

# NHG-Standaard Beroerte

Deze standaard moet worden geciteerd als:

Beusmans GHMI, Van Noortwijk-Bonga HGC, Risseeuw NJ, Tjon-A-Tsien MRS, Verstappen WHJM, Burgers JS, Wiersma Tj, Verburg AFE. NHG-Standaard Beroerte. Huisarts Wet 2013;56(12):626-38.

**Belangrijkste wijzigingen**

- Plotseling optredende verschijnselen van focale uitval in de hersenen als gevolg van ischemie (TIA of herseninfarct) of van een spontane intracerebrale bloeding, worden in de standaard aangeduid met de overkoepelende term 'beroerte'.
- De werkdiagnose TIA wordt gehanteerd bij patiënten bij wie geen uitvalsverschijnselen meer aanwezig zijn bij presentatie aan de huisarts. De neuroloog stelt de definitieve diagnose TIA indien er geen aanwijzingen zijn voor andere intracraniale pathologie en er bij beeldvorming geen aanwijzingen zijn voor verse infarctering.
- De termijn voor behandeling met intraveneuze trombolysie is verlengd van 3 naar 4,5 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen.
- Patiënten met (het vermoeden van) een TIA in het vertebrobasilaire stroomgebied worden voortaan ook verwezen naar de TIA-service.
- Patiënten met slechts geringe uitvalsverschijnselen, die nog aanwezig zijn bij presentatie, worden voortaan direct naar de *stroke unit* verwezen in plaats van naar de TIA-service.
- Patiënten met een TIA of een herseninfarct zonder cardiale emboliebron worden voortaan behalve met acetylsalicylzuur ook behandeld met dipyridamol. Als dipyridamol niet wordt verdragen, kan worden volstaan met acetylsalicylzuur of kan behandeling met clopidogrel worden overwogen.

**Kernboodschappen**

- Het beleid in de acute fase bij het vermoeden van een beroerte is in belangrijke mate afhankelijk van de aanwezigheid van uitvalsverschijnselen bij presentatie en de mogelijkheid tot acute behandeling.
- Acute behandeling is (soms) mogelijk indien: de uitvalsverschijnselen min-

der dan 4,5 uur geleden zijn ontstaan, er sprake is van gebruik van orale anticoagulantia, een verlaagd bewustzijn en/of een insult.

- Bel met spoed een ambulance (U1-indicatie) bij patiënten die zich telefonisch melden met uitvalsverschijnselen verdacht voor een beroerte en een indicatie voor (mogelijke) acute behandeling. Leg hierna een spoedvisite af.
- Leg bij de overige patiënten met uitvalsverschijnselen een spoedvisite af en verwijst de patiënten bij verdenking van een beroerte direct (U2-indicatie) naar een stroke unit.
- Verwijst patiënten bij wie de uitvalsverschijnselen inmiddels volledig verdwenen zijn zo snel mogelijk, bij voorkeur binnen één werkdag, naar de TIA-service.

- De medicamenteuze secundaire preventie wordt opgestart door de neuroloog. Uitzondering hierop is de behandeling met acetylsalicylzuur 160 mg 1 maal daags in de acute fase, indien de patiënt niet dezelfde dag op de TIA-service wordt onderzocht.
- Inventariseer en optimaliseer de risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij patiënten die een beroerte hebben doorgemaakt. Evalueer de naleving van de behandeling regelmatig.
- Een beroerte kan tot (ernstige) restverschijnselen op lichamelijk en psychisch gebied leiden. In de revalidatiefase en chronische fase is voor de huisarts een rol weggelegd in de voorlichting en begeleiding van patiënten en hun centrale verzorgers.

**Inbreng van de patiënt**

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

**Afweging door de huisarts**

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

**Delegeren van taken**

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken, waarin is vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

**INLEIDING**

De NHG-Standaard Beroerte geeft richtlijnen voor de diagnostiek en het beleid bij patiënten met neurologische uitvalsverschijnselen die plotseling ontstaan zijn en het gevolg zijn van cerebrale ischemie (transient ischaemic attack (TIA) of herseninfarct) of een spontane intracerebrale bloeding.

Hieronder vallen zowel patiënten met acute neurologische uitvalsverschijnselen die volledig verdwenen zijn op het moment waarop zij contact opnemen met de huisarts als patiënten met acute neurologische uitval die bij presentatie aan de huisarts nog aanwezig is. Een beroerte wordt ook wel cerebrovasculair accident (CVA) genoemd.<sup>1</sup>

De werkdiagnose TIA wordt gehanteerd bij patiënten bij wie geen uitvalsverschijnselen meer aanwezig zijn bij presentatie – telefonisch of op het spreekuur – aan de huisarts. De neuroloog stelt de definitieve diagnose TIA indien er geen aanwijzingen zijn voor andere intracraniale pathologie en er bij beeldvorming geen aanwijzingen zijn voor verse infarctering. Deze diagnose is onafhankelijk van de tijdsduur van de aanwezigheid van de symptomen. Zodra beeldvorming heeft plaatsgevonden en er een diagnose is gesteld geniet het de voorkeur om de begrippen beroerte (en CVA) te vermijden en de termen TIA (ICPC-code K89), herseninfarct (ICPC-co-

Beusmans GHMI, Van Noortwijk-Bonga HGC, Risseeuw NJ, Tjon-A-Tsien MRS, Verstappen WHJM, Burgers JS, Wiersma Tj, Verburg AFE. NHG-Standaard Beroerte. Huisarts Wet 2013;56(12):626-38. Deze standaard omvat zowel de herziening van de NHG-Standaard TIA als de herziening van de NHG-Standaard CVA. Deze standaard vervangt ook de bijbehorende LESA CVA en LTA TIA/CVA.

de K90.03) en (spontane) intracerebrale bloeding (ICPC-code K90.02) te hantieren. De belangrijkste reden hiervoor is het verschil in behandeling, zowel op de korte als lange termijn.

In deze standaard wordt beschreven welke klachten, symptomen en risicofactoren een beroerte meer of juist minder waarschijnlijk maken en worden richtlijnen gegeven voor het beleid bij het vermoeden van een beroerte.

Ook wordt de rol van de huisarts in de fase na het ontslag van de patiënt met een beroerte beschreven. Vooral bij patiënten met invaliderende restverschijnselen heeft de huisarts een belangrijke rol in de begeleiding. In verband met het hoge risico op een recidief beroerte of andere cardiovasculaire aandoening is er aandacht voor de secundaire preventie. Richtlijnen hiervoor worden ook gegeven in de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.

De behandeling van andere oorzaken van neurologische uitvalsverschijnselen, zoals een subduraal hematoom of subarachnoidale bloeding, valt buiten het bestek van deze standaard. Hetzelfde geldt voor het beleid na een stil herseninfarct, dat wil zeggen een infarct dat is vastgesteld middels beeldvorming en niet gepaard is gegaan met klinisch herkenbare uitvalsverschijnselen.<sup>2</sup>

## ACHTERGRONDEN

### Begrippen

**Beroerte:** overkoepelende term voor plotseling optredende verschijnselen van focale uitval in de hersenen als gevolg van ischemie (TIA en herseninfarct) of een spontane intracerebrale bloeding.

**Transient ischaemic attack (TIA):** een voorbijgaande episode met neurologische verschijnselen als gevolg van focale ischemie van de hersenen, het ruggenmerg of de retina zonder dat er bij beeldvorming aanwijzingen zijn voor verse infarctering.

**Herseninfarct:** plotseling optredende verschijnselen van focale uitval in de hersenen als gevolg van infarctering.

**(Spontane) intracerebrale bloeding:** plotseling optredende verschijnselen van focale uitval in de hersenen als gevolg van een spontane parenchymateuze bloeding.

### Epidemiologie

Hart- en vaatziekten zijn een belangrijke doodsoorzaak in Nederland. In 2010 overleden in Nederland 8913 personen met een beroerte als primaire doodsoorzaak. Beroerte staat bij vrouwen op de tweede plaats van meest voorkomende doodsoorzaken en bij mannen op de derde plaats.

De prevalentie van beroerte is de af-

gelopen jaren als gevolg van de veroudering van de bevolking gestegen, terwijl de incidentie stabiel is gebleven. De incidentie bedraagt (zonder TIA's) momenteel 2 tot 3 per 1000 personen per jaar. De incidentie van beroerte neemt sterk toe met de leeftijd: de incidentie in de leeftijdsgroep 15 tot 64 jaar bedraagt 1 per 1000 personen per jaar, in de leeftijdsgroep ouder dan 65 jaar is dit gestegen naar 10 tot 11 per 1000 per jaar. In circa 80% van de gevallen is sprake van een herseninfarct, in de overige gevallen van een intracerebrale bloeding.

De incidentie van alleen TIA be-

### Abstract

*Beusmans GHM, Van Noordwijk-Bonga HGC, Risseuw NJ, Tjon-A-Tsien MRS, Verstappen WHJM, Burgers JS, Wiersma Tj, Verburg AFE. Dutch College of General Practitioners' guideline Stroke. Huisarts Wet 2013;56(12):626-38.*

The Dutch College of General Practitioners (NHG) guideline "Stroke" covers the diagnosis and management of suspected or confirmed stroke in general practice. The guideline also provides recommendations for the rehabilitation and long-term care of these patients.

**BACKGROUND** Stroke is defined as a clinical syndrome consisting of rapidly developing clinical signs of focal disturbances of cerebral function as a result of cerebral ischaemia (transient ischaemic attack, TIA, or cerebral infarction) or spontaneous intracerebral haemorrhage. The working diagnosis TIA is used for patients whose neurological symptoms have completely resolved at the time of assessment. The diagnosis is established on the basis of brain imaging findings.

Cerebral infarction and haemorrhage often lead to permanent disability, such as hemiparesis or speech problems. Neuropsychological impairments, such as mood disturbances, cognitive impairments, emotionalism, or behavioural change, are also common. Patients with suspected stroke should be transferred directly to a specialist stroke unit for rapid diagnosis and treatment. The specialized care provided by these units, including emergency interventions (e.g., thrombolysis and carotid surgery in selected patients; reversal of anticoagulation in intracerebral haemorrhage), and early mobilization help improve outcomes after stroke.

**DIAGNOSIS** Stroke should be considered when a patient suddenly develops focal neurological symptoms. The presence of cardiovascular risk factors increases the likelihood of stroke. The FAST (Face Arm Speech Test) tool can be used to screen for stroke. If stroke is suspected and there are still residual neurological symptoms at presentation, an ambulance should be called immediately (U2 urgency). If the patient is eligible for acute treatment (symptom duration < 4.5 hours, use of oral anticoagulation, focal neurological symptoms accompanied by seizure, or loss of consciousness), the general practitioner should call the ambulance (U1 urgency) before visiting the patient. If neurological symptoms have resolved completely at presentation, the patient should be referred to a TIA service as soon as possible, preferably within 1 weekday. The guideline provides a diagnostic algorithm.

**MANAGEMENT** Patients with suspected stroke should be immediately referred to a stroke unit. In general, brain imaging studies should be performed before treatment is started, with the exception of a suspected TIA. In this case, patients should be given salicylic acid (160 mg orally) by the GP (general practitioner) if they cannot be seen by a specialist the same day. After completion of acute stroke care, patients with residual symptoms should be encouraged to undergo rehabilitation in a specialist unit in a nursing or rehabilitation centre or on an outpatient basis. The aim of rehabilitation is to reduce impairments, promote recovery, and increase participation in everyday activities. Secondary prevention measures according to the NHG guideline Cardiovascular risk management is started as soon as the diagnosis is confirmed. After the patient has returned home, the GP should regularly evaluate and monitor risk factors and compliance. In addition, he/she should provide patients and caregivers with information and support, and should be alert to the psychological consequences of stroke, both in patients and caregivers. GPs are advised to participate in stroke networks that coordinate the complex care for these patients.

draagt 1,5 tot 2 per 1000 personen per jaar. In de leeftijdsgroep ouder dan 75 jaar stijgt de incidentie naar circa 13 per 1000 per jaar.

De incidentie per leeftijdscategorie voor beroerte ligt hoger bij mannen dan bij vrouwen. Als gevolg van de hogere leeftijdsverwachting ligt de totale incidentie echter hoger bij vrouwen.<sup>3</sup>

### Etiologie, pathofysiologie en risicofactoren

*TIA's en herseninfarcten:* berusten op focale ischemie in de hersenen, meestal ten gevolge van embolieën afkomstig uit het hart of de aanvoerende cerebrale arteriën of als gevolg van atherosclerose van de cerebrale vaten.<sup>4</sup> Hartrit-mestoornissen zoals atriumfibrilleren, klepafwijkingen, een recent hartinfarct en atherosclerose van de carotiden of de intracerebrale arteriën doen de kans op de vorming van stolsels aanzienlijk toenemen.<sup>5</sup> Vooral hypertensie en roken dragen bij aan de kans op cerebrale atherosclerose. Dit geldt (in mindere mate) ook voor hypercholesterolemie, overmatig alcoholgebruik, diabetes mellitus, obesitas en het gebruik van bepaalde hormoontherapie tijdens de overgang of als anticonceptie (zie de NHG-Standaarden De overgang en Anticonceptie). Ook migraine met aura is een risicofactor voor het optreden van cerebrale ischemie.<sup>6</sup>

Minder vaak voorkomende oorzaken van cerebrale ischemie zijn een arteriële dissectie, cerebrale vasculitis, verhoogde stollingsneiging en veneuze sinustrombose. Deze oorzaken komen relatief frequent voor onder de leeftijd van 50 jaar (*young stroke*). Vaatspasmen,

bijvoorbeeld in het kader van een sub-arachnoïdale bloeding of het reversibele cerebrale vasoconstrictiesyndroom, kunnen eveneens tot cerebrale ischemie leiden.<sup>7</sup> Bloeddrukval kan, met name bij de aanwezigheid van een ernstige carotisstenose, leiden tot infarcering in de grensgebieden tussen twee stroomgebieden (waterscheidingsinfarcten).

*Intracerebrale bloedingen:* ontstaan als een verzwakte vaatwand ruptureert. Groei van het hematoom en oedeemvorming gedurende de eerste dagen kunnen er toe leiden dat de verschijnselen in ernst toe nemen. Een belangrijke risicofactor voor het optreden van een spontane intracerebrale bloeding is hypertensie. Een verhoogde bloeddruk leidt vooral in de kleine penetrerende arteriën (bijvoorbeeld in de basale ganglia) tot vaatwandveranderingen waardoor uiteindelijk pseudoaneurysmata kunnen ontstaan welke gevoelig zijn voor ruptureren. Een andere oorzaak, in 20 tot 30% van de gevallen, is amyloidangiopathie. De vaatwandveranderingen die hierbij optreden geven vooral bij oudere personen (> 75 jaar) aanleiding tot bloedingen in de hemisferen. Meer zeldzame oorzaken van een intracerebrale bloeding zijn onder andere vaatafwijkingen (zoals een arterioveneuze malformatie), tumoren, traumata, vasculitis of eclampsie.

Een, al dan niet iatrogene, stollingsstoornis verhoogt de kans op een intracerebrale bloeding. Andere risicofactoren voor het optreden van een spontane intracerebrale bloeding zijn mannelijk geslacht, alcoholgebruik, amfetamine- en cocaïnegebruik, roken en diabetes mellitus.<sup>8</sup>

### Klinische verschijnselen

Zowel ischemie als bloedingen leiden tot acute focale neurologische uitvalsverschijnselen. Daarnaast kan er als gevolg van oedeemvorming en massawerking van een bloeding een verhoogde intracraniale druk ontstaan, wat aanleiding kan geven tot bewustzijnsdaling. Het optreden hiervan is afhankelijk van de grootte en lokalisatie van de laesie.

De uitvalsverschijnselen bij een beroerte zijn ook afhankelijk van de lokalisatie van de ischemie of bloeding. De bloedvoorziening van de hersenen bestaat uit verschillende stroomgebieden: het stroomgebied van de linker en rechter arteria carotis interna en het vertebrobasilaire stroomgebied. In **[tabel 1]** is per stroomgebied aangegeven welke verschijnselen op kunnen treden bij verstoring van de doorbloeding. Ischemie in het stroomgebied van de carotiden komt naar schatting viermaal zo vaak voor als ischemie in het vertebrobasilaire stroomgebied. Bloedingen zijn meestal in de basale ganglia gelokaliseerd. Andere locaties zijn, in afnemende frequentie van voorkomen, de thalamus, de hemisferen, het cerebellum en de pons. De klinische verschijnselen bij presentatie zijn niet wezenlijk verschillend tussen man en vrouw.<sup>9</sup>

### Beloop en prognose

Tegenwoordig overlijdt ongeveer 7% van de patiënten met een herseninfarct binnen 28 dagen. Na een intracerebrale bloeding is dit ongeveer 30%. Over de periode 1980 tot 2010 is de mortaliteit met ruim de helft gedaald, hetgeen waarschijnlijk te verklaren is door de komst van stroke units en uitbreiding van behandelingsmogelijkheden. De eerste dagen na een herseninfarct of intracerebrale bloeding is de sterfte meestal het gevolg van de hersenschade of cardiale problematiek. Hierna komen andere oorzaken op de voorgrond te staan, zoals complicaties als gevolg van immobiliteit of andere hart- en vaatziekten. Een beroerte is een belangrijke aanwijzing dat het hart- en vaatstelsel in slechte conditie verkeert.<sup>10</sup> Patiënten hebben na een TIA of herseninfarct een kans van circa 15% per jaar op een ernstige vasculaire

**Tabel 1** Uitvalsverschijnselen die passen bij verstoring van de bloedvoorziening in de verschillende stroomgebieden

Stroomgebied a. carotis interna (links of rechts)	Vertebrobasilaire stroomgebied
Contralaterale hemiparese	Parese in één of beide lichaamshelften
Contralaterale sensibiliteitsstoornis	Sensibiliteitsstoornis in één of beide lichaamshelften
Homonieme hemianopsie	Homonieme hemianopsie
Neglect	Combinaties van:
Dysartrie	■ vertigo
Afasie	■ dysartrie
Amaurosis fugax	■ diplopie
	■ dysfagie
	■ ataxie

aandoening. Uiteindelijk overlijdt circa 20% van de patiënten die ooit een beroerte hebben doorgemaakt aan andere vormen van hart- en vaatziekten.

Bijna de helft van de patiënten die een herseninfarct of intracerebrale bloeding hebben doorgemaakt wordt uit het ziekenhuis ontslagen en gaat naar huis. Ongeveer 30% gaat naar een verpleeghuis en ongeveer 10% naar een revalidatiecentrum. De overige patiënten gaan naar een verzorgingshuis.<sup>11</sup>

Vrouwen maken op gemiddeld hogere leeftijd een eerste beroerte door dan mannen. Hierdoor hebben zij een slechter premorbide functioneren, slechtere functionele uitkomsten en zijn zij vaker alleenstaand als zij een beroerte krijgen. Dit leidt er toe dat vrouwen procentueel minder frequent uit het ziekenhuis naar huis worden ontslagen dan mannen.<sup>9</sup>

Beroerte is in Nederland de belangrijkste oorzaak van invaliditeit. Van alle overlevenden van een herseninfarct functioneert bijna de helft na zes maanden zelfstandig. Na een intracerebrale bloeding functioneert slechts eenderde van de patiënten uiteindelijk weer zelfstandig. De grootste vooruitgang in functionaliteit vindt plaats in de eerste weken na het optreden van de beroerte. Herstel kan ook de eerste maanden na een beroerte nog plaatsvinden.<sup>12</sup>

### Restverschijnselen

Het krijgen van een herseninfarct of intracerebrale bloeding heeft doorgaans verstrekende gevolgen voor de betrokkene en diens naasten. Naast 'zichtbare' restverschijnselen komen ook neuropsychologische functiestoornissen, die minder direct in het oog springen, veelvuldig voor.

'Zichtbare' restverschijnselen:

- Spastische parese in ten minste één van de ledematen (80 tot 90%). Na een half jaar heeft ongeveer de helft van de patiënten nog motorische uitval.
- Spraak-/taalstoornissen:
  - Afasie (circa 30%). Bij driekwart begint het herstel van de afasie in de eerste 2 weken. Bij een vijfde deel is

na een half jaar geen enkele vooruitgang opgetreden. Circa 40% herstelt (vrijwel) volledig binnen een jaar.

- Dysartrie (circa 35%). Dit herstelt bij 15% van de patiënten niet volledig.
- Slikstoornissen.<sup>13</sup>
- Verlies van controle over de blaas en defecatieproblemen.<sup>14</sup>
- Vermoeidheid en vermindering van het uithoudingsvermogen.<sup>15</sup>

Frequent optredende complicaties:

- Inadequate inname van voedsel en vocht en verslikpneumonieën als gevolg van slikstoornissen.
- Schouderpijn of oedeem van de hand als gevolg van een verkeerde houding bij zitten en/of liggen en het overstrekken van de hand en pols.
- Valincidenten.
- Epilepsie (circa 10%).

