklist trombectomie

<b>x+0 min</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uitslag CT-A: proximale stop of twijfel daarover? Overleg met interventieradioloog</li><li>• Overleg direct met interventieradioloog</li><li>• Urine katheter is niet nodig</li><li>• Check contra-indicaties voor trombectomie</li><li>• O Antistolling met een INR&gt;3.0 (relatieve contra-indicatie)</li></ul>
<b>X+15</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• O Herseninfarct in de afgelopen 6 weken (relatieve contra-indicatie)</li><li>• Check de keuzehulp acute neurovasculaire trials op intranet indien nog niet gedaan</li><li>• Draag pt over aan interventieradioloog en anesthesioloog</li><li>• Randomiseer indien inclusie in trial mogelijk is</li><li>• Na afloop ingreep: beoordeel patiënt, vitale functies en NIHSS en draag over aan zaalarts.</li></ul>

## 5. Module acute behandeling

### Trombolysse

De uitdaging bij intraveneuze trombolysse is om patiënten zo snel mogelijk te behandelen, zonder contra-indicaties over het hoofd te zien of andere diagnoses te missen. De eerste twee vragen uit het stroomschema “klinisch redeneren”, namelijk: “is het een herseninfarct?” en: “welk stroomgebied?” moeten ook zo vlot mogelijk worden beantwoord.

Alle patiënten met een acuut herseninfarct, bij wie de behandeling kan worden gestart binnen 4.5 uur, komen in aanmerking voor intraveneuze trombolysse, tenzij er contra-indicaties bestaan. Behandeling met intraveneuze alteplase voorkomt bij 1 op de 10 patiënten ernstige invaliditeit.[1] Het effect is echter sterk afhankelijk van de duur van de uitval. Als de behandeling binnen een uur kan worden gestart, voorkomen we bij een derde van de patiënten ernstige invaliditeit, maar na starten tussen 3 en 4.5 uur is dat maar bij 1 op de 14. [2] Belangrijk is daarom de snelheid van handelingen bij een trombolysse kandidaat. **Time is Brain!**

De belangrijkste complicatie van de behandeling is de intracranieële bloeding. De kans op bloeding na IV alteplase is ongeveer 6%, terwijl dit 0.6% is als er geen alteplase wordt gegeven. Ondanks dit nadeel van de behandeling heeft onderzoek in grote groepen patiënten uitgewezen dat het uiteindelijke effect, zelfs als de nadelige effecten worden meegeteld, gemiddeld zeer gunstig is.

#### Wat te zeggen tegen patiënt en familie bij IV trombolysse

Verzin niet ter plekke een tekst met wat getallen maar vertel het volgende:

*Bij 1 van de 17 patiënten ontstaat een ernstige complicatie, een hersenbloeding of -oedeem. Ondanks dit nadeel van de behandeling heeft onderzoek in grote groepen patiënten uitgewezen dat het uiteindelijke effect, zelfs als de nadelige effecten worden meegeteld, gemiddeld zeer gunstig is: bij 1 van de 10 patiënten wordt overlijden of blijvende invaliditeit voorkómen.*

#### Indicatie voor IV en/of IA behandeling

**Intraveneus:** klinische diagnose herseninfarct, focale uitval, behandeling mogelijk *binnen 4.5 uur, of binnen 4.5 tot 12 uur.*

**Intra-arteriële behandeling:** klinische diagnose herseninfarct, patiënt kan *binnen 6 uur* of *binnen 6-24 uur* worden behandeld, met op CT-A een symptomatische proximale intracranieële occlusie eventueel na IV alteplase.

Endovasculaire behandeling na a. basilaris occlusie kan worden overwogen als de tijd sinds het moment van occlusie van ontstaan van de meest ernstige symptomen niet meer dan 6 uren bedraagt, behandeling in. Voor reperfusie behandeling in het late tijdvenster, zowel met iv alteplase als middels trombectomie, gelden aanvullende CTP criteria, zie aldaar.

**CAVE:** Bij ontwaken met klachten wordt het tijdstip genomen dat patiënt voor het laatst klachtenvrij is gezien ('last-seen-well' )

#### Contra-indicaties voor IV alteplase

Het is belangrijk om de contra-indicaties voor IV alteplase goed aan te houden. Er is een sterk verband tussen het optreden van complicaties en het zich niet houden aan contra-indicaties.

#### Medicatie

- Antistolling met een INR >1.7 of APTT > 50 sec.
- DOAC's (tenzij zeker dabigatran gebruik (Zie bovenstaande checklist trombolysse) en > 4 uur geleden ingenomen en nu een normale aPTT en dTT; of rivaroxaban/apixaban gebruik en > 4 uur geleden ingenomen en anti Xa-spiegel <15 ng/ml). aPTT, dTT en anti-Xa spiegel kan 24/7 cito worden bepaald (Zie KMS Document [DOAC](#)). In praktijk duren deze bepalingen, vooral de dTT bepaling soms lang (tot 2 uur). Daarom is het beter om direct trombectomie te overwegen bij een proximale occlusie. In andere gevallen moeten de testuitslagen worden afgewacht. Bij dabigatran gebruik kan overwogen worden te antagoneeren met idarucizumab (Praxbind®) en dan met alteplase te behandelen, zie stroomschema voor details.[3]

#### Voorgeschiedenis

- Herseninfarct in de afgelopen 6 weken (relatieve contra-indicatie)

- Intracerebrale intracraniële bloeding (relatieve contra-indicatie: geen contra-indicatie als de oorzakelijke lesie (zoals een aneurysma) is behandeld)
- Contusio cerebri in de afgelopen 4 weken
- Grote operatie in afgelopen 2 weken
- Gastro-intestinale bloeding in de afgelopen 2 weken
- Urogenitale bloeding in de afgelopen 2 weken
- Arteriële punctie op een niet-afdrukbare plaats in de afgelopen week

#### Lichamelijk onderzoek

- Systolische bloeddruk >185 mmHg en / of diastolische bloeddruk >110 mmHg en niet goed reagerend op behandeling

#### Laboratorium onderzoek

- Glucose < 2.7 of > 22.2 mmol/L (direct aan bed) als mogelijke oorzaak van de verschijnselen
- Trombocyten < 90 \*10<sup>9</sup>/L, APTT > 50 sec, INR > 1.7 (deze bepalingen zijn in principe niet nodig bij patiënten die niet bij de trombosedienst lopen of DOAC's gebruiken en anamnestic/klinisch geen aanwijzingen hebben voor een bloedingsneiging of stollingsstoornis)

#### Geen contra-indicaties zijn:

- gebruik trombocytenaggregatieremmer,
- menstruatie, gebruik laag-moleculaire-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 24 uur,
- ongeruptureerd intracranieel aneurysma of arterioveneuze/caverneuze malformatie.

#### Behandeling hoge bloeddruk

- Labetalol IV-shots 10-20mg (langzaam in 1 minuut), na 5-10 minuten herhalen
- Bij indicatie voor trombectomie: geen trombolyse en na 1 shot labetalol direct naar angiokamer, streeftensie <210/120 mmHg waarbij grote daling voorkomen moet worden
- Contra-indicatie: bradycardie, astma of andere obstructieve longaandoeningen
- Na drie shots overweegstart nicardipine (1<sup>e</sup> keus) of labetalol pomp (2<sup>e</sup> keus)
- CAVE orthostase, laat de patiënt liggen
- Niet-invasieve bloeddrukmeting à 5 minuten
- Zie ook het verpleegkundig protocol "Labetalol en nicardipine, intraveneus toedienen bij volwassenen op neuro high care en stroke unit" in het KMS en de "Werkwijze voor behandeling hypertensie in geval van een herseninfarct of hersenbloeding bij indicatie voor acute langdurige bloeddrukverlaging".
- Daarna op geleide van de bloeddruk ophogen. Indien streefbloeddruk van 185/110 mmHg niet wordt bereikt: **geen trombolyse**. Trombectomie kan nog wel worden uitgevoerd bij hogere bloeddrukken.
- Gedurende de gehele behandeling met trombolyse, en daarna, tot 48 uur na begin van de verschijnselen, dient de bloeddruk onder de 185/110 mmHg te blijven.

Na de eerste 24 uur kan eigenlijk altijd worden overgegaan op orale medicatie, zoals labetalol 3dd 100-200 mg 3d, captopril 3dd 12.5-25 mg 3dd, of nifedipine retard 10 mg 3dd tot 20mg 6dd. De relatief kortwerkende middelen (captopril, nifedipine en captopril) moeten omgezet worden in langwerkende voor ontslag.



## Dosering en toediening intraveneuze alteplase bij het herseninfarct

De dosering IV alteplase is 0.9mg/kg waarvan 10% als bolus wordt toegediend en de overige 90% IV in 1 uur. Gewicht wordt op 5kg nauwkeurig geschat en genoteerd in de status. Tijdens intra-arteriële behandeling kan nog tot 0.3mg/kg in shots van 5mg worden

Noteer in HiX bij 'naslag - 'anamnese +' - zorgvraag neurologie - TIA/CVA' de NIHSS en trombolyselijden.

Tabel 1: dosering IV-alteplase

Gewicht	Bolus	Infuus	Gewicht	Bolus	Infuus
50 kg	5mg	40mg	80 kg	7 mg	65 mg
55 kg	5mg	45mg	85 kg	8 mg	69mg
60 kg	5mg	49mg	90 kg	8 mg	73 mg
65 kg	6mg	53mg	95 kg	9 mg	77 mg
70 kg	6mg	57mg	100 kg	9 mg	81 mg
75 kg	7mg	61mg	>100 kg	9 mg	81 mg

### Alteplase (Actilyse) oplossen:

Alteplase bestaat uit twee flesjes en een spike. Het flesje dat poeder bevat is vacuüm. Daarom moet eerst de spike in het vloeistofflesje en daarna de andere kant in het poederflesje. Het geheel langzaam kantelen, vooral niet schudden. De SEH verpleegkundige zal de alteplase opzuigen. De spuit met alteplase moeten door de assistent neurologie worden gecontroleerd op luchtballen.

### Behandeling bij onbekend begintijdstip of na 4.5 uur

Bij patiënten bij wie de verschijnselen langer dan 4.5 uur maar minder dan 12 uur geleden begonnen, is de behandeling met alteplase ook effectief als aanvullende beeldvorming (CT perfusie of MRI) het bestaan van een kleine vermoedelijke infarctkern (<25ml) en een minstens zo groot gebied van potentieel reversibele ischemie aantoonde.

In de WAKE-UP trial werden patiënten met een klinische diagnose herseninfarct geïnccludeerd, bij wie de verschijnselen bij het ontwaken waren geconstateerd en die de behandeling met trombolytica binnen 4.5 uur na ontwaken konden ondergaan. Naast de bekende indicaties en contra-indicaties gold voor deze patiënten dat er een met MRI vastgestelde "mismatch" moest bestaan tussen de DWI opnamen en de FLAIR sequenties. Als een DWI laesie zichtbaar was, maar geen FLAIR laesie, ging men ervan uit dat het infarct toch korter dan 4.5 uur bestond. Patiënten die aan deze criteria voldeden werden gerandomiseerd tussen behandeling met standaarddosering alteplase, of placebo. De duur van "last seen well" tot start behandeling was mediaan 10.3 uur (IQR 8.1-12). Het effect van behandeling op de primaire uitkomst (modified Rankin Scale score 0-1) was OR 1.6 (95% CI: 1.1 tot 2.4). Symptomatische hersenbloedingen kwamen na behandeling vaker voor in de behandelde groep, maar niet vaker dan bij trombolysie <4.5 uur. [4]

In de EXTEND trial werden patiënten geïnccludeerd, die konden worden behandeld binnen 9 uren, maar 4.5 uren na het veronderstelde begin van de herseninfarct verschijnselen. Als de verschijnselen waren geconstateerd na ontwaken, werd het begintijdstip genomen midden tussen gaan slapen en ontwaken. De trial werd afgebroken na inclusie van 225 patiënten, wegens verlies van equipoise. Voor deze patiënten gold dat er een met perfusie/diffusie MRI of met CT-perfusie een mismatch moest bestaan waarbij de veronderstelde infarct kern kleiner moest zijn dan 70ml en de veronderstelde penumbra minstens 1.2 keer zo groot als de veronderstelde infarctkern. Patiënten die aan deze criteria voldeden werden gerandomiseerd tussen behandeling met alteplase of placebo. De duur van begin van de verschijnselen tot

behandeling was mediaan 7.3 uur (IQR 1.4 tot 8.3 uur). Het volume van de veronderstelde infarctkern bedroeg mediaan 3.5ml (IQR 0-21 ml). Het effect van de behandeling op de primaire uitkomst (mRS 0-1) bedroeg RR 1.4 (95%CI 1.0 tot 2.1). [5]

De gegevens van EXTEND trial werden tevens geanalyseerd in een gepoolde meta-analyse samen met data van twee andere kleinere trials met soortgelijk design, gevonden na een systematische search van de literatuur tussen 2006 en januari 2019. [6] In totaal werden 414 patiënten in deze meta-analyse geïnccludeerd. De helft van de patiënten hadden een wake-up stroke met een verondersteld begin van de symptomen van meer dan 4.5 uur en de andere helft had daadwerkelijk een onset van 4.5 tot 9 uur voor de mogelijke behandeling met placebo of alteplase. Het effect op de primaire uitkomst (mRS 0-1) was OR 1.9 (95% CI 1.2 tot 3.0). Symptomatische intracerebrale bloedingen kwamen voor bij 5% van de met alteplase behandelde patiënten en bij minder dan 1% in de placebo groep (p=0.03). Het volume van de veronderstelde infarctkern bedroeg mediaan 8 ml (IQR 0-23ml) en het volume van de veronderstelde perfusielaesie bedroeg mediaan 64 ml (IQR (30-107). Om de vraag te beantwoorden of behandeling van patiënten met onbekend tijdstip van ontstaan van het herseninfarct zinvol is, is nog een gepoolde meta-analyse uitgevoerd waarin gegevens van dit type patiënten uit de trials zijn gebruikt. Juist voor deze subgroep van patiënten is een duidelijk behandel-effect. [7] Alhoewel in de meta-analyse patiënten tot wel 24 uur na last seen well waren opgenomen, was het effect van behandeling bij patiënten die langer dan 12 uur geleden last seen well waren niet meer aanwezig (persoonlijke mededeling hoofdonderzoeker). Omdat het in de praktijk vaak lastig is vast te stellen of er sprake is van een bekend of onbekend tijdstip van ontstaan, hanteren wij voor late alteplase-behandeling een uniform tijdsvenster van 4,5 tot 12 uur na last seen well.

Patiënten met een lacunair infarct en onbekend begintijdstip zullen niet aan de CTP criteria voldoen. Met MRI DWI/FLAIR kan wel een mismatch worden vastgesteld. Patiënten met een lacunair infarct reageren ook goed op alteplase. Dit is nog eens bevestigd in een subgroep analyse van de WAKE UP trial.[8] Op dit moment is het in Erasmus MC niet mogelijk om deze patiëntengroep een directe MRI te laten ondergaan.

### Aanbeveling:

Behandel patiënten waarbij na 4,5 uur kan worden gestart of met een onduidelijk begintijdstip van de klachten (maar "last seen well" meer dan 4,5u geleden, bijvoorbeeld omdat de verschijnselen pas bij ontwaken werden ontdekt) met intraveneuze alteplase op voorwaarde dat:

- behandeling binnen 12 uur na "last seen well" of begin van de verschijnselen kan worden gestart; en
- De vermoedelijke infarct kern niet groter is dan 25 ml en het hele ischemische gebied "ischemische kern": "totaal ischemisch gebied" minstens 2x zo groot is als de vermoedelijke kern (zodanig dat de mismatch ratio van core+penumbra/ core > 2).

Deze core/penumbra criteria voor trombolysie komen niet meer met de aanbevelingen voor trombectomie. Zie aldaar. aanbeveling in het 'late' tijdsvenster. Dosering van alteplase en contra-indicaties zijn hetzelfde als bij behandeling binnen 4,5u.

### Vervolg na de SEH

Tijdens infusie wordt de neurologische uitval, bloeddruk en pols iedere 15 minuten gecontroleerd. De behandeling vindt plaats op de SEH. Patiënten worden na de SEH met monitor naar de Stroke-unit gebracht (indien vitaal bedreigd naar High Care of Intensive Care).

De eerste 24 uur worden de volgende controles gedaan:

- Continue bewaking middels telemetrie: pols en saturatie
- Bloeddruk, Glasgow Coma Scale en neurologische uitval:
  - 0-2 uur : à 15 minuten (tijdens en 1 uur na het inlopen van alteplase)
  - 2-24 uur : a 2 uur

Na de eerste 24 uur, vitale controles minimaal 3 dd ([protocol MEWS](#)) t/m 3<sup>e</sup> opname dag, daarna op indicatie (bijv. na starten antihypertensiva). Dit wordt bepaald door de zaalarts.

De volgende ochtend wordt altijd gestart met een oplaad-dosis clopidogrel 300mg eenmalig (ongeacht tijdstip IVT, ongeacht eerder Carbasalaatcalcium gebruik), waarna de dag daarop wordt gestart met onderhoud clopidogrel 1dd75mg. Patiënten die goed hersteld zijn komen mogelijk in aanmerking voor behandeling met twee plaatjesremmers, zie aldaar.

## Behandeling van patiënten met een slechte nierfunctie

Bij patiënten met een acuut herseninfarct wordt direct een CT-A en CT-P gemaakt. Slechte nierfunctie is bij hen geen contra-indicatie, de hersenen gaan voor. Deze patiënten dienen direct na de CT-A en CT-P te worden geposthydreerd volgens de richtlijn contrast-nefropathie, zie KMS document [Preventie Contrastnefropathie](#).

## Complicaties

### Bij neurologische achteruitgang

Bij bewustzijnsdaling of tekenen van verhoogde intracraniale druk dient de alteplase pomp direct te worden gestopt, met direct daaropvolgend een nieuwe CT hersenen.

### Anafylactische reactie

Dit is een anafylactoïde reactie, door alteplase bij sommige mensen de afbraak van bradykinine remt. Er kunnen ernstige verschijnselen ontstaan: hypotensie en oedemen. Indien vitaal bedreigd, pomp stoppen en clemastine (Tavegil®) 2 mg IV, adrenaline IV 0.1-0.2 mg, hydrocortison 200-300mg IV.

### Bloeding op een niet-afdrukbare plaats:

Overleg met de hematoloog, interventieradioloog of chirurg, afhankelijk van de bloedingsplaats.

1. Laboratoriumcontrole: PT, aPTT, INR en fibrinogeen, trombocyten voor en 1 uur na behandeling
2. Couperen alteplase met FFP [10 ml/kg; 4 – 6 EH FFP]. Streven naar APTT + PT < 1.5 x referentiewaarden; fibrinogeen >0.8 g/l; trombocyten > 60 \*10<sup>9</sup>
3. Tranexaminezuur [cyclokapron] 1 gram IV [100mg/min = 10 minuten]. Zo nodig herhalen na 6 uur. Tranexaminezuur is gecontra-indiceerd bij hematurie.
4. Indien fibrinogeen na FFP substitutie <0.8 g/l is; Haemocomplettan P start met 2 flacons van 1 gram, daarna op geleide van fibrinogeen gehalte in plasma en laboratoriumcontrole: PT, aPTT, fibrinogeen, D-dimeer, antiplasmine na 2 en 6 uur

## Intra-arteriële behandeling (endovasculaire trombectomie) voorste circulatie

In 2014 is aangetoond in de MR CLEAN trial dat intra-arteriële behandeling bij patiënten met verschijnselen van een acuut herseninfarct én een middels CT-A aangetoonde relevante proximale intracraniale occlusie van de voorste circulatie behandeling binnen 6 uur na begin van de symptomen effectief en veilig is.[13] Dit is nadien met nog 6 multicenter RCT's bevestigd (ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-PRIME, THRACE, REVASCAT, PISTE). In MR CLEAN bleek de effectiviteit uit een significante toename van 13.5% van intra-arterieel behandelde patiënten die uiteindelijk 90 dagen na behandeling functioneel onafhankelijk waren (modified Rankin score 0-2). In deze studie waren patiënten geïncludeerd met een proximale intracraniale occlusie van de distale intracraniale deel van de a. carotis, a. cerebri media (M1 of M2 segment) of a. cerebri anterior (A1 of proximaal A2 segment).