Neuropsychologische functiestoornissen:

- Vermindering van de cognitieve vermogens (35 tot 55%). Dit kan onder andere tot stoornissen in aandacht, geheugen of oriëntatie leiden. Circa 10% van de patiënten ontwikkelt een dementie.<sup>16</sup>
- Stoornissen in de waarneming. *Neglect* is een waarnemingsstoornis die in de acute fase veelvuldig voorkomt. Hierbij wordt de lichaamshelft contralateraal aan de aangedane hersenhelft onvolledig waargenomen. Anosognosie, waarbij de patiënt meent de getroffen lichaamshelft normaal te kunnen gebruiken, kan optreden bij laesies in de pariëtale cortex van de niet-dominante hemisfeer. Vermindering van de visueel-ruimtelijke waarneming gaat vaak gepaard met apraxie.
- Verandering in emotioneel opzicht of gedrag (50%). Het kan gaan om initiatiefverlies, emotionele labiliteit, impulsiviteit, ontremming, egocentriciteit, aandacht vragend gedrag, agressiviteit, angst of prikkelbaarheid en veranderingen in de seksualiteit. Eenderde van alle patiënten ontwikkelt vroeg of laat een depressie.<sup>17</sup>

Meer dan de 'zichtbare' gevolgen hebben de neuropsychologische functie-

stoornissen een negatieve invloed op de motivatie om te revalideren, het herstel, de persoonlijke verzorging, het weer oppakken van de dagelijkse handelingen, de tijdsbesteding en de eventuele arbeidsre-integratie. Daarnaast kunnen cognitieve stoornissen, emotionele en gedragsmatige veranderingen aanleiding geven tot verstoring van de verhouding en verandering van de relatie met de naasten. De neuropsychologische functiestoornissen komen soms pas weken tot maanden na de beroerte duidelijk tot uiting.<sup>18</sup>

### Behandelingsmogelijkheden

Het beloop na een beroerte kan bij geselecteerde patiënten gunstig beïnvloed worden door behandeling met intraveneuze trombolysen, snelle start van secundaire preventie en carotisdes-obstructie. Daarnaast leidt het zo snel mogelijk opstarten van revalidatie, bij voorkeur door middel van opname op een stroke unit, tot verbetering van de prognose.

*Opname op een stroke unit:* leidt tot een reductie van de sterfte onder patiënten met een herseninfarct of intracerebrale bloeding en tot minder invaliditeit na dien. De gunstige resultaten moeten naar alle waarschijnlijkheid worden toegeschreven aan de grotere aandacht voor preventie van en eerder ingrijpen bij complicaties (bijvoorbeeld verslikpneumonie, longembolie, decubitus en/of urosepsis) en de snelle start van revalidatie, vooral vroege mobilisatie. Hierbij spelen gespecialiseerde verpleegkundigen een belangrijke rol.<sup>19</sup>

*Trombolysen:* intraveneuze trombolysen leidt tot een betere functionele uitkomst indien dit wordt toegepast binnen 4,5 uur na het begin van de uitvalsverschijnselen bij geselecteerde patiënten met een herseninfarct.<sup>20</sup> De contra-indicaties voor trombolysen staan in [tabel 2] en [tabel 3] samengevat. Gevorderde leeftijd is geen contra-indicatie.<sup>21</sup> De effectiviteit van de behandeling neemt duidelijk af met het verstrijken van de tijd. Zo bedraagt het *number needed to treat* voor functionele onafhankelijkheid na

90 dagen bij behandeling binnen 1,5 uur na het begin van de uitvalsverschijnselen 5 en bij behandeling tussen 3 en 4,5 uur na het begin van de uitvalsverschijnselen 15. In de praktijk arriveren niet alle patiënten die in aanmerking komen voor trombolysie op tijd in het ziekenhuis. Dit is vooral het gevolg van patient's delay, maar deels ook van doctor's delay.<sup>22</sup>

Intra-arteriële trombolysie<sup>23</sup> en mechanische trombectomie<sup>24</sup> vinden voornamelijk alleen in onderzoeksverband plaats.

*Carotidesobstructie:* circa 20% van de herseninfarcten en 15% van de TIA's is het gevolg van een stenose van de a. carotis interna. Bij patiënten die een TIA of niet-invaliderend herseninfarct in het carotisstroomgebied hebben doorgemaakt vindt diagnostiek naar het bestaan van een ipsilaterale stenose van de a. carotis zo snel mogelijk plaats tijdens opname op de stroke unit of via de TIA-service.<sup>25</sup> Bij uitvalsverschijnselen in het vertebrobasilaire stroomgebied bestaat er over het algemeen geen indicatie tot diagnostiek naar de doorgankelijkheid van de cerebrale vaten.<sup>26</sup> Carotisendarteriëctomie is effectief tot 6 maanden na een niet-invaliderend herseninfarct, TIA of amaurosis fugax, indien sprake is van een ipsilaterale carotisstenose van meer dan 70%. Bij een stenose van 50 tot 69% kan carotisendarteriëctomie bij mannen overwogen worden.<sup>27</sup> Bij een occlusie van de a. carotis bestaat er geen indicatie tot operatieve interventie.<sup>28</sup> De opbrengst van carotisendarteriëctomie is het hoogst indien deze zo snel mogelijk plaatsvindt zodra de neurologische uitvalsverschijnselen gestabiliseerd zijn, bij voorkeur binnen 2 weken na het event.<sup>29</sup>

Diagnostiek naar het bestaan van een asymptomatische carotisstenose wordt niet geadviseerd aangezien in deze situatie de voordelen van carotisendarteriëctomie in de meeste gevallen niet opwegen tegen het operatierisico.<sup>30</sup>

*Secundaire preventie:* na een TIA of herseninfarct is de kans op het doormaken van een herseninfarct met restverschijnselen verhoogd. Deze kans is gedurende

de eerste dagen het grootst. Een snelle start van medicamenteuze secundaire preventie leidt tot een verlaging van het recidief risico.<sup>31</sup> Zo spoedig mogelijke verwijzing is van belang in verband met diagnostiek naar eventuele onderliggende aandoeningen zoals atriumfibrilleren en carotisstenosering én een snelle start van secundaire preventie. Via de TIA-service vindt het bezoek aan de neuroloog, het aanvullende diagnostische onderzoek en het opstellen van een behandelplan op één dag plaats, bij voorkeur binnen één werkdag na het optreden van de verschijnselen.<sup>32</sup> De neuroloog kan bij de termijnbepaling, waarop een patiënt met verdenking op een TIA beoordeeld en eventueel opgenomen moet worden, rekening houden met de volgende patiëntkenmerken: leeftijd, bloeddruk, klinische verschijnselen, duur van de symptomen en diabetes mellitus (ABCD<sup>2</sup>-score). Deze kenmerken beïnvloeden het risico op een herseninfarct gedurende de eerste dagen na een TIA.<sup>33</sup>

*Revalidatie:* het functieherstel wordt verbeterd door revalidatie, over het algemeen bestaande uit fysiotherapie, ergotherapie en logopedie. Fysiotherapie is vooral gericht op het herstel van functionaliteit, basisvaardigheden en mobiliteit. Ergotherapie is gericht op het herstel van ADL- en huishoudelijke verrichtingen en andere dagelijkse bezigheden zoals lopen (ook buitenshuis) en aankleden.<sup>34</sup> Logopedie heeft het verbeteren van de communicatie en de slikfunctie tot doel.<sup>35</sup> In de acute fase (de eerste paar dagen) is de revalidatie met name gericht op snelle mobilisatie en in de revalidatiefase (de fase waarin nog herstel te verwachten is, over het algemeen de eerste zes maanden) op verbetering van de functionaliteit en het bevorderen van de re-integratie thuis en in de maatschappij. In de chronische fase (na de revalidatiefase) ligt de nadruk op het omgaan met blijvende beperkingen.<sup>36</sup> De beslissing waar de revalidatie het best kan plaatsvinden hangt af van verschillende factoren, zoals de ernst van de beperkingen, leerbaarheid, motivatie en leeftijd van de

patiënt. Deze beslissing wordt tijdens opname op de stroke unit in een multidisciplinair overleg genomen.

### RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

De mogelijkheid tot acute behandeling (en daarmee de noodzaak tot snel handelen) en de differentieel-diagnostische overwegingen bepalen de uitgebreidheid van de anamnese en het lichamelijk onderzoek in de acute fase. Richtlijnen hiervoor staan in het **[kader De acute fase]**.

#### Anamnese

Vraag bij vermoeden van een beroerte naar:

- aanwezigheid van de uitvalsverschijnselen;
- tijdstip van ontstaan van de uitvalsverschijnselen, indien dit onbekend is: wanneer de patiënt voor het laatst zeker geen uitvalsverschijnselen had;
- acuut of geleidelijk begin, eventuele voortekenen;
- aard van de uitvalsverschijnselen: verlamming ledematen, scheefstand gezicht, spraakstoornissen of anderszins;
- bewustzijn van de patiënt;
- het beloop tot dan toe;
- eerdere episoden met gelijksoortige verschijnselen;
- bijkomende factoren: gebruik van anticoagulantia en, in het geval van nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's), het tijdstip van de laatste inname; recente bloedingen of operaties.

Vraag de aanwezigheid van risicofactoren voor beroerte na:

- hoge bloeddruk, hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, obesitas en overmatig alcoholgebruik;
- recente pijn op de borst of onregelmatige hartslag;
- roken;
- migraine met aura;
- drugsgebruik zoals ecstasy en cocaïne;
- gebruik van systemische hormonale medicatie.

**De acute fase**

De (hetero)anamnese start meestal telefonisch, waarbij door de huisarts, praktijkassistente of triageassistente een inschatting wordt gemaakt van de waarschijnlijkheid van de diagnose beroerte. De FAST-test kan hierbij behulpzaam zijn. Deze test wordt bij voorkeur door iemand in de omgeving afgenomen die de patiënt observeert en zijn/haar bevindingen doorgeeft.

**FAST-test (Face-Arm-Speech-Time Test)**

**Gezicht:** vraag de patiënt de tanden te laten zien. Let op of vraag of de mond scheef staat en een mondhoek naar beneden hangt.

**Arm:** vraag de patiënt om beide armen tegelijkertijd horizontaal naar voren te strekken en de binnenzijde van de handen naar boven te draaien. Let op of vraag of een arm wegzakt of rondzwakt.

**Spraak:** vraag of er veranderingen zijn in het spreken (onduidelijk spreken of niet meer uit de woorden kunnen komen).

**Tijd:** vraag hoe laat de klachten zijn begonnen.

**Interpretatie**

Als de patiënt één van de eerste drie opdrachten niet goed kan uitvoeren, is een beroerte waarschijnlijk.<sup>37</sup>

**Beleid, zie [figuur]**

1. Bel een ambulance met U1-indicatie (zo snel mogelijk) en leg daarna een spoedvisite af (tenzij dit regionaal anders is afge-

sproken), indien de uitvalsverschijnselen nog aanwezig zijn en de patiënt mogelijk in aanmerking komt voor acute behandeling. Voorbeelden van acute behandeling zijn intraveneuze trombolysen bij een herseninfarct, het couperen van orale antistolling bij een intracerebrale bloeding, het medicamenteus couperen van een insult en operatieve behandeling bij (dreigende) inklemming als gevolg van een groot herseninfarct of intracerebrale bloeding.

Indicatie(s) voor acute behandeling:

- de uitvalsverschijnselen zijn minder dan 4,5 uur geleden ontstaan;
- de patiënt gebruikt orale anticoagulantia;
- insult ten tijde van het contact;
- het bewustzijn is verlaagd.

Verzamel bij een patiënt, die mogelijk in aanmerking komt voor behandeling met intraveneuze trombolysen, zo veel mogelijk relevante informatie betreffende de contra-indicaties (zie *Contra-indicaties voor behandeling met intraveneuze trombolysen*). Dit mag niet tot vertraging in het verwijfsproces leiden. Bel ook bij aanwezigheid van een relatieve contra-indicatie een ambulance met U1-indicatie.

2. Leg een spoedvisite (U2, < 1 uur) af bij de patiënten bij wie de uitvalsverschijnselen nog aanwezig zijn, maar bij wie geen indicatie bestaat voor acute behandeling. Leg ook bij patiënten met zodanig ernstige comorbiditeit dat zij waarschijnlijk niet naar

het ziekenhuis verwezen zullen worden, in eerste instantie een spoedvisite af.

Verwijs de patiënt met U2-indicatie per ambulance naar de stroke unit, indien een beroerte op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek aannemelijk is en opname wenselijk is.

3. Laat de patiënt direct naar de praktijk komen of leg zo snel mogelijk een visite af, in ieder geval binnen enkele uren, indien wordt voldaan aan de volgende voorwaarden:

- de uitvalsverschijnselen zijn volledig verdwenen;
- het bewustzijn is helder;
- de situatie lijkt stabiel.

Instrueer de patiënt om direct contact op te nemen indien in de tussentijd de verschijnselen recidiveren.

Indien na onderzoek de werkdagdiagnose TIA wordt gesteld, vindt overleg met de neuroloog plaats over de gewenste termijn van beoordeling (bij voorkeur < 1 werkdag) via de TIA-service.

De neuroloog houdt bij de termijnbepaling, waarop een patiënt met verdenking op een TIA beoordeeld en eventueel opgenomen moet worden, onder andere rekening met de volgende patiëntkenmerken (ABCD<sup>2</sup>-score): leeftijd, bloeddruk, klinische verschijnselen, duur van de symptomen (< 10 minuten, 10 tot 59 minuten of ≥ 1 uur) en diabetes mellitus.<sup>33</sup>

**Contra-indicaties voor behandeling met intraveneuze trombolysen**

Beoordeel, bij het vermoeden van een beroerte, of de patiënt in aanmerking kan komen voor behandeling met intraveneuze trombolysen [tabel 2].<sup>38</sup> Het tijds criterium is hierbij het meest van belang: indien de uitvalsverschijnselen korter dan 4,5 uur geleden zijn ontstaan, mag de verzameling van de overige gegevens niet tot vertraging in het verwijfsproces leiden. Relatieve contra-indicaties,<sup>39</sup> contra-indicaties waarbij de verschijnselen kunnen veranderen in het beloop (waardoor de patiënt alsnog of juist niet meer in aanmerking komt voor behandeling) en de contra-indicaties die vastgesteld worden middels laboratoriumonderzoek, worden ter beoordeling aan de neuroloog gelaten [tabel 3]. De contra-indicaties voor intraveneuze trombolysen zijn aan verandering onderhevig. Bij twijfel of de patiënt in aanmerking komt voor trombolysen dient de patiënt ook, eventueel in

overleg met de neuroloog, met U1-indicatie te worden ingestuurd.

**Lichamelijk onderzoek**

Beoordeel allereerst de klinische toestand en stabiliteit van de patiënt volgens de ABCDE-benadering. Het overig lichamelijk onderzoek is er vooral op gericht de diagnose beroerte waarschijnlijk te maken en de ernst van de uitval vast te stellen.

**Tabel 2 Absolute contra-indicaties voor behandeling met intraveneuze trombolysen**

Tijdstip van ontstaan van de uitvalsverschijnselen > 4,5 uur geleden
Onbekend tijdstip van het ontstaan van de uitvalsverschijnselen <sup>40</sup>
Herseninfarct in de voorafgaande 1,5 maand
Contusio cerebri <sup>†</sup> in de voorafgaande 2 maanden
Gastro-intestinale bloeding of urinewegbloeding in de voorafgaande 14 dagen
Intracerebrale bloeding in de voorgeschiedenis
Grote operatie in de voorafgaande 14 dagen
Arteriële punctie op niet-afdrukbaar plaats in de voorafgaande 7 dagen <sup>†</sup>

<sup>†</sup>Contusio cerebri: traumatisch hersenletsel waarbij sprake is van aantoonbare hersenweefselbeschadiging.

<sup>†</sup>Zeldzaam, bijvoorbeeld het onbedoeld aanprikken van de a. subclavia tijdens een punctie van de v. subclavia.

Verricht ook bij patiënten die anamnestic geen uitvalsverschijnselen meer hebben onderzocht om eventuele resterende neurologische uitval, waarvan de patiënt zich niet bewust is, te traceren. Het blijkt dat bepaalde uitvalsverschijnselen, zoals hemianopsie en anosognosie, vaak niet door patiënten worden opgemerkt.<sup>42</sup>

**Tabel 3** Contra-indicaties voor behandeling met intraveneuze trombolysie - ter beoordeling aan de neuroloog

<b>Relatieve contra-indicaties</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Insult ten tijde van het ontstaan van de uitvalsverschijnselen</li> <li>■ Recent myocardinfarct</li> </ul>
<b>Contra-indicaties – verschijnselen die in het beloop van het herseninfarct kunnen veranderen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Slechts minimale uitvalsverschijnselen*</li> <li>■ Snel spontaan verbeteren van de uitvalsverschijnselen*</li> <li>■ Gedaald bewustzijn</li> <li>■ Systolische bloeddruk &gt; 185 mmHg en/of diastolische bloeddruk &gt; 110 mmHg†</li> </ul>
<b>Contra-indicaties – laboratoriumonderzoek noodzakelijk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ (Serum)glucose &lt; 2,7 of &gt; 22,2 mmol/l</li> <li>■ Bij gebruik van cumarinederivaten: INR &gt; 1,7</li> <li>■ Bij gebruik NOAC's: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rivaroxaban: indien &lt; 4 uur na laatste gift en/of protrombinetijd (PT) of anti-Xa-test niet in het normaalbereik</li> <li>– Dabigatran: indien &lt; 4 uur na laatste gift en/of de <i>activated partial thromboplastin time</i> (aPTT) of verdunde trombinetijd (dTT) niet in het normaalbereik <sup>41</sup></li> </ul> </li> <li>■ Trombocyten &lt; 90 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>

\* De ernst van de uitvalsverschijnselen is zo gering dat de patiënt functioneel onafhankelijk is.

† Eventueel in de tweede lijn medicamenteus te verlagen.

#### Onderzoek:

- het bewustzijn;
- het gezichtsveld;
- de spraak;
- de pupilreacties;
- de kracht van de gelaatsmusculatuur en de stand van de ogen;<sup>43</sup>
- de kracht van de bovenste en onderste extremiteiten;
- de coördinatie en sensibiliteit;
- het looppatroon;
- het hart- en vaatstelsel: meet de bloeddruk, ausculteer het hart (ritme en frequentie).

#### Aanvullend onderzoek

Meet de bloedglucosewaarde.

#### Evaluatie

De volgende kenmerken maken de diagnose beroerte *meer* waarschijnlijk:

- de uitvalsverschijnselen zijn acuut en zonder voortekenen begonnen;
- alle verschijnselen zijn tegelijk ontstaan;
- de uitvalsverschijnselen ontwikkelen zich binnen vijf minuten (meestal binnen twee minuten) volledig. In enkele gevallen nemen de uitvalsverschijnselen in de loop van minuten tot uren in ernst toe (*stuttering stroke* of intracerebrale bloeding);
- de uitvalsverschijnselen zijn te verklaren vanuit een stoornis in het stroomgebied van één van de carotiden of het vertebrobasilaire stroomgebied, zie [tabel 1];
- vooral bij een infarct in het vertebrobasilaire stroomgebied en bij een intracerebrale bloeding kunnen be-

wustzijnsdaling, progressieve uitvalsverschijnselen, hoofdpijn, misselijkheid en braken optreden.

De volgende kenmerken maken de diagnose beroerte *minder* waarschijnlijk:

- uitvalsverschijnselen die gepaard gaan met of vooraf zijn gegaan door trekkingen;
- geringe uitvalsverschijnselen die gepaard gaan met bewustzijnsverlies;
- een licht of zweverig gevoel in het hoofd;
- een 'mars' van symptomen verspreid over verschillende delen van het lichaam;
- het geïsoleerd voorkomen van draaiduizeligheid, dysartrie of diplopie;
- het geïsoleerd voorkomen van verwardheid of amnesie;
- het zien van lichtflitsen (flikkerscottomen), wazig zien en/of beweging van het beeld;
- globusgevoel.

Het stellen van de diagnose TIA blijkt in de praktijk dikwijls lastig: de uitvalsverschijnselen zijn bij presentatie volledig verdwenen en vaak is er sprake van anamnestiche onduidelijkheid over de aard en het beloop van de uitvalsverschijnselen. In het bijzonder uitvalsverschijnselen in het vertebrobasilaire stroomgebied blijken vaak moeilijk te interpreteren. Ook zijn er vaak onvoldoende aanknopingspunten voor het stellen van een alternatieve diagnose.<sup>44</sup> Bij twijfel over de interpretatie van verschijnselen is overleg met de neuroloog zinvol.

In [tabel 4] wordt een overzicht gegeven van de meest belangrijke differentieel-diagnostische overwegingen bij neurologische uitvalsverschijnselen.

### RICHTLIJNEN BELEID

#### Behandeling in de acute fase

Zie ook [kader De acute fase] en [figuur]. De verschijnselen zijn verdwenen.

- Overleg bij vermoeden van een TIA direct met de neuroloog over de gewenste termijn van verwijzing voor verdere diagnostiek via de TIA-service. Deze diagnostiek vindt zo snel mogelijk plaats, bij voorkeur binnen 1 werkdag.
- Start met acetylsalicylzuur 160 mg 1 maal daags indien de patiënt niet dezelfde dag door de neuroloog beoordeeld wordt. Indien de patiënt reeds trombocytenaggregatieremmers of orale anticoagulantia gebruikt worden deze in ongewijzigde dosering gecontinueerd.
- Patiënten bij wie sprake is van atriumfibrilleren of een andere cardiale emboliebron komen in aanmerking voor behandeling met orale anticoagulantia. Eerst moet een bloeding middels aanvullend onderzoek worden uitgesloten alvorens hiermee wordt gestart. Schrijf in afwachting hiervan acetylsalicylzuur voor. Voor de verdere diagnostiek en de behandeling van atriumfibrilleren wordt verwezen naar de NHG-Standaard Atriumfibrilleren.
- Instrueer de patiënt bij nieuwe uitvalsverschijnselen direct contact op te nemen, omdat er dan mogelijk een indicatie is voor behandeling met intraveneuze trombolysie.