In trials bij patiënten in het late tijdvenster (tussen 6 en 24 uur werden eerst sterkere effecten behaald van de behandeling, maar hier werden patiënten ook strenger geselecteerd op grond van collateralen en penumbra imaging.

Van de eerste drie gerandomiseerde trials (DAWN, PERFUSE III, POSITIVE) naar het effect van EVT als die pas later dan zes uur na het veronderstelde begintijdstip kon worden ingezet, is er één na inclusie van 33 patiënten onderbroken. [9] In de andere twee trials (DAWN en DEFUSE 3), werden patiënten geïncludeerd volgens strenge criteria, die erop gericht waren diegenen te behandelen met een grote kans op herstel. [10 11]

Bij toepassen van de strenge criteria op een geselecteerde consecutieve serie patiënten met een herseninfarct, bleek dat slechts 2%-3% voldeed aan de inclusie-criteria van deze studies. De criteria betroffen de neurologische uitval bij randomisatie (score op de NIHSS), de grootte van de infarctkern en de omvang van het gebied met mogelijk reversibele ischemie (penumbra). Voor de beeldvormings-criteria is onderzoek met CT perfusie of MR diffusie/perfusie, softwarematige bewerking van de beelden, en uiteraard expertise bij de beoordeling vereist. Het profiel van de op deze criteria in beide studies geïncludeerde patiënten was echter nog gunstiger dan de inclusiecriteria suggereren, met kleine infarctkernen en relatief grote penumbra.

Sindsdien zijn er drie trials gepubliceerd, waarin patiënten met een veel grotere infarctkern (>50ml en >80 ml) werden gerandomiseerd tussen trombectomie of standaardbehandeling. Ook bij deze patiënten werd een groot behandel-effect behaald.[12-14] Tot slot toonde de MR CLEAN LATE trial aan dat behandelkeuze ook kan worden gebaseerd op de collateral score, waarbij het criterium moet zijn dat er enige collaterale circulatie op CTA in de aangedane hemisfeer aanwezig is.[15]

Het is verstandig om niet de inclusiecriteria van trials aan te houden als indicatie voor behandeling, maar af te gaan op het profiel van de patiënten die werkelijk in de studie zijn opgenomen. Dit profiel is nu weer veel breder dan in het verleden:

Voor intra-arteriële behandeling van occlusies in de voorste circulatie zijn de criteria:

1. Aanwezigheid van een A1 M1 of proximale M2 stop (horizontale of eerste verticale been van de ACM na de splitsing)
2. Afwezigheid van volledig scherp gedemarkeerd ischemiegebied op de CT dat alle uitval verklaart.
3. Een NIHSS score van 2 of meer; bij patiënten met een score van 2-5 dient een afweging te worden gemaakt tussen de ernst van de uitval en het mogelijke resultaat van de interventie.
4. Mogelijkheid om binnen 6 uur na begin van de verschijnselen te behandelen, of:
5. Start EVT behandeling mogelijk binnen 6 tot 24 uur na begin van de symptomen. Alleen geselecteerde patiënten komen in aanmerking voor EVT. Hiervoor moeten collateralen aangetoond zijn (collateral score 1 of meer), dan wel een gebied van gestoorde perfusie dat 1.5 keer zo groot is als de ischemic core. Deze parameters worden geleverd door de software bij de CTP, zoals onder andere RAPID IQVIA of StrokeViewer. Voor een voorbeeld zie de module imaging.

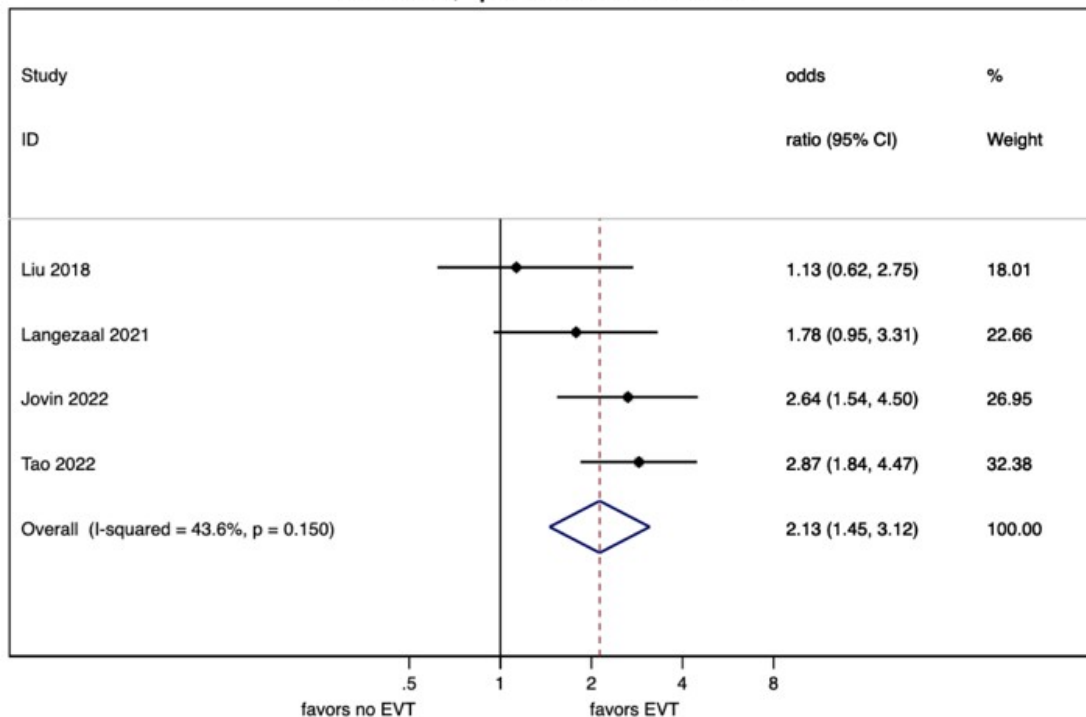
## Endovasculaire trombectomie bij ischemie in het vertebrobasilaire stroomgebied

Er zijn 4 trials uitgevoerd bij patiënten met acute ischemie in het vertebrobasilaire stroomgebied, BEST, BASICS, Attention en BAOCHE.[16] [17-19]De laatste twee behandelden (ook) patiënten in het late tijdvenster, tot 12 uur en 24 uur na begin van de verschijnselen, respectievelijk. De BEST trial werd vroeg onderbroken en ondervond veel cross-overs. De Nederlandse BASICS trial had een lange looptijd met relatief weinig inclusies. Het effect van de behandeling was in de goede richting, maar niet statistisch significant. Een meta analyse van de 4 studies toont echter een duidelijk, sterk en significant effect van de behandeling, zie Figuur 2.

Figuur 2 Meta analyse van trombectomie trials bij patiënten met ischemie in het vertebrobasilaire stroomgebied.

## EVT vs Control

### all trials, posterior circulation



### Criteria voor trombectomie bij patiënten met acute ischemie in het vertebrobasilaire stroomgebied.

1. occlusie in a basilaris, of intracraniële deel van de a vertebralis
2. Behandeling is mogelijk binnen 24 uur
3. NIHSS is 6 of hoger, bij NIHSS 6-10 moet een afweging worden gemaakt tussen de ernst van de uitval en verwachte resultaat van de interventie.

### Wat te zeggen tegen patiënt en familie bij intra-arteriële behandeling:

Bedenk net als bij IV behandeling niet ter plekke een tekst met wat getallen, maar vertel het volgende:

*Op de scan wordt gezien dat een bloedvat geheel dicht zit. Zonder het effect van de intraveneuze behandeling af te wachten met daardoor de kans op onnodige vertraging, zal een tweede behandeling aansluitend plaatsvinden. Het doel is om door de interventie-radioloog het gesloten bloedvat weer open te krijgen. Bij 1 van de 17 patiënten ontstaat een ernstige complicatie, een hersenbloeding of -oedeem, ongeveer net zo groot als bij de eerste behandeling. Ondanks dit nadeel van de behandeling heeft onderzoek in grote groepen patiënten uitgewezen dat het uiteindelijke effect, zelfs als de nadelige effecten worden meegeteld, gemiddeld zeer gunstig is: bij 1 van de 7 patiënten wordt overlijden of blijvende invaliditeit voorkómen. Hoe eerder de behandeling begint hoe effectiever.*

**Bij aanwezigheid van een intracraniële stop moet er niet verder worden gewacht op herstel (tenzij al volledig herstel voor IA behandeling).**

## IA-behandeling bij patiënten uit andere centra uit de regio

Een bijzondere groep patiënten wordt gevormd door degenen die worden overgeplaatst uit andere centra. Het betreft patiënten bij wie al dan niet IVT is gestart en op CT-A een proximale intracraniale occlusie wordt waargenomen. Deze patiënten komen voor intra-arteriële behandeling in aanmerking.

**Patiënten uit andere centra kunnen direct worden geaccepteerd** indien behandeling binnen 24 uur na begin van de symptomen mogelijk is.

De volgende afspraken zijn gemaakt met de verwijzende centra uit de regio

- Starten met IV behandeling aldaar (mits geen contra-indicaties)
- CT-A en CTP maken in verwijzend centrum en digitaal opsturen ((Secure FTP-TWIIN spoedserver).
- IV alteplase continueren tijdens transport.
- Patiënt wordt direct overgeplaatst, dus niet wachten op effect van IV behandeling, dit geeft onnodig tijdsverlies.
- Er hoeft ook geen urinecatheter geplaatst te worden voor transport als dit extra tijd kost, ook niet erna – direct naar de angiokamer is het devies.
- Patiënt wordt altijd geaccepteerd, in het Erasmus MC bepalen we de uiteindelijke indicatie voor behandeling.
- Patiënten van elders worden opgevangen op de SEH op de ambulancebrancard en na korte beoordeling overgebracht naar de angiokamer.
- In principe worden alle patiënten de volgende (werk)dag teruggeplaatst. Er is na de IAT altijd contact met de insturend neuroloog. Benoem het reserveren van een bed voor terugplaatsing van de patiënt de volgende dag.

## Contra-indicaties voor intra-arteriële behandeling

- Intracraniale bloeding (inclusief hemorrhagische transformatie infarct) bij beeldvorming (relatieve contra-indicatie). Dus indien patiënt na overplaatsing achteruit is gegaan (zeker na trombolysie), eerst een blanco CT herhalen.
- Herseninfarct in *hetzelfde* stroomgebied, korter dan 6 weken geleden (relatieve contra-indicatie).

Gestoorde nierfunctie is geen absolute contra-indicatie. Intra-arterieel behandelde patiënten worden tijdens en tot 24 uur na de ingreep gehydriseerd. Zie ook het radiologie protocol contrast-nefropathie. Soms zijn er technische factoren die de behandeling kunnen bemoeilijken (bijv. ernstige proximale stenose dan wel occlusie van de a. carotis interna in de hals). Deze technische contra-indicaties worden beoordeeld door de interventie-radioloog die de behandeling uit zal voeren.

## Handelingen

Als er een proximale intracraniale arteriële occlusie bestaat, wordt in overleg met de dienstdoende neuroloog en de dienstdoende interventieradioloog de indicatie voor intra-arteriële behandeling gesteld. Dit overleg start zodra de CT-A uitslag bekend is, al dan niet terwijl de intraveneuze trombolysie nog inloopt.

Bij elke IA behandeling wordt de anesthesie vooraf geconsulteerd. De behandeling vindt in principe bij alle patiënten met begeleiding van de anesthesist, maar zonder algehele anesthesie of 'conscious sedation' plaats. Algehele anesthesie is geïndiceerd bij onrustige patiënten en complexere ingrepen. Zowel de arts-assistent neurologie als de interventie-radioloog kan overleggen met de anesthesie of een patiënt onder narcose behandeld moet worden.

De meest voorkomende reden van onrust is een volle blaas. Een maagsonde en urinekatheter kunnen na akkoord van de arts-assistent neurologie *direct* na beëindigen van de IV alteplase infusie al worden ingebracht. Of ervoor, als al duidelijk is dat de patiënt mogelijk een ingreep zal ondergaan. Deze katheters worden alleen ingebracht op indicatie, bij voorkeur dus niet.

Een tweede reden is (hoofd)pijn, daarom is pijnstilling een goede optie bij onrust. Ter voorkoming van braken bij patiënten met een groot herseninfarct kan 10 mg primperan rectaal of IV worden toegediend.

### Monitoring tijdens intra-arteriële behandeling

Tijdens de intra-arteriële behandeling is de interventie-radioloog de hoofdbehandelaar. De neurologie-assistent beoordeelt (in overleg met de interventie-radioloog) voor aanvang van de procedure of anesthesie gewenst is bij een onrustige patiënt (zie boven). In principe zullen de controles van vitale functies tijdens de procedure door de anesthesie worden gedaan. Als onverhoopt geen anesthesie beschikbaar is zal de assistent neurologie voor, en alleen op verzoek van de interventie-radioloog ook tijdens de procedure, de patiënt controleren. Er is een monitor op de angiokamer beschikbaar. Na de ingreep zal de patiënt in overleg met de interventieradioloog in principe worden overgeplaatst naar de Stroke-unit, of eventueel naar de verkoeverafdeling of High Care.

### Na te streven doelen

- Binnen 60 minuten na binnenkomst op SEH dient de lies gepuncteerd te zijn met de katheter
- Binnen 90 minuten de eerste reperfusie

Controles op de afdeling:

- Vitale controles a 1 uur gedurende 6 uur na de ingreep. Daarna vitale controles a 2 uur tot 24 uur na ingreep.
- Lies controle a 1 uur gedurende 3 uur na de ingreep, i.v.m. kans op nabloeden.
- 1 uur platte bedrust, daarna 2 uur bedrust. Indien ander beleid wat betreft bedrust schrijft interventie-radioloog dit voor.
- Neurocontroles (dus incl. MRC controle) a 2 uur gedurende 12 uur na de ingreep.

Na de eerste 24 uur: controles afbouwen in overleg met de arts.

De volgende ochtend wordt altijd gestart met een oplaaddosis clopidogrel 300mg eenmalig (ongeacht tijdstip IVT, ongeacht eerder carbasalaatcalcium (Ascal) gebruik), waarna de dag daarop wordt gestart met onderhoud clopidogrel 1dd75mg. Als de patient aan de criteria voldoet, kan dual antiplatelet therapy worden gestart, dus clopidogrel in combinatie met carbasalaatcalcium (voor 3 weken).[20 21]

### Decompressieve hemicraniëctomie

Grote infarcten in het stroomgebied van de a. cerebri media (ACM) gaan gepaard met een ruimte-innemende werking door oedeemvorming, met als mogelijk gevolg cerebrale inklemming. Presentatie met klinische verschijnselen passend bij een groot ruimte-innemend ACM infarct, ook wel maligne media infarct, hebben een slechte prognose met een mortaliteit tot wel 80%, waarbij overlevenden meestal ernstig geïnvaleerd zijn.

Naast chirurgische decompressie zijn er diverse medicamenteuze behandelingen beschreven om oedeemvorming en intracraniële drukverhoging bij het ruimte-innemende herseninfarct tegen te gaan, zoals osmotherapie, hyperventilatie, sedatie en koeling. Van geen van deze medicamenteuze behandelingen bestaan echter gerandomiseerde trials waarin een gunstig effect is onderzocht en er zijn geen andere overtuigende aanwijzingen dat deze behandelingen een gunstig effect hebben.[22]

Er bestaan geen betrouwbare vroege voorspellers van het optreden van levensbedreigende oedeemvorming. Vóór de klinische achteruitgang kan daardoor niet zo goed voorspeld worden welke patiënten baat zouden kunnen hebben bij een hemicraniëctomie. Aan de andere kant is het de bedoeling om te behandelen voordat inklemming plaatsvindt, zodat de secundaire hersenschade door de inklemming wordt voorkomen. Daarom zijn er vrij strikte criteria opgesteld voor een consult neurochirurg.

Wanneer consult neurochirurgie?

- Leeftijd minder dan 70 jaar
- Herseninfarct in stroomgebied van ACM

- NIHSS  $\geq 16$  voor rechterhemisfeer infarcten en  $\geq 21$  voor linkerhemisfeer infarcten
- Graduele achteruitgang van bewustzijn tot een GCS-score  $\leq 13$  of een eye en motor score  $\leq 9$  bij linkerhemisfeer infarct (i.v.m afasie)
- Op CT betrokkenheid van 2/3 deel of meer van het stroomgebied van de ACM, met ruimte-innemende werking van oedeem vorming. Verschuiving van midline structuren is geen vereiste.
- Binnen 48 uur na ontstaan klachten

De beslissing om deze ingreep uit te voeren dient op individuele basis in samenspraak met neurochirurg en patiënt/familie te worden genomen. Bedenk dat de patiënten overleven en gemiddeld minder handicap zullen hebben, maar meestal nog hulp bij dagelijkse bezigheden nodig zullen hebben. Een "individual patient data meta analysis" bevestigde weer dat het zaak is om binnen 48 uur te behandelen. Het effect bij oudere patienten is dubieus.[23]

Ondanks een slechtere uitkomst met toenemende leeftijd, is er nog wel een substantieel effect van de behandeling bij patiënten, ook boven de 60.[24] Vaak wordt gedacht dat het effect van de ingreep op de kwaliteit van leven gering is bij patiënten met een linker (dominante) hemisfeer laesie. Dit is niet zo, omdat afasie vaak deels herstelt, en corticale symptomen van de niet dominante hemisfeer vaak even invaliderend zijn als van de dominante.[25]

## Literatuur

1. 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 [published Online First: 2012/05/29].
2. 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. *The Lancet* 2014;**384**(9958):1929-35 doi: 10.1016/s0140-6736(14)60584-5.
3. 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 doi: 10.1177/1747493016669849 [published Online First: 2016/10/04].
4. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018;**379**(7):611-22 doi: 10.1056/NEJMoa1804355 [published Online First: 2018/05/17].
5. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019;**380**(19):1795-803 doi: 10.1056/NEJMoa1813046.
6. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet* 2019;**394**(10193):139-47 doi: 10.1016/s0140-6736(19)31053-0.
7. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet* 2020;**396**(10262):1574-84 doi: 10.1016/s0140-6736(20)32163-2.
8. Barow E, Boutitie F, Cheng B, et al. Functional Outcome of Intravenous Thrombolysis in Patients With Lacunar Infarcts in the WAKE-UP Trial. *JAMA Neurol* 2019;**76**(6):641-49 doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0351 [published Online First: 2019/03/26].
9. Mocco J, Siddiqui AH, Fiorella D, et al. POSITIVE: Perfusion imaging selection of ischemic stroke patients for endovascular therapy. *J Neurointerv Surg* 2021 doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017315 [published Online First: 2021/02/27].
10. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;**372**(24):2296-306 doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
11. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018;**378**(1):11-21 doi: 10.1056/NEJMoa1706442 [published Online First: 2017/11/14].
12. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *New England Journal of Medicine* 2022 doi: 10.1056/NEJMoa2118191.



13. Huo X, Ma G, Tong X, et al. Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct. *N Engl J Med* 2023 doi: 10.1056/NEJMoa2213379 [published Online First: 20230210].
14. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes. *N Engl J Med* 2023 doi: 10.1056/NEJMoa2214403 [published Online First: 20230210].
15. Olthuis SGH, Pirson FAV, Pinckaers FME, et al. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6-24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;**in press**  
doi: 10.1016/S0140-6736(23)00575-5 [published Online First: 20230329].
16. Liu X, Dai Q, Ye R, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2020;**19**(2):115-22 doi: 10.1016/s1474-4422(19)30395-3.
17. Langezaal LCM, van der Hoeven E, Mont'Alverne FJA, et al. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med* 2021;**384**(20):1910-20 doi: 10.1056/NEJMoa2030297 [published Online First: 2021/05/20].
18. Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, et al. Trial of Endovascular Treatment of Acute Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med* 2022;**387**(15):1361-72 doi: 10.1056/NEJMoa2206317.
19. Jovin TG, Li C, Wu L, et al. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med* 2022;**387**(15):1373-84 doi: 10.1056/NEJMoa2207576.
20. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;**369**(1):11-9 doi: 10.1056/NEJMoa1215340 [published Online First: 2013/06/28].
21. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018;**379**(3):215-25 doi: 10.1056/NEJMoa1800410 [published Online First: 2018/05/17].
22. Hofmeijer J, van der Worp HB, Kappelle LJ. Treatment of space-occupying cerebral infarction. *Crit Care Med* 2003;**31**(2):617-25 doi: 10.1097/01.CCM.0000050446.16158.80 [published Online First: 2003/02/11].
23. Reinink H, Juttler E, Hacke W, et al. Surgical Decompression for Space-Occupying Hemispheric Infarction: A Systematic Review and Individual Patient Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* 2021;**78**(2):208-16 doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3745.
24. Juttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med* 2014;**370**(12):1091-100 doi: 10.1056/NEJMoa1311367 [published Online First: 2014/03/22].
25. Neugebauer H, Juttler E. Hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction: current status and future directions. *Int J Stroke* 2014;**9**(4):460-7 doi: 10.1111/ij.s.12211 [published Online First: 2014/04/15].

## 6. Module aanvullend laboratorium onderzoek

### Algemeen

Het laboratorium onderzoek bestaat in eerste instantie bij alle patiënten uit een algemeen bloedonderzoek: CRP, Hb, Ht, leuco's, trombocyten, kreatinine, Na, K, nuchter glucose, HbA1c, nuchter cholesterol, LDL, HDL en triglyceriden.

### Urine eiwit

Eiwit in urine kan worden bepaald als marker van nierschade bij ernstige hypertensie, of tekenen van langdurige hypertensie (linkerventrikelhypertrofie op ECG) of een mogelijke systeemaandoening.

### Stollingsonderzoek

Ongeveer 1-4% van de herseninfarcten wordt veroorzaakt door primaire coagulopathieën. Mogelijk spelen afwijkende stollingsparameters in combinatie met andere factoren een rol bij het ontstaan van herseninfarcten. Het verrichten van aanvullend onderzoek naar de stolling is echter kostbaar en levert zelden iets op. Om deze reden wordt alleen nog aanvullend stollingsonderzoek gedaan indien daar een indicatie voor is.

Standaard screening op erfelijke coagulopathieën (Proteïne C, Proteïne S, ATIII, plasminogeen deficiënties) of factor V Leiden/APCR ('activated protein C resistance') is niet zinvol, omdat uit meerdere case-control studies blijkt dat ook in geselecteerde patiëntgroepen, waaronder young stroke patiënten, de prevalentie laag is. Bovendien leiden gevonden afwijkingen op zichzelf zelden tot veranderingen van therapie. Aanbevolen wordt om alleen uitgebreid stollingsonderzoek te verrichten indien er een of meerdere andere aanwijzingen zijn voor een coagulopathie.[1] Dit zijn:

- Eerdere veneuze of arteriële trombose voor 45e levensjaar
- Recidiverende trombose zonder duidelijke oorzaak
- Trombose op een ongewone locatie (lever, axillaire ader, v. mesenterica)
- Familie anamnese van trombose
- Trombose tijdens zwangerschap of recidiverende miskramen
- Heparine resistentie (AT deficiëntie).

### Lues serologie

Neurolues kan zich uiten in verschillende vormen: syfilis meningitis, meningovasculaire neurolues, generale parese, tabes dorsalis en oculaire neurosyfilis. Een patiënt met meningovasculaire syfilis kan zich presenteren als een patiënt met een TIA of herseninfarct. Op basis van de kliniek en beeldvorming kan men niet altijd verschil maken tussen een atherothrombotisch event of meningovasculaire syfilis.[2]

Neurolues is een niet veel voorkomende aandoening. Gezien het zeldzame karakter wordt er niet standaard lues serologie afgenomen. Alleen bij een klinische verdenking (eerder doorgemaakte lues, atypische presentatie, vasculitisbeeld) op een neurolues wordt dit onderzoek nog ingezet.

### Antifosfolipiden syndroom

Bij 1-4% van de herseninfarcten vinden we afwijkingen in het antifosfolipiden systeem, zonder dat duidelijk is wat daarvan de betekenis is voor prognose of therapie.[3] Dit is ongeveer even vaak als in de normale bevolking.

In 1999 werden de criteria van Sapporo opgesteld. In 2006 werden deze herzien.[4] Er moet voldaan worden aan ten minste 1 klinisch en ten minste 1 lab-criterium.

- Klinische criteria
  - Trombose (arterieel of veneus, in elk orgaan).
  - Zwangerschapsprobleem:
    - Ten minste 3x miskraam voor 10 weken zwangerschap (niet veroorzaakt door chromosoomafwijkingen of aanlegstoornissen)
    - Dood van een gezonde foetus na 10 of meer weken zwangerschap
    - Vroeggeboorte voor 34 weken door eclampsie of ernstige pre-eclampsie, of door placenta falen.
- Laboratorium-criteria (2x aangetoond, ten minste 12 weken uiteen)
  - Lupus-anticoagulans
  - Anti-cardiolipine antistoffen
  - Anti-beta-2-glycoproteïne antistoffen

## Homocysteine

Homocysteine is een intermediaire metaboliet in de synthese van methionine naar cystathionine. Vitamine B12 en foliumzuur zijn co-enzymen betrokken bij de methionine synthese en een tekort hiervan geeft een verhoging van het plasma homocysteïne. Ophoping van homocysteïne kan de vaatwand beschadigen. Daarnaast zijn er andere en erfelijke enzymdeficiënties bekend die een hyperhomocysteïnemie geven. Aanwijzingen voor een erfelijke ernstige hyperhomocysteïnemie zijn: Marfanoïde uiterlijk, hoge myopie, lens dislocatie, osteoporose en mentale retardatie.

Uit een meta-analyse is gebleken dat de relatie tussen hyperhomocysteïnemie en herseninfarcten minder sterk is dan voorheen werd gedacht (OR: 0.77, 95% CI 0.66 - 0.90, in prospectieve studies). M.n. voor hoge concentraties homocysteïne, gecorrigeerd voor meerdere risicofactoren, bleek bij patiënten met coronaire hartziekten hyperhomocysteïnemie een onafhankelijke prognostische variabele. Voor een homocysteïne van  $\geq 20,0$   $\mu\text{mol/l}$  werd een mortaliteit ratio 4.15 (95% CI 1.22 - 16.6 ) gerapporteerd.[5] Echter, behandeling met foliumzuur en vitamine B geeft wel een verlaging van het homocysteïne, maar dit gaat niet gepaard met een verlaging van het risico op een vasculair eindpunt.[6] Een verklaring is dat hyperhomocysteïnemie meer als marker dan als oorzaak van vasculaire ziekten moet worden gezien, of dat het effect van behandeling zo laat intreedt dat de huidige interventiestudies het niet hebben kunnen aantonen. Behandeling van hyperhomocysteïnemie als risicofactor van hart- en vaatziekten is vooralsnog niet zinvol. Om deze reden wordt het niet standaard bepaald.

- Bij iedere patiënt is reeds laboratoriumonderzoek verricht
- Bij hypertensie kan worden besloten urine eiwit te bepalen om te kijken naar eindorgaanschade
- Bepaal bij welke patiënten nog aanvullend stollingsonderzoek is geïndiceerd op basis van voorgeschiedenis en familieanamnese. Niet bij elke young stroke per definitie bepalen!

## Literatuur

1. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000;**31**(12):3067-78 doi: 10.1161/01.str.31.12.3067 [published Online First: 2000/01/11].
2. Conde-Sendin MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Maroto AA. Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients. *Eur Neurol* 2004;**52**(1):29-35 doi: 10.1159/000079391 [published Online First: 2004/07/09].
3. Muscal E, Brey RL. Neurological manifestations of the antiphospholipid syndrome: risk assessments and evidence-based medicine. *Int J Clin Pract* 2007;**61**(9):1561-8 doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01478.x [published Online First: 2007/06/29].
4. Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg* 2010;**5**:101 doi: 10.1186/1749-8090-5-101 [published Online First: 2010/11/05].
5. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;**337**(4):230-6 doi: 10.1056/NEJM199707243370403 [published Online First: 1997/07/24].
6. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**291**(5):565-75 doi: 10.1001/jama.291.5.565 [published Online First: 2004/02/06].

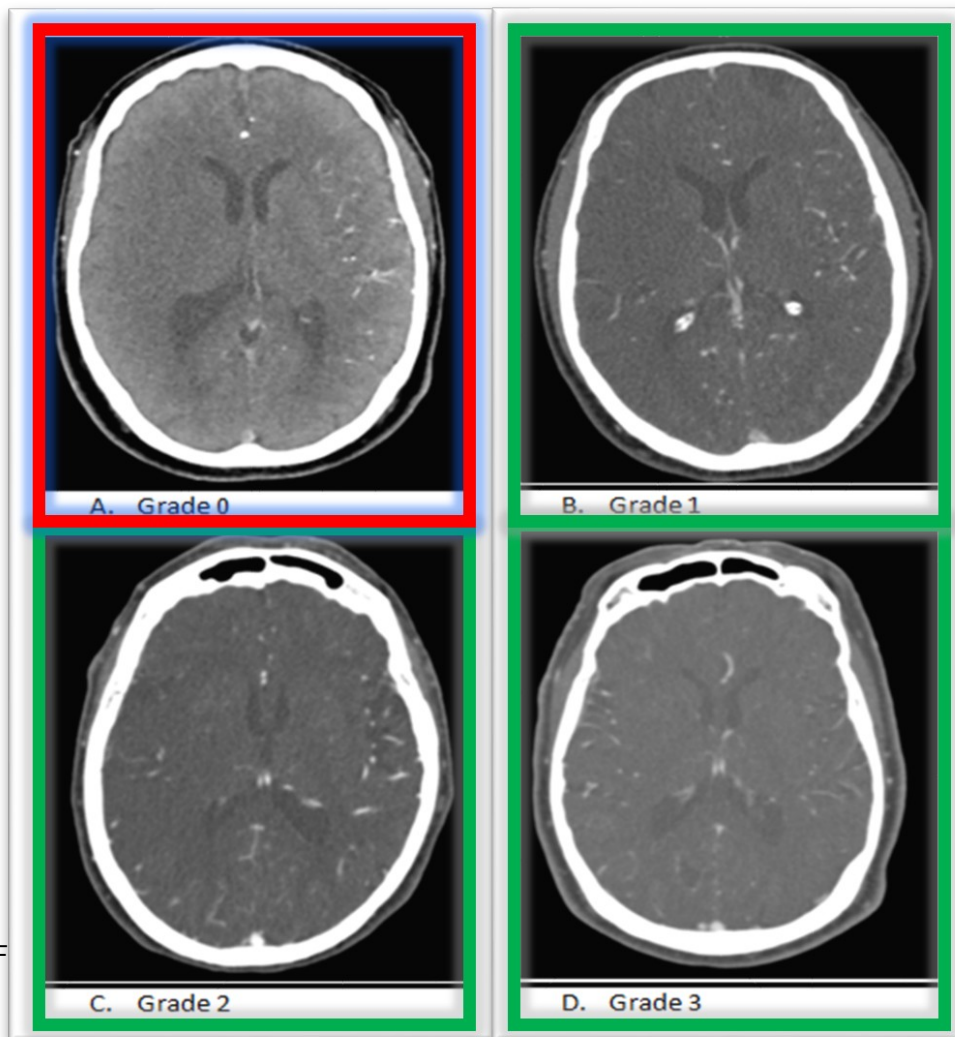
## 7. Module aanvullend beeldvormend onderzoek

### CT-schedel

Bij circa 1 op de 100 TIA-patiënten wordt een andere pathologie gevonden voor de aanvallen zoals een hersentumor, een subduraal hematoom of een hersenbloeding. Bij patiënten met een licht herseninfarct ligt dit percentage nog hoger. Ongeveer 1/5 van de TIA patiënten heeft toch een recent infarct op de CT.

### CT-Angiografie

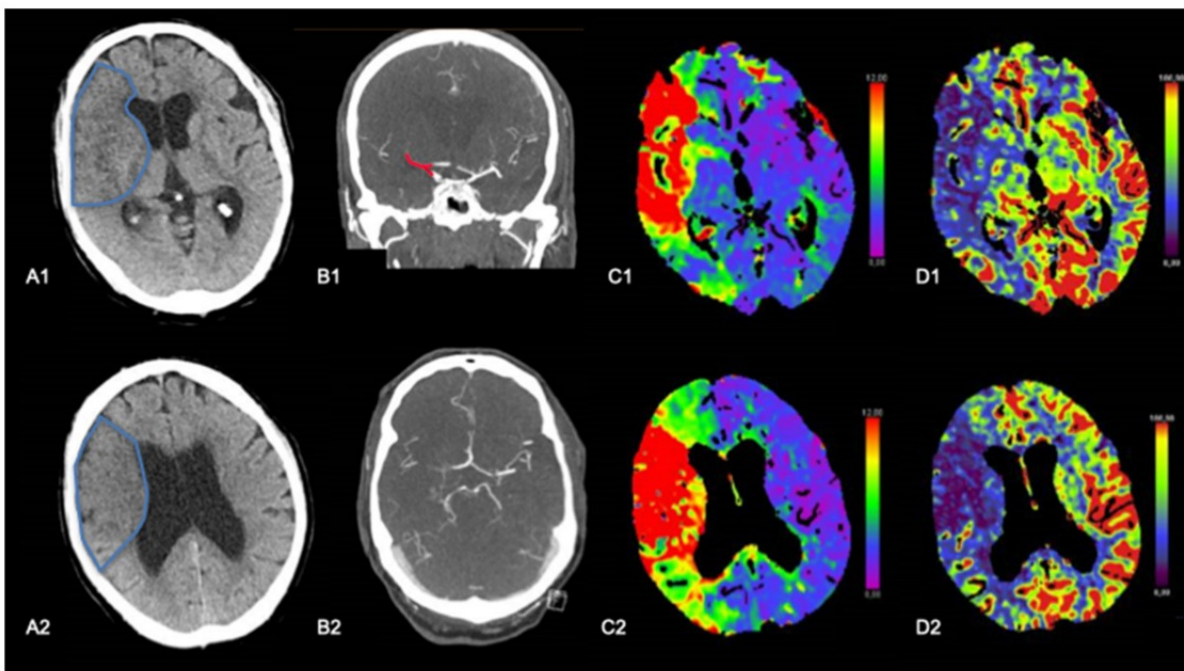
Daarnaast dient er aanvullend onderzoek van de extra- en intracranieële bloedvaten plaatste vinden. In ons ziekenhuis ondergaan alle patiënten met een acuut herseninfarct binnen 6 uur CT-A, en alle patiënten met een hemisferale TIA of herseninfarct een CT-A. De acute CT-A is bedoeld om te onderzoeken of acute interventie nodig is, en om te screenen op een symptomatische carotisstenose. De aanwezigheid van collateralen in het acute stadium kan voldoende indicatie voor trombectomie opleveren, zie voor categorisering figuur 3. Het onderzoek is accuraat en doelmatig. Daarnaast kan de CT-A betrouwbare informatie geven over stenosering en atherosclerotische afwijkingen van de intracranieële vaten, bij patiënten met een minor stroke.[1] Ook bij een occipitaal infarct kan een carotisstenose de onderliggende oorzaak zijn.[2] Indien het een niet-hemisferaal event betreft wordt volstaan met een duplex van de carotiden, dit om inzicht te krijgen in de rol van atherosclerose. Indien er een contra-indicatie (contrast allergie of ernstige nierfunctiestoornissen; zie protocol "preventie nefropathie veroorzaakt door contrastmiddelen") voor de CT-A bestaat, kan een duplex worden aangevraagd. Als de duplex een carotisstenose suggereert, volgt alsnog een CT-A, zo nodig met voorbereiding.



## CT-Perfusie

Met behulp van de CT-perfusie scan (CT-P) kan de exacte locatie van het infarct worden vastgesteld of bevestigd. De CT-P kan ook bijdragen in het geval er twijfel is over de diagnose. Maar ook de penumbra kan worden geïdentificeerd en gekwantificeerd. Bij twijfel over de diagnose kan CT-P tot 12 uur na het ontstaan van de klachten zinvol zijn. CT perfusie kan helpen bij het onderscheid tussen migraine sans migraine en infarct, en bij het onderscheid tussen infarct en post-ictale parese. Vals-positieve uitslagen kunnen ontstaan door bv. extracraniële a. carotis interna stenose en proximale intracraniële arterie stenose. Vals-negatieve uitslagen zijn mogelijk bij een klein lacunair infarct, bewegingsartefacten, en onvoldoende/niet correcte deel brein gescand. Sensitiviteit voor ischemie is 80% (95%CI 72-86%) en specificiteit 95% (95%CI 86-98%), maar dit is ook afhankelijk van de symptomatologie.[3]

Wij maken op dit moment gebruik van StrokeViewer. Andere centra kunnen gebruik maken van andere software, maar de parameters komen voldoende overeen. CT perfusie is vooral van belang bij het beoordelen of een patiënt kandidaat is voor endovasculaire behandeling als deze in het late tijdvenster (6-24 uur na aanvang van de symptomen) pas kan worden behandeld. In figuur 4 een voorbeeld van een patiënt wiens CTP kenmerken overeenstemmen met een behandelindicatie, zowel in het vroege als late window. Zie voor de exacte indicaties de module acute behandeling. Voor de criteria voor behandeling met reperfusietherapie in het late window verwijzen we naar de sectie acute behandeling.