**Tabel 4** Kenmerken van enkele belangrijke aandoeningen in de differentiaal diagnose van (al dan niet voorbijgaande) uitvalsverschijnselen

Hoofdenkenmerk(en)	Duur uitvalsverschijnselen	Ontwikkeling uitvalsverschijnselen	Begeleidende symptomen	Onderscheidend(e) kenmerk(en) van beroerte
<b>(Partiële) epileptische aanval</b>	Trekkingen, (postictale) bewustzijnsdaling en/of hemiparese.	Aanval: enkele seconden (partieel) tot > 30 minuten (status epilepticus). Postictale parese: enkele minuten tot enkele dagen.	Snelle uitbreiding van distaal naar proximaal.	Soms voorafgegaan door een aura. Trekkingen en bewustzijnsdaling gevolgd door verwardheid.
<b>Migraine-aura</b>	Reversibel(e) focale neurologisch(e) sympto(o)m(en) (bv. flinker-scootom, visuele prikkelingsverschijnselen, paresthesiën, hypesthesie, parese en/of spraakstoornis), meestal binnen 1 uur gevolgd door bonkende unilaterale hoofdpijn.	Maximaal 60 minuten.	Ontstaat geleidelijk, bereikt een maximum in 5-20 minuten.	Uitvalsverschijnselen ontwikkelen zich geleidelijk en worden meestal gevolgd door bonkende unilaterale hoofdpijn.
<b>Arteriitis temporalis</b>	Variabel: gedeeltelijk of totaal verlies van gezichtsveld, snel ontstane visusdaling, dubbelzien. Enkel- of dubbelzijdig, voorbijgaand of permanent.	Visusdaling varieert van voorbijgaand na enkele minuten tot blijvende blindheid.	Acuut.	Aanwezigheid van hoofdpijn en malaise bij visusdaling of gezichtsvelduival. <sup>45</sup>
<b>Perifeer vestibulair syndroom</b>	Draaiduizeligheid.	BPPD: < 2 minuten, vooral gerelateerd aan houdingsverandering. Neuritis vestibularis: enkele dagen tot weken. M. Ménière: uren tot enkele dagen, aanvalsgewijs.	BPPD: latentietijd 0-40 seconden (meestal 7-8 seconden). Neuritis vestibularis: acuut. M. Ménière: 20 minuten tot enkele uren.	Afwegzigheid van diplopie, dysartrie en ataxie. Nystagmus die afneemt bij fixatie. Draaiduizeligheid is over het algemeen heviger dan bij een centrale oorzaak.
<b>Perifere n. facialis uitval</b>	Volledige of gedeeltelijke, eenzijdige verlamming van de aangezichtsmusculatuur.	Herstel begint binnen enkele weken tot 6 maanden.	Ontstaat binnen 1-2 dagen, verergering kan de eerste dagen hierna nog optreden.	Uitval van de bovenste gelaats helft. Afwegzigheid van diplopie, ataxie en parese.
<b>Ruimte-innemend proces</b>	Geleidelijk toenemende uitvalsverschijnselen.	Persisterend.	Ontstaat geleidelijk in de loop van dagen tot weken. Een bloeding in een tumor kan leiden tot acute uitval.	Geleidelijk ontstaan van de uitvalsverschijnselen.
<b>Perifere (compressie) neuropathie</b>	Parese en/of gevoelsstoornis, meestal uitgelokt door een bepaalde houding of beweging. Uitvalsverschijnselen in het verzorgingsgebied van 1 zenuw.	Meestal voorbijgaand, duur van enkele minuten tot uren. Soms persisterend.	Variabel, meestal geleidelijk.	Uitval in het verzorgingsgebied van 1 perifere zenuw.

Overige oorzaken van neurologische uitvalsverschijnselen zijn:

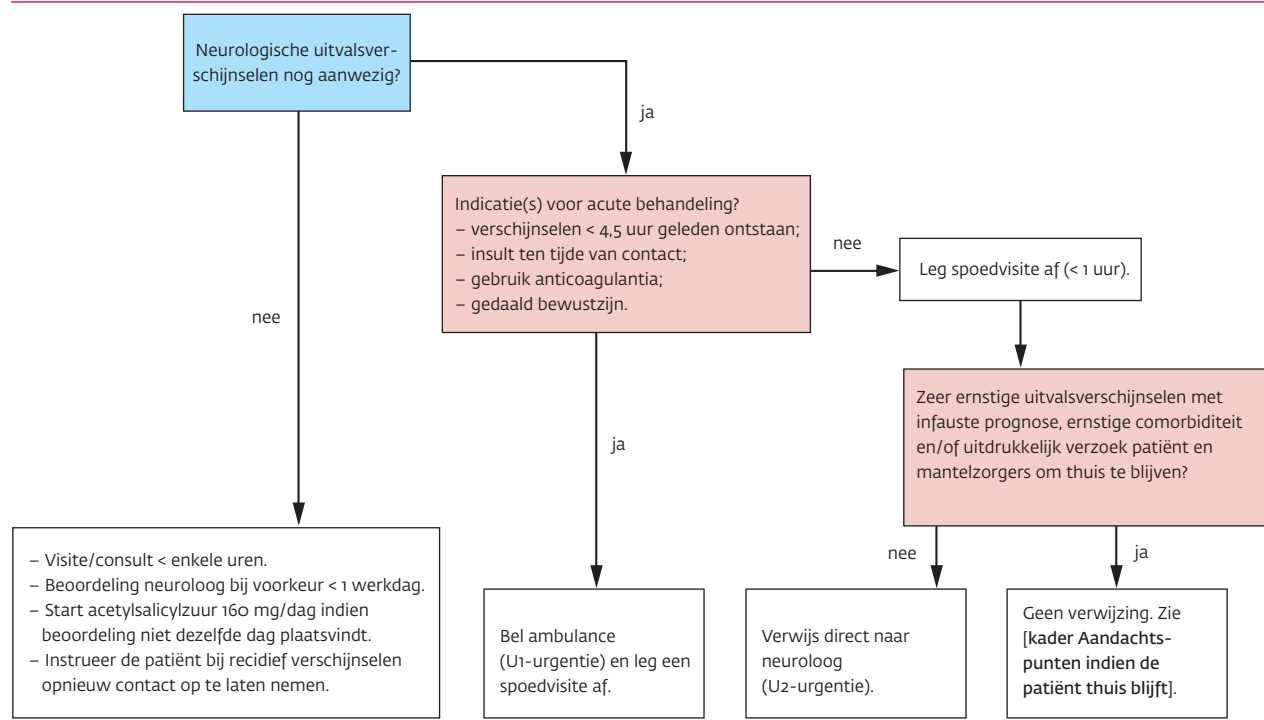
*Spoedeisend*

- cerebrale infecties (bijvoorbeeld encefalitis, hersenabces): meestal gepaard gaande met bewustzijnsveranderingen en koorts;
- metabole encefalopathie (bijvoorbeeld als gevolg van een hyponatriëmie, hypoglykemie en/of hypercalciëmie): kan gepaard gaan met focale uitvalsverschijnselen. Over het algemeen staat het subacuut ontstaan van bewustzijnsveranderingen echter op de voorgrond;
- subduraal hematoom: gaat in zeldzame gevallen gepaard met acute, soms voorbijgaande, uitvalsverschijnselen;
- subarachnoïdale bloeding: kenmerkend zijn de peracuut ontstane zeer hevige hoofdpijn en eventuele bewustzijnsdaling.

*Minder spoedeisend*

- psychogeen: een inconsistente en onduidelijke anamnese en neurologisch onderzoek kunnen aanwijzingen zijn voor bijvoorbeeld conversie of simulatie;
- transient global amnesia: acuut ontstaan van algeheel geheugenverlies, hetgeen niet gepaard gaat met andere focale neurologische uitvalsverschijnselen;<sup>46</sup>
- overige: intoxicaties, multiple sclerose, vasovagale collaps, drop attack.<sup>47</sup> paniekaanval.

Figuur Beleid in de acute fase bij verdenking van een beroerte



De verschijnselen zijn nog aanwezig, de patiënt komt (mogelijk) in aanmerking voor acute behandeling.

- Verwijs de patiënt met spoed (U1-indicatie) naar het ziekenhuis. Er wordt geen acetylsalicylzuur gestart omdat een bloedige genese middels beeldvorming van de hersenen moet worden uitgesloten en toediening van acetylsalicylzuur rondom de behandeling met intraveneuze trombolysen tot een grotere kans op intracerebrale bloedingen leidt.<sup>48</sup>
- Dit beleid geldt ook voor patiënten die slechts geringe uitvalsverschijnselen hebben: deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met intraveneuze trombolysen indien de uitvalsverschijnselen interfereren met de functionele onafhankelijkheid. Daarnaast kunnen de uitvalsverschijnselen in de loop van de uren toenemen (stuttering stroke).<sup>49</sup>

De verschijnselen zijn nog aanwezig, er is geen indicatie voor acute behandeling.

- Leg een spoedvisite af en verwijs de patiënt direct (U2-indicatie) naar de

neuroloog voor diagnostiek, opname op een stroke unit en start van secundaire preventie. Dit geldt ook indien er sprake is van slechts geringe uitvalsverschijnselen. Start geen acetylsalicylzuur voordat een bloedige genese middels beeldvorming van de hersenen is uitgesloten.

- De bloeddruk is in de acute fase van een beroerte meestal verhoogd. Start geen behandeling met antihypertensiva. Dit wordt eventueel in de tweede lijn gedaan indien de bloeddruk bij herhaalde metingen zeer hoog blijft.<sup>50</sup>

*Patiënten met zeer ernstige comorbiditeit/terminale patiënten/massale uitvalsverschijnselen met een infauste prognose.*

Verwijzing van alle patiënten naar een stroke unit heeft de voorkeur. Opname op een stroke unit is effectief, onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt of de ernst van de uitvalsverschijnselen. Daarnaast is de zorg voor een patiënt met ernstige uitvalsverschijnselen complex, zeker in de acute fase. In uitzonderlijke gevallen, waarbij de beroerte zodanig massale uitvalsverschijnselen geeft dat de prognose op korte termijn

infaust lijkt, kan worden overwogen de patiënt niet te verwijzen. Aanwijzingen voor een infauste prognose zijn een diep gedaald bewustzijn en een blazende ademhaling. Ook de aanwezigheid van een zeer slechte Ausgangssituatie door omvangrijke comorbiditeit kan aanleiding zijn om van opname af te zien. De wens van de patiënt en familie speelt bij de besluitvorming over opname een rol. De haalbaarheid om de patiënt thuis te laten hangt in hoge mate af van de mogelijkheden van de omgeving (partner, mantelzorg en beschikbaarheid thuiszorg). Zie het [kader Aandachtspunten indien de patiënt thuis blijft] voor enkele belangrijke zorgaspecten bij deze patiënten.

#### Behandeling na de acute fase

Zeker bij een beroerte met persistente uitvalsverschijnselen gaat het om complexe problematiek die een gestructureerde en proactieve aanpak vereist. Naast diagnostiek en behandeling (intraveneuze trombolysen, carotisdarteriectomie) ligt tijdens opname op de stroke unit het accent op een goede verzorging en het voorkomen van com-

### Aandachtspunten indien de patiënt thuis blijft

*Bij patiënten die op verzoek thuis blijven*

- Draag in de acute fase zorg voor start van medicatie en revalidatie.
- Laat de slikfunctie onderzoeken door een logopediste alvorens de patiënt iets eet of drinkt. Indien dit praktisch niet haalbaar is, kan een indruk van de slikfunctie van de patiënt worden gekregen door deze in zittende houding enkele slokjes water te laten drinken. Bij aanwijzingen voor slikstoornissen (zoals hoesten, stemveranderingen, water uit de mond laten lopen) mag de patiënt niets eten of drinken tot de slikfunctie (grotendeels) hersteld is, in verband met de kans op aspiratie en het ontwikkelen van een aspiratiepneumonie. Plaats in dit geval een neussonde of laat deze plaatsen, bijvoorbeeld door een gespecialiseerd wijkverpleegkundige.
- De coördinatie van de zorg en revalidatie vindt plaats aan de hand van de regionaal gemaakte afspraken. Regelmatig vindt overleg plaats met de betrokken eerstelijns hulpverleners (thuiszorg, fysio-, ergotherapeut, logopedist en/of diëtist).

*Bij patiënten met een infauste prognose*

Zie voor zorgaspecten in de palliatieve fase (zoals decubituspreventie) de richtlijnen van het Integraal Kankercentrum Nederland.<sup>51</sup>

plicaties, zoals trombose en verslikpneumonie. Snelle mobilisatie is van groot belang. De neuroloog start met medicatie die tot doel heeft de kans op een recidief of andere cardiovasculaire complicaties te verlagen (zie *Medicamenteuze preventie*). Daarnaast krijgt de patiënt niet-medicamenteuze adviezen (zie *Niet-medicamenteuze preventie*) en wordt in een multidisciplinair overleg besproken of er een indicatie bestaat voor verdere revalidatie na ontslag uit het ziekenhuis.<sup>36</sup> De coördinatie van het revalidatietraject vindt over het algemeen plaats vanuit de tweede lijn, tenzij regionaal anders afgesproken (zie *Ketenzorg*).<sup>52</sup>

De neuroloog draagt bij ontslag zorg voor een tijdige overdracht aan de huisarts. Indien de patiënt weer thuis is, is er voor de huisarts een belangrijke rol weggelegd in de begeleiding en behandeling.

Bezoek de patiënt binnen enkele dagen na ontslag uit ziekenhuis of revalidatie-

instelling. De controlefrequentie hierna wordt in eerste instantie bepaald door de beperkingen van de patiënt. Afhankelijk van de beperkingen en comorbiditeit maakt de huisarts afspraken met de patiënt en de partner en/of mantelzorgger over de wijze waarop periodiek contact zal worden onderhouden. Een deel van de zorg kan gedelegeerd worden naar een praktijkondersteuner.

Indien de patiënt stabiel is en alle benodigde zorg is ingeschakeld, komt de nadruk bij de controles op de voortzetting van het cardiovasculair risicomangement te liggen. Het eerste jaar bedraagt de controlefrequentie minstens vier maal per jaar. Indien de streefwaarden behaald zijn, kan de controlefrequentie na één jaar verlaagd worden.

Besteed tijdens de controles, afhankelijk van de fase waarin de patiënt verkeert, aandacht aan de volgende aspecten:<sup>53</sup>

- Inventariseer het door de neuroloog, revalidatiearts of specialist ouderengeneeskunde ingezette beleid en informeer of de patiënt deelneemt aan een revalidatieprogramma. Meld de patiënt zo nodig alsnog aan voor revalidatie, in overleg met de behandelend neuroloog.
- Geef voorlichting over de aandoening (zie *Voorlichting*).
- Inventariseer en vervolg de functionele beperkingen. Hierbij kan de Barthelindex behulpzaam zijn, zie **[tabel 5]**. Het advies is om de index na een week, drie maanden en zes maanden af te nemen, tenzij dit in het kader van het revalidatieproces reeds elders gebeurt.<sup>54</sup>
- Het maatschappelijk functioneren wordt beoordeeld aan de hand van de volgende aspecten: sociale situatie, woonomstandigheden en -voorzieningen, dagbesteding, huishouding. Informeer naar knelpunten in de re-integratie in het arbeidsproces. Ga na of de bedrijfsarts het proces van arbeidsre-integratie begeleidt. Zo nodig vindt overleg plaats met de revalidatie- en/of bedrijfsarts.<sup>55</sup>
- Beoordeel de belastbaarheid van de mantelzorg. De zorg voor een patiënt

met een beroerte vraagt veel van mantelzorgers.<sup>56</sup> Aanwijzingen voor de begeleiding van mantelzorgers kunt u vinden in de Toolkit Mantelzorg in de huisartsenpraktijk van de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV) en op [www.expertisecentrummantelzorg.nl](http://www.expertisecentrummantelzorg.nl).

- Beoordeel of er aanwijzingen zijn voor een depressie, angststoornis en/of cognitieve stoornissen. Aspecten die hierbij onder andere aan bod dienen te komen zijn: aanwezigheid van een somber gevoel, angstgevoelens, emotionaaliteit en/of onverschilligheid, ontplooiing van initiatieven, vermogen tot het opslaan van nieuwe informatie en het uitvoeren van verschillende taken tegelijkertijd en het besef van tijd, plaats, ruimte of persoon.<sup>16</sup> Daarnaast wordt aandacht besteedt aan copingmechanismen dan wel stressmanagement. Overweeg bij een depressie met ernstig sociaal disfunctioneren en/of een grote lijdensdruk start van een antidepressivum (voor behandeling en diagnostiek, zie de NHG-Standaarden *Depressie en Angst*).<sup>17</sup> Verwijs bij onduidelijkheid over het bestaan en de aard van cognitieve stoornissen naar een neuropsycholoog (in overleg met de neuroloog).
- Informeer naar het bestaan van vermoeidheid. Cognitieve therapie, vooral indien dit gecombineerd wordt met een bewegingsprogramma, kan leiden tot vermindering van de vermoeidheidsklachten.<sup>15</sup>
- Vooral bij aanwezigheid van een hemianopsie, afasie en/of dysartrie is beoordeling van de beperkingen in de communicatie en waarneming van belang. Verwijs de patiënt zo nodig, indien dit nog niet gebeurd is, naar een logopedist en/of revalidatiearts.
- Zet de secundaire preventie voort: inventariseer de leefstijl en het gebruik van medicatie (therapietrouw, problemen met gebruik en mogelijke bijwerkingen). Benadruk het belang van de behandeling en het juiste gebruik van de voorgeschreven medicatie (zie *Secundaire preventie*).

### Voorlichting

Voorlichting over de aandoening en het

belang van de behandeling zijn nodig om de patiënt en zijn omgeving in staat te stellen adequaat om te gaan met de ziekte. Voorlichting vindt reeds in het ziekenhuis plaats, maar ook na ontslag hebben patiënten en hun familie behoefte aan aanvullende informatie. Deze behoefte varieert, afhankelijk van het stadium na de beroerte waarin de patiënt zich bevindt. Emoties en eventuele cognitieve stoornissen kunnen de opname van informatie bemoeilijken. De belangrijkste aspecten die bij de voorlichting van patiënten met een beroerte aan de orde moeten komen, zijn (zie ook *Achtergronden*):

- de aard en oorzaak van de aandoening;
- de behandeling;
- de prognose;
- het revalidatietraject;
- secundaire preventie;
- de chronische fase.

Geef informatie over het omgaan met de ziekte en de beperkingen (waaronder neuropsychologische functiestoornissen) én de eventuele zorgmogelijkheden.

- **Rijgeschiktheid:** autorijden (niet beroepsmatig) is na twee weken toegestaan, indien er geen met de rijgeschiktheid interfererende cognitieve of lichamelijke functiestoornissen zijn. Indien er wel functiestoornissen zijn, bedraagt de ongeschiktheid in ieder geval drie maanden, waarna een specialistisch rapport opgesteld moet worden door een neuroloog of revalidatiearts. Daarnaast moet er een rijtest bij het CBR worden afgelegd.<sup>57</sup>
- **Seksualiteit:** in het geval van erectiele disfunctie en/of een verminderd seksueel verlangen licht de huisarts de patiënt en partner voor over het algemeen voorbijgaande karakter hiervan en de eventuele behandelingsmogelijkheden. Een herseninfarct is geen reden om af te zien van seksuele activiteit. Ook na een hersenbloeding bestaat er meestal geen beperking.<sup>58</sup>

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over beroerte op de NHG-publieksweb-

site [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl) of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven (via het HIS). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard. Wijs daarnaast op de informatie op [www.hartstichting.nl](http://www.hartstichting.nl) en het bestaan van patiëntenverenigingen voor patiënten met een beroerte en hun partners.<sup>59</sup>

#### Secundaire preventie

Secundaire preventie is een belangrijk aspect in de zorg voor een patiënt met een beroerte. Zowel het risico op een recidief beroerte als het risico op andere hart- en vaatziekten wordt hiermee verlaagd. Voer de medicamenteuze behandeling en intensieve begeleiding op het gebied van leefstijl proactief uit.<sup>60</sup>

#### Niet-medicamenteuze preventie

Besteed tijdens de controles aandacht aan de volgende risicofactoren voor het optreden van een (recidief) beroerte: roken, lichamelijke inactiviteit, overgewicht en overmatige alcoholconsumptie.<sup>61</sup> Zie voor gerichte leefstijladviezen de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.

#### Medicamenteuze preventie

De medicatie wordt gestart door de neuroloog. Een uitzondering hierop is de oplaaddosis acetylsalicylzuur in de acute fase van een TIA, indien de patiënt niet dezelfde dag in de tweede lijn beoordeeld wordt.

Na een TIA of herseninfarct worden patiënten, in principe levenslang, behandeld met de volgende medicatie:

- **Acetylsalicylzuur:**<sup>62</sup> de dosering bedraagt in de acute fase 1 maal daags 160 mg (desgewenst in de vorm van het calciumzout carbasalaatcalcium, 1 maal daags 200 mg), hierna 1 maal daags 80 mg (of 100 mg carbasalaatcalcium).<sup>63</sup> Bij een allergie voor acetylsalicylzuurderivaten vindt behandeling met clopidogrel 1 maal daags 75 mg plaats (er wordt in dit geval geen dipyridamol gestart).<sup>64</sup> Beoordeel bij het gebruik van een acetylsalicylzuurderivaat of clopidogrel of er een indicatie is voor maagbescherming, zie de NHG-Standaard Maagklachten.

- **Dipyridamol:**<sup>65</sup> 2 maal daags 200 mg. De – over het algemeen voorbijgaande – hoofdpijn die geregeld optreedt lijkt deels te worden voorkomen door geleidelijke dosisverhoging (week 1 en 2 dipyridamol 1 maal daags 200 mg, hierna 2 maal daags 200 mg). Indien dipyridamol niet wordt verdragen, kan de huisarts in overleg met de patiënt besluiten dit middel te staken. In dit geval kan worden volstaan met acetylsalicylzuur 1 maal daags 80 mg of kan behandeling met clopidogrel 1 maal daags 75 mg (zonder acetylsalicylzuur) worden overwogen.<sup>64</sup>

- **Simvastatine:**<sup>66</sup> 1 maal daags 40 mg; streefwaarde LDL-cholesterol < 2,5 mmol/l. Zie voor het beleid bij het niet bereiken van de streefwaarde, bijwerkingen en interacties de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.