Figuur 4. CTA en CTP van een patiënt die voldoet aan de criteria voor acute behandeling in het tijdvenster 6-24 uur. Computer Tomografie (CT) van het hoofd van 61-jarige man met een acuut herseninfarct. Coupes zijn op vergelijkbare niveaus weergegeven. De CT (A1 en A2) toont een iets wijd ventrikel-systeem en subtiele hypodensiteit van de grijze en witte stof, nucleus caudatus, capsula interna, insula en een groot deel van het oppervlakkige stroomgebied van de a cerebri media rechts, met verstrijken van de cordiale sulci, aangegeven door de blauwe contourlijnen. ASPECT Score: 2. De CTA (B1 en B2) toont een afsluiting van de top van de intracraniële a carotis interna, doorlopend in de a cerebri media en a cerebri anterior afgang, aangegeven met rode lijn. Er zijn collateralen zichtbaar. De perfusie-CT toont een verlengde T-max (C1 en C2) en een kleiner gebied (donkerblauw) met lage relatieve flow (D1 en D2). Het gebied met een Tmax > 6 sec (C1/C2 rood en groen) bedraagt in totaal 177 ml, en het gebied met een CBF van minder dan 30% D1/

D2, Donkerblauw) omvat 81 ml. Het volume van de penumbra zou dus 96 ml bedragen. Deze parameters worden geleverd door StrokeViewer en diverse andere software pakketten. Volgens de huidige richtlijn zou deze patiënt ook in het late window voor behandeling in aanmerking komen.

1. 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**(2):585-97 doi: 10.1148/radiol.10091157 [published Online First: 2010/07/27].
2. de Monyé C, Dippel DWJ, Siepmann TA, Dijkshoorn ML, Tanghe HL, van der Lugt A. Is a fetal origin of the posterior cerebral artery a risk factor for TIA or ischemic stroke? A study with 16-multidetector-row CT angiography. *J Neurol*. 2008;**255**(2):239-45.
3. Biesbroek JM, Niesten JM, Dankbaar JW, et al. Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2013;**35**(6):493-501 doi: 10.1159/000350200 [published Online First: 2013/06/06].

## 8. Module cardiale emboliebron

### Inleiding

Minstens 15% van de patiënten met acute cerebrale ischemie heeft een cardiale afwijking die de beroerte zou kunnen hebben veroorzaakt. Het probleem met deze zogenaamde potentiële cardiale emboliebronnen is dat slechts zeer zelden het harde bewijs wordt gevonden dat er inderdaad sprake is geweest van een embolie uit het hart. Men moet zich realiseren dat ook als er bv. een significante stenose van de a. carotis interna is aangetoond een cardiale emboliebron nog steeds de oorzaak van het herseninfarct of de TIA kan zijn en andersom.

### Kliniek

De klinische symptomen kunnen bijdragen aan de waarschijnlijkheid van een embolie uit het hart. De patiënten zijn vaker mannen, er is vaker een verminderd bewustzijn ten tijde van het ontstaan van de klachten. Meestal is er sprake van een corticale lokalisatie met verschijnselen als hemianopsie, afasie, neglect of apraxie. Een lacunair syndroom komt minder vaak voor, maar sluit een cardiale embolie niet volledig uit. Bilaterale infarcten en de combinatie van infarcten in voorste en achterste stroomgebied zijn een aanwijzing voor een cardiale emboliebron. [1]

### Aanvullend onderzoek

Bij patiënten met verdenking op een cardiale emboliebron en patiënten met actieve cardiale problematiek (recent hartinfarct (<6 weken), decompensatio cordis, atriumfibrilleren, endocarditis en klepprothese) wordt de cardioloog geconsulteerd voor medebehandeling en diagnostiek. De cardioloog beslist uiteraard welke aanvullende diagnostiek wordt uitgevoerd.

### ECG

Het ECG wordt bij iedere patiënt met TIA of herseninfarct verricht bij het eerste contact. Doel is met name om atriumfibrilleren (AF), linkerventrikelhypertrofie (als teken van langer bestaande hypertensie), of acuut/stil myocardinfarct vast te stellen.

### Hartritme monitoring

Op grond van anamnese, voorgeschiedenis en ECG, wordt bij ongeveer 12 op de 10 patiënten met een herseninfarct atriumfibrilleren vastgesteld. Door middel van langduriger monitoren kan men vaker (paroxysmaal) atriumfibrilleren ontdekken. In drie RCT's met non-invasieve of invasieve monitoring, waarbij een device onder de huid links parasternaal werd geplaatst, werden tussen de 8 en 22% van de patiënten met "cryptogene stroke" in de interventiegroepen AF gevonden, terwijl dit in 1-4% in de controle groep was. Dit percentage liep op in een subgroep tot 30% bij patiënten met een insertable monitoring device waarbij er data was van drie jaar follow-up. [2 3]

Er zijn dus sterke aanwijzingen dat de pakkans toeneemt bij intensief monitoren. Echter de definitie van (p)AF is onduidelijk, met name hoe lang het aanwezig moet zijn. Ook is nog niet geheel uitgekristalliseerd hoe lang en hoe snel na het event er gemonitord moet worden. De incidentie van AF neemt toe met de leeftijd. Daardoor nemen ook andere vasculaire risicofactoren toe zoals atherosclerose, waardoor het moeilijker in te schatten bij welke patiënten uitgebreider gezocht moet worden voor AF als oorzaak voor TIA/herseninfarct. Tevens zal er bij uitgebreider zoeken naar AF mogelijk 2 of meer oorzaken voor het herseninfarct gevonden worden, mogelijk met andere behandelconsequenties. De aanvullende waarde van het relatief korte poliklinische 24-uurs ECG lijkt gering. Slechts bij 7 van de 300 en bij 1 van de 100 patiënten (alle leeftijden) met cerebrale ischemie was Holter elektrocardiografie essentieel om een waarschijnlijke cardiale emboliebron, d.w.z. paroxysmaal AF, aan te tonen. [4 5]

### Afspraken voor de praktijk:

Elke patiënt met een herseninfarct die wordt opgenomen dient minimaal 24 uur ritme-monitoring te krijgen op de Stroke Unit om AF te detecteren. Een geselecteerde groep patiënten krijgt verlengde monitoring van totaal 48 uur. Dit zijn in ieder geval de patiënten met een verdenking op een trombo-embolisch herseninfarct zonder symptomatische arteriële stenose van 50% of meer, én geen andere cardiale oorzaak én geen aanwijzingen voor dissectie, vasospasme en (IV) drugsgebruik (deze groep wordt vaak aangeduid als 'cryptogene stroke'). Echter ook bij patiënten met hoge verdenking op een trombo-embolisch herseninfarct of TIA's, die wel vasculaire risicofactoren hebben zoals atherosclerose, kan op indicatie een verlengde monitoring van 48 uur zinvol zijn. Denk hierbij bijvoorbeeld aan patiënten met ischemie in meerdere stroomgebieden.

Voorheen werd elke 'young stroke' (mannen <45 jaar en vrouwen <55 jaar) verwezen naar de cardiologie voor analyse. Indien een voldoende verklarende andere oorzaak, kan worden overwogen dit achterwege te laten (in overleg met vasculair neuroloog). Denk aan een dissectie, een web, of een atherosclerotische laesie in de carotis.

Indien de patiënt poliklinisch is (zoals vaak bij een TIA-patiënt), en er een hoge verdenking is op een cardiale embolie, dan wordt de patiënt verwezen naar de cardiologie voor 48-uurs Holter ECG.

Zo nodig kan er laagdrempelig worden overlegd met een van de vasculaire neurologen. Indien 48-uurs ritme-monitoring en echografie geen afwijkingen laten zien, en er blijft een sterke verdenking op een cardiale emboliebron, dan kan met de cardioloog een 7-daags Holter ECG worden overwogen. Dit geldt dus voor patiënten zonder symptomatische atherosclerose of een andere bekende (cardiale) oorzaak voor het infarct/TIA.

### TTE en TEE

Met echocardiografie kan een cardiale trombus worden aangetoond. Echter dit harde bewijs voor de embolie wordt zelden geleverd. Dit blijkt uit de Europese Atriumfibrillatie Trial waarbij bij 1007 patiënten met atriumfibrillatie en een recente TIA of minor stroke bij echocardiografie slechts bij 4% een trombus werd gevonden. Op grond van literatuur gegevens lijkt de trans-oesophagale echocardiografie (TEE) daarbij zeer waardevol, omdat deze veel gevoeliger is voor het opsporen van potentiële cardiale emboliebronnen dan een trans-thoracale echocardiografie (TTE).[6] De indicatie voor echocardiografie vervalt vaak indien er afwijkingen zijn gevonden waarbij TEE of TTE toch niets meer aan het beleid zouden veranderen, zoals bij AF. Uiteraard bepaalt de cardioloog wanneer een TEE geïndiceerd is bij een normale TTE. Zie hiervoor ook schema 1.

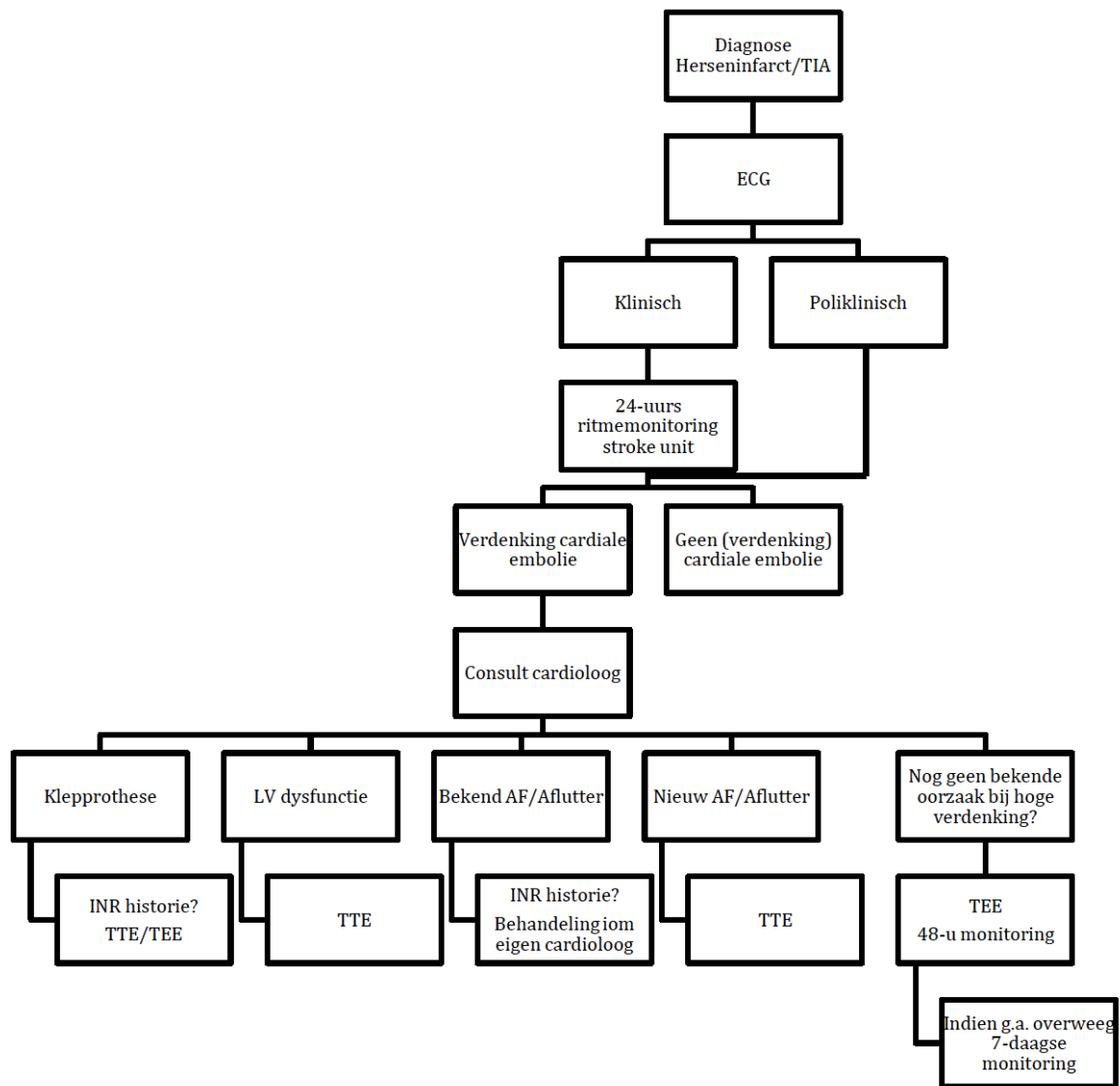
### Conclusie

- Elke patiënt met TIA of herseninfarct minimaal één ECG van goede kwaliteit
- Elke patiënt opgenomen met een herseninfarct minimaal 24-uurs ritmebewaking op stroke unit.
- Bij herseninfarct met klinische verdenking op een trombo-embolische oorzaak verlengde klinische monitoring van 48 uur. Consult cardiologie i.v.m. mogelijke cardiale emboliebron (TTE; op indicatie ook TEE).
- Bij een poliklinische TIA-patiënt met verdenking op cardiale emboliebron wordt de patiënt poliklinisch verwezen naar de cardiologie voor beoordeling en voor 48-uurs Holter ECG en TTE, op indicatie ook TEE.
- Bij sterke klinische verdenking op cardiale emboliebron en negatieve 48-uurs ritmemonitoring en echo i.o.m. cardioloog een 7 daagse Holter-ECG overwegen.
- Consult cardiologie bij actieve cardiale problematiek, en bij verdenking cardiale emboliebron.

Schema 1: analyse bij vermoeden op cardiale emboliebron Bij een 'young stroke' met voldoende andere verklarende oorzaak kan (i.o.m. vasculair neuroloog) het consult cardiologie achterwege blijven.

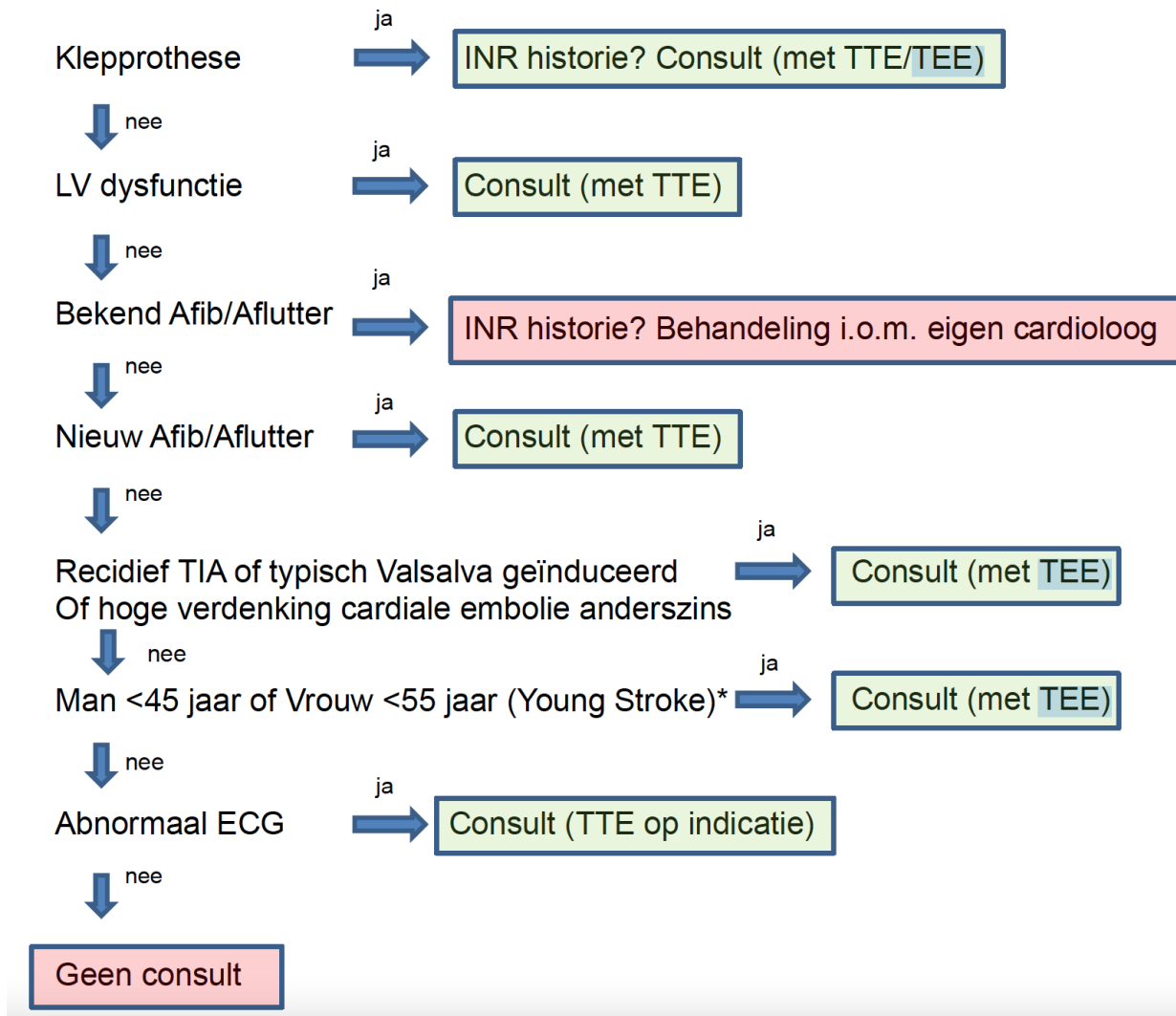
Toelichting: De indicatie voor een consult cardiologie vanwege "**Verdenking cardiale embolie**" betreft dus enerzijds patiënten die al bekend zijn met een klepprothese, linkerventrikel dysfunctie, atriumfibrilleren/atriumflutter en/of recent myocardinfarct. Anderzijds betreft het patiënten met een klinische verdenking op een cardiale embolie, zoals trombo-embolisch herseninfarct of recidiverende TIA's zonder/met onvoldoende andere bekende verklaring, typisch Valsalva geïnduceerde TIA en/of een abnormaal ECG. Bij jonge patiënten zal vaak direct voor TEE worden gekozen.





## Cardiale emboliebron?

Het is van belang in te schatten hoe waarschijnlijk een cardiale embolie de oorzaak is van het herseninfarct (Tabel 2). Er zijn meerdere cardiale oorzaken gerelateerd aan een mogelijke cardiale emboliebron. Het is niet mogelijk om al deze potentiële cardiale emboliebronnen in deze richtlijn te bespreken. We lichten er enkele uit.



## Atriumfibrilleren

AF is de meest frequente potentiële cardiale emboliebron, het is in ongeveer 15% van de patiënten met cerebrale ischemie aanwezig. Het jaarlijks risico op een recidief is zonder behandeling gemiddeld maar liefst 12%. Met orale anticoagulantia wordt dit teruggebracht tot 4%.<sup>[7]</sup>

Paroxysmaal AF kan gemist worden op het ECG op de SEH en ook bij 24-uurs monitoring. Het is daarom belangrijk altijd bedacht te blijven op deze oorzaak. Blijf daarom bij de nacontroles de pols palperen om een onregelmatige hartslag eventueel op het spoor te komen (zie ook hartritme monitoring).

## Patent Foramen Ovale

Bij een open of patent foramen ovale (PFO) kan een emboliebron uit het veneuze systeem in de benen de arteriële circulatie bereiken en zo de cerebrale circulatie bereiken. Om de diagnose PFO vast te stellen is een TEE met contrast nodig, hierbij is de shunting van het contrast door het open foramen bewijzend voor de diagnose. De grootte van het defect en de mate van shunting zijn echter lastig vast te stellen. [8] Bij een kwart van de volwassenen in de algemene populatie is een PFO aanwezig. Lang niet altijd leidt dit tot een verhoogde kans op een (recidief) TIA/herseninfarct. Belangrijke kenmerken die geassocieerd zijn met een verhoogde kans op een recidief TIA/herseninfarct bij een PFO zijn in de anamnese [42]: (1) Voorafgaande Valsalva manoeuvre; (2) Co-morbiditeit met andere oorzaak (m.n. hypercoagulabiliteit); (3) Multipole TIA's/herseninfarcten.