- **Antihypertensiva:** ook bij een systolische bloeddruk ≤ 140 mmHg bestaat er een indicatie voor bloeddrukverlagende behandeling, mits deze wordt verdragen. Wees vooral bij ouderen alert op interacties met eventuele comedicaatie en het optreden van bijwerkingen.<sup>67</sup> Behandel de bloeddruk bij onbehandelde hooggradige (≥ 70%) carotisstenose(n) minder intensief. Bij een onbehandelde unilaterale hooggradige carotisstenose wordt een systolische bloeddruk ≥ 130 mmHg nagestreefd, in geval van bilaterale hooggradige stenoserings bedraagt de streefwaarde van de systolische bloeddruk ≥ 150 mmHg.<sup>68</sup> Zie voor het stappenplan van de bloeddrukbehandeling de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.

#### Behandeling bij specifieke klinische condities

- Na een TIA of herseninfarct ten gevolge van atriumfibrilleren of een andere cardiale emboliebron bestaat er een indicatie voor behandeling met orale anticoagulantia (cumarinederivaten<sup>69</sup> of de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's, worden vooralsnog alleen vergoed bij voorschrift door een medisch specialist).<sup>70</sup> Voor de keuze en dosering van het antistollingsmiddel

wordt verwezen naar de NHG-Standaard Atriumfibrilleren. De behandeling wordt, afhankelijk van de grootte van het infarct, pas zeven tot veertien dagen na het herseninfarct opgestart. Indien eerder wordt gestart, is er een verhoogd risico op hemorragische transformatie van het herseninfarct. Behandel deze eerste periode met een acetylsalicylzuurderivaat, waarna het gebruik van dit middel weer gestaakt dient te worden.

- Behandeling na een herseninfarct als gevolg van een dissectie van de cervicale arteriën gedurende drie tot zes maanden met orale anticoagulantia of een acetylsalicylzuurderivaat.<sup>71</sup>
- Ontraad het gebruik van oestrogeenbevattende anticonceptiva na het doormaken van een TIA of herseninfarct. Dit geldt eveneens voor hormoontherapie tijdens de overgang.

Na een *intracerebrale bloeding* bestaat de medicamenteuze behandeling uit:

- *Antihypertensiva*: ook bij een systolische bloeddruk  $\leq 140$  mmHg bestaat er een indicatie voor bloeddrukverlagende behandeling, mits deze wordt verdragen.<sup>67</sup> Zie voor het stappenplan van behandeling van de bloeddruk de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement.

Indien orale anticoagulantia of trombo-cytenaggregatieremmers voorafgaand aan de bloeding werden gebruikt, worden deze in de acute fase gestaakt. Zorgvuldige afweging door de neuroloog en eventuele andere betrokken specialisten vindt plaats alvorens deze na zeven tot veertien dagen weer worden opgestart. Een intracerebrale bloeding als zodanig is geen indicatie voor behandeling met een statine.<sup>72</sup>

### Ketenzorg

Multidisciplinaire ketenzorgprogramma's beogen optimale coördinatie van multidisciplinaire zorg gedurende alle stadia van een ziekteproces. In Nederland wordt in toenemende mate de zorg voor patiënten met een beroerte in regionale zorgketens vormgegeven, ook wel *stroke services* genoemd.

Tabel 5 De Barthelindex

Item	Waarde	Score
Ontlasting	Incontinent	0
	Soms incontinent	1
	Continent	2
Urine	Incontinent/katheter	0
	Soms incontinent	1
Persoonlijke hygiëne	Continent	2
	Hulpbehoevend	0
	Zelfstandig in staat tot verzorging gelaat, haren, tanden, scheren	1
Toiletbezoek	Hulpbehoevend	0
	Weinig hulp nodig	1
	Zelfstandig	2
Baden	Hulpbehoevend	0
	Zelfstandig	1
Eten	Hulpbehoevend	0
	Hulp, bijvoorbeeld bij smeren of snijden	1
	Zelfstandig	2
Van bed naar stoel	Niet toe in staat	0
	Veel hulp nodig, kan zitten	1
	Weinig hulp (verbaal/lichamelijk)*	2
	Zelfstandig	3
Lopen	Niet toe in staat	0
	Zelfstandig in rolstoel bewegen	1
	Lopen met hulp (verbaal/lichamelijk)	2
	Zelfstandig	3
Aankleden	Hulpbehoevend	0
	Gedeeltelijk mogelijk	1
	Zelfstandig (inclusief knopen, rits, veters)	2
Traplopen	Niet toe in staat	0
	Met hulp (verbaal/lichamelijk)*	1
	Zelfstandig	2

\* De hulp kan zowel uit verbale aanmoediging als fysieke ondersteuning bestaan. Maximale score na optelling score per item: 20 punten.

Interpretatie:

0-4: volledig hulpbehoevend.

5-9: ernstig hulpbehoevend.

10-14: hulp nodig, kan veel zelf.

15-19: redelijk/goed zelfstandig.

20: volledig onafhankelijk.

Multidisciplinaire teams, betrokken bij de ketenzorg voor patiënten met een beroerte, kunnen onder andere bestaan uit verpleegkundigen, neurologen, huisartsen, praktijkondersteuners, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, logopedisten, psychologen, geriateren, specialisten ouderengeneeskunde, revalidatieartsen en apothekers. Veel patiënten blijven afhankelijk van verschillende hulpverleners. Eenduidige afspraken tussen alle betrokken hulpverleners over het behandeltraject, de wijze van behandeling, samenwerking en overdracht zijn daarbij belangrijke voorwaarden voor een goede afstemming binnen de zorgketen. Het

is van belang dat duidelijk is wie verantwoordelijk is voor welk deel van de zorg en de gegevensaanlevering. De benoeming van een zorgcoördinator en het opstellen van een zorgplan zijn aandachtspunten. Voor de patiënt moet duidelijk zijn wie het aanspreekpunt is bij problemen.

Omdat de zorg voor de patiënt na ontslag uit het ziekenhuis of revalidatie-instelling over het algemeen onder de regie van de huisarts valt, is het belangrijk afspraken met de huisarts in de zorgketen op te nemen.<sup>73</sup>

## CONSULTATIE/VERWIJZING

Consultatie of verwijzing in de revalidatiefase en chronische fase is geïndiceerd in de volgende situaties:

- Bij recidief uitvalsverschijnselen (al dan niet voorbijgaand) en complicaties die optreden na een beroerte, zoals epileptische insulden: naar de neuroloog.
- Bij patiënten die in de thuissituatie geconfronteerd worden met beperkingen op het gebied van somatisch of maatschappelijk functioneren: naar de revalidatiearts. Verwijzing vindt plaats in overleg met de neuroloog.
- Bij problemen met de re-integratie in het arbeidsproces: naar de bedrijfsarts.
- Bij onduidelijkheid over het bestaan en de aard van cognitieve stoornissen en/of emotionele gedragsstoornissen: naar de neuropsycholoog. Verwijzing vindt plaats in overleg met de neuroloog of revalidatiearts.
- Bij een kwetsbare oudere met complexe problematiek, bijvoorbeeld voor advies over het beleid bij gedragsproblematiek of over een indicatie tot somatische of psychogeriatrische opname: naar de specialist ouderengeneeskunde.
- Bij taal-, spraak- en/of slikproblemen: naar de logopedist.
- Bij mobiliteitsproblemen: naar de fysiotherapeut.
- Bij beperkingen in ADL en huishoudelijke verrichtingen en noodzaak tot aanpassingen in de thuissituatie: naar de ergotherapeut.

© 2013 Nederlands Huisartsen Genootschap

## NOTEN EN LITERATUUR

Zie voor de noten en de literatuur [www.henw.org](http://www.henw.org), rubriek NHG-Standaard.

## Totstandkoming

Nadat werd besloten te beginnen met de ontwikkeling van een NHG-Standaard Beroerte startte in september 2011 een werkgroep Beroerte. Deze werkgroep heeft een conceptversie gemaakt.

De werkgroep bestond uit de volgende leden: dr. G.H.M.I. Beusmans, huisarts en universitair hoofddocent vakgroep Huisartsgeneeskunde Maastricht UMC en Universiteit Maastricht en Bestuurslid bij Kennisnetwerk CVA Nederland; H.G.C. van Noortwijk-Bonga, huisarts Zorggroep te Almere; N.J. Risseeuw, huisarts bij Carintreggeland; dr. W.H.J.M. Verstappen, huisarts en onderwijscoördinator huisartsenopleiding Nijmegen (VOHA); M.R.S. Tjon-A-Tsien, huisarts te Wateringen en kaderarts hart- en vaatziekten; A.F.E. Verburg, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap begeleidde de werkgroep en deed de redactie. Dr. Tj. Wiersma was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker van deze afdeling, M.M. Verduijn als senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie. M.J.P. Balleux was betrokken als huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Implementatie. Door de werkgroepleden werd geen belangenverstrengeling gemeld. Meer details hierover zijn te vinden in de webversie van de Standaard op [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

Samenwerkingsafspraken werden opgesteld in overleg met een afvaardiging van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN): dr. J. Boiten, neuroloog werkzaam bij het Medisch Centrum Haaglanden te Den Haag, dr. G.J. Luijckx, neuroloog werkzaam bij het UMCG te Groningen, dr. H.F. de Leeuw, neuroloog werkzaam bij het Radboudumc te Nijmegen en dr. R.A. van der Kruijk, neuroloog werkzaam bij het Slingeland Ziekenhuis te Doetinchem.

Op 12 november 2012 werd een patiëntenfocusgroep gehouden onder leiding van A. Sluiter, wetenschappelijk medewerker Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap.

Op 25 maart 2013 werd de conceptstandaard besproken in een focusgroep die bijgewoond werd door 10 huisartsen, onder leiding van dr. S.S.L. Mol, wetenschappelijk medewerker bij het Nederlands Huisartsen

Genootschap (NHG), afdeling Implementatie. Daarnaast werd de ontwerpstandaard in december 2012 voor commentaar naar 50 willekeurig uit het NHG-ledenbestand gekozen huisartsen gestuurd. Er werden 16 commentaarformulieren retour ontvangen.

Als referenten bij de standaard traden op: prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, hoogle-raar vrouwenstudies medische wetenschappen Radboudumc te Nijmegen; P. Leusink, huisarts en seksuoloog NVVS namens seksHAG; R.J. Meijer, neuroloog werkzaam bij het Spaarne Ziekenhuis te Hoofddorp; prof.dr. D.W.J. Dippel, neuroloog werkzaam bij het Erasmus MC te Rotterdam; dr. N.D. Kruyt, neuroloog werkzaam bij het Slotervaartziekenhuis te Amsterdam; prof.dr. G. Kwakkel, fysiotherapeut en hoogleraar Neurorevalidatie VUmc namens KNGF; dr. D. Bijl, arts/epidemioloog en hoofdredacteur van het Geneesmiddelenbulletin; dr. J.C.F. van Luijn, apotheker en Adviseur Zorginstituut Nederland namens redactie Farmacotherapeutisch Kompas; G.W. Salemink, arts Maatschappij en Gezondheid namens Zorgverzekeraars Nederland; dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur van Huisarts en Wetenschap; J. Konijnenburg, bedrijfsarts namens de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde; dr. T. Schalekamp, apotheker en R.M. Dull, apotheker namens de KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum; dr. E. van Leeuwen, huisarts namens Domus Medica, de Vlaamse Vereniging van Huisartsen; dr. J. Oltvoort, senior beleidsadviseur gezondheidseconomie namens Nefarma ledenbedrijven.

Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft. W. Willems en H. Eekhof hebben namens de NAS tijdens de commentaaronderzoek beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. In juni 2013 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De gevolgde zoekstrategie voor de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze Standaard (zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org)). Tevens zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org)).

## NOTEN

### 1 Inleiding en begrippen

Onder een TIA wordt een aanval van focale neurologische symptomen verstaan die na enige tijd verdwenen zijn en een vasculaire oorzaak heeft [Anon. 1975]. De volgens de internationale definitie langdurig gehanteerde tijdsgrens van 24 uur is kunstmatig. Bij driekwart van de patiënten zijn de uitvalsverschijnselen binnen één uur volledig verdwenen. Met de komst van meer geavanceerde beeldvorming blijkt bovendien dat circa eenderde van de patiënten met een TIA volgens bovenstaande definitie verse ischemische afwijkingen heeft (vastgesteld met behulp van MRI-DWI). Recent is er dan ook een nieuwe definitie voor een TIA geformuleerd: een voorbijgaande episode met neurologische uitval als gevolg van focale ischemie van de hersenen, het ruggenmerg of de retina zonder acute infarctering [Easton 2009].

Wat betreft de oorzaken, diagnostiek en secundaire preventie bestaat er geen verschil tussen een TIA of herseninfarct. Daarnaast is het bij de aanwezigheid van uitvalsverschijnselen onwenselijk om af te wachten of deze voorbijgaand zijn. In de CBO Richtlijn *Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte* is er derhalve voor gekozen om het kunstmatige onderscheid tussen een TIA en herseninfarct op te heffen [NVN 2008]. Bij de herziening van deze standaard is er echter voor gekozen om het begrip TIA te handhaven. Argumenten hiervoor zijn de naamsbekendheid van TIA onder de gehele bevolking, het gebruik van het begrip TIA in de internationale wetenschappelijke literatuur en richtlijnen en het verschil in beleid in de acute fase bij voorbijgaand en persistente uitvalsverschijnselen. Op basis van de overlap in pathofysiologie, diagnostiek en secundaire preventie is besloten om de NHG-Standaarden TIA en CVA samen te voegen. Daarnaast is besloten om in deze standaard het begrip CVA (cerebrovasculair accident) te vervangen door de overkoepelende term 'beroerte'. De term beroerte wordt in de tweede lijn gehanteerd en is de vertaling van de Engelse term 'stroke', waaronder de spontane intracerebrale bloedingen en herseninfarcten vallen. Hoewel er bij een TIA, op basis van de meest recente internationale definitie, geen cerebrale infarctering aanwezig is, valt een TIA hier ook onder.

### 2 Stil herseninfarct

De prevalentie van stille infarcten is afhankelijk van de onderzochte populatie, de toegepaste beeldvormende techniek en gebruikte radiologische criteria. Uit een in Nederland uitgevoerd cohortonderzoek onder niet-dementerende ouderen blijkt dat de prevalentie stijgt van 8% onder 60- tot 65-jarigen tot 35% onder 85- tot 90-jarigen (vastgesteld middels MRI-onderzoek). Deze prevalentie is circa 5 keer zo hoog als die van symptomatische herseninfarcten. In deze cohortstudie bleek hypertensie een onafhankelijke risicofactor te zijn voor het optreden van stille infarcten [Vermeer 2002]. Ook in een systematische review over verschillende cohortonderzoeken en cross-sectionele onderzoeken wordt hypertensie, naast leeftijd, als een belangrijke risicofactor benoemd [Vermeer 2007]. Welke rol de bloeddruk exact speelt in de pathofysiologie van stille infarcten is echter tot op heden onvoldoende onderzocht, evenals de rol van bloeddrukregulatie in het voorkomen van nieuwe, stille infarcten en symptomatische herseninfarcten. Hoewel typische uitvalsverschijnselen bij een stil herseninfarct ontbreken, zijn er aanwijzingen dat stille infarcten geassocieerd zijn met het optreden van depressieve symptomen en meer subtiel neurologische beperkingen [Vermeer 2007, Lim 2010]. In de Rotterdam Scan Study zijn voorts aanwijzingen gevonden dat personen bij wie een stil infarct is aangetoond, een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van cognitieve stoornissen [Vermeer 2003b]. Daarnaast is de kans op een symptomatisch herseninfarct 2 tot 4 keer vergroot bij personen met een stil herseninfarct, on-

afhankelijk van de aanwezigheid van andere risicofactoren [Vermeer 2003a, Bernick 2001]. De pathofysiologie van stille infarcten is nog niet volledig opgehelderd en gerandomiseerd interventieonderzoek naar de effectiviteit van leefstijladviezen en behandeling met antihypertensiva, trombocytenuitstroomremmers en statines in het voorkomen van symptomatische herseninfarcten ontbreekt.

*Conclusie:* herseninfarcten die niet gepaard gaan met klinisch herkenbare focale uitvalsverschijnselen komen frequent voor onder de algemene bevolking. De prevalentie stijgt met de leeftijd. Het beleid ten aanzien van (medicamenteuze) preventie is onbekend als gevolg van het ontbreken van interventieonderzoek.

### 3 Epidemiologie

#### Incidentie en prevalentie

Op basis van 5 huisartsregistraties werd de incidentie voor beroerte (exclusief TIA) in 2007 op 35.600 per jaar en voor TIA op 29.100 per jaar geschat [Vaartjes 2012a, RIVM 2011]. De Nederlandse Hartstichting schat dat 45.000 tot 46.000 mensen in Nederland in 2009 een eerste beroerte hebben doorgemaakt [Vaartjes 2012c].

In 2007 bedroeg de incidentie voor beroerte (exclusief TIA) 2,12 per 1000 per jaar voor mannen en 2,23 per 1000 per jaar voor vrouwen. Voor TIA bedragen deze getallen respectievelijk 1,6 en 1,9. Een persoon kan meerdere TIA's hebben doorgemaakt. De incidentie stijgt met de leeftijd. In de leeftijdscategorie 15 tot 64 jaar bedraagt de incidentie voor beroerte (exclusief TIA) 1,08 per 1000 mannen per jaar en 0,85 per 1000 vrouwen per jaar. Dit stijgt naar 10,82 per 1000 mannen per jaar en 10,07 per 1000 vrouwen per jaar in de leeftijdscategorie boven de 65 jaar. In driekwart van de gevallen betreft het een eerste beroerte, in het resterende kwart gaat het om een recidief. Voor personen van 65 tot 74 jaar bedraagt de incidentie voor TIA 5,8 per 1.000 mannen en 5,2 per 1000 vrouwen. Bij personen van 75 jaar en ouder is de incidentie opgelopen tot 13,1 per 1.000 mannen en 12,5 per 1000 vrouwen. Deze getallen zijn gebaseerd op gegevens uit 5 huisartsregistraties [Vaartjes 2012a].

Hoewel de leeftijdspecifieke incidentiecijfers voor alle leeftijdscategorieën hoger liggen voor mannen dan voor vrouwen, ligt de totale incidentie bij vrouwen hoger dan bij mannen. Dit kan worden verklaard door de hogere leeftijdsverwachting van vrouwen en het stijgen van de incidentie met de leeftijd [Vaartjes 2012c].

De incidentie van beroerte is in de periode 1997 tot 2005 stabiel gebleven, of zelfs licht gestegen. Deze observatie is mogelijk te verklaren door verbetering van de diagnostiek waardoor er meer patiënten met een beperkte beroerte zijn gediagnosticeerd. Daarnaast is de prevalentie van risicofactoren zoals hypertensie en diabetes mellitus type 2 gestegen [Vaartjes 2013].

Op 1 januari 2007 bedroeg de puntprevalentie van beroerte (exclusief TIA) circa 191.000; 96.100 mannen en 94.900 vrouwen hebben een beroerte doorgemaakt. Op basis van alleen demografische ontwikkelingen is de verwachting dat het absolute aantal personen met beroerte tussen 2010 en 2025 met 40% zal stijgen. Dit percentage wordt echter ook beïnvloed door onder andere veranderingen in leefstijl [Vaartjes 2012c, Struijs 2005].

#### Etniciteit

In Nederland hebben verschillende etnische groepen na correctie voor leeftijd, burgerlijke staat, urbanisatiegraad en sociaaleconomische status een hoger risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten, vooral als gevolg van een herseninfarct of -bloeding. Turkse mannen hebben een hoger relatief risico om te overlijden aan een beroerte dan blanke mannen van Nederlandse afkomst (RR 1,44; 95%-BI 1,14-1,82). Ditzelfde geldt voor Surinaamse mannen (RR 1,90; 95%-BI 1,66-2,17). Surinaamse vrouwen hebben een hoger relatief risico om te overlijden aan een beroerte dan blanke vrouwen van Nederlandse afkomst (RR 1,37; 95%-BI 1,20-1,56). Ten aanzien van de Turkse vrouwen en

Marokkaanse en Antilliaanse mannen én vrouwen zijn er geen significante verschillen met de blanke bevolking van Nederlandse afkomst [Bos 2004]. Populaties van Afrikaanse afkomst (afkomstig uit landen ten zuiden van de Sahara) woonachtig in West-Europa, lopen verhoudingsgewijs een hoger risico op beroerte in vergelijking tot de blanke West-Europese populatie [Agyemang 2009]. Over andere, minder grote etnische groeperingen in Nederland, zoals Aziaten, zijn geen recente cijfers beschikbaar.

Ook negroïde personen hebben in vergelijking tot blanke personen een verhoogd risico op een beroerte. Zo bedraagt het relatieve risico op een intracerebrale bloeding bij negroïde personen beneden de leeftijd van 75 jaar in vergelijking tot personen van kaukasische afkomst 2,3 (95%-BI 1,5-3,6) [Broderick 1992, Alter 1994].

*Conclusie:* Surinamers en Turkse mannen hebben in vergelijking tot blanke personen van Nederlandse afkomst een verhoogd risico op het krijgen van een beroerte. Negroïde personen hebben een grotere kans op het doormaken van een intracerebrale bloeding in vergelijking tot personen van kaukasische afkomst.

### 4 Risicofactoren voor stolselvorming

Alleen de belangrijkste factoren die de kans op de vorming van stolsels doen toenemen zijn in de standaard vermeld [Scheinberg 1991, Howard 1991]. Andere, meer zeldzame, risicofactoren zijn ernstige anemie, polycytemie, trombocytemie en (congestieve) cardiomyopathie [Autret 1987, Behar 1991].

### 5 Atriumfibrilleren en risico op trombo-embolie

Uit prospectief onderzoek naar risicofactoren voor beroerte bleek dat, gecorrigeerd voor leeftijd, bij patiënten met atriumfibrilleren de kans op het krijgen van een herseninfarct 4,8 keer zo groot is als bij patiënten zonder atriumfibrilleren [Wolf 1991]. Atriumfibrilleren is hiermee verantwoordelijk voor 15 tot 25% van de herseninfarcten [Marini 2005]. Het optreden van een herseninfarct of TIA bij een patiënt met atriumfibrilleren betekent niet automatisch dat een embolie de oorzaak is. In 2 onderzoeken bij patiënten met een herseninfarct en atriumfibrilleren werd met behulp van echografie vastgesteld dat waarschijnlijk in 70% van de gevallen sprake was van een cardiale embolie [Miller 1993, Bogousslavsky 1990]. Tijdens een eerste aanval van atriumfibrilleren is het risico op trombo-embolie gedurende de eerste 48 uur waarschijnlijk niet verhoogd. Op pathofysiologische gronden valt namelijk aan te nemen dat tijdens kort bestaand atriumfibrilleren geen trombusvorming plaatsvindt.

### 6 Migraine en het optreden van een herseninfarct

In een systematische review en meta-analyse (13 patiëntcontroleonderzoeken, 10 cohortonderzoeken, 2 dwarsdoorsnedoonderzoeken) werd de relatie tussen migraine en hart- en vaatziekten onderzocht. Patiënten met migraine mét aura hadden een verhoogd risico op het doormaken van een herseninfarct ten opzichte van patiënten zonder migraine (RR 2,16; 95%-BI 1,53-3,03). Bij migraine zonder aura was het risico niet significant verhoogd (RR 1,23; 95%-BI 0,90-1,69) [Schurks 2009].

Dit ongeveer 2 maal verhoogde risico voor het optreden van een herseninfarct bij patiënten met migraine met aura wordt door 2 andere meta-analyses bevestigd [Etminan 2005, Spector 2010].

Het is onduidelijk of het verhoogde risico het gevolg is van het pathofysiologisch mechanisme wat ten grondslag ligt aan migraine met aura of dat zowel het herseninfarct als migraine met aura een uiting zijn van een dezelfde predispositie voor vasculair disfunctioneren [Kurth 2012]. Voor het beleid ten aanzien van anticonceptie bij patiënten met migraine met aura wordt verwezen naar de NHG-Standaard Anticonceptie.

*Conclusie:* migraine mét aura is een risicofactor voor het optreden van een herseninfarct.

## 7 Oorzaken van vaatspasmen

Vaatwandbeschadiging, hypertensie, en verstoring van de natrium-, kalium-, calcium- en magnesiumhuishouding zouden aan vaatspasmen ten grondslag kunnen liggen [Pulsinelli 1992, Wise 1983, Buikema 1992, Anon. 1991].

Het reversibele cerebrale vasoconstrictiesyndroom wordt gekenmerkt door segmentele vasoconstrictie van cerebrale arteriën. De incidentie is onbekend, dit is het gevolg van het ontbreken van een eenduidige definitie en het gegeven dat de diagnose steeds vaker gesteld wordt sinds de komst van de MR-angiografie. Kenmerkend is de peracute, hevige hoofdpijn (*thunderclap headache*). De vasoconstrictie kan echter ook leiden tot cerebrale ischemie, tijdens of vlak na een periode van gemiddeld 1 week waarin meerdere aanvallen met hoofdpijn optreden: 16% van de patiënten maakt gedurende een episode een TIA door en 4% een herseninfarct. Zes procent van de patiënten ontwikkelt een intracerebrale bloeding [Ducros 2007]. In een ander prospectief onderzoek worden hogere percentages beschreven: 39% van de patiënten ontwikkelt uiteindelijk een herseninfarct en 20% een intracerebrale bloeding [Singhal 2011]. De vasoconstrictie kan spontaan optreden, maar kan ook worden uitgelokt door gebruik van drugs, vasoactieve middelen, serotonerge medicatie, hypercalciëmie en zwangerschap of puerperium [Treadwell 2008, Rouvroie 2011].

## 8 Risicofactoren voor intracerebrale bloedingen

In een systematische review over 11 cohort- en 14 patiëntcontroleonderzoeken werden de volgende risicofactoren en bijbehorende risico's gevonden: leeftijd (elke toename met 10 jaar) RR 1,97 (95%-BI 1,79-2,16), alcohol (> 56 gram/dag, dit komt ongeveer overeen met > 4 EH/dag) OR 3,36 (95%-BI 2,21-5,12), hypertensie OR 3,68 (95%-BI 2,52-5,38), mannelijk geslacht RR 3,73 (95%-BI 3,28-4,25), roken RR 1,31 (95%-BI 1,09 tot 1,58) en diabetes mellitus RR 1,30 (95%-BI 1,02-1,67) [Ariesen 2003]. Ook cocaïne- en/of amfetaminegebruik leidt tot een 2 tot 3 keer verhoogd risico op het optreden van een intracerebrale bloeding [Pozzi 2008].

## 9 Seksespecifieke verschillen

De leeftijdsspecifieke incidentie voor beroerte in Nederland is hoger bij mannen dan bij vrouwen. In verband met de hogere levensverwachting van vrouwen en de stijging van de incidentie met de leeftijd ligt de absolute incidentie van beroertes hoger bij vrouwen dan bij mannen [Reeves 2008, RIVM 2011]. De gemiddelde leeftijd waarop mannen een eerste beroerte doormaken, bedroeg in de Framingham Heart Study, een cohortonderzoek, 71,1 jaar voor mannen versus 75,1 jaar voor vrouwen [Petrea 2009].

Er zijn aanwijzingen dat bij vrouwen een herseninfarct vaker een cardio-embolische oorzaak heeft, terwijl bij mannen atherosclerotisch vaatlijden een belangrijke rol inneemt. Seksespecifieke risicofactoren voor het krijgen van een beroerte zijn zwangerschap, kraamperiode en postmenopauzale hormoontherapie [Reeves 2008]. Wat betreft klinische presentatie lijken er geen belangrijke seksespecifieke verschillen te zijn. Een prospectief onderzoek (n = 461) beschrijft dat vrouwen vaker dan mannen niet-traditionele symptomen hebben bij presentatie, zoals pijn en bewustzijnsdaling. Het grootste verschil werd gezien op de uitkomst 'verandering van de mentale toestand' (23,2% bij vrouwen versus 15,2% bij mannen; p = 0,03) [Lisabeth 2009]. In een retrospectief statusonderzoek (n = 1107) werd echter geen verschil aangetoond in symptomen bij presentatie [Stuart-Shor 2009]. Er is geen verschil in ernst van de uitsvalsverschijnselen bij presentatie [Reeves 2008, Persky 2010].

Uit de gegevens van het PRACTISE-onderzoek (n = 5515) blijkt dat vrouwen in Nederland minder vaak behandeld worden met intraveneuze trombolysie dan mannen. Dit is het gevolg van latere presentatie in het ziekenhuis. Zevenentwintig procent van de vrouwen die deelnamen aan de

studie was binnen 4 uur in het ziekenhuis tegenover 33% van de mannen. Eenmaal op tijd in het ziekenhuis hebben mannen en vrouwen evenveel kans om behandeld te worden [Dirks 2011]. Mogelijk ligt het feit dat oudere vrouwen vaker alleen wonen ten grondslag aan de latere presentatie. Dit speelt ook een rol bij het gegeven dat vrouwen procentueel minder vaak naar huis worden ontslagen dan mannen [Reeves 2008, Petrea 2009, Persky 2010]. Vrouwen hebben een grotere kans op een post stroke-depressie [Persky 2010].

**Conclusie:** een focus op seksespecifieke verschillen voegt weinig toe aan de diagnostiek van een beroerte. De aangetoonde seksespecifieke verschillen zijn met name gerelateerd aan de hogere leeftijdsverwachting van vrouwen en de gemiddeld hogere leeftijd bij presentatie.

## 10 (Risicofactoren voor) hart- en vaatziekten bij patiënten met een beroerte

Uit de Oxford Vascular Study blijkt dat (risicofactoren voor) hart- en vaatandoeningen bij patiënten met een eerste beroerte veelvuldig voorkomen. In de periode 2002 tot 2004 werden onder andere de volgende factoren geregistreerd: hypertensie (systolische bloeddruk  $\geq 150$  mmHg) bij 45,7% en een serumcholesterolspiegel > 6,0 mmol/l bij 29,5% van de patiënten. Roken, atriumfibrilleren en diabetes mellitus waren aanwezig bij respectievelijk 18,1, 16,8 en 9,5% van de patiënten [Rothwell 2004a].

## 11 Beloop en prognose na een beroerte

### Mortaliteit

In 2007 overleed 7,2% van de patiënten met een herseninfarct binnen 30 dagen na ziekenhuisopname, na een hersenbloeding bedroeg dit percentage 28,8 [Vaartjes 2012b, Harbers 2012, RIVM 2011].

In de periode 1980 tot 2000 is de mortaliteit als gevolg van een herseninfarct of intracerebrale bloeding afgenomen in alle leeftijdsgroepen bij zowel mannen als vrouwen. Na 2000 nam de mortaliteit nog sterker af, behalve bij jonge mannen. De daling van de mortaliteit kan waarschijnlijk worden toegeschreven aan toename in het zorggebruik, verbeterde secundaire preventie, nieuwe behandelingsmogelijkheden (intraveneuze trombolysie), de opkomst van richtlijnen en stroke units [Vaartjes 2013].

### Ziekenhuisopnames/ontslagbestemming

In 2010 waren er 42.628 klinische opnamen voor beroerte (inclusief TIA) met in totaal 374.096 opnamedagen [Franke 2011b, Vaartjes 2012c]. Eeneventig procent van de patiënten wordt vanuit het ziekenhuis naar huis ontslagen, 33,0% gaat naar een verpleeghuis en 8,4% naar een revalidatiecentrum. Tien procent van de patiënten overlijdt in het ziekenhuis, de overige patiënten zijn ofwel overgeplaatst naar een andere afdeling in het ziekenhuis of ontslagen naar een verzorgingshuis [Franke 2011a].

### Beloop

Van alle overlevenden van een herseninfarct is slechts 45% na 6 maanden functioneel onafhankelijk [van Straten 2001]. Na een hersenbloeding is de prognose nog slechter; in een systematische review wordt geschat dat tussen de 12 en 39% van de patiënten uiteindelijk functioneel onafhankelijk is na een bloeding [van Asch 2010]. Na een beroerte bedraagt de kans op een ernstige vasculaire aan- doening (myocardinfarct, recidief herseninfarct of overlijden door een vasculaire oorzaak) zonder behandeling 9 tot 15% per jaar [Warlow 1992, Appels 2003, Eriksson 2001]. Na een TIA bedraagt de kans op een herseninfarct 5,2% gedurende de eerste 7 dagen, blijkt uit een systematische review, waarin zowel patiënten die reeds met secundaire preventie waren gestart als patiënten die nog niet werden behandeld werden geïncludeerd [Giles 2007]. Na 90 dagen worden percentages tot 17,3% beschreven [Kleindorfer 2005, Coull 2004].

In een Australisch population-based onderzoek (n = 22.157) werden patiënten die met een TIA waren opgenomen gedurende 9 jaar vervolgd. Na 1 jaar bleek 91,5% nog in leven te zijn, in vergelijking tot 95% van de op basis van de leeftijd verwachte

overleving. Na 9 jaar was de geobserveerde overleving 20% lager dan de op basis van leeftijd verwachte overleving. Leeftijd > 65 jaar, hartfalen, atriumfibrilleren en een eerdere opname voor beroerte waren factoren die geassocieerd waren met een afname van de overlevingskans [Gattellari 2012].

### Kosten

De zorgkosten voor beroerte werden in 2007 geschat op 700 miljoen euro voor mannen en 937 miljoen euro voor vrouwen. In totaal bedroegen de kosten voor zorg voor mensen met een beroerte 2,2% van de totale kosten voor gezondheidszorg in Nederland, waarbij het grootste gedeelte naar verpleging en verzorging gaat [Franke 2011b].

## 12 Beloop functioneel herstel

Het herstel na het optreden van een herseninfarct of intracerebrale bloeding is onder andere afhankelijk van de lokalisatie en grootte van het infarct of de bloeding. Verschillende mechanismen spelen een rol in het herstel, waaronder restitutie (herstel van de functionaliteit van het beschadigde weefsel), substitutie (reorganisatie van de structuren die intact gebleven zijn) en compensatie [Langhorne 2011]. De grootste vooruitgang vindt plaats in de eerste weken. Herstel kan echter de eerste maanden tot jaren na een beroerte nog plaatsvinden [Kwakkel 2006b, Langhorne 2011, Kwakkel 2013].

## 13 Spraak-/taal- en slikstoornissen

Bij 92% van de rechtshandigen en 69% van de linkshandigen zijn de belangrijkste taalgebieden in de linkerhersenhalft gelokaliseerd. Afasie treedt dan ook voornamelijk op bij rechtszijdige aandoeningen [Van Cranenburgh 1998]. Gegevens over het voorkomen en beloop van afasie en dysartrie zijn ontleend aan onderzoeken van Wade et al, Dickey et al. en El Hachoui et al. en een overzichtartikel van Ferro et al. [Wade 1986, Dickey 2010, El Hachoui 2013, Ferro 1999]. Omtrent het voorkomen van slikstoornissen bij patiënten meldt de literatuur een percentage van 40 tot 80%. In ongeveer 50% van de gevallen verbetert dit spontaan gedurende de eerste 2 weken [Flamand-Roze 2012].

## 14 Blaasfunctiestoornissen en defecatieproblemen

Afhankelijk van de uitgebreidheid en lokalisatie van het herseninfarct of intracerebrale bloeding, komen blaasfunctiestoornissen bij 37 tot 79% van de patiënten voor [Dumoulin 2005]. Blaascontrole keert meestal binnen 2 weken terug. Circa 30% van de patiënten heeft in het acute stadium fecale incontinentie. Eén jaar na de beroerte is dit bij 11% van alle patiënten niet volledig hersteld [Harari 2003]. Als gevolg van inactiviteit kunnen patiënten ook klachten krijgen van obstipatie en urineretentie.

## 15 Vermoeidheid

De prevalentie van vermoeidheid na het doormaken van een herseninfarct of -bloeding loopt in de verschillende onderzoeken uiteen van 39 tot 72% van de patiënten [Carlsson 2003, Glader 2002]. Het uiteenlopen van deze percentages in de verschillende onderzoeken is het gevolg van de volgende factoren: verschillen in de onderzochte populatie, ernst van de uitval, verstreken tijd, of patiënten met een depressie ook werden geïncludeerd en de gehanteerde definitie van vermoeidheid. De helft van de patiënten meldt na een jaar nog moe te zijn, dit is vaak onafhankelijk van het bestaan van emotionele en cognitieve problematiek [Van der Werf 2001].

Behandeling met antidepressiva is niet effectief [McGeough 2009]. Cognitieve therapie gedurende 12 weken leidt bij 24% van de patiënten tot vermindering van de vermoeidheid. Indien dit wordt gecombineerd met een bewegingsprogramma rapporteert 58% van de patiënten een verbetering [Zedlitz 2012].

**Conclusie:** (langdurige) vermoeidheid komt frequent voor na een herseninfarct of intracerebrale



bloeding. Cognitieve therapie, vooral gecombineerd met een bewegingsprogramma, kan leiden tot vermindering van de vermoeidheidsklachten.

### 16 Cognitieve stoornissen

Circa 10% van de patiënten ontwikkelt na een eerste herseninfarct of intracerebrale bloeding een dementie. Hoewel het in de lijn der verwachting ligt dat dit vooral vasculair van oorzaak is, is de bijdrage van degeneratieve veranderingen onbekend [Pendlebury 2009]. Cognitieve stoornissen, zoals verminderd concentratievermogen, geheugenverlies en een verminderd ziekte-inzicht, komen bij een hoger percentage van de patiënten voor. Percentages van 35 (stoornissen op minstens 4 domeinen) tot 55 (stoornis op minstens één domein) worden beschreven, 3 maanden na het optreden van een herseninfarct of -bloeding [Tatemichi 1994], [Madureira 2001]. In de subacute fase (2 weken na de beroerte) worden percentages tot 91,5 (stoornis op minstens één domein) beschreven [Jaillard 2009]. De aanwezigheid van cognitieve stoornissen leidt tot een grotere kans op verminderde functionaliteit en een geïnstitutionaliseerde woonsituatie [Tatemichi 1994]. Bij aanwijzingen voor cognitieve stoornissen wordt in de regel gedurende het revalidatieproces een neuropsychologisch onderzoek verricht, waarbij met behulp van verschillende testen alle domeinen van het cognitief functioneren worden getest [Cottesman 2010]. Bij patiënten in de thuissituatie bij wie dit niet heeft plaatsgevonden kan de huisarts de Checklijst voor het opsporen van cognitieve en emotionele klachten na een beroerte (CLCE-24) gebruiken om problemen op cognitief en emotioneel gebied te signaleren. <http://www.kennisnetwerk-cva.nl/sites/default/files/sigeb.pdf> [Van Heugten 2007]. Een neuropsychologisch onderzoek kan worden aangevraagd indien sprake is van een onduidelijk beeld of om onderscheid te maken tussen een depressie en cognitieve problematiek. Cognitieve revalidatie door de neuropsycholoog, onder andere gericht op het aanleren van compensatiestrategieën, is mogelijk zinvol bij de aanwezigheid van cognitieve stoornissen [Cicerone 2005, Lincoln 2000, Nair 2007].

**Conclusie:** na een herseninfarct of intracerebrale bloeding komen cognitieve stoornissen frequent voor. Deze kunnen door middel van een neuropsychologisch onderzoek in de revalidatiefase of chronische fase in kaart worden gebracht, waarna eventuele cognitieve revalidatie ingezet kan worden.

### 17 Depressiviteit

Uit een meta-analyse over 51 observatieve onderzoeken blijkt dat circa 33% (95%-BI 29-36%) van de personen die een herseninfarct of intracerebrale bloeding hebben doorgemaakt een depressie ontwikkelt. In deze onderzoeken werden verschillende criteria toegepast om de diagnose depressie te stellen. Een depressie kan in alle fasen na een beroerte optreden.

Het beloop van een depressie varieert. Sommige patiënten herstellen vlot zonder behandeling, echter tot 45% van de patiënten met een depressie lijdt hier langer dan één jaar aan [Herrmann 1998]. Het ontstaansmechanisme van een depressie is waarschijnlijk multifactorieel, waarbij zowel somatische factoren, zoals lokalisatie van het infarct of de bloeding en verandering in de neurotransmitters, als psychologische en sociale factoren een rol kunnen spelen [Bhagal 2004].

Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van een depressie het revalidatieproces kan belemmen [Paolucci 1999, Schmid 2011]. Afname van de depressieve symptomen leidt tot een verbetering van het functioneel herstel [Chemerinski 2001, Saxena 2007].

De effectiviteit van antidepressiva bij een 'post-stroke'-depressie werd in een systematische review (16 RCT's, n = 1655) onderzocht. In 7 trials werden de patiënten met een SSRI behandeld, in 2 trials met een TCA en in de overige trials met andere middelen zoals trazonen. Er werd een signifi-

cant effect gezien op de uitkomstmaat complete remissie van de depressie. Patiënten die behandeld werden met een antidepressivum hadden in vergelijking tot de patiënten die met placebo werden behandeld een lagere kans om aan het einde van de behandelperiode (variërend van 4 tot 26 weken) nog te voldoen aan de criteria voor de diagnose depressie of dysthymie (OR 0,47; 95%-BI 0,2-0,98). Dit gunstige effect ging gepaard met een significante toename van bijwerkingen, zoals sufheid en gastro-intestinale bijwerkingen. Er was geen invloed op de functionaliteit. Een subgroup-analyse naar de effectiviteit van de verschillende soorten antidepressiva werd niet verricht. Van verschillende vormen van psychotherapie (bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie of motiverende gespreksvoering) werd geen effect aangetoond. De onderzoeken die in deze review werden geïncludeerd vertonen heterogeniteit wat betreft de toegepaste diagnostische criteria, de uitkomstmaten en de analyse, hetgeen ten koste gaat van de bewijskracht [Hackett 2008].

Gezien het frequente optreden van een depressie is het advies om bij de controles expliciet na te vragen of er symptomen zijn, passend bij een depressie. De Checklijst voor het opsporen van cognitieve en emotionele klachten na een beroerte (CLCE-24) kan hierbij behulpzaam zijn [van Heugten 2007].

**Conclusie:** circa 33% van de patiënten die een herseninfarct of intracerebrale bloeding hebben doorgemaakt ontwikkelt een depressie. Het spontane beloop varieert. Mede omdat er aanwijzingen zijn dat een depressie een vertragende invloed heeft op het revalidatieproces, dient de behandelaar alert te zijn op de aanwezigheid van depressieve symptomen. Antidepressiva zijn in geringe mate effectief. Voor de behandeling van een depressie is het advies de NHG-Standaard Depressie te volgen.

### 18 Gevolgen van een beroerte

Meer uitvoerige informatie over de gevolgen van een beroerte is te vinden in het rapport Revalidatie na een beroerte van de Nederlandse Hartstichting [Van Heugten 2001].