PFO karakteristieken op TEE met contrast:

1. Grote opening
2. Grote rechts-links shunt
3. Rechts-links shunt in rust
4. Aanwezigheid van een atrium septum aneurysma.

Uit onderzoek blijkt dat het PFO in aanwezigheid van een atrium septum aneurysma bij een selectieve patiëntengroep (leeftijd 18-55, neurologische uitval >24 uur, geen andere oorzaken gevonden bij standaard onderzoek) een recidief risico op een herseninfarct binnen 4 jaar heeft van 15.2% (95% CI 1.8-28.6).[9] Wanneer deze combinatie aanwezig is het een mogelijkheid om de patiënt te behandelen met orale anticoagulantia. Ook is het mogelijk om het PFO percutaan te sluiten met een closure device ('paraplutje'). [10] Echter, het recidief risico neemt hierna niet direct af.

In de RESPECT trial werden PFO patiënten vergeleken die percutaan waren behandeld (499 ptn) versus alleen medicamenteuze behandeling (482 ptn). In de interventie groep deed zich tijdens follow-up negenmaal een ischemisch event voor en in de medicamenteuze groep 16. Dit verschil was niet significant wanneer naar de intention-to-treat analyse werd gekeken (hazard ratio, 0.37; 95% CI, 0.14 to 0.96; P = 0.03) maar wel wanneer naar de 'as treated' groep werd gekeken (hazard ratio, 0.27; 95% CI, 0.10 to 0.75; P = 0.007). Het complicatierisico van het percutaan sluiten van een PFO is relatief laag, ongeveer 1%. [10] Complicaties die kunnen optreden zijn o.a. pericardiale tamponade, atriumfibrilleren en ontwikkelen van een cardiale trombus tijdens de procedure.[10]

Het besluit om een patiënt met een PFO te behandelen moet alleen op basis van individuele afwegingen worden gemaakt. Indicatie voor overwegen sluiten PFO: jonge patiënten met recidiverende TIA's/herseninfarcten, of TIA/herseninfarct met gelijktijdig veneus trombo-embolisch event, of TIA/herseninfarct voorafgegaan door een Valsalva manoeuvre. Deze patiënten worden besproken in het PFO overleg waar Paula Janssen aan deelneemt vanuit de afdeling neurologie. Patiënten voor deze bespreking kunnen bij hem worden aangemeld.

## Acuut myocardinfarct

Men moet bij een patiënt met een TIA of herseninfarct altijd bedacht moet zijn op een recent stil myocardinfarct. Soms is het infarct niet stil geweest en waren er wel degelijk klachten, die door de patiënt en/of de eerstelijnszorg zijn miskend of die door de patiënt vanwege een afasie niet goed konden worden geuit. Juist bij het acute myocardinfarct wordt relatief vaak een trombusmassa gevonden en moeten de patiënten vanzelfsprekend direct worden ontstold. Een trombus was in één serie zelfs aanwezig bij 28% van de patiënten.[11]

**Tabel 2. Cardiale oorzaken van herseninfarct of TIA**

<b>Hoog risico</b>	Atriumfibrillatie Sick sinus syndrome Klepprothese Mitralisstenose Recent myocardinfarct (<6 weken) Intraventriculaire trombus Atrium myxoom Bacteriële endocarditis Niet-ischemische gedilateerde cardiomyopathie Non-bacteriële thrombotische (marantische) endocarditis Combinatie van open foramen ovale en atrium septum aneurysma
<b>Laag risico</b>	Gecalcificeerde aortastenose Mitralisklepprolaps Geïsoleerd open foramen ovale Geïsoleerd atrium septum aneurysma Akinetische ventrikelwand Hypertrofische cardiomyopathie

### Behandeling

Bij patiënten met een herseninfarct of TIA en een cardiale emboliebron wordt behandeling middels orale anticoagulantia (vitamine K antagonist of DOAC) of plaatjesremmers gestart, altijd in overleg met de cardioloog.

### Vitamine K antagonisten

Bij een patiënt met een TIA of herseninfarct en een hoog risico op een cardiale emboliebron bestaat er een indicatie voor behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) met een streefwaarde van het INR 2.0-3.0 (bewijsklasse I). De patiënten met een laag risico cardiale emboliebron of contra-indicaties voor anticoagulantia worden behandeld met plaatjesremmers (bewijsklasse I). [7]

Bij patiënten die zijn opgenomen met een groot herseninfarct en atriumfibrilleren wordt de secundaire preventie door middel van VKA in verband met een verhoogd risico op bloedingscomplicaties met 2-3 dagen. Ook bij patiënten met een licht herseninfarct kan gestart worden na 5 dagen en bij TIA's direct (Bewijsklasse 3).

### DOAC's

Sinds een aantal jaar zijn er nieuwe orale anticoagulantia of niet vitamine K afhankelijke coagulantia (NOAC), waarbij wij nu de term direct werkende orale anticoagulantia (DOAC) prefereren. Op de markt zijn verschenen: dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) en apixaban (Eliquis®). Enkele jaren geleden is door de FDA Edoxaban goedgekeurd, hier is echter nog weinig ervaring mee buiten studieverband. De werking van de DOAC's berust op remming van remming factor IIa (direct trombine, dabigatran = trombine antagonist) of factor Xa (rivaroxaban, apixaban). DOAC's lijken beter of gelijk te zijn aan VKA in het voorkomen van beroertes en systemische embolieën bij patiënten met AF, terwijl ze minder intracranieële bloedingscomplicaties veroorzaken.[12] Belangrijk is dat na het starten van een DOAC de nierfunctie wordt vervolgd door behandelend arts en/of huisarts. bij AF de novo en een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-score ≥ 1 is de eerste keuze een DOAC (n het Erasmus MC dabigatran). Patiënten die reeds goed zijn ingesteld op VKA, hoeven niet actief over gezet te worden op een DOAC. Overleg over indicatie voor behandeling met orale anticoagulantia vindt plaats met de consulent cardiologie.

Het is nog onbekend of het continueren van DOAC's bij een groot herseninfarct leidt tot een grotere kans op hemorrhagische transformatie, terwijl dit bij VKA waarschijnlijk wel het geval is.[13] DOAC's geven minder intracranieële bloedingscomplicaties in zowel RCT's als dierexperimentele studies. Na IV alteplase wordt geadviseerd DOAC's de eerste 24 uur niet te (her)starten en bij anticiperen op een eventuele hemicraniectomie is het aan te raden DOAC's te stoppen.

### Antidotum DOAC's

Sinds begin 2016 is Idarucizumab (Praxbind) beschikbaar als antidotum voor dabigatran in het Erasmus MC. Dit is geïndiceerd indien het antistollingseffect van dabigatran onmiddellijk moet worden geneutraliseerd, zoals bij intracranieële bloedingen, én de inname tijd minder dan één halfwaardetijd geleden is (afhankelijk van de nierfunctie). Zie hiervoor het protocol in KIS. Overleg zo nodig met de hematoloog.

Voor rivaroxaban en apixaban geldt evenals voor de vitamine K antagonist dat de werking gecoupeerd kan worden met vierfactorenconcentraat (Cofact). Zie KMS Document **DOAC**. Er is nu ook een specifieke antagonist voor rivaroxaban en apixaban ontwikkeld.[14] Op dit moment wordt gebruik van deze antagonist nog niet geadviseerd, omdat niet duidelijk is of er meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met vierfactorenconcentraat.

### Literatuur

1. Koudstaal PJ. TIA's: diagnostiek en behandeling. Biemond cursus 2009.
2. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;**370**(26):2478-86 doi: 10.1056/NEJMoa1313600 [published Online First: 2014/06/26].
3. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;**370**(26):2467-77 doi: 10.1056/NEJMoa1311376 [published Online First: 2014/06/26].
4. Hornig CR, Haberbosch W, Lammers C, Waldecker B, Dorndorf W. Specific cardiological evaluation after focal cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand* 1996;**93**(4):297-302 doi: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb00524.x [published Online First: 1996/04/01].
5. Koudstaal PJ, van Gijn J, Klootwijk AP, van der Meche FG, Kappelle LJ. Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain. *Stroke* 1986;**17**(2):192-5 doi: 10.1161/01.str.17.2.192 [published Online First: 1986/03/01].
6. Pop G, Sutherland GR, Koudstaal PJ, Sit TW, de Jong G, Roelandt JR. Transesophageal echocardiography in the detection of intracardiac embolic sources in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1990;**21**(4):560-5 doi: 10.1161/01.str.21.4.560 [published Online First: 1990/04/01].
7. European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *EAFT. Lancet* 1993;**342**(8882):1255-62 [published Online First: 1993/11/20].
8. Cabanes L, Coste J, Derumeaux G, et al. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;**15**(5):441-6 doi: 10.1067/mje.2002.116718 [published Online First: 2002/05/23].
9. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;**345**(24):1740-6 doi: 10.1056/NEJMoa011503 [published Online First: 2001/12/14].
10. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;**368**(12):1092-100 doi: 10.1056/NEJMoa1301440 [published Online First: 2013/03/22].

11. Vecchio C, Chiarella F, Lupi G, Bellotti P, Domenicucci S. Left ventricular thrombus in anterior acute myocardial infarction after thrombolysis. A GISSI-2 connected study. *Circulation* 1991;**84**(2):512-9 doi: 10.1161/01.cir.84.2.512 [published Online First: 1991/08/01].
12. van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Roos YB, Brouwers PJ, Kappelle LJ. [New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a neurologist's view]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012;**156**(39):A5283 [published Online First: 2012/09/27].
13. Alvarez-Sabin J, Maisterra O, Santamarina E, Kase CS. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2013;**12**(7):689-705 doi: 10.1016/S1474-4422(13)70055-3 [published Online First: 2013/06/04].
14. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016;**375**(12):1131-41 doi: 10.1056/NEJMoa1607887 [published Online First: 2016/08/31].

## 9. Module cerebrale vasculitis

Aanvullend onderzoek naar vasculitis wordt ingezet indien daar aanleiding toe is. Dit betreft gewichtsverlies, hoofdpijn, algehele malaise, huidafwijkingen op het gezicht, livedo reticularis, artropathie, nierfalen, koorts, insulsten, snel progressieve cognitieve achteruitgang en/of gedragsveranderingen. Bij verdenking op vasculitis dient BSE bepaald te worden. Oriënterend laboratoriumonderzoek laat vaak een verhoogde bezinking (>20) en anemie zien.

Bedenk dat er twee vormen zijn:

1. Vasculitis in het kader van een bekende of nog onbekende systeemziekte
2. Geïsoleerde angiitis van het centraal zenuwstelsel.

Indien patiënt bekend is met een systeemaandoening of indien dit uit anamnese, lichamelijk en aanvullend onderzoek blijkt (zie alinea hieronder), kan centraal zenuwstelsel betrokkenheid vaak al worden aangetoond middels MRI met contrast en LP, waarbij eerst de MRI wordt gemaakt om artefact aankleuring door LP te voorkomen.

Als patiënt niet bekend is met een systeemaandoening bestaat het aanvullend onderzoek uit:

1. Aanvullend laboratorium onderzoek:
  - ANA, en indien dit positief is een ANA profiel (anti-dsDNA, SS-A/SS-B, Scl-70, RNP)
    - o Met name geassocieerd met systemische lupus erythematosus (anti-dsDNA) het syndroom van Sjögren (SS-A/SS-B), sclerodermie (Scl-70), mixed connective tissue disease (RNP) en het CREST-syndroom (anti-centromeren)
  - ANCA
    - o Met name geassocieerd met morbus Wegener (c-ANCA), microscopische polyangiitis en het Churg-Strauss syndroom (beide p-ANCA)
2. MRI met contrast. Aanwijzingen voor vasculitis zijn multipele herseninfarcten subcorticaal en diepe witte stof afwijkingen en leptomeningeale aankleuring. Tevens kan vessel-wall imaging overwogen worden.
3. Lumbaal punctie. Dit heeft met name een hoge negatief voorspellende waarde. Als er sprake is van een vasculitis kun je een lymfocyttaire pleiocytose, een verhoogd eiwit en soms oligoclonale banden aantreffen
4. DSA kan overwogen worden echter beperkt bewijs (lage sensitiviteit en lage specificiteit)
5. Eventueel biopsie van meningen *en* cortex

De behandeling bestaat over het algemeen uit corticosteroïden en immunosuppressiva (cyclosporine azathioprine, methotrexaat).

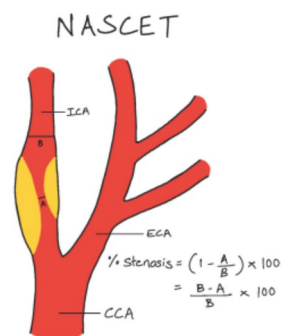
## 10. Module carotis-endarteriectomie

### Symptomatische carotis stenose

Een ipsilaterale cervicale carotisstenose van 50% of meer wordt gevonden bij ongeveer 15% van de patiënten met een TIA of infarct in het corresponderende stroomgebied van de carotis. Hoe ernstiger de stenose, des te hoger is het risico op een recidief herseninfarct. Bij patiënten met een near-occlusion (string-sign) neemt het risico weer sterk af. De meetwijze die internationaal, en ook in het Erasmus MC wordt gebruikt om de graad van stenose vast te stellen is volgens North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). Hierbij wordt de ernstigste vernauwing in 1 richting in de ACI gedeeld door de normale doorsnede van de ACI, gemeten in een deel van het vat boven de stenose dat niet is aangedaan, het wordt uitgedrukt als percentage reductie van het volume

Uit analyse van de grote endarteriëctomie trials uit de jaren '80 en '90 van de vorige eeuw is gebleken dat de belangrijkste risicofactoren voor een recidief infarct zijn:

- Mannelijk geslacht,
- Leeftijd (boven de 75 geeft het grootste risico),
- Tijd (hoe korter geleden het laatste event plaatsvond, des te hoger is het risico op een recidief),
- Event type (patiënten met een infarct hebben een hoger risico dan patiënten met een TIA, die weer een hoger risico hebben dan patiënten met een amaurosis fugax),
- Aspect van de stenose (een irregulaire plaque geeft een hoger risico op recidief). [1]



Bij een carotis-endarteriëctomie (CEA) ligt het perioperatieve risico binnen 30 dagen voor een (beroerte en overlijden tussen de 5% en 7%. De totale operatieve mortaliteit is 1.1%. Na CEA reduceerde het 5-jaar absolute risico van elke vorm van stroke of overlijden in stenose graad 50-99% sterk, waarbij de sterkste risicoreductie bij de ernstige stenosegraad werd gevonden. [1]

De beslissing om een ingreep te doen hangt niet alleen van de hoogte van het recidief risico en de wens van de patiënt, maar ook van de risico's van de ingreep zelf. Deze risico's worden door andere factoren bepaald dan de recidief risico's, het betreft algemene factoren zoals eerder hartinfarct, diabetes mellitus, COPD en andere factoren die met de conditie van de patiënt samenhangen, leeftijd en mate van stenose op zich is geen risicofactor voor operatiecomplicaties. Wel zijn er aanwijzingen dat het operatierisico hoger is bij vrouwen, niet-oculaire events, en vooral bij een contralaterale occlusie. Natuurlijk worden behandelbeslissingen in multidisciplinair overleg genomen.

### Welke subgroepen hebben meeste baat bij CEA

In *figuur 1* is een diagram te zien waarin de belangrijkste factoren voor de beslissing om een endarteriëctomie te ondergaan zijn weergegeven. De kleuren geven de afweging van de korte termijn risico's op beroerte of overlijden na een operatie ten opzichte van de (reductie van) 5-jaars-risico's op beroerte, door middel van kleuren. Hoe groener de vakjes des te kleiner de winst van een ingreep, hoe roder, des te groter. Een betere tool om het risico op recidief herseninfarct bij symptomatische carotisstenose in te schatten is de CAR score, te vinden op de website [www.ecst2.com](http://www.ecst2.com). Deze is gebaseerd op hetzelfde risicomodel als figuur 1, maar met een aanpassing om de effecten van een betere medicamenteuze behandeling (statines, antihypertensiva, plaatjesremmers) mee te nemen. Er is ook een Android en iOS app beschikbaar.

Belangrijk is te realiseren dat de studies waarop deze adviezen zijn gebaseerd uit de jaren '80 en '90 komen, voordat statines een prominente rol in cardiovasculair management speelden en waarbij alleen aspirine als plaatjesremming werd gegeven. Nieuwe studies zijn nodig om optimale medicamenteuze therapie alleen te vergelijken met medicamenteuze therapie i.c.m. CEA. Hoewel het voordeel van CEA met name het grootst is gedurende de eerdere weken en maanden na event, lijkt het niet waarschijnlijk dat medicamenteuze therapie alleen net zo effectief is in het reduceren van de vroege risico's van stroke.

Carotis angioplastiek en stenting (CAS) is niet de eerste keus voor interventie bij carotisstenose. CAS is eventueel geïndiceerd bij een re-operatie, re-stenose of bij een 'gevaarlijke hals' zoals na een commando-operatie en/of



bestraling van de halsregio. Het risico op stroke, overlijden of procedureel (fataal)myocardinfarct is hoger in CAS i.v.m. CEA (8.5 vs 5.5%).[55]

### **Plaatsjesremming rondom CEA**

Bij een mogelijk indicatie voor CEA is dubbele plaatsjesremming (carbasalaatcalcium/dipyridamol of clopidogrel/carbasalaatcalcium toegestaan. Ook orale anticoagulantia. als daar een goede indicatie voor is.

### **Hoge bloeddruk en carotisstenose**

Ook bij patiënten met eenzijdige of matige dubbelzijdige carotisstenose is er een relatie tussen bloeddruk en recidief-risico, en is behandeling van hoge bloeddruk dus geïndiceerd. Alleen bij patiënten met een ernstige dubbelzijdige carotisstenose lijkt de relatie tussen bloeddruk en recidiefkans om te keren en is een lage systolische bloeddruk (<130 mmHg) duidelijk gerelateerd aan een verhoogd risico op recidief. Voorzichtigheid is hier op zijn plaats.