### 19 Effectiviteit van stroke units

Stroke units in ziekenhuizen moeten onderscheiden worden van stroke units in verpleeghuizen of revalidatiecentra die vooral gericht zijn op de revalidatie van patiënten met een herseninfarct of intracerebrale bloeding na het acute stadium. In een update van een Cochrane-review over 26 gerandomiseerde onderzoeken met in totaal 5592 patiënten werd de uitkomst van opname op een stroke unit in een ziekenhuis vergeleken met die van opname op een gewone ziekenhuisafdeling. Het belangrijkste resultaat van deze meta-analyse is dat opname op een stroke unit één jaar nadien resulteert in een relatieve risicoreductie van de kans op overlijden of het hebben van een handicap met afhankelijkheid met 18% (HR 0,82; 95%-BI 0,73-0,92; p = 0,001) [Stroke Unit Trialists' Collaboration 2007].

Opname op een stroke unit lijkt ook bij patiënten met slechts geringe uitvalsverschijnselen ten tijde van de randomisatie tot minder afhankelijkheid te leiden, zonder invloed op de mortaliteit. Daarnaast lijken de voordelen van behandeling op een stroke unit onafhankelijk te zijn van de leeftijd van de patiënt [Stroke Unit Trialists' Collaboration 2007, Saposnik 2009]. De duur van de opname lijkt niet toegenomen in vergelijking tot opname op een gewone ziekenhuisafdeling [Stroke Unit Trialists' Collaboration 2007].

Deze gunstige resultaten worden bevestigd door een recente observatieve studie [Xian 2011] en systematische reviews over eerder uitgevoerde observatieve studies [Seenan 2007, O'Rourke 2010].

De interpretatie van de reviews wordt bemoeilijkt doordat zowel het begrip 'stroke unit' als de behandeling die wordt gegeven in de controlegroepen in de afzonderlijke trials dikwijls niet scherp is omschreven. Gemeenschappelijk kenmerk in de onderzoeken is de aanwezigheid van een multidisciplinair team dat zich speciaal heeft toegelegd op de behandeling van patiënten met

een beroerte. Doorgaans bestaat een dergelijk team uit een hoofdbehandelaar, over het algemeen een neuroloog, speciaal getrainde verpleegkundigen, een revalidatiearts, een fysiotherapeut, een ergotherapeut, een logopedist en een maatschappelijk werker.

Algemeen wordt aangenomen dat de gunstige resultaten van stroke units in het acute stadium toegeschreven moeten worden aan de snellere en betere diagnostiek, behandeling door een neuroloog, meer toepassing van intraveneuze trombolysie, preventie van en sneller ingrijpen bij complicaties, de technisch betere verpleging (preventie en behandeling van bijvoorbeeld verslikken, decubitus, incontinentie) en een intensievere revalidatie [Langhorne 2004, Xian 2011].

Inmiddels beschikken alle ziekenhuizen in Nederland over een stroke unit [Inspectie voor de Gezondheidszorg 2011].

**Conclusie:** opname op een stroke unit in een ziekenhuis leidt tot reductie van de sterfte onder patiënten met een herseninfarct of intracerebrale bloeding en tot minder invaliditeit nadien.

### 20 Intraveneuze trombolysie bij een herseninfarct

Het doel van intraveneuze trombolysie bij het acute herseninfarct is het bewerkstelligen van een herstelde bloedtoevoer naar het ischemische gebied door middel van het oplossen van de lokale trombose of afsluitende trombo-embolie met behulp van een trombolyticum (recombinante weefsel-plasminogeenactivator, alteplase, rt-PA). Zo snel mogelijke behandeling is aangewezen om zo veel mogelijk levensvatbare neuronen te behouden.

In een gepoolde analyse (7 RCT's, n = 3670) werd gekeken naar de effectiviteit van behandeling met intraveneuze trombolysie met alteplase in verschillende tijdsintervallen na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen. Deze analyse toont dat intraveneuze trombolysie met alteplase tot 4,5 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen effectief en veilig is. De kans op een gunstige uitkomst (functionele onafhankelijkheid, gedefinieerd als een gemodificeerde Rankin-score (mRS) 0 of 1 na 90 dagen) neemt echter duidelijk af naarmate de tijd verstrijkt. De berekende oddsratio's voor een gunstige uitkomst zijn 2,55 (95%-BI 1,44-4,52) voor behandeling binnen de termijn < 1,5 uur, 1,64 (95%-BI 1,12-2,40) voor de termijn 1,5 tot 3 uur en 1,34 (95%-BI 1,06-1,68) voor de termijn 3 tot 4,5 uur ten gunste van de patiënten, behandeld met intraveneus alteplase in vergelijking tot placebo. Voor het tijdsinterval 4,5 tot 6 uur is er geen significant verschil tussen beide behandelgroepen. De bijbehorende numbers needed to treat (NNT) staan samengevat in [tabel 6]. Grote parenchymale bloedingen werden gezien bij 5,2% van alle patiënten die behandeld werden met intraveneus alteplase en bij 1,0% van alle controlepatiënten (OR 5,37; 95%-BI 3,22-8,95; p < 0,0001; number needed to harm (NNH) 24). Er was geen duidelijke relatie met de tijd tot behandeling. De mortaliteit was verhoogd indien de behandeling met alteplase later dan 4,5 uur na het begin van de symptomen gestart werd (OR 1,49; 95%-BI 1,00-2,21) [Lees 2010].

In de hierna gepubliceerde Third International Stroke Trial (IST-3) (gerandomiseerde, open-label studie, n = 3035) werden de veiligheid en effectiviteit onderzocht van intraveneuze trombolysie met alteplase 0,9 mg/kg, indien dit binnen 6 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen werd toegediend [Sandercock 2012]. Alleen patiënten bij wie twijfel bestond over de indicatie tot trombolysie, op grond van de in het algemeen gehanteerde exclusiecriteria, werden geïncludeerd. Dit betekent dat 33% van de in totaal 3035 patiënten gerandomiseerd werd tussen 4,5 en 6 uur na het begin van de uitvalsverschijnselen. Daarnaast was 53% van de patiënten ouder dan 80 jaar. Tussen de twee behandelgroepen was er geen significant verschil op de primaire uitkomstmaat levend en onafhankelijkheid (Oxford Handicap score (OHS) 0 tot 2, deze score is vergelijkbaar met de gemodificeerde Rankin-score) na 6 maanden. Alleen bij een secundair

re, ordinale analyse bleek dat er een significante verschuiving was van de OHS-scores ten gunste van de groep die behandeld werd met trombolysie.

Behandeling met intraveneuze trombolysie ging gepaard met een toename van het aantal symptomatische intracraniale bloedingen binnen 7 dagen (7% in de behandelgroep versus 1% in de controlegroep; OR 6,94; 95%-BI 4,07-11,8; NNH 16,7). Ook was de mortaliteit gedurende de eerste 7 dagen in de behandelgroep verhoogd ten opzichte van de controlegroep (11% versus 7%; OR 1,60; 95%-BI 1,22-2,08; NNH 25). De mortaliteit tussen 7 dagen en 6 maanden lag in de controlegroep echter hoger, zodat er na 6 maanden evenveel patiënten overleden waren in de behandel- en controlegroep (27%). De effectiviteit van behandeling was gedurende de eerste 3 uur na het ontstaan van de uitval het grootst en was bij patiënten van 80 jaar of ouder minstens zo groot als bij jongere patiënten. Een meta-analyse (12 RCT's, n = 7012), waarin bovengenoemde IST-3 trial werd geïncorporeerd, toont dat intraveneuze trombolysie met alteplase, indien toegediend binnen 6 uur na het begin van de uitvalsverschijnselen, de kans om na 6 maanden te leven en onafhankelijk (mRS 0 tot 2) te zijn vergroot (46,3% in de behandelgroep versus 42,1% in de controlegroep; OR 1,17; 95%-BI 1,06-1,29; p = 0,001; NNT 23,8) [Wardlaw 2012]. Bij uitsplitsing naar tijdsvenster van behandeling was dit verschil alleen significant voor de groep patiënten die behandeld werd binnen 3 uur na het begin van de klachten (OR 1,53; 95%-BI 1,26-1,86). Patiënten die met trombolysie werden behandeld hadden een grotere kans op een symptomatische intracraniale bloeding (7,7% versus 1,8% in de controlegroep; OR 3,72; 95%-BI 2,98-4,64; NNH 16,9). De kans hierop was niet gerelateerd aan het tijdsvenster van behandeling.

De totale mortaliteit was niet verschillend tussen de behandel- en controlegroep. Echter bij uitsplitsing naar tijdsvenster van behandeling bleek in de subgroep patiënten die met trombolysie werd behandeld tussen 3 en 6 uur na het ontstaan van de uitval de mortaliteit (niet significant) verhoogd ten opzichte van de controlegroep (17,8% versus 16,0%; OR 1,16; 95%-BI 1,00-1,35; NNH 55,6).

In deze meta-analyse werd, in tegenstelling tot in de hierboven beschreven gepoolde analyse van Lees et al., het tijdsvenster 3 tot 4,5 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen niet onderzocht. Op basis van deze meta-analyse valt dan ook geen uitspraak te doen over de effectiviteit en veiligheid van intraveneuze trombolysie tot 4,5 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen. In de gepoolde analyse van Lees et al. zijn de effectiviteit en veiligheid van intraveneuze trombolysie tot 4,5 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen echter afdoende aangetoond.

Op basis van enkele secundaire analyses bestaat er geen overtuigend bewijs dat er, afgezien van de tijd tot start van de behandeling, patiëntkenmerken zijn die invloed hebben op het effect van de behandeling met intraveneuze trombolysie [Mesejour 2009, Bluhmki 2009, Hacke 2004, Wahlgren 2008].

Conclusie: de voordelen van behandeling met in-

**Tabel 6 Effectiviteit van intraveneuze trombolysie**

Tijdsduur tot start van i.v. trombolysie	Number needed to treat*
< 1,5 uur	5
1,5 tot 3 uur	9
3 tot 4,5 uur	15

\*Number needed to treat voor een goede uitkomst na 90 dagen (gemodificeerde Rankin-score 0 of 1) voor behandeling met intraveneuze trombolysie in verhouding tot het tijdsinterval van ontstaan van de uitvalsverschijnselen tot start van de behandeling [Lees 2010].

traveneuze trombolysie met alteplase bij een herseninfarct wegen op tegen de risico's tot 4,5 uur na het begin van de symptomen bij geselecteerde patiënten. Met het verstrijken van de tijd neemt de effectiviteit van intraveneuze trombolysie aanzienlijk af, daarom is een zo snel mogelijke behandeling van essentieel belang.

### 21 Intraveneuze trombolysie bij patiënten ouder dan 80 jaar

Dertig procent van de patiënten met een herseninfarct is ouder dan 80 jaar. Tot voor kort was er zeer beperkte informatie beschikbaar betreffende de effectiviteit en veiligheid van trombolysie bij deze patiëntengroep, aangezien ze in de meeste gerandomiseerde trials werden geëxcludeerd. Om duidelijkheid te creëren omtrent de effectiviteit en veiligheid van behandeling met alteplase bij patiënten ouder dan 80 jaar werden in een retrospectief onderzoek patiënten die behandeld werden met intraveneuze trombolysie en geregistreerd waren in een internationale database (n = 23.334), vergeleken met patiënten die geen trombolysie ondergingen. Deze patiënten stonden geregistreerd in een database van patiënten die behandeld werden met placebo of met neuroprotectieve medicijnen zonder vasoactieve of stollingsbeïnvloedende werking (n = 6166).

In de groep patiënten die behandeld werd met intraveneuze alteplase was sprake van een grotere kans op herstel in vergelijking tot de controlegroep (OR 1,6; 95%-BI 1,5-1,7), ook wanneer werd uitsplitst naar leeftijd ( $\leq$  80 jaar: OR 1,6; 95%-BI 1,5-1,7;  $>$  80 jaar OR 1,4; 95%-BI 1,3-1,6). Alleen voor patiënten jonger dan 40 of ouder dan 91 jaar was deze relatie niet significant. Deze leeftijdscategorieën waren relatief ondervertegenwoordigd in deze studie. Bij patiënten ouder dan 80 jaar was er bij toepassing van intraveneuze trombolysie geen invloed op de mortaliteit. Het percentage symptomatische intracerebrale bloedingen (volgens de NINDS-definitie) was significant verhoogd bij patiënten ouder dan 80 jaar ten opzichte van patiënten van 80 jaar of jonger: 11,0% versus 8,3%; p < 0,001. Er waren geen gegevens beschikbaar over het percentage intracerebrale bloedingen bij patiënten ouder dan 80 jaar die niet werden behandeld met trombolysie. Bij deze studie is het niet volledig duidelijk of de patiënten uit de 2 databases zonder meer met elkaar te vergelijken zijn en bestaat er geen informatie over patiënten bij wie van trombolysie werd afgezien [Mishra 2010].

Ook uit de meest recente meta-analyse naar de effectiviteit en veiligheid van trombolysie (12 RCT's, waaronder de IST-3 trial; n = 7012; 94,5% van de patiënten afkomstig uit de IST-3-trial) blijkt dat patiënten van 80 jaar of ouder baat hebben bij intraveneuze trombolysie, indien dit gestart wordt binnen 3 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen (levend of onafhankelijkheid (gemodificeerde Rankin-score 0 tot 2) aan het einde van de follow-up: 28,9% (behandelgroep) versus 19,3% (controlegroep); OR 1,68; 95%-BI 1,20-3,24; NNT 10,4). Er werd geen effect gezien van behandeling tussen 3 en 6 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen bij de patiënten van 80 jaar of ouder. Er werd geen subgroepanalyse verricht naar de invloed van leeftijd op de uitkomstmaat symptomatische intracerebrale bloedingen [Wardlaw 2012].

Conclusie: behandeling met intraveneuze trombolysie leidt ook bij patiënten ouder dan 80 jaar zijn tot een grotere kans op herstel, al lijkt dit wel gepaard te gaan met een toename van symptomatische bloedingen. Gevorderde leeftijd is geen contra-indicatie voor behandeling met intraveneuze trombolysie.

### 22 Intraveneuze trombolysie in de dagelijkse praktijk

Voordat kan worden overgegaan tot behandeling met trombolysie moet ook de ziekenhuisorganisatie aan bepaalde criteria voldoen. Zo dienen er nauwkeurige protocollen voor trombolysie te zijn en moet er 24 uur per dag een team bereikbaar zijn [Stam 2000, Kappelle 2002]. In 2011 werden in 86

ziekenhuizen patiënten behandeld met intraveneuze trombolysie. In 7 ziekenhuizen waar geen behandeling met intraveneuze trombolysie werd toegepast, werden patiënten doorverzeerd naar een ander ziekenhuis in de regio [Van der Wal 2011]. Vanzelfsprekend moet de huisarts op de hoogte zijn van de mogelijkheden in zijn regio.

Naar schatting wordt in Nederland 0,4 tot 23% van de patiënten met een acuut herseninfarct met intraveneuze trombolysie behandeld [Limburg 2010]. Het percentage patiënten dat onder de meest gunstige omstandigheden te behalen valt, ligt tussen de 18 en 24%. Deze percentages werden berekend bij een maximale tijdsduur van het ontstaan van de uitvalsverschijnselen tot start van de trombolysie van respectievelijk 3 en 4 uur. Dat dit percentage in de praktijk niet behaald wordt, is met name het gevolg van patient's delay. Een snelle diagnostiek en verwijzing door de huisarts, snel ambulancevervoer, een correcte toepassing van de contra-indicaties voor intraveneuze trombolysie en een snelle geïncorporeerde diagnostiek en behandeling in het ziekenhuis zijn andere factoren die van belang zijn [Boode 2007, Dirks 2011].

De laatste jaren worden patiënten in het ziekenhuis steeds sneller behandeld, de mediane deurtot-naaldtijd bedroeg in 2005 73 minuten. In 2008 was dit verkort tot 61 minuten [Limburg 2010].

### 23 Intra-arteriële trombolysie bij een herseninfarct

**Achtergrond:** bij meer dan 20% van de patiënten met een acuut herseninfarct is dit het gevolg van een proximale intracraniale occlusie. Het natuurlijk beloop bij patiënten met een dergelijke occlusie is over het algemeen ongunstig; slechts ongeveer 25% van deze patiënten is op den duur functioneel onafhankelijk [Majoie 2011]. Intra-arteriële trombolysie is een behandeling, waarbij door de interventieradioloog via een punctie in de lies een katheter wordt opgevoerd tot aan de afsluitende intracraniale trombus waarna vervolgens het trombolyticum ter plaatse wordt toegediend. Voorwaarde voor deze behandeling is dat het trombus in een proximale cerebrale arterie gelokaliseerd is die via endovasculaire route bereikt kan worden. Theoretisch voordeel ten opzichte van intraveneuze trombolysie is de lokale toediening, de lagere dosering van het trombolyticum met dientengevolge een lagere kans op bloedingscomplicaties. De kans op effectieve rekanalisatie van een acuut afgesloten proximale intracraniale arterie is waarschijnlijk groter dan bij intraveneuze trombolysie. Daarnaast kan intra-arteriële trombolysie waarschijnlijk in een ruimer tijdsinterval toegepast worden. Nadelen zijn de benodigde ervaring en vaardigheid en de potentiële complicaties (beschadiging van de vaatwand, nabloeding, dissectie en embolievorming) [Schonewille 2010].

**Bron:** de effectiviteit en veiligheid van intra-arteriële trombolysie bij patiënten met een acuut herseninfarct werd onderzocht in een meta-analyse (6 RCT's, n = 431) [Lee 2010, Nam 2013]. De primaire uitkomstmaten waren een slechte functionele uitkomst (gemodificeerde Rankin-score 3 tot 6) en afhankelijkheid (gemodificeerde Rankin-score 2 tot 6) na 90 dagen, mortaliteit en symptomatische intracraniale bloedingen.

**Kwaliteit:** bij de interpretatie van de resultaten is het van belang dat in de trials verschillende trombolytica en toedieningswijzen zijn toegepast, hetgeen het 'poolen' van de resultaten bemoeilijkt. Ook was er een verschil in de duur van de uitvalsverschijnselen tot behandeling.

**Bewijs:** in 4 trials (n = 351) werd intra-arteriële trombolysie (met (pro)urokinase) vergeleken met geen behandeling of intra-arterieel toegediend placebo. Een slechte functionele uitkomst na 90 dagen werd significant minder vaak bereikt door patiënten die met intra-arteriële trombolysie werden behandeld in vergelijking tot de controlegroep (RR 0,80; 95%-BI 0,67-0,95).

In 2 trials (n = 81) werd behandeling met intra-arteriële trombolysie (met alteplase of pro-urokinase) vergeleken met behandeling met intraveneuze

ze trombolysie (met alteplase of urokinase). Er was geen significant verschil in het optreden van een slechte functionele uitkomst na 90 dagen.

**Bijwerkingen:** bij vergelijking van behandeling met intra-arteriële trombolysie met de controlegroep (geen behandeling of intra-arterieel toegediend placebo) was er geen verschil in mortaliteit. Er was echter sprake van een verhoogd risico op symptomatische intracraniale bloedingen bij behandeling met intra-arteriële trombolysie (RR 3,90; 95%-BI 1,41-10,76). Er was geen significant verschil op de uitkomstmaten mortaliteit of het optreden van symptomatische intracraniale bloedingen, indien intra-arteriële trombolysie werd vergeleken met intraveneuze trombolysie.

**Conclusie:** toepassing van intra-arteriële trombolysie bij patiënten met een herseninfarct en een proximale intracraniale occlusie lijkt effectief; dit gaat echter gepaard met een verhoogd risico op intracerebrale bloedingen. Er is geen bewijs dat intra-arteriële trombolysie effectiever is dan intraveneuze trombolysie (matige bewijskracht).

**Overweging:** op basis van een gering aantal trials met een laag aantal patiënten lijkt de behandeling met intra-arteriële trombolysie niet effectiever dan behandeling met intraveneuze trombolysie. Een voordeel van intra-arteriële trombolysie ten opzichte van behandeling met intraveneuze trombolysie is dat de behandelingsstermijn waarop het veilig en effectief toegepast kan worden waarschijnlijk langer is. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat intra-arteriële trombolysie toegepast kan worden bij patiënten met een verhoogde kans op ernstige systemische bloeding complicaties waarbij intraveneuze trombolysie gecontra-indiceerd is, zoals een recente chirurgische ingreep.

**Aanbeveling:** bij patiënten met een herseninfarct en een proximale intracraniale occlusie blijft behandeling met intraveneuze trombolysie eerste keus. De voordelen van intra-arteriële trombolysie zijn tot op heden onvoldoende bevestigd. Toepassing van intra-arteriële trombolysie vindt voornamelijk in onderzoeksverband plaats, eventueel in aanvulling op de behandeling met intraveneuze trombolysie (zwak negatieve aanbeveling, matige bewijskracht).

#### 24 Mechanische trombectomie bij een herseninfarct

Mechanische trombectomie is een nieuwe behandeling die bij een occlusie van een proximale arterie toegepast kan worden, eventueel na initiële behandeling met intraveneuze trombolysie. Tijdens de procedure wordt met behulp van katheters de afsluitende trombus verwijderd door de interventieradioloog. Theoretische voordelen van deze behandeling: trombi die niet verdwijnen na behandeling met trombolysica kunnen verwijderd worden en de kans op bloedingen is klein aangezien er geen of een lage dosis trombolysicum toegediend wordt. Nadelen zijn de relatief complexe procedure en hoge materiaalkosten [Schonewille 2010].