### **Asymptomatische carotis stenose**

Sinds de komst van huidige plaatjesremmers, en beter management van vasculaire risicofactoren (statines, hypertensie en roken) is het jaarlijkse percentage strokes in behandelde patiënten met asymptomatische carotis stenose van 2- 2.5% gedaald naar <1%. Hierdoor zal een preventieve ingreep aan een asymptomatische carotisstenose niet zo snel voordeel opleveren. De belangrijkste uitzondering betreft de niet te oude patiënt (< 75 jaar) met een laag operatief risico en een stenose van meer dan 70%.[2]

### **Symptomatische vertebraalstenose**

Op dit moment is er nog onvoldoende bewijs voor behandeling van een symptomatische stenose van de arteria vertebralis. Een kleine substudie van het CAVATAS onderzoek vond geen verschil tussen endovasculaire of medicamenteuze behandeling.[3] Het is wachten op de resultaten van het Nederlandse VAST-onderzoek waarin patiënten met een symptomatische vertebraalstenose van > 50% worden gerandomiseerd voor een endovasculaire ingreep of medicamenteuze behandeling. Dit is gepubliceerd, er werd geen duidelijk effect gevonden van de behandeling.[4]

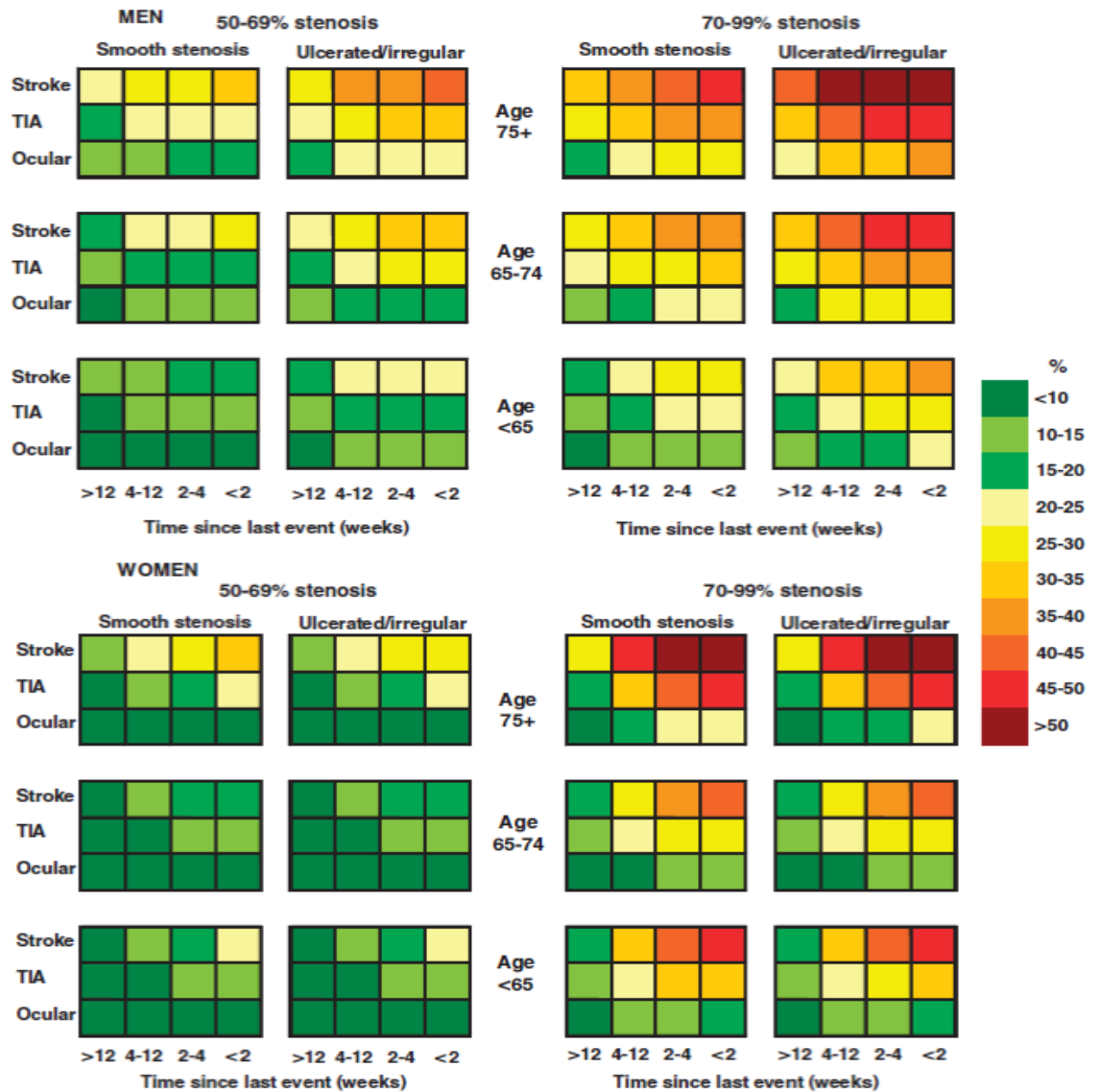


Fig. 8 Table of the predicted absolute risk of ipsilateral ischaemic stroke on medical treatment in European Carotid Surgery Trial patients with recently symptomatic carotid stenosis derived from a Cox model based on six clinically important patient characteristics (36)

Figuur 1: Absoluut 5-jaars risico op een ipsilaterale stroke. Dit kan het best worden berekend met de CAR score. [51, 60] Hiermee krijgt men een Een betere en preciezer en meer geïndividualiseerde schatting die kan helpen bij de beslissing over endarteriectomie. Zie <https://www.sealedenvelope.com/car/> verkrijgt men echter met de CAR score ([www.ecst2.com](http://www.ecst2.com)) en via de CAR Score app (zowel voor Android als Apple beschikbaar).

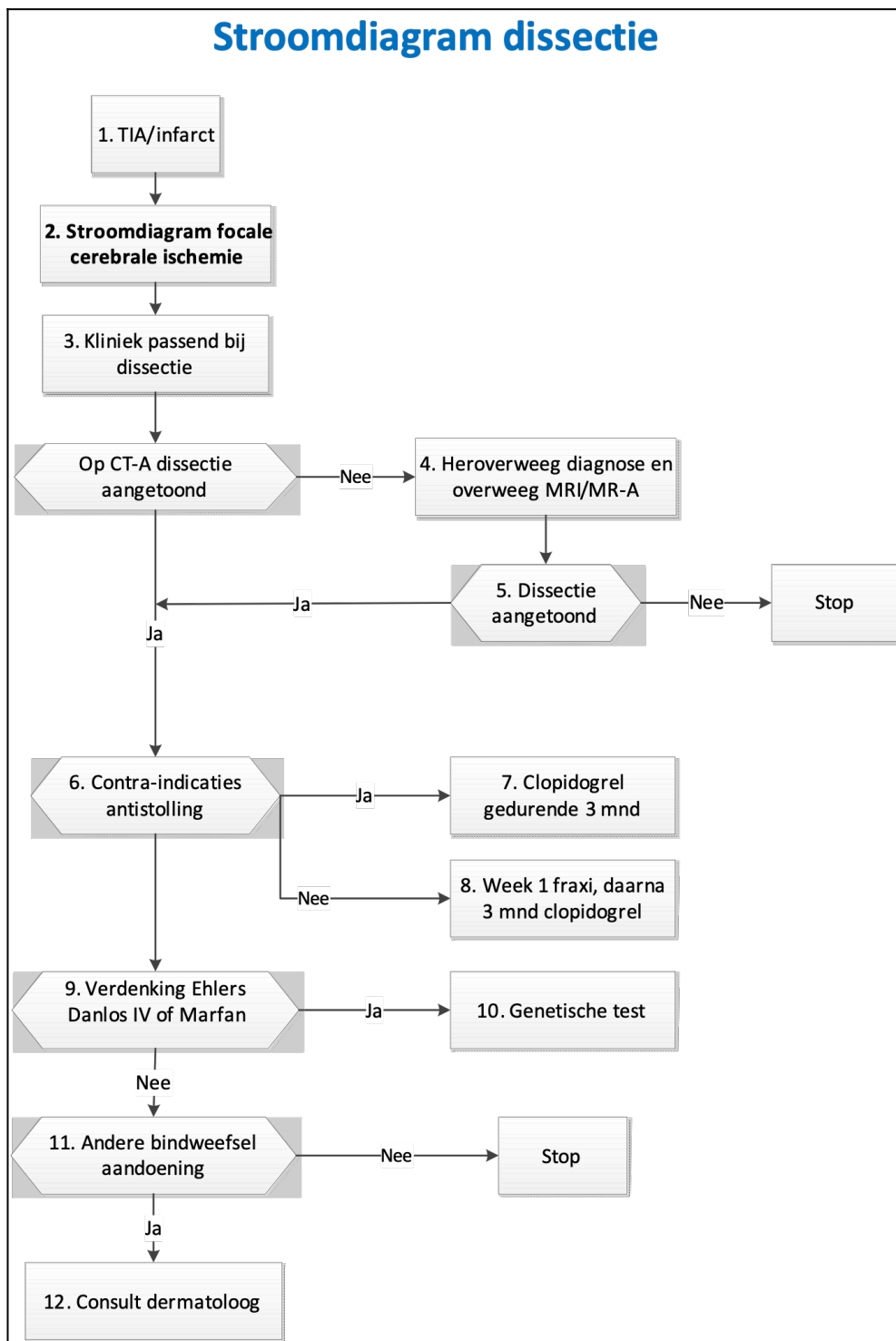
## Literatuur

1. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy Trialists C. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;**363**(9413):915-24 doi: 10.1016/S0140-6736(04)15785-1 [published Online First: 2004/03/27].
2. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet* 2021;**398**(10305):1065-73 doi: 10.1016/S0140-6736(21)01910-3 [published Online First: 20210829].
3. Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, et al. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery

Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke* 2007;**38**(5):1526-30 doi: 10.1161/STROKEAHA.106.471862 [published Online First: 2007/03/31].

4. Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, et al. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. *The Lancet Neurology* 2015;**14**(6):606-14 doi: 10.1016/s1474-4422(15)00017-4.

## 11. Module dissectie



### Tekst bij stroomdiagram dissectie

1. Klinisch TIA of infarct
2. Zie *stroomdiagram focale cerebrale ischemie*
3. Patiënt presenteert zich bijv. met pijn in de nek en of het syndroom van Horner met of zonder hersenzenuwuitval en tekenen van TIA of infarct. Zie ook begeleidende tekst.
4. Heroverweeg de diagnose. Hoe duidelijk zijn de symptomen, genoemd onder 3? Zijn er aanwijzingen voor een andere aandoening die het herseninfarct kan verklaren? Hoe oud is de patiënt? Overleg eventueel met vasculair stafid. Indien wel kliniek passend bij een dissectie overweeg MRI-MRA: met axiale T1 gewogen opname en sagittale T2-, of proton density (bijvoorbeeld time of flight opname)

5. Aanwijzingen voor dissectie zijn: intramuraal hematoom, en of een intimaflap.
6. Contra-indicaties antistolling: binnen één week na een groot herseninfarct.
7. Clopidogrel direct opladen met 300mg, vervolgens 1dd 75mg gedurende 3 maanden.
8. Therapeutisch dosering fraxiparine gedurende de eerste week, gevolgd door clopidogrel oplaaddosis eenmalig 300mg en vervolgens 1dd75mg tot 3 maanden na het ontstaan van de klachten.
9. Zie tekst voor symptomen van Ehlers Danlos type IV en Marfan.
10. Genetische test: COL3A1 voor Ehlers Danlos type IV en FBN1 voor Marfan.
11. Zie tekst voor aanwijzingen voor andere bindweefselziekten.
12. Overweeg verwijzing naar dermatoloog voor eventueel huidbiopt vooronderzoek naar andere bindweefselziekten

## Dissectie van de halsslagaders

### Epidemiologie

Dissecties van de cervicale arteriën treden met name op bij jong volwassenen, gemiddelde leeftijd 40 jaar, man:vrouw ratio 1,5. De incidentie van niet traumatische dissecties wordt geschat op 2,5 tot 3 per 100.000 per jaar,[1 2] maar dit is waarschijnlijk nog een onderschatting, omdat de aandoening vaak niet herkend wordt. Dissecties worden door een toename in het gebruik van niet invasieve diagnostiek (CT-A en MR-A) vaker herkend. Dissecties zijn de oorzaak van 1-2,5% van het herseninfarct en bij jonge patiënten in sommige publicaties zelfs tot 22% van de gevallen.

### Pathofysiologie

Dissecties treden met name op waar de cervicale vaten het meest mobiel zijn. Meestal betreft het een subadventitiële dissectie, d.w.z. bloeding tussen de media en adventitia. De wandbloeding kan worden veroorzaakt door een scheur in de intima, maar waarschijnlijk ook door een bloeding van de vasa vasorum. Afname van de diameter van het aangedane vat kan aanleiding zijn tot hemodynamische problemen met cerebrale ischemie tot gevolg. De vers gevormde stolsels zijn broos en hechten maar licht aan de intima en vormen zodoende een gevaarlijke emboliebron. Bij een subadventitiële dissectie kan verwijding van de vaatwand door druk op de omliggende structuren direct aanleiding geven tot hersenzenuw uitval. Meestal betreft dit de lagere hersenzenuwen, maar bij uitzondering strekt de dissectie zich hogerop uit tot zelfs in het caverneuze deel van de arteria carotis, waarbij uitval van hogere hersenzenuwen kan optreden. Ook afsluiting of beschadiging van de kleine aanvoerende vaten naar de hogere hersenzenuwen (vasa nervorum) kan aanleiding geven tot uitval.

### Kliniek

Pijn is in ongeveer 60% van de gevallen het eerste symptoom van een ACI dissectie. In totaal 75% van de patiënten rapporteert pijn. Het betreft meestal een eenzijdige kloppende hoofdpijn aan de kant van de dissectie, maar vaak ook een scherpe pijn in de nek, de kaak, de keel of in het gelaat. De hoofdpijn is vaak gerelateerd aan cerebrale of retinale ischemie. Is de pijn het enige symptoom, dan betreft het vaak een pijnlijk Horner syndroom. Pijn is echter geen specifiek symptoom want ongeveer 1/5 van de patiënten met cerebrale ischemie heeft hoofdpijn. Hoofdpijn geassocieerd met een dissectie gaat echter minuten tot dagen vooraf aan de ischemie en hoofdpijn geassocieerd met andere oorzaken van cerebrale ischemie komt meestal pas opzetten na het infarct. Meestal betreft het een constante niet kloppende hoofdpijn met een sluipend begin, soms presenteert een dissectie zich echter ook met een thunderclap headache. Differentiaal diagnostisch moet dan ook gedacht worden aan een SAB, migraine, sinus trombose, reversibel cerebrale vasoconstrictie syndroom en aan (een eerste aanval van) cluster hoofdpijn (Horner en eenzijdige hoofdpijn). De hoofdpijn verdwijnt meestal binnen 72 uur, maar bij enkele patiënten ontstaat een chronische hoofdpijn (met een zelfde karakter als tijdens de dissectie) die maanden tot jaren aan kan houden. In een studie onder 135 patiënten met een a. carotis interna (ACI) dissectie was er chronische

hoofdpijn bij 3% van de patiënten. Bij a. vertebralis dissecties werd dit niet gevonden, maar deze groep was met 26 patiënten veel kleiner.

Door rek van de sympathische vezels langs de carotis heeft de helft van de patiënten met een ACI dissectie een ipsilateraal Horner syndroom. Hersenzenuwuitval was aanwezig bij 12% van 190 consecutieve patiënten met een spontane ACI dissectie. Meestal is de n. hypoglossus hierbij betrokken, vanwege zijn nauwe relatie met de a. carotis. Het beeld van hersenzenuwuitval met contralaterale parese of sensibele stoornissen kan doen denken aan een (vasculaire) laesie in in het vertebrobasilaire stroomgebied, terwijl het een dissectie van de carotis betreft (false localising sign).

Een a. vertebralis dissectie geeft vaak pijn occipitaal en in de nek, maar ook hier is de pijn geen specifiek symptoom. Overweeg de mogelijkheid van het 'stylo-carotid artery' syndroom. Hierbij is er verlenging van de processus styloideus waardoor er (nek-)pijn en ischemische symptomen kunnen ontstaan welke zijn geassocieerd met compressie van de a. carotis door de verlengde processus. Het is tevens beschreven dat dit een onderliggende oorzaak voor een dissectie zou kunnen zijn.

Ischemie in het stroomgebied van het aangedane vat is de ernstigste complicaties van een dissectie. Ischemie kan veroorzaakt worden door een embolisch proces, maar ook door een vernauwing van de arterie ter plekke van het intramuraal hematoom. Meestal betreffen de infarcten corticale of grote subcorticale infarcten, hetgeen een embolische genese suggereert. Hoe vaak dissecties worden gecompliceerd door ischemie is moeilijk vast te stellen. Onderzoeken hiernaar zijn gebiast doordat ischemie één van de belangrijkste klinische symptomen is waarop de diagnose wordt gesteld. In een serie van de CADISP trial onder 982 patiënten met een carotis of vertebralis dissectie (deels retrospectief) had 73,2% ischemie (inclusief retinale ischemie) na een carotis dissectie en 90,2% had ischemie na vertebralis dissectie.[3]

### Predisponerende factoren

Ziekten van de vaatwand, traumata en een positieve familie anamnese voor aneurysmata of dissecties zijn de belangrijkste geïdentificeerde predisponerende factoren. De klassieke risicofactoren voor een herseninfarct zoals overgewicht, obesitas en hypercholesterolemie zijn niet relevant bij een cervicale arteriële dissectie, hypertensie is mogelijk wel een risicofactor. Patiënten met een bindweefselziekte hebben een verhoogde kans op het krijgen van dissecties, en recidief dissecties.[4] Echter in minder dan 2% van de patiënten met een cervicale arteriële dissectie lijkt er sprake te zijn van een bekende onderliggende monogenetische bindweefselziekte. Dit betreft dan meestal Ehlers-Danlos (type IV). Andere aandoeningen zoals Marfan en osteogenesis imperfecta zijn nog veel zeldzamer.[5]

Een relatie met andere aandoeningen zoals polycysteuze nierziekte, SMAD3, hereditaire hemochromatosis en alfa 1 antitrypsine deficiëntie zijn slechts een enkele keer beschreven. Voor de begeleiding en behandeling is het van belang een eventueel onderliggende aandoening te identificeren. Het betreft m.n.:

1. Ehlers-Danlos type IV: hyperlaxiteit, blauwe plekken, dunne rekbare huid, uterus en darm rupturen, pneumothorax, spataderen.
2. Syndroom van Marfan: Lange dunne patiënten, hyperlaxe gewrichten, extremiteiten lang t.o.v. de romp, lange dunne taps toelopende vingers (arachnodactylie), pes planus, pes cavus, hamertenen, lang en smal 'punthoofd', hoog gevormde palatum boog, lens dislocaties, myopie, ablatio retinae, en andere oogdeformiteiten.

Bij verdenking op Ehlers Danlos type IV (*COL3A1*) of het syndroom van Marfan (*FBN1*) kan genetische diagnostiek aangevraagd worden. Bij verdenking op een onderliggende oorzaak, zonder het duidelijke fenotype van Ehlers Danlos type IV of Marfan dient de patiënt doorverwezen te worden naar de dermatoloog. Deze verdenking kan ontstaan door meerdere dissecties of een positieve familieanamnese

voor dissecties en aneurysmata. DNA onderzoek kan dan worden ingezet op *ACTA2*, *TGFBR1* en *2*, *SMAD3* en *MYH11* mutaties.

### Aanvullend onderzoek

DSA was lange tijd de gouden standaard. Vanwege het complicatierisico (0,5 -1% op herseninfarct) van deze invasieve techniek wordt tegenwoordig CT-, en MRI/MR angiografie gebruikt. Met MRI kan op T1 gewogen sagittale opnames bloed in de vaatwand (bij een subadventitiële dissectie bijvoorbeeld) goed zichtbaar worden gemaakt. Goed vergelijkend onderzoek tussen DSA en CT-A en MR-A is niet verricht. In een klein vergelijkend retrospectief onderzoek bij 25 dissecties, bleek CT-A superieur boven MRI/MR-A, met name bij a. vertebralis dissecties. Het retrospectieve karakter van het onderzoek, waarbij vooral complexe patiënten zowel een CT-A als MR-A hebben ondergaan kan een sterk vertekende uitkomst hebben gegeven. Daarnaast is er veel verbeterd in de techniek van met name de MRI, waardoor de gegevens van dit onderzoek (inclusie van 2003 tot 2007) mogelijk al achterhaald zijn.[6] DSA is waarschijnlijk nog maar zelden noodzakelijk.