In twee gerandomiseerde onderzoeken werd endovasculaire behandeling met intra-arteriële trombolysie en/of mechanische trombectomie, eventueel in aanvulling op behandeling met intraveneuze trombolysie, vergeleken met behandeling met alleen intraveneuze trombolysie. Hoewel endovasculaire behandeling tot een hoger percentage rekanalisatie leidt, had deze behandeling geen effect op de functionele uitkomst [Ciccone 2013, Broderick 2013]. Ook in een trial waarin de patiënten werden ingedeeld op basis van de aanwezigheid van een ischemische penumbra werd er, onafhankelijk van de aanwezigheid van een penumbra, geen voordeel van mechanische trombectomie gevonden op de klinische uitkomst [Kidwell 2013].

**Conclusie:** toepassing van mechanische trombectomie vindt voornamelijk alleen in onderzoeksverband plaats.

#### 25 Diagnostiek naar het bestaan van stenose van de a. carotis interna

Onderzoek naar de doorgankelijkheid van de carotiden kan zowel invasief als non-invasief plaatsvinden. De gouden standaarden, digitale subtrac-

tieangiografie (DSA) of arteriografie volgens Seldinger, hebben als nadeel dat ze invasief zijn en gepaard gaan met een risico op het optreden van een TIA of herseninfarct (4%) [Hankey 1990].

Uit een systematische review met meta-analyse blijkt dat van de non-invasieve onderzoeken de Magnetische Resonantie Angiografie (MRA) met contrast het meest sensitief (0,94; 95%-BI 0,88-0,97) en specifiek (0,93; 95%-BI 0,89-0,96) is voor het aantonen van een carotisstenose (70 tot 99%). Duplex ultrasonografie (DUS), MRA zonder contrast en CT-angiografie (CTA) presteren minder goed; de sensitiviteit en specificiteit van deze onderzoeken zijn vergelijkbaar (sensitiviteit respectievelijk 0,89, 0,88 en 0,76; specificiteit 0,84, 0,84 en 0,94) [Wardlaw 2006].

In de meeste ziekenhuizen wordt DUS als eerste onderzoek gebruikt bij patiënten die een niet-invaliderend herseninfarct of TIA in het stroomgebied van de a. carotis interna hebben doorgemaakt. Hierbij spelen onder andere het patiëntvriendelijke karakter en de lage kosten van het onderzoek een rol. Bij vrouwen met een stenose > 70% en mannen met een stenose van 50 tot 69% volgt meestal aanvullende diagnostiek voor het definitief vaststellen van de operatie-indicatie in de vorm van CTA of MRA. Bij mannen met een stenose > 70% is dit niet vereist, omdat CEA ook bij een minder hooggradige stenose (50 tot 69%) effectief is.

#### 26 Beleid bij stenose van de a. vertebralis

In een kleine subgroep van de Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) (n = 16) kon geen verschil worden aangetoond in effectiviteit en veiligheid van endovasculaire behandeling (ballonangioplastiek of stentplaatsing) versus conservatieve behandeling bij een stenose (> 50%) van de a. vertebralis. Gedurende de follow-up van 4,7 jaar maakte geen van de patiënten (zowel in de interventiegroep als in de controlegroep) een infarct door in het vertebrobasilaire stroomgebied. Ten tijde van de endovasculaire ingreep maakten 2 patiënten (25%) een TIA door in het vertebrobasilaire stroomgebied [Coward 2007]. Het doormaken van ischemie in het vertebrobasilaire stroomgebied is dan ook geen indicatie tot het verrichten van diagnostiek naar het bestaan van eventuele stenosing. Beeldvorming van het vertebrobasilaire stroomgebied kan wel geïndiceerd zijn bij onduidelijkheid omtrent de oorzaak van het infarct of bij verdenking op een dissectie.

**Conclusie:** beeldvorming naar de doorgankelijkheid van het vertebrobasilaire stroomgebied is over het algemeen niet geïndiceerd, aangezien dit geen behandelconsequenties heeft.

#### 27 Carotisendarteriectomie bij een carotisstenose

De effectiviteit en veiligheid van carotisendarteriectomie bij verschillende graderingen van stenosing van de a. carotis bij patiënten die een ipsilaterale TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt is onderwerp geweest van meerdere trials en meta-analysen. In een gepoolde analyse (3 RCT's, n = 6092, gemiddelde follow-up 65 maanden) bleek bij een symptomatische stenose < 49% het doel van de operatie, namelijk het voorkomen van ipsilaterale herseninfarcten, niet op te wegen tegen het complicatierisico van een CEA (perioperatieve sterfte of beroerte). Bij patiënten met een symptomati-

sche carotisstenose van 50 tot 69% was CEA matig effectief (absolute risicoreductie (ARR) = 4,6%, p = 0,04; number needed to treat (NNT) 22) in vergelijking tot een conservatief beleid op de primaire uitkomstmaat ipsilateraal herseninfarct (gedurende de follow-up van 5 jaar) en perioperatieve sterfte of beroerte. Bij patiënten met 70 tot 99% stenosing bleek CEA duidelijk effectief (ARR 16,0%; p < 0,001). Dit betekent dat 6 patiënten (met een carotisstenose van 70 tot 99%) geopereerd moeten worden om 1 ipsilateraal herseninfarct in 5 jaar tijd te voorkomen. Bij een *near occlusion* (gepaard gaande met een trage flow en vernauwing van het poststenotische deel) bleek CEA geen meerwaarde te hebben boven een conservatief beleid [Rothwell 2003a, Rerkasem 2011].

Uit subgroepenanalyses over de 2 grootste trials (the European Carotid Surgery Trial (ECST) en de North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) (n=5893)) blijkt dat de effectiviteit van de chirurgische revascularisatie afhankelijk is van meerdere factoren waaronder leeftijd en geslacht van de patiënt, de aard van de symptomen, de ernst van de stenose en de morfologische eigenschappen van de arteriële plaque [Rerkasem 2011, Rothwell 2004b].

Het belangrijkste resultaat uit deze subgroep-analyses is dat het grootste effect van een CEA te behalen is indien de operatie verricht wordt binnen 2 weken na TIA of herseninfarct: het number needed to treat om 1 ipsilateraal herseninfarct in 5 jaar tijd te voorkomen, bedraagt bij randomisatie binnen 2 weken 5 en bij randomisatie na meer dan 12 weken 125 [tabel 7].

Dit betekent echter niet dat CEA in de acute setting van een herseninfarct moet plaatsvinden indien de patiënten niet neurologisch stabiel zijn. Het perioperatieve complicatierisico is verhoogd bij patiënten die niet neurologisch stabiel zijn (absoluut complicatierisico 20,2%; 95%-BI 12,0-28,4). Dit geldt ook voor patiënten met in frequentie en ernst toenemende (crescendo) TIA's (11,4%; 95%-BI 6,1-16,7) [Rerkasem 2009].

Daarnaast is het effect van CEA groter bij mannen dan bij vrouwen (bij een stenose  $\geq$  50% bedraagt het NNT bij vrouwen 36, bij mannen 9). Bij vrouwen (n = 1718) blijkt een operatie bij een stenosing van 50 tot 69% geen meerwaarde te hebben ten opzichte van conservatieve behandeling. Bij mannen (n = 4175) is CEA bij een stenosing van 50 tot 69% wel effectief (ARR 15,0%; 95%-BI 9,8-20,2; NNT 12,5).

Vrouwen hebben over het algemeen stabielere plaques, hetgeen het verschil in effectiviteit van CEA kan verklaren. Stabiele plaques leiden minder vaak tot een herseninfarct, maar vertonen tijdens CEA een hogere mate van micro-embolisatie [Hellings 2007, Verhoeven 2005].

Ten slotte is CEA bij patiënten ouder dan 75 jaar effectiever dan bij jongere patiënten (NNT  $\geq$  75 jaar 5, 65 tot 74 jaar 16, < 65 jaar 18) en bij hemisferale ischemie effectiever dan bij retinale ischemie, hetgeen het gevolg is van de lagere kans op een herseninfarct na retinale ischemie [Rothwell 2004b].

Bij de interpretatie van de uitkomsten van de trials dient er rekening mee te worden gehouden dat CEA in deze trials vergeleken is met het medicamenteus beleid in die tijd. Het is waarschijnlijk dat bij de huidige medicamenteuze behandeling (in het kader van secundaire preventie) met trombo-cytenaggregatiemiddelen, antihypertensivum en een cholesterolverlager de recidiefkans lager

**Tabel 7** Number needed to treat bij verschillende graderingen stenosing van de a. carotis in verhouding tot de tijd tot randomisatie op de uitkomstmaat ipsilateraal herseninfarct, gedurende de follow-up van 5 jaar en perioperatief complicatierisico [Rothwell 2004b]

Ernst stenose	< 2 weken	1-4 weken	4-12 weken	> 12 weken
50-69%	6,7	30	25	-34,4
70-99%	3,3	5,7	8,8	11,2
Totaal	5,4	10,2	18,2	125

zal zijn bij niet-operatieve behandeling. Daardoor zal het number needed to treat (NNT) voor carotis-chirurgie hoger zijn.

Gedurende en na CEA wordt de behandeling met acetylsalicylzuur en dipyridamol gecontinueerd.

**Conclusie:** de effectiviteit van carotisendarteriëctomie (CEA) bij een symptomatische carotisstenose is afhankelijk van verschillende factoren, waaronder de leeftijd en het geslacht van de patiënt, de aard van de uitvalsverschijnselen en de ernst van de stenose.

CEA is effectief binnen 6 maanden na een niet-invaliderend herseninfarct, TIA of retinale ischémie bij een carotisstenose van > 70%. Bij een stenose van 50 tot 69% kan CEA overwogen worden bij mannen die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt indien de operatie binnen 12 weken na het event kan plaatsvinden. Bij een stenose van minder dan 50% is het risico op een ipsilateraal herseninfarct zo laag dat een CEA niet in aanmerking komt.

### 28 Beleid bij occlusie van de a. carotis interna

Bij circa 15% van de patiënten met een infarct in het stroomgebied van de a. carotis interna wordt een occlusie van één van de aa. carotis internae aangetoond. Het jaarlijks risico op een recidief infarct bedraagt circa 5,5%. Het jaarlijks risico op een ipsilateraal infarct bedraagt circa 2,1% [Klijn 1997]. In een Cochrane-review (21 trials, 2 RCT's, n = 2591) werd geen meerwaarde van extracranie-intra-cranieële bypasschirurgie aangetoond bij een symptomatische carotisocclusie, in vergelijking tot conservatieve behandeling op verschillende eindpunten (mortaliteit, beroerte en afhankelijkheid) aan het einde van de follow-up [Fluri 2010]. Ook indien bypasschirurgie alleen werd toegepast bij die patiënten bij wie de carotisocclusie aanleiding gaf tot cerebrale hypoperfusie (vastgesteld met behulp van een PET-scan) leidde dit niet tot een verbetering van de uitkomst (recidief herseninfarct en mortaliteit) [Powers 2011].

**Conclusie:** bij patiënten met een occlusie van de a. carotis interna is geen meerwaarde aangetoond van bypasschirurgie.

### 29 Carotisendarteriëctomie in de praktijk

In een retrospectief statusonderzoek in 2 ziekenhuizen in Nederland werd het tijdpad van het begin van de uitvalsverschijnselen tot carotisendarteriëctomie (CEA) bestudeerd. Dit werd in 2006/2007 gedaan en, nadat verschillende verbeteringen in het zorgtraject waren ingevoerd, in 2010. Hieruit bleek dat in 2010 nog steeds het merendeel van de patiënten met een symptomatische carotisstenose niet binnen 2 weken na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen werd geopereerd. In een perifeer opleidingsziekenhuis werd 34% van de patiënten binnen 2 weken geopereerd en in een academisch ziekenhuis 21% [Dolmans 2011].

**Conclusie:** er is vermoedelijk nog winst te behalen in het tijdpad van het ontstaan van de uitvalsverschijnselen tot carotisendarteriëctomie. Dit valt te bewerkstelligen door vlottere herkenning van de symptomen, snellere verwijzing naar de neuroloog en doorverwijzing naar vaatchirurgie en stroomlijning van het (peri)operatieve traject.

### 30 Beleid bij een asymptomatische carotisstenose

De prevalentie van matig-ernstige asymptomatische carotisstenosen ( $\geq 50\%$ ) bedraagt bij patiënten < 50 jaar 0,2% bij mannen en 0% bij vrouwen. Deze percentages bedragen bij patiënten  $\geq 70$  jaar respectievelijk 7,5% en 5%. Een ernstige, asymptomatische carotisstenose ( $\geq 70\%$ ) komt < 50 jaar bij 0,1% van de mannen en 0% van de vrouwen voor. Deze percentages stijgen met de leeftijd tot 3,1% bij mannen en 0,9% bij vrouwen  $\geq 70$  jaar [De Weerd 2010]. Het jaarlijks risico op een ipsilateraal herseninfarct bij aanwezigheid van een asymptomatische stenose van de a. carotis  $\geq 50\%$  bedraagt circa 2 tot 3% [Marquardt 2010].

De vraag of carotisendarteriëctomie (CEA) effec-

tief is bij een asymptomatische carotisstenose, werd onderzocht in een systematische review (3 RCT's, n = 5223, gemiddelde follow-up 3,3 jaar). Patiënten werden geïnculdeerd indien zij de afgelopen 6 maanden geen ipsilateraal TIA of herseninfarct hadden doorgemaakt. Patiënten die CEA ondergingen hadden een gering voordeel op het primaire eindpunt – perioperatief complicatierisico of beroerte gedurende de follow-up – in vergelijking tot de patiënten die niet-operatief werden behandeld (RR 0,69; 95%-BI 0,57–0,93; ARR 1% per jaar). Het perioperatieve risico op beroerte of sterfte bedroeg 2,9% [Chambers 2005].

Recent werden de resultaten van de 10 jaar durende follow-up van de Asymptomatic Carotid Surgery Trial gepubliceerd. In dit gerandomiseerde onderzoek werden 3120 patiënten met een carotisstenose van ten minste 60%, die in de voorafgaande 6 maanden geen ipsilateraal herseninfarct of TIA hadden doorgemaakt, gerandomiseerd tussen CEA of een afwachting beleid. Het perioperatieve risico op sterfte of beroerte bedroeg 3,0% (95%-BI 2,4–3,9%). In de 10 jaar durende follow-up bedroeg de absolute risicoreductie voor het optreden van een beroerte 4,6% (95%-BI 1,2–7,9%; NNT = 22) in het voordeel van de patiënten die behandeld werden met CEA. Het voordeel van de operatie, het reduceren van het aantal herseninfarcten, wordt pas na 2 jaar bereikt als gevolg van het perioperatieve complicatierisico [Halliday 2010].

Een belangrijke kanttekening bij de beschreven onderzoeken is dat in de dagelijkse praktijk het perioperatieve complicatierisico waarschijnlijk hoger ligt dan de 3% in dit onderzoek, waardoor het geringe positieve effect van de operatie – reductie van het aantal beroertes op de lange termijn – makkelijk teniet kan worden gedaan. Daarnaast heeft een herseninfarct als direct gevolg van een CEA een langduriger invloed op de kwaliteit van leven dan een beroerte die later optreedt. Opgemerkt dient te worden dat de patiënten ten tijde van de inclusie (tussen 1993 en 2003) minder intensief medicamenteus behandeld werden dan tegenwoordig gebruikelijk is. Slechts een lichte daling van het risico op een herseninfarct zal het geringe positieve effect van een CEA tenietdoen.

**Conclusie:** bij een asymptomatische carotisstenose wordt CEA niet routinematig verricht. Indien een centrum het perioperatieve complicatierisico kan verlagen tot 1 à 2%, kan bij patiënten jonger dan 75 jaar met een asymptomatische carotisstenose van ten minste 60% CEA overwogen worden.

### 31 Start secundaire preventie

Na een TIA of klein herseninfarct is de kans op een herseninfarct gedurende de eerste dagen het hoogst: ongeveer 3% in de eerste 2 dagen, 5 tot 10% in de eerste week en 12 tot 18% gedurende het eerste jaar [Hankey 2003, Coull 2004, Giles 2007].

Uit het prospectieve EXPRESS-onderzoek blijkt dat snelle start van secundaire preventie (plaatjes-aggregatiemiddelen of anticoagulantia, statine, antihypertensiva) na een TIA of minor stroke (gemiddelde tijd tot start behandeling: 1 dag) in vergelijking tot latere start van de behandeling (gemiddelde tijd tot start behandeling: 20 dagen) leidt tot een significante afname van de kans op een herseninfarct binnen 90 dagen: 2,1 versus 10,3% (HR 0,20; p = 0,0001; NNT 12). De kans op een intracerebrale bloeding was niet toegenomen bij een vroege start van de secundaire preventie. Het is in dit onderzoek niet duidelijk aan welk medicijn welk deel van het effect is toe te schrijven [Rothwell 2007].

### 32 TIA-service

Vrijwel alle ziekenhuizen in Nederland beschikken inmiddels over een TIA-service (-poli). Het bezoek aan de neuroloog, het aanvullende diagnostische onderzoek – doorgaans bestaande uit bloedonderzoek, een ECG, een duplex/CTA van de carotiden (bij uitvalsverschijnselen in het stroomgebied van de carotiden) en CT-scan van het cerebrum – en het opstellen van een behandelplan bij patiënten die verwezen zijn in verband met (een

verdenking van) een TIA, vindt op één dag plaats. Het doel hiervan is, naast het eventueel bevestigen van de diagnose, het zo snel mogelijk vaststellen of de patiënt risicofactoren heeft voor een (recidief) infarct, die door behandeling gunstig beïnvloed kunnen worden. Een snelle diagnostiek is daarnaast van belang zodat een eventuele carotisendarteriëctomie zo spoedig mogelijk kan plaatsvinden.

**Conclusie:** het advies is om alle patiënten met de werkdiagnose TIA zo snel mogelijk, bij voorkeur binnen één werkdag, naar de TIA-service te verwijzen. De neuroloog kan eventueel bij de termijnbepaling waarop een patiënt met verdenking op een TIA beoordeeld en eventueel opgenomen moet worden, rekening houden met de ABCD<sup>2</sup>-score.<sup>33</sup>

### 33 De ABCD<sup>2</sup>-score

De ABCD<sup>2</sup>-score [tabel 8] is een predictiemodel waarmee het risico op een herseninfarct gedurende de eerste dagen na het optreden van een TIA ingeschat kan worden [Galvin 2011]. Dit predictiemodel werd gevalideerd in 4 onafhankelijke cohorten (n = 2893), waaronder één eerstelijnscohort. In [tabel 9] staan de risico's voor het optreden van een herseninfarct aan de hand van de ABCD<sup>2</sup>-score samengevat [Johnston 2007]. Bij de termijnbepaling waarop een patiënt met een TIA door de neuroloog beoordeeld moet worden, kan dit risico worden meegewogen. Er zijn neurologen die ervoor pleiten om patiënten met een hoge risicoscore kortdurend ter observatie op te nemen op een stroke unit [Dippel 2011].

**Achtergrond:** er bestaat geen consensus over de termijn waarbinnen patiënten met een verdenking op een TIA verwezen moeten worden naar de tweede lijn voor aanvullende diagnostiek en start van secundaire preventie. De ABCD<sup>2</sup>-score wordt in toenemende mate toegepast door neurologen om patiënten met een hoog risico op een herseninfarct te selecteren en deze eventueel ter observatie op te nemen op de stroke unit.

#### Bewijs:

1. Bron: systematische review en gepoolde analyse over 18 validatie(cohort)onderzoeken (n = 9436), zowel retrospectief als prospectief [Giles 2010]. Het betreft 4 onderzoeken in eerstelijnspopulaties, de overige onderzoeken zijn uitgevoerd in de tweede lijn. Voor elk cohort werd het risico op een herseninfarct en de bijbehorende sensitiviteit en specificiteit berekend voor de afkapwaarden van de intervallen die werden gerapporteerd. De prognostische waarde van de ABCD<sup>2</sup>-score voor de kans op beroerte 7 dagen na een TIA, werd beschreven aan de hand van de gepoolde oppervlakte onder de ROC-curve (AUC). **Kwaliteit:** er is sprake van significante heterogeniteit tussen de onderzoeken, vooral als gevolg van verschillen in methodologie. **Effect:** de ABCD<sup>2</sup>-score voorspelt de kans op het optreden van een herseninfarct binnen 7 dagen matig tot redelijk: de gepoolde AUC voor de risicoschatting binnen 7 dagen bedraagt voor de ABCD<sup>2</sup>-score 0,72 (95%-BI 0,63–0,80).
2. Bron: systematische review en meta-analyse over

Tabel 8 ABCD<sup>2</sup>-score

Klinisch kenmerk	Punten
A Leeftijd	> 60 jaar: 1
B Bloeddruk	Systolisch > 140 mmHg of diastolisch > 90 mmHg: 1
C Symptomen (clinical features)	Spraakstoornis zonder unilaterale zwakte: 1 unilaterale zwakte: 2
D Duur	10-59 minuten: 1 $\geq 1$ uur: 2
D Diabetes mellitus	Diabetes mellitus: 1

**Tabel 9** Risico op een herseninfarct op basis van de ABCD<sup>2</sup>-score

ABCD <sup>2</sup> -score	Risico op een herseninfarct binnen 2 dagen	Risico op een herseninfarct binnen 7 dagen
0-3 (laag)	1%	1,2%
4-5 (gemiddeld)	4,1%	5,9%
6-7 (hoog)	8,1%	11,7%

Toepasbaarheid van de ABCD<sup>2</sup>-score.

16 validatieonderzoeken (n = 8482). [Galvin 2011]. Twee retrospectieve onderzoeken die in de eerstelijns populatie werden verricht, werden geïnccludeerd, de overige onderzoeken werden verricht binnen de tweede lijn. Het op basis van de ABCD<sup>2</sup>-score voorspelde aantal patiënten met een herseninfarct (op basis van de derivatiestudie [Johnston 2007]) werd vergeleken met het in de validatieonderzoeken geobserveerde aantal patiënten met een herseninfarct na 7 en na 90 dagen. De gepoolde resultaten werden gestratificeerd naar risicogroep: laag (0 tot 3 punten), gemiddeld (4 tot 5 punten) en hoog (6 tot 7 punten) en uitgedrukt in relatieve risico's (RR > 1: overschatting van het risico op een herseninfarct; RR < 1: onderschatting van het risico op een herseninfarct).