### Secundaire preventie

Uit case series (systematic Cochrane review) blijkt niet duidelijk dat gebruik van anticoagulantia leidt tot een betere uitkomst (slechte uitkomst is dood of gehandicapt na 3 maanden) alhoewel er een trend in het voordeel van anticoagulantia lijkt te zijn.[7] Er is echter ook geen bewijs dat er meer complicaties zijn bij anticoagulantia gebruik. De eerste CADISS studie was een niet gerandomiseerd onderzoek waarbij patiënten die aspirine (n=202) en orale anticoagulantia (n=96) retrospectief met elkaar zijn vergeleken. Hieruit bleek dat ischemische complicaties bij 298 patiënten met een carotisdissectie laag zijn (TIA bij 3,4%, herseninfarct bij 0,3% en retinale ischemie bij 1%). Patiënten die zich presenteerden met ischemie kwamen nieuwe focale uitval (6,2%) echter vaker voor dan bij patiënten die zich daar niet mee presenteerden (1,1%).[8] In de recent uitgevoerde gerandomiseerde CADISS trial, bij 250 patiënten een a. carotis of a. vertebralis dissectie, waarbij 78% zich presenteerden met een TIA of herseninfarct, was er opnieuw geen verschil in recidief stroke of overlijden tussen patiënten die plaatjesremmers (n=126) of anticoagulantia (n=124) na het event hadden gekregen (2 vs. 1%). Opvallend is het lage recidief percentage (2%, n=4) voor een ipsilaterale stroke in de totale groep. Deze patiënten presenteerden zich allen met een TIA of herseninfarct. Wel was er in de anticoagulantia één grote subarachnoïdale bloeding.[9] Pragmatisch stellen wij het volgende voor: bij patiënten die bewezen trombo-embolieën hebben gehad (TIA of minor stroke) adviseren wij 1 week fraxiparine in therapeutische dosis, gevolgd door oplaaddosis clopidogrel 300mg, gevolgd door clopidogrel 1dd75mg voor drie maanden. Aangezien er bij deze groep sprake is van een verse trombus, is de kans op een recidief in deze groep groter. Dit is veranderd t.o.v. de vorige versie van deze richtlijn, waar bij symptomatische dissecties na 1 week therapeutisch fraxiparine 3 maanden acenocoumarol werd gegeven. Gezien het lage recidief risico lijkt antistolling niet geïndiceerd. Bij dissecties van de cervicale vaten zonder TIA of herseninfarcten (asymptomatische dissecties) hebben patiënten een laag risico op een TIA of herseninfarct en volstaat een behandeling met een plaatjesaggregatieremmer: eenmalig clopidogrel 300mg oplaaddosis, gevolgd door 75mg per dag gedurende 3 maanden. Ook patiënten bij wie antistolling om andere redenen niet gegeven kan worden dienen gedurende 3 maanden met clopidogrel te worden behandeld

### Acute behandeling van het herseninfarct bij een dissectie:

In de grote (intraveneuze en intra-arteriële) trombolysetrials werden patiënten met een dissectie niet geëxcludeerd en konden deze patiënten uiteindelijk worden geanalyseerd. In een recente meta-analyse met van 180 patiënten individuele informatie, werden bij patiënten met een dissectie (carotis of vertebralis) geen verschillen gevonden in risico (intracerebrale hematomen) en uitkomst (Rankin 0-1 en 0-2) ten opzichte van gematchte controles met een herseninfarct door andere oorzaken.[82, 83] Dus risico en effect van intraveneuze trombolyselijken voor patiënten met een herseninfarct op basis van een dissectie gelijk te zijn als dat bij patiënten met een herseninfarct door andere oorzaken.

Naar operatief ingrijpen en het plaatsen van stents in de dissectie is geen goed vergelijkend onderzoek verricht. Vanwege de zeer geringe kans op een recidief dissectie of een recidief infarct bij gebruik van anticoagulantia of plaatjesremmers lijkt er hiervoor geen plaats te zijn.

## Literatuur

1. Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med* 1994;**330**(6):393-7 doi: 10.1056/NEJM199402103300604 [published Online First: 1994/02/10].
2. Leys D, Lucas C, Gobert M, Deklunder G, Pruvo JP. Cervical artery dissections. *Eur Neurol* 1997;**37**(1):3-12 doi: 10.1159/000117396 [published Online First: 1997/01/01].
3. Debette S, Grond-Ginsbach C, Bodenant M, et al. Differential features of carotid and vertebral artery dissections: the CADISP study. *Neurology* 2011;**77**(12):1174-81 doi: 10.1212/WNL.0b013e31822f03fc [published Online First: 2011/09/09].
4. Debette S, Metso T, Pezzini A, et al. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation* 2011;**123**(14):1537-44 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000125 [published Online First: 2011/03/30].
5. Grond-Ginsbach C, Debette S. The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections. *Curr Mol Med* 2009;**9**(2):210-4 doi: 10.2174/156652409787581547 [published Online First: 2009/03/12].
6. Vertinsky AT, Schwartz NE, Fischbein NJ, Rosenberg J, Albers GW, Zaharchuk G. Comparison of multidetector CT angiography and MR imaging of cervical artery dissection. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;**29**(9):1753-60 doi: 10.3174/ajnr.A1189 [published Online First: 2008/07/19].
7. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(10):CD000255 doi: 10.1002/14651858.CD000255.pub2 [published Online First: 2010/10/12].
8. Kennedy F, Lanfranconi S, Hicks C, et al. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology* 2012;**79**(7):686-9 doi: 10.1212/WNL.0b013e318264e36b [published Online First: 2012/08/03].
9. Cadiss trial investigators, Markus HS, Hayter E, et al. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2015;**14**(4):361-7 doi: 10.1016/S1474-4422(15)70018-9 [published Online First: 2015/02/17].



## 12. Module secundaire preventie

### Plaatjesremmers

Patiënten met een TIA of herseninfarct worden behandeld met clopidogrel 1dd 75mg. Om direct effect te verkrijgen moet men een oplaaddosis van clopidogrel 300mg geven. Clopidogrel monotherapie is effectiever dan aspirine alleen,[1] en net zo effectief als combinatietherapie van aspirine met dipyridamol.[2] De combinatie van clopidogrel met aspirine is niet effectiever op lange termijn, wel is de kans op bloedingen groter.[3] Inmiddels zijn de kosten van clopidogrel lager dan die van aspirine en dipyridamol combinatietherapie. De argumenten om voor clopidogrel monotherapie te kiezen zijn daarom het voorkomen van de frequente hoofdpijn bij dipyridamol gebruik, de eenvoudiger dosering (eenmaal daags) en de kosten (ongeveer € 100/jr).

Clopidogrel wordt door alle verzekeraars vergoed. Als een patiënt net met intraveneuze alteplase of trombectomie is behandeld, levert starten van een plaatjesremmer een verhoogd risico op bloeding op. Het is verstandig om dan enkele uren te wachten en pas op de ochtend van de volgende dag met een plaatjesremmer op te laden.[4] Als een patiënt al een plaatjesremmer gebruikte, kan deze gecontinueerd worden, gezien de lange halfwaardetijd van het plaatjesremmend effect.

### Clopidogrel

Clopidogrel wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet. Medicatie die dit remt is o.a. omeprazol, esomeprazol, carbamazepine en oxcarbazepine. In de laatste twee situaties kan het best worden behandeld met aspirine/dipyridamol. Indien patiënt al protonpompremmers gebruikt hoeven deze niet aangepast te worden. Bij het nieuw starten van een protonpompremmer geniet pantoprazol de voorkeur.

### Clopidogrel en CYP2C19 varianten

Clopidogrel is een prodrug. Het wordt enzymatisch omgezet in werkzame stof. Er zijn aanwijzingen dat patiënten met een CYP2C19 variant verminderd in staat zijn om deze omzetting in voldoende mate te realiseren. Onderzoeken naar het effect van genetisch testen op deze variant zijn vooral in China uitgevoerd, waar de prevalentie van deze varianten erg hoog is. Het is nog niet duidelijk of systematisch testen effectief en efficiënt is. Daarom testen wij alleen nog bij patiënten die een recidief TIA of herseninfarct kregen tijdens behandeling met clopidogrel. Onderscheid wordt wel gemaakt tussen intermediaire metabolizers en poor metabolizers. Voor intermediaire metabolizers kan wordend overgeschakeld naar een dubbele dosering clopidogrel. Voor beide categorieën patiënten kan ook overgeschakeld worden naar de aangetoond effectieve combinatie carbasalaatcalcium (Ascal®) en dipyridamol (Persantin®). Alternatieve plaatjesremmers zijn ticagrelor en prasugrel. Deze zijn beide nog niet toegelaten voor deze indicatie.

### Dubbele plaatjesremming

Kortdurende duale plaatjesremming middels clopidogrel 75mg 1dd1 met acetylsalicylzuur 100mg 1dd1 bij TIA met een ABCD2 score van 4 of meer, dan wel een minor stroke met een NIHSS <4 is in 2 trials bewezen effectiever dan acetylsalicylzuur alleen.[5 6] Duale trombocytenaggregatieremming wordt geadviseerd voor maximaal 3 weken na het ischemische event, hierna verdwijnt het gunstige effect, mede als gevolg van een verhoogd bloedingsrisico.[3 7]

### Bloeddruk

Bloeddruk is de belangrijkste risicofactor voor het krijgen van een TIA of herseninfarct. Verlaging van de bloeddruk vermindert de kans op recidief beroerte met 24 tot 37% bij patiënten met TIA of herseninfarct.[8 9] De recidiefkans wordt verlaagd ongeacht de uitgangsbloeddruk, dus ook bij patiënten zonder hypertensie.[8] In alle studies werd het belangrijkste risico-reducerend effect bepaald door verlaging van de bloeddruk, ongeacht uit welke klasse het antihypertensivum komt. Een meta-analyse vond wel dat behandeling met een diureticum leidde tot een sterkere risicoreductie dan middelen die ingrijpen op het renine-angiotensine systeem.[9] Het algemene beleid blijft om na een TIA of een herseninfarct de bloeddruk te verlagen met een diureticum (hydrochloorthiazide, startdosering 12.5 mg 1dd, zo nodig ophogen tot 1dd 25 mg) (bewijsklasse I). Bij patiënten met een serum-kalium < 3,5 en bij patiënten die digitalispreparaten gebruiken heeft de combinatie van hydrochloorthiazide met een kalium-sparend diureticum de voorkeur (triamtereen/hydrochloorthiazide of amiloride/hydrochloorthiazide). Vaak is één middel niet afdoende en kan dit worden aangevuld met enalapril, startdosering 1dd 5 mg. Bij diabetespatiënten kan worden overwogen

om te starten met een ACE-remmer (enalapril 1dd 10 mg). Na het starten met een ACE-remmer dient de nierfunctie gecontroleerd te worden. Voor patiënten met hypertensie wordt in ieder geval een streefwaarde van systolisch  $\leq 130$  en diastolisch  $\leq 80$  mmHg aangehouden. Indien de combinatie van deze 2 antihypertensiva niet effectief is, adviseren wij om de patiënt door te verwijzen naar de polikliniek vasculaire geneeskunde. Bij alle patiënten wordt na 4 weken natrium, kalium en kreatinine gecontroleerd op de polikliniek na het starten van diuretica en/of ACE-remmers.

- Starten antihypertensivum bij tensie systolisch  $>130$  of diastolisch  $>80$  mmHg  
Stap 1) hydrochloorthiazide 12.5mg-25mg  
Stap 2) toevoegen enalapril 1-2dd5mg of amlodipine 1dd5mg  
Indien geen of matig resultaat consult Interne of verwijzing poli vasculaire geneeskunde
- Bij negroïde patiënten is stap 2) calciumantagonist toevoegen (amlodipine 1dd5mg)  
Indien geen resultaat dan consult Interne of verwijzing poli vasculaire geneeskunde
- Streeftensie systolisch  $\leq 130$  en diastolisch  $\leq 80$ mmg
- Na, K, creatinine controle na 2-4 weken op de polikliniek na starten diuretica en of ACEremmers

## Cholesterol

Het totaal cholesterol, maar vooral het LDL is een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. Behandeling met statines verlaagt het risico op een recidief herseninfarct, maar vooral op andere vasculaire complicaties na een TIA of herseninfarct. Voor patiënten met een hersenbloeding en patiënten met een evident niet-atherosclerotische oorzaak van het herseninfarct (zoals stollingsstoornissen of een dissectie) is er geen directe indicatie voor behandeling met een statine. Het SPARCL-onderzoek heeft aangetoond dat behandeling van patiënten met TIA of herseninfarct en een LDL-waarde van  $<2.6$  mmol/L met hoge dosis atorvastatine (80 mg) gedurende 5 jaar leidt tot een risicoreductie op een recidief infarct van 16% (absolute risicoreductie 2,2% in vijf jaar).[10] Daarnaast werd in een recente meta-analyse een vergelijkbare risicoreductie gevonden die toenam met een sterkere afname in de LDL-waarde.[11] In de Heart Protection Study reduceerde simvastatine het risico op cardiovasculaire complicaties bij patiënten met een voorafgaande beroerte, en het risico op een beroerte bij patiënten met ander vasculair lijden (RR 0.76).[12] De Amerikaanse richtlijn uit 2013 van de American College of Cardiology/American Heart Association; 'Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults' adviseert de keuze en intensiteit van behandeling met statines af te laten hangen van de hoogte van het cardiovasculaire risico bij de individuele patiënt. Dit wordt gevolgd in de nieuwe nationale richtlijn 'Herseninfarct en hersenbloeding'.

Patiënten met een TIA/herseninfarct veroorzaakt door atherosclerose van de grote vaten, of coronair lijden, of perifere arterieel vaatlijden, en patiënten met een doorgemaakt lacunair infarct in de voorgeschiedenis, krijgen een statine van hoge intensiteit (bijv. atorvastatine 40mg 1dd). Hierbij wordt gestreefd naar een LDL cholesterol  $<1.8$  mmol/L of tenminste 50% reductie van het uitgangspunt LDL cholesterol.

Patiënten met een TIA/herseninfarct met bewezen uitsluitend cardio-embolische oorzaak of bijv. een andere oorzaak zoals dissectie krijgen in principe geen statine. Tenzij deze patiënten door andere vasculaire risicofactoren een verhoogde cardiovasculair hebben, dan wordt een statine van lage intensiteit (bijv. simvastatine 40mg 1dd) voorgeschreven met een streefwaarde van voor het LDL cholesterol van 2.5 mmol/L, conform de landelijke richtlijn,

Tijdens het eerstvolgende polikliniek-bezoek zal controle plaatsvinden van het cholesterol spectrum bij patiënten die gezien zijn met een TIA/herseninfarct en waarbij een statine is gestart/aangepast. Aanvraag voor dit bloedonderzoek wordt op de polikliniek geregeld. Een indicatie van de verwachte reductie per specifieke statine(-dosering) is te vinden in onderstaande tabel.[11]

### STATIN CONVERSION CHART

% LDL Reduction	Simvastatin (Zocor)	Atorvastatin (Lipitor)	Rosuvastatin (Crestor)	Fluvastatin (Lescol)	Lovastatin (Mevacor)	Pravastatin (Pravachol)	Ezetimibe/Simvastatin (Vytorin)
<24%	5 mg	-	-	20 mg	10 mg	10 mg	-
25-32%	10 mg	-	-	40 mg	20 mg	20 mg	-
31-39%	<b>20 mg</b>	10 mg	-	80 mg	40 mg	40 mg	-
37-45%	<b>40 mg</b>	20 mg	5 mg	-	80 mg	80 mg	10/10
48-52%	<b>80 mg</b>	40 mg	<b>10 mg</b>	-	-	-	10/20
55-60%	-	<b>80 mg</b>	<b>20 mg</b>	-	-	-	10/40
60-63%	-	-	<b>40 mg</b>	-	-	-	10/80

Indien er verdenking is op toxiciteit, ernstige spierklachten of het vermoeden van leverfalen dienen CK en transaminasen bepaald te worden.

Bij een totaal cholesterol >8 mmol/L kan er sprake zijn van een lipidenstoornis met een genetische oorzaak (bv familiäre hypercholesterolemie) of een secundaire lipidenstoornis (bv tgv schildklierlijden) en dient de patiënt doorverwezen te worden naar de poli vasculaire geneeskunde.

- Start atorvastatine 40mg 1dd bij patiënten met een TIA/herseneninfarct veroorzaakt door atherosclerose van de grote vaten, of coronair lijden, of met perifeer arterieel vaatlijden, en patiënten met een doorgemaakt lacunair infarct in de voorgeschiedenis, streef LDL <1.8 mmol/L of 50% reductie.
- Start simvastatine 40mg 1dd bij patiënten met TIA/herseneninfarct door een overige oorzaak én een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel.
- Bij totaal cholesterol van 8mmol/L doorverwijzen naar poli vasculaire geneeskunde

## Diabetes

Diabetes, maar ook prediabetes, is een belangrijke risicofactor gebleken voor een (recidief) herseneninfarct na een TIA of herseneninfarct.[94, 95] In onze eigen database van stroke patiënten (Erasmus Stroke Study) die niet bekend waren met diabetes, bleek 52% pre-diabetes te hebben en 27% zelfs diabetes.[13] In de diagnostiek van diabetes mellitus en prediabetes is het bepalen van een nuchter glucose niet voldoende. [14] [15] Op de afdeling worden een nuchter glucose en, indien nog niet op de SEH verricht, het HbA1c bepaald. Dit gebeurt ook bij patiënten die op de polikliniek komen. De glucose tolerantie test zal dus niet meer uitgevoerd worden. Wel dient er ook gekeken te worden naar de niet-nuchtere glucose waarden. Bij een verhoogde of intermediaire waarde van de glucose dient een glucose dagcurve verricht te worden.

Patiënten met nieuw-gediagnosticeerde diabetes mellitus type II worden doorverwezen naar de polikliniek interne geneeskunde (diabetesplein). Bij patiënten met prediabetes is het van belang dat dit vermeld wordt in de brief naar de huisarts met het verzoek om de bloedsuiker bij deze patiënten minimaal éénmaal per jaar te controleren.

Tabel 3: Diagnose diabetes mellitus type II en prediabetes

Diagnose	Nuchter glucose (mmol/L)	Niet nuchter glucose (mmol/L)	HbA1c (mmol)
<b>Diabetes</b>	> 6.9	> 11	>48
<b>Prediabetes</b>	5.6-6.9	7.8-11	39-47

## Orale Contraceptiva

Het gebruik van de pil geeft een verhoogd risico op een herseninfarct, het risico t.o.v. niet-gebruikers is ongeveer tweemaal zo hoog. Omdat de incidentie van herseninfarcten in deze leeftijdsgroep laag is, is het absolute risico bij gebruik van de pil slechts iets hoger, 8 per 100.000 vrouwen. Wanneer er sprake is van hypertensie, roken, migraine met aura, trombofilie en obesitas wordt dit risico echter sterker verhoogd. Bij roken en pilgebruik is het risico zelfs 2 tot 8 maal hoger dan het risico van mensen die de pil niet gebruiken. [16] Vrouwen met migraine en pilgebruik hebben een 16x hoger risico op het krijgen van een herseninfarct dan vrouwen die geen migraine hebben en geen pil gebruiken. [16] Orale contraceptiva veranderen verschillende coagulatie factoren. Wanneer er reeds trombofilie bestaat wordt het risico met gebruik van de pil sterk verhoogd. In de RATIO trial werd gekeken naar o.a. vrouwen met factor V Leiden en gebruik van de pil, het risico op een herseninfarct is 1.8 maal verhoogd. Bij vrouwen die de pil niet gebruiken is Factor V Leiden geen risicofactor voor het krijgen van een cerebraal arterieel ischemisch probleem. [17] Indien op basis van anamnese en voorgeschiedenis geen verdenking op erfelijke coagulopathieën bestaat, is het niet zinvol deze te bepalen. We adviseren vrouwen na focale cerebrale ischemie echter wel te stoppen met het gebruik van de pil en te zoeken naar een ander anticonceptivum.

## Leefstijlmodificatie

Bij de secundaire preventie na een TIA of herseninfarct is ook het bespreken van de leefstijlfactoren van belang. Het effect van leefstijlmodificatie op de recidiefkans voor een herseninfarct is echter nog niet voldoende onderzocht. Wel is aangetoond dat roken, overmatig alcoholgebruik, overgewicht, en weinig lichaamsbeweging geassocieerd zijn met het risico op een (recidief) herseninfarct. Daarnaast kunnen aanpassingen in de leefstijl een positieve uitwerking hebben op de risicofactoren. Op de poli van Dorien Brouwer wordt uitgebreid aandacht besteed aan een gezonde(re) leefstijl. Dit neemt niet weg dat ook de arts een belangrijke rol speelt, vooral bij het eerste contact.

## Alcohol

Recent overmatige alcoholconsumptie is een onafhankelijke risicofactor voor beroerte. Daarnaast leidt langdurige alcoholconsumptie mogelijk via een bloeddruk verhogend effect tot een toename van het risico op beroerte. Matig gebruik (1-3 glazen per dag) van alcohol is geassocieerd met de laagste kans op hart- en vaatziekten. [18] Bij patiënten met hypertensie wordt geadviseerd om het aantal alcoholconsumpties te beperken tot maximaal 2 glazen/dag voor mannen en 1 glas/dag voor vrouwen. (CBO Richtlijn 2011) Bedenk dat de meeste mensen onder-rapporteren. Bij overmatig alcoholgebruik wordt de patiënt geadviseerd contact op te nemen met de huisarts voor verdere begeleiding.

## Roken

De kans op (sterfte aan) hart- en vaatziekten neemt toe met het aantal sigaretten dat per dag wordt gerookt, het aantal jaren dat wordt gerookt en de mate van inhalatie. Stoppen met roken verlaagt dit risico met 30-50%. [19] Wanneer een patiënt rookt, is het allereerst belangrijk te achterhalen of hij of zij gemotiveerd is om te stoppen. Daarna kan de patiënt worden verwezen.

## Overgewicht

Bij iedere patiënt wordt de lengte en het gewicht bepaald en de middelomtrek gemeten. Bij een BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> is er sprake van overgewicht. De middelomtrek geeft inzicht in de regionale vetverdeling. Bij een middelomtrek van > 102 cm bij mannen en > 88 cm bij vrouwen wordt er gesproken van abdominale obesitas. Overgewicht verdubbelt het risico op een herseninfarct, voornamelijk bij abdominale obesitas is het risico verhoogd. [20 21] Overgewicht is waarschijnlijk geen onafhankelijke risicofactor, maar gaat gepaard met de risicofactoren hypertensie, diabetes en hyperlipidemie. Voor een persoonlijk advies

kunnen patiënten worden doorverwezen naar een diëtist. Echter, patiënten moeten hier een eigen bijdrage voor betalen.

- Alcohol reduceren tot max. 2 glazen per dag voor mannen en 1 glas voor vrouwen
- Patiënten met ernstige obesitas overgewicht (BMI>35) doorsturen naar diëtist. Hier moet een eigen bijdrage voor worden betaald

## Literatuur

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* 1996;**348**(9038):1329-39 doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
2. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;**359**(12):1238-51 doi: 10.1056/NEJMoa0805002 [published Online First: 2008/08/30].
3. 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):331-7 doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4 [published Online First: 2004/07/28].
4. Zinkstok SM, Roos YB, investigators A. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;**380**(9843):731-7 doi: 10.1016/S0140-6736(12)60949-0 [published Online First: 2012/07/04].
5. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018;**379**(3):215-25 doi: 10.1056/NEJMoa1800410 [published Online First: 2018/05/17].
6. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;**369**(1):11-9 doi: 10.1056/NEJMoa1215340 [published Online First: 2013/06/28].
7. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;**354**(16):1706-17 doi: 10.1056/NEJMoa060989 [published Online First: 2006/03/15].
8. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet* 2001;**358**(9287):1033-41 doi: 10.1016/s0140-6736(01)06178-5.
9. Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension* 2006;**48**(2):187-95 doi: 10.1161/01.HYP.0000231939.40959.60 [published Online First: 2006/07/05].
10. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007;**38**(12):3198-204 doi: 10.1161/STROKEAHA.107.493106 [published Online First: 2007/10/27].
11. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**(7):744-7 doi: 10.1177/2047487315598710 [published Online First: 2015/08/08].

12. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**360**(9326):7-22 doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3 [published Online First: 2002/07/13].
13. Fonville S, Zandbergen AA, Vermeer SE, Dippel DW, Koudstaal PJ, den Hertog HM. Prevalence of prediabetes and newly diagnosed diabetes in patients with a transient ischemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis* 2013;**36**(4):283-9 doi: 10.1159/000353677 [published Online First: 2013/10/19].
14. Decode Study Group tEDEG. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;**161**(3):397-405 doi: 10.1001/archinte.161.3.397 [published Online First: 2001/02/15].
15. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2005;**165**(2):227-33 doi: 10.1001/archinte.165.2.227 [published Online First: 2005/01/26].
16. Bushnell CD. Stroke in women: risk and prevention throughout the lifespan. *Neurol Clin* 2008;**26**(4):1161-76, xi doi: 10.1016/j.ncl.2008.05.009 [published Online First: 2008/11/26].
17. Slioter AJ, Rosendaal FR, Tanis BC, Kemmeren JM, van der Graaf Y, Algra A. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;**3**(6):1213-7 doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01442.x [published Online First: 2005/06/11].
18. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *The Lancet* 2018;**391**(10129):1513-23 doi: 10.1016/s0140-6736(18)30134-x.
19. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;**298**(6676):789-94 doi: 10.1136/bmj.298.6676.789 [published Online First: 1989/03/25].
20. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003;**34**(7):1586-92 doi: 10.1161/01.STR.0000075294.98582.2F [published Online First: 2003/05/31].
21. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;**162**(22):2557-62 doi: 10.1001/archinte.162.22.2557 [published Online First: 2002/12/03].

## 13. Module op de Stroke-Unit

Opname en behandeling op een stroke unit heeft een bewezen gunstig effect op de uitkomst na een beroerte. Hieronder bespreken we de 5 elementen waarop dit effect berust: 1) vlotte aanvullende diagnostiek 2) bewaking 3) geprotocolleerde behandeling en beleid 4) vroege reactivering en revalidatie 5) multidisciplinaire samenwerking. Daarna volgt een belangrijk zesde onderdeel van de stroke unit zorg: voorlichting.

### Monitoring

Gedurende de eerste 24 uur na opname dienen focale uitval, EMV, RR, pols, temp à 2 uur gecontroleerd te worden. De patiënt ligt tevens aan de monitor voor controle van het hartritme. Belangrijk is dat het monitoren van de patiënt het mobiliseren niet in de weg mag staan. Patiënten die mobiel zijn mogen kort van de monitor worden losgekoppeld om rond te lopen en kunnen ook in de stoel naast bed aan de monitor zitten. Het is uitdrukkelijk niet de bedoeling dat patiënten de eerste 24 uur passief in bed liggen.

### Bloeddruk

De autoregulatie in het ischemische gebied in de hersenen is gestoord. Dit maakt de hersenen plaatselijk zeer kwetsbaar. Lage bloeddruk moet worden vermeden. Als vuistregel dient de mean arterial pressure (MAP) minimaal 80 mmHg te bedragen. Observationale studies suggereren dat een systolische bloeddruk rond 150 mmHg geassocieerd is met de gunstigste prognose.[1] Actief de bloeddruk tot deze waarden terugbrengen lijkt niet effectief. Diverse kleine en middelgrote trials waarbij werd geïntervenieerd op de bloeddruk hadden geen effect, mogelijk omdat patiënten vaak pas laat (12-48 uur) na het begin van de verschijnselen werden behandeld. In de recente ENOS-trial en RIGHT-2 trials waarin het effect van vroege behandeling met glyceryltrinitraat werd onderzocht kon geen effect worden aangetoond.

Hoge bloeddruk wordt de eerste 24 to 48 uur geaccepteerd tot 185/110 mmHg. Stijgt de bloeddruk tot boven deze waarden dan kan het beste met infuuspomp nicardipine of als tweede keus labetalol, zie module acute behandeling en het verpleegkundig protocol in het KMS "Labetalol en nicardipine, intraveneus toedienen bij volwassenen op neuro high care en stroke unit".

Een té grote bloeddrukdaling is niet gewenst. Het is onjuist en onverstandig om in de eerste 24 uur met orale middelen de bloeddruk omlaag te brengen, vanwege het niet goed voorspelbare en moeilijk te couperen effect. De hoge bloeddruk normaliseert meestal na 24 tot 48 uur. Hierna kan behandeling met antihypertensiva worden gestart. Patiënten die al antihypertensiva gebruiken gaan daarmee door, behalve gedehydrateerde patiënten die diuretica gebruiken.

De belangrijkste oorzaak van lage bloeddruk bij patiënten met een beroerte is dehydratie. Daarom krijgen alle patiënten standaard een NaCl 0.9%, infuus, zie *vochtbeleid*.

### Vochtbeleid

Veel patiënten komen pas uren na het begin van de symptomen toe aan vochtinname. Een deel van het effect van stroke units is waarschijnlijk toe te schrijven aan een adequaat vochtbeleid. Daarom dienen alle patiënten in eerste instantie te worden behandeld met een infuus NaCl 0.9%, 2 l per 24 uur, totdat voldoende orale intake is gewaarborgd.[2]

### Medicatie

Wanneer patiënten worden opgenomen op de stroke unit schrijft de arts die de patiënt opneemt de medicatie voor. In principe wordt de thuismedicatie gecontinueerd, tenzij er redenen zijn om deze te wijzigen. Daarnaast wordt er gestart met plaatjes-aggregatieremmers of met orale anticoagulantia bij AF en een TIA of minor stroke.

### Preventie van complicaties

#### Diepe veneuze trombose

Voor patiënten met bedrust, of een zodanige parese van een of beide benen, dat deze niet of nauwelijks wordt bewogen, is er een indicatie voor behandeling met low-molecular weight heparin (LMWH) in profylactische dosering ter voorkoming van diepe veneuze trombose en longembolieën. Hoewel de LMWH trials geen effect op gezondheidstoestand lieten zien, verwachten we wel een effect op het risico van diepe veneuze trombose. In het Erasmus MC wordt op dit moment gebruik gemaakt van nadropadrine. Zowel patiënten met als zonder een parese van het been worden met de laagste dosering (2850 aXa IE) behandeld. Dit is lager dan de dosering die gebruikt

werd in de genoemde trials. De trombose preventie kan worden gestaakt als de patiënt weer minimaal 2 uur per dag op de been is en rondloopt. Bij patiënten met een herseninfarct kan meteen worden gestart, bij patiënten met een hersenbloeding na drie dagen. Voor compressie kousen (TED kousen) is geen rol weggelegd bij patiënten met een recente beroerte. Er is geen effect op het voorkomen van diepe veneuze trombose of longembolie, terwijl er wel veel ongemak voor patiënt en verpleging ontstaat.[3]

### Aspiratie-pneumonie

Pneumonieën komen voor bij 5-10% van de patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en leiden tot een slechtere uitkomst. Pneumonieën kunnen deels worden voorkomen door bij alle patiënten dagelijks een watersliktest uit te voeren, totdat duidelijk is dat zij goed slikken. Zolang krijgen zij een maagsonde en/of infuus, en niets direct per os. Zie het verpleegkundig slikprotocol in het KIS. De sliktest moet worden uitgevoerd door een verpleegkundige onder controle van stem, hoesten en saturatie. Bij patiënten met een gestoorde sliktest in eerste instantie niets per os. Daarna geleidelijk voedsel introduceren, onder begeleiding van de stroke verpleegkundige en eventueel logopediste, waarbij geleidelijk halfvast voedsel wordt geïntroduceerd. Bij neurologische achteruitgang dient natuurlijk opnieuw een sliktest te worden gedaan.[4]

### Vroege reactivering en revalidatie

Overtuigend is aangetoond dat patiënten op stroke units, waar snel wordt begonnen met mobiliseren en revalideren, minder sterfte en minder handicap ondervinden op de lange termijn.[5] Ook is aangetoond dat actief oefenen van de aangedane extremiteit het herstel bevordert.[6] Daarom worden alle patiënten zo spoedig mogelijk gemobiliseerd, in ieder geval al de eerste ochtend na opname. Voor alle acute patiënten wordt op de eerste werkdag fysiotherapie aangevraagd. In overleg wordt besloten of de fysiotherapie gecontinueerd moet worden, en, zo ja, met welke intensiteit.

Op indicatie kan ook de logopediste worden geconsulteerd bij patiënten met een afasie of slik-klachten.

Vraag tevens in een vroeg stadium de revalidatie arts in consult. Dit om zowel de revalidatie van de patiënt te verbeteren als om de doorstroming op de afdeling te bevorderen.

### Ontslagbestemming

Bij alle patiënten die niet zelfstandig zijn wordt direct een overplaatsingsprocedure naar de Verpleeghuis-stroke unit (VSU) gestart door de stroke verpleegkundige. Alle patiënten met een herseninfarct, hersenbloeding of SAB die kunnen voor verdere verpleging, reactivering of revalidatie worden overgeplaatst naar deze VSU. De eerste bestemming is VSU Antonius Binnenweg, maar bij plaatsgebrek of specifieke voorkeur van de patiënt kan ook worden overgeplaatst naar een van de andere VSU's die zijn aangesloten bij de Rotterdam Stroke Service ([www.rotterdamstrokeservice.nl](http://www.rotterdamstrokeservice.nl)). Het is de verantwoordelijkheid van de arts en verpleegkundige dat dit direct wordt geregeld. Jonge patiënten of patiënten die nog aan het arbeidsproces deelnemen en die naar verwachting een hoog revalidatietempo aankunnen en hoge revalidatiedoelen stellen kunnen in overleg met de revalidatie-arts worden verwezen naar Revalidatiecentrum Rijndam.

### Stroke unit overleg<sup>1</sup>

Elke maandag, woensdag en vrijdag vindt een kort overleg tussen zaalarts, fysiotherapie, verpleging en revalidatiearts plaats. Hier wordt de prognose en ontslagbestemming besproken. Zo spoedig mogelijk wordt de patiënt aangemeld voor de VSU. Het overleg op woensdag is uitgebreider.

Elke woensdag om 11.30 vindt het stroke-unit overleg plaats. Hier zijn aanwezig: de zaalarts van de stroke-unit, verpleegkundige, fysiotherapie, revalidatie-team, liaison-verpleegkundige, co-assistenten, en zondig het superviserend stafid. De zaalarts zit de bijeenkomst voor en presenteert de patiënten, geeft klinische informatie, licht de diagnose toe, geeft een inschatting van de prognose en vermeldt of de analyse en acute behandeling als is afgerond. Vervolgens komen de andere disciplines aan bod. Doel is om direct al een besluit te nemen over de verdere behandeling en overplaatsing en behandeling/begeleiding af te stemmen.

---

<sup>1</sup> Dit onderdeel dient te worden gereviseerd



Alle patiënten die na ontslag naar huis toe gaan, worden na ontslag teruggezien op de SPP na 2 tot 4 weken, en na drie maanden. Als patiënten niet op de polikliniek kunnen worden ze gebeld. Hier krijgen zij een begeleidend en voorlichtend gesprek met de neurovasculair verpleegkundig consulent.

## Voorlichting

Bekend is dat een eenmalig gesprek met patiënt en familie, die geëmotioneerd en gestresst zijn, onvoldoende is. In het kader van goede medische zorg, maar ook vanuit het oogpunt van effectiviteit van revalidatie en secundaire preventie, is goede voorlichting onontbeerlijk. De arts die de patiënt opneemt geeft in een eerste gesprek informatie over de diagnose en de directe behandeling. Hiernaast dienen er – naast de informatie die de verpleging al geeft- minstens twee gesprekken met de patiënt en zijn partner of familie te worden gevoerd. Deze gesprekken dienen te worden gevoerd door de vaste zaalarts, in aanwezigheid van de verpleging, in een aparte ruimte.

Het eerste gesprek vindt zo spoedig mogelijk plaats, dus op de eerste of tweede werkdag na opname. Het tweede gesprek vindt plaats vlak voor ontslag. Onderwerpen die aan de orde horen te komen zijn de risicofactoren en de behandeling hiervan. Benadruk de noodzaak tot levenslange secundaire profylaxe en het positieve effect van stoppen met roken. Helaas weet meer dan een derde van de patiënten met een herseninfarct of bloeding niet wat ze hebben gehad, laat staan dat zij goed weten wat ze kunnen doen om nieuwe vasculaire complicaties te voorkomen. Goede, herhaalde voorlichting is dus zeer belangrijk.

## Poliklinische controle

Op de polikliniek (stroke preventie spreekuur of neurovasculair spreekuur) zullen opnieuw de risicofactoren en compliance in kaart worden gebracht. Eventuele interventies zullen worden besproken (bijvoorbeeld stoppen met roken poli) en ondernomen. Zo nodig wordt er laboratoriumonderzoek gedaan (bijvoorbeeld na het starten van anti-hypertensiva).

Een belangrijk onderdeel van de poliklinische controle is het nagaan van cognitieve stoornissen, waarbij laagdrempelig een MOCA wordt verricht en eventueel naar de polikliniek cognitieve stoornissen (Alzheimer Centrum Zuidwest Nederland) of gericht naar de polikliniek revalidatie wordt verwezen.

## Zorgpad

De aanbevelingen in de richtlijn zijn vertaald naar een zorgpad omschrijving en bijbehorend programma in het EPD waarin wij uitkomsten van zorg meten. Dit wordt, vanwege het dynamisch karakter van dit programma, niet in deze richtlijn beschreven. We verwijzen naar HIX, zorgmonitor.

## Literatuur

1. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA, Group ISTC. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;**33**(5):1315-20 doi: 10.1161/01.str.0000014509.11540.66 [published Online First: 2002/05/04].
2. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: which aspects are most important? *Stroke* 1999;**30**(5):917-23 doi: 10.1161/01.str.30.5.917 [published Online First: 1999/05/07].
3. Clots Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;**373**(9679):1958-65 doi: 10.1016/S0140-6736(09)60941-7 [published Online First: 2009/05/30].
4. Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2006;**5**(1):31-37 doi: 10.1016/s1474-4422(05)70252-0.
5. Govan L, Langhorne P, Weir CJ, Stroke Unit Trialists C. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: further analysis of a systematic review. *Stroke* 2007;**38**(9):2536-40 doi: 10.1161/STROKEAHA.106.478842 [published Online First: 2007/08/11].

6. Kwakkel G, Kollen BJ, Wagenaar RC. Long term effects of intensity of upper and lower limb training after stroke: a randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;**72**(4):473-9 doi: 10.1136/jnnp.72.4.473 [published Online First: 2002/03/23].