**Kwaliteit:** er is sprake van significante heterogeniteit tussen de onderzoeken, vooral als gevolg van methodologische verschillen.

**Effect:** bij alle 3 de risicogroepen voorspelt de ABCD<sup>2</sup>-score de kans op het optreden van een herseninfarct binnen 7 dagen redelijk goed: lage score RR 0,86 (95%-BI 0,47-1,58), gemiddelde score RR 0,99 (95%-BI 0,67-1,47), hoge score RR 0,84 (95%-BI 0,6-1,19). Na 90 dagen was sprake van een trend naar overschatting van het risico op een herseninfarct bij toepassing van de ABCD<sup>2</sup>-score: lage score RR 1,31 (95%-BI 0,77-2,23); gemiddelde score 1,64 (95%-BI 0,98-2,77); hoge score 1,40 (95%-BI 0,81-2,40).

3. **Bron:** een meta-analyse en meta-regressieanalyse om de accuraatheid van de voorspelling van het risico op beroerte 2, 7 en 90 dagen na een TIA, middels de ABCD<sup>2</sup>-score, te beoordelen (33 onderzoeken, n = 16.070) [Sanders 2012].

**Kwaliteit:** ook abstracts voor conferenties werden geïnccludeerd. Er werd geen onderzoek geïnccludeerd waarin de waarde van de ABCD<sup>2</sup>-score bij beoordeling door huisartsen werd beoordeeld. Er was sprake van heterogeniteit ( $I^2 > 50$ ) bij het poolen ten behoeve van de bepaling van de positieve likelihood ratio, dit bleek bij de meta-regressie-analyse grotendeels verklaard te worden door het specialisme van de arts die de diagnose TIA stelde (53,1%) en de methode van diagnostiek van beroerte (mondeling of door middel van statusonderzoek) (45,7%).

**Effect:** bij een onderverdeling van de ABCD<sup>2</sup>-score in laag risico (score 0 tot 3) en hoog risico (score 4 tot 7) bedraagt de sensitiviteit van de ABCD<sup>2</sup>-score voor het voorspellen van het risico op een herseninfarct binnen 7 dagen na het optreden van een TIA 0,89 (95%-BI 0,87-0,91), de specificiteit 0,34 (95%-BI 0,33-0,35), de positief voorspellende waarde 0,08 (95%-BI 0,07-0,09), de negatief voorspellende waarde 0,98 (95%-BI 0,98-0,98), de positieve likelihood ratio 1,43 (95%-BI 1,33-1,54), de negatieve likelihood ratio 0,40 (95%-BI 0,33-0,50) en de AUC 0,70 (95%-BI 0,62-0,78). De resultaten na 2 en 90 dagen waren vergelijkbaar. De positieve likelihood ratio was hoger indien de diagnose TIA werd vastgesteld door de neuroloog (1,51; 95%-BI 1,37-1,66) dan wanneer dat gebeurde door de eerstehulparts (1,25; 95%-BI 1,19-1,31).

**Conclusie:** de bewijskracht voor een goede voorspellende waarde van de ABCD<sup>2</sup>-score voor het optreden van een herseninfarct na een TIA bij beoordeling door neurologen is redelijk. Toepassing van de score in een eerstelijns populatie door de huisarts is beperkt onderzocht.

**Overwegingen:** toepassing van de ABCD<sup>2</sup>-score door neurologen is voldoende gevalideerd. Uitgebreid

onderzoek naar toepassing van de score in een eerstelijns populatie door huisartsen (bij voorkeur in de Nederlandse setting) is echter noodzakelijk alvorens routinematige toepassing geadviseerd kan worden. Daarnaast is het nog onvoldoende duidelijk of routinematige toepassing van de score de prognose van de patiënt verbetert en of het opnemen van de patiënt ter observatie in het ziekenhuis bij een hoge score de uiteindelijke prognose van de patiënt daadwerkelijk verbetert. Ook bestaat er nog geen landelijk opnamebeleid dat gebaseerd is op de ABCD<sup>2</sup>-score.

**Aanbevelingen:** toepassing van de ABCD<sup>2</sup>-score door huisartsen wordt vooralsnog niet aanbevolen (zwak negatieve aanbeveling).

### 34 Effectiviteit van fysio- en ergotherapie

Fysiotherapie is gericht op het herstel van functies, basisvaardigheden en mobiliteit. In het kader van het mobiliteitsherstel wordt aandacht geschonken aan het handhaven of veranderen van de houding, lopen, verplaatsen met een rolstoel, traplopen en gebruik van vervoermiddelen. Verschillende methoden zijn effectief gebleken, waaronder *constraint induced movement therapy* (CIMT). Deze therapie, waarbij de niet-aangedane arm geïmmobiliseerd wordt, leidt tot verbetering van de motorische functie van de aangedane arm. Daarnaast verbeteren robotondersteunde therapieën (waarmee bijvoorbeeld de arm passief wordt bewogen of ondersteund tijdens het bewegen) de armfunctie. Cardiorespiratoire training en krachttraining zijn effectief om de conditie en mobiliteit te verbeteren na een herseninfarct of -bloeding. De loopsnelheid en -afstand verbeteren met training op een loopband [Langhorne 2009, Langhorne 2011].

Ergotherapie is gericht op het herstel van ADL- en huishoudelijke verrichtingen. Tijdens een huisbezoek inventariseert de ergotherapeut de noodzaak tot aanpassingen in de thuissituatie. Een meta-analyse (9 RCT's, n = 1258) toont dat ergotherapie gericht op ADL-verrichtingen tot een lager risico op een slechte uitkomst (mortaliteit, functionele verslechtering of afhankelijkheid; OR 0,67; 95%-BI 0,51-0,87) leidt. Er werd een nummer needed to treat (NNT) van 11 berekend om bij 1 persoon een slechte uitkomst te voorkomen [Legg 2006, Legg 2007]. Daarnaast heeft de therapie een gunstig effect op de mobiliteit buitenshuis [Walker 2004].

Uit overzichtsartikelen blijkt dat meer tijd besteed aan fysio- en ergotherapie resulteert in een grotere ADL-zelfstandigheid. De training dient progressief te zijn en vooral toegespitst op het leren van vaardigheden die van belang zijn voor het dagelijks leven van de patiënt [Kwakkel 2006a, Veerbeek 2011, Kwakkel 2004].

Ook in de thuissituatie is het van belang dat de patiënt activiteiten ontplooit en mobiel blijft. Uit een Nederlands cohortonderzoek blijkt dat 21% van de patiënten die een eerste beroerte hebben doorgemaakt 3 jaar nadien een significant slechtere mobiliteit heeft dan 1 jaar na de beroerte. Inactiviteit thuis bleek hiervoor een onafhankelijke determinant, evenals cognitieve problematiek, depressie en een gevoel van vermoeidheid [Van de Port 2006].

**Conclusie:** fysio- en ergotherapie dragen bij aan een grotere ADL-zelfstandigheid en betere mobiliteit.

### 35 Effectiviteit van logopedie

Logopedie is gericht op het verbeteren van de communicatie door het aanleren en uitbouwen van resterende verbale en non-verbale communicatie-

mogelijkheden. Daarnaast kan de logopedist aandacht schenken aan de omgang met de spraak-/taalstoornis door middel van psychosociale begeleiding van de patiënt en zijn omgeving. Uit overzichtsartikelen blijkt dat toepassing van intensieve afasietherapie door logopedisten, zowel in de eerste maanden als in de periode van zes tot twaalf maanden na de beroerte, de communicatieve mogelijkheden doet verbeteren, indien dit vergeleken wordt met geen interventie. Indien intensieve spraaktherapie echter vergeleken wordt met frequente alledaagse gesprekken met bezoekers, is er geen verschil op de uitkomst functionele communicatie. De optimale duur en vorm van de therapie is niet bekend [Brady 2012, Robey 1998]. Over de effectiviteit van logopedische behandeling van dysartrie is weinig bekend. Op basis van niet-gecontroleerd onderzoek zijn er aanwijzingen dat patiënten met dysartrie baat kunnen hebben bij logopedie [Mackenzie 2007]. In een gerandomiseerd onderzoek werd echter geen verschil aangetoond in effectiviteit van intensieve spraaktherapie in de vroege fase van een beroerte in vergelijking tot frequente alledaagse gesprekken met bezoekers bij patiënten met dysartrie [Bown 2012].

De logopedist kan de patiënt eveneens leren veilig te slikken en te eten. Direct na het optreden van een herseninfarct of intracerebrale bloeding wordt het bestaan van dysfagie onderzocht. Behandeling van slikstoornissen is belangrijk ter voorkoming van aspiratie en ondervoeding. Hiervoor zijn diverse methodes in omloop. Een positief effect op de slikfunctie en het voorkomen van pneumonie is beschreven van geprotocolleerde behandeling, bestaande uit dagelijkse slikoefeningen en dieetmodificatie onder begeleiding van een logopedist of getrainde strokeverpleegkundige [Carnaby 2006].

**Conclusie:** logopedie speelt een belangrijke rol in de behandeling van dysfagie en waarschijnlijk ook van afasie als gevolg van een herseninfarct of intracerebrale bloeding.

### 36 Effectiviteit van revalidatie

Het functieherstel wordt verbeterd door revalidatie. In het revalidatieproces zijn verschillende organisaties betrokken, zoals ziekenhuis, verpleeghuis, revalidatiecentrum, thuiszorgorganisatie en huisarts. In de acute fase resulteert multidisciplinaire zorg op een stroke unit, waaronder een snelle mobilisatie, één jaar nadien in een relatieve risicoreductie van de kans op overlijden of het hebben van een handicap met afhankelijkheid met 18% (HR 0,82; 95%-BI 0,73-0,92; p = 0,001) [Stroke Unit Trialists' Collaboration 2007]. Uit enkele overzichtsartikelen komt naar voren dat start van een revalidatieprogramma binnen enkele dagen het functionele herstel op korte en middellange termijn (tot circa een half jaar) ten goede komt [Langhorne 1996, Kwakkel 1997]. Op basis van een gepoolde analyse over 2 meer recent uitgevoerde gerandomiseerde onderzoeken (n = 103) zijn er aanwijzingen dat patiënten bij wie snel werd gestart met mobilisatie (mediane tijdsduur van ontstaan van de uitvalsverschijnselen tot start van de mobilisatie: 21 uur) in vergelijking tot patiënten bij wie langer werd gewacht (mediane tijdsduur tot start van mobilisatie: 31 uur) een grotere kans hebben op functionele onafhankelijkheid na 3 maanden: OR (gecorrigeerd voor onder andere leeftijd en premorbide functioneren) 3,11; 95%-BI 1,03-9,33 [Craig 2010].

Twee meta-analyses (20 RCT's, n = 2686 respectievelijk 14 RCT's, n = 725) tonen dat meer tijd besteed aan oefen therapie (fysio- en ergotherapie) resulteert in een grotere ADL-zelfstandigheid en beter loopvermogen [Kwakkel 2006a, Kwakkel 2004, Veerbeek 2011]. Op basis van deze resultaten wordt nagestreefd dat patiënten met een Barthel-index < 19 tijdens opname dagelijks in de gelegenheid worden gesteld om minimaal 2 keer per dag, minimaal 20 tot 30 minuten per behandelingsessie te oefenen, onder begeleiding van een fysio- en/of ergotherapeut [Kwakkel 2006b, Kwakkel 2004, Veerbeek 2011].

*Conclusie:* patiënten met een herseninfarct of intracerebrale bloeding moeten zo snel mogelijk gemobiliseerd worden. In de acute fase is zorg op een gespecialiseerde stroke unit de beste optie.

### 37 Toepasbaarheid van de Face-Arm-Speech-Time Test

De FAST-test kan betrouwbaar worden afgenomen door ambulancepersoneel. In verschillende prospectieve onderzoeken wordt een sensitiviteit van circa 80% gevonden voor het aantonen van een beroerte, indien de test wordt uitgevoerd door ambulancepersoneel [Whiteley 2011, Harbison 2003, Nor 2004]. In een retrospectief statusonderzoek (n = 3498) bleek 11,1% van de patiënten met een beroerte geen van de 3 symptomen te hebben uit de FAST-test. De test is beter geschikt om een herseninfarct aan te tonen dan een hersenbloeding [Kleindorfer 2007].

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de betrouwbaarheid van de test indien deze wordt uitgevoerd door niet medisch geschoold personeel. Ook is niet onderzocht of de test betrouwbaar telefonisch beoordeeld kan worden door doktersassistenten. Derhalve kan geen onderbouwde uitspraak worden gedaan over de waarde van deze test tijdens telefonische triage, bijvoorbeeld op de huisartsenpost. De test lijkt een goed hulpmiddel om de symptomen van een beroerte meer bekendheid te geven onder de bevolking. De werkgroep verwacht dat de test bij uitvoering door leken een goede eerste indruk kan geven over de aard van de symptomen.

*Conclusie:* de FAST-test is een eenvoudig uit te voeren hulpmiddel om een beroerte snel te herkennen.

### 38 Contra-indicaties voor intraveneuze trombolysen

In de praktijk worden veelal de contra-indicaties en exclusiecriteria gehanteerd zoals die in de NINDS-trial zijn geformuleerd [Anon. 1995b]. In de loop van de jaren vindt er echter een verschuiving en specificering plaats van deze criteria, die niet getoetst zijn in gecontroleerd onderzoek.

Door middel van een formele delphiprocedure met 30 internationaal erkende experts op het gebied van het toepassen van intraveneuze trombolysen, is getracht consensus te verkrijgen over de klinische contra-indicaties. De deskundigen kwamen tot een consensus over 12 contra-indicaties. Over onder andere de mate van verbetering van de klinische toestand als exclusie criterium werd geen consensus bereikt. De contra-indicaties intracerebrale bloeding in de voorgeschiedenis en epileptisch insult bij het ontstaan van de uitvalsverschijnselen werden niet meegenomen in de procedure [Dirks 2007]. De uitkomst van deze procedure wordt inmiddels ook in Nederland door de neurologen geaccepteerd. Door het beschikbaar komen van nieuwe onderzoeksgegevens zijn de contra-indicaties echter continu aan verandering onderhevig.

### 39 Relatieve contra-indicaties voor intraveneuze trombolysen

Bij circa 5,7 tot 7,7% van de patiënten gaat het ontstaan van uitvalsverschijnselen als gevolg van een herseninfarct gepaard met een insult. Na een epileptisch insult (zonder dat er sprake is van een herseninfarct) kan er echter sprake zijn van een voorbijaande parese (Toddparese/postictale parese). In de praktijk kan het lastig zijn om uitvalsverschijnselen als gevolg van een herseninfarct te onderscheiden van een postictale parese. Een perfusie-CT of -MRI kan hierbij behulpzaam zijn [De Keyser 2007, Sylaja 2006].

Een recent myocardinfarct (arbitrair < 3 maanden) is een relatieve contra-indicatie. Dit berust op de theoretische overweging dat behandeling met alteplase tot een intramuraal hematoom in het geïnfarceerde deel van het myocard kan leiden en, in het meest ernstige geval, tot een harttamponade. Hoewel een intramuraal hematoom als complicatie van intraveneuze trombolysen in een aantal

case-reports is beschreven is niet onderzocht hoe groot dit risico in de praktijk is na een myocardinfarct. Een recent myocardinfarct wordt dan ook niet in alle (inter)nationale richtlijnen als contra-indicatie gehanteerd. De afweging tot behandeling met intraveneuze trombolysen maakt de neuroloog, eventueel in overleg met de cardioloog, waarbij factoren als leeftijd van de patiënt, aantal weken sinds het myocardinfarct, lokalisatie en grootte van het myocardinfarct een rol spelen [Adams 2007, De Keyser 2007, De Silva 2011].

### 40 Intraveneuze trombolysen bij een onbekend tijdstip van het ontstaan van de uitvalsverschijnselen

Circa 18 tot 25% van de personen met een herseninfarct ontwaakt met uitvalsverschijnselen [Lago 1998, Boode 2007]. Omdat het tijdstip van ontstaan van de uitvalsverschijnselen bij deze patiënten onbekend is, werden zij uitgesloten in trombolysen trials. Daarom is het onduidelijk of bij deze patiënten veilig intraveneuze trombolysen toegepast kan worden. Er zijn enkele observationele studies verricht waarbij patiënten bij wie, door middel van MRI- of CT-angiografie/perfusie, een penumbra (dat deel van het cerebrum met reversibele ischemie wat nog eventueel te redden is met trombolysen, maar dreigt te infarceren bij persisterende arteriële occlusie) werd vastgesteld, behandeld werden met intraveneuze trombolysen. Op basis hiervan zijn er aanwijzingen dat geselecteerde patiënten, die wakker zijn geworden met uitvalsverschijnselen of waarbij het tijdstip onduidelijk is waarop de uitvalsverschijnselen zijn ontstaan, baat zouden kunnen hebben bij behandeling met intraveneuze trombolysen [Cho 2008, Ebinger 2011, Silva 2010].

Een gerandomiseerd onderzoek, waarbij 41 patiënten tussen 3 uur na het ontwakken met uitvalsverschijnselen behandeld werden met intraveneuze abciximab of placebo, werd vroegtijdig gestaakt nadat 3 van de 22 (13,6%) patiënten die behandeld werden met abciximab een symptomatisch intracerebraal hematoom ontwikkelden binnen 5 dagen na behandeling, in vergelijking tot 1 op de 20 (5%) patiënten die met placebo werden behandeld. Deze bevinding is mogelijk toe te schrijven aan het middel abciximab, een glycoproteïne-IIb-IIIa-antagonist, waardoor deze resultaten niet direct extrapolerebaar zijn naar de behandeling met alteplase [Adams 2008].

*Conclusie:* tot placebogecontroleerde gerandomiseerde studies zijn verricht naar de effectiviteit en veiligheid van intraveneuze trombolysen bij patiënten bij wie het niet bekend is wanneer de uitvalsverschijnselen zijn ontstaan, wordt een onbekend tijdstip van begin van de uitvalsverschijnselen of het ontwakken met uitvalsverschijnselen (waarbij het moment waarop de patiënt voor het laatst zonder uitvalsverschijnselen is gezien > 4,5 uur geleden is) als een exclusie criterium voor behandeling met intraveneuze trombolysen beschouwd.

### 41 Intraveneuze trombolysen ten tijde van het gebruik van orale anticoagulantia

In een meta-analyse over 7 onderzoeken (n = 3631) werd gekeken naar de veiligheid van behandeling met intraveneuze trombolysen bij patiënten die een herseninfarct kregen ten tijde van behandeling met warfarine. De geïncludeerde patiënten hadden een subtherapeutische INR (in de meeste onderzoeken < 1,7) ten tijde van de behandeling met intraveneuze trombolysen [Miedema 2012]. In deze analyse bleek sprake van een significant verhoogd risico op een symptomatische intracerebrale bloeding bij patiënten die warfarine gebruikten ten opzichte van de patiënten die geen antistolling gebruikten (OR 2,6; 95%-BI 1,1-5,9). Tussen de 2 groepen was geen verschil in mortaliteit (tijdens opname en binnen 3 maanden) of functionele uitkomst na 3 maanden.

In een observationele studie van meer recente datum werden 23.437 patiënten met een herseninfarct behandeld met intraveneuze alteplase [Xian 2012]. Patiënten die warfarine gebruikten werden

geïncludeerd indien zij een INR ≤ 1,7 hadden (n = 1802, gemiddelde INR 1,2). Het percentage symptomatische intracraniale bloedingen was hoger bij warfarinegebruikers dan bij niet-gebruikers (5,7% versus 4,6%; p < 0,001). Dit verschil was niet significant meer na correctie voor factoren als leeftijd, geslacht en ernst van de uitvalsverschijnselen. Ook bij de kleine subgroep patiënten (n = 269) met een INR tussen de 1,5 en 1,7 was er na correctie geen significant verhoogd risico op een symptomatische intracraniale bloeding. Ook op andere uitkomstmaten zoals ernstige systemische bloedingen en mortaliteit werd geen significant verschil aangetoond.

Hoewel gecontroleerd onderzoek naar de toepassing van intraveneuze trombolysen ten tijde van het gebruik van de nieuwe orale antistollingsmiddelen (NOAC's: dabigatran, apixaban en rivaroxaban) ontbreekt, is op grond van vooral laboratoriumexperimenten gebleken dat normale waarden van de PT en aPTT een relevante rivaroxaban- respectievelijk dabigatranspiegel nagenoeg uitsluiten, indien de laatste dosis meer dan 2 uur voor bloedafname ingenomen is. Op grond hiervan zijn door de Orde van Medisch Specialisten de volgende richtlijnen opgesteld voor toepassing van intraveneuze trombolysen ten tijde van het gebruik van de nieuwe orale antistollingsmiddelen: intraveneuze trombolysen kan toegepast worden ten tijde van rivaroxabangebruik indien dit meer dan 4 uur geleden voor het laatst is ingenomen én de protrombinetijd (PT) of anti-Xa-test (specifiek voor directe factor-Xa-remmers) in het normaalbereik is. Ten tijde van dabigatrangebruik is intraveneuze trombolysen mogelijk indien dit meer dan 4 uur na de laatste gift plaatsvindt én de *activated partial thromboplastin time* (aPTT) of de verdunde trombinetijd (dT, specifiek voor directe trombineremmers) in het normaalbereik is. Er zijn momenteel nog onvoldoende resultaten gepubliceerd om een uitspraak te doen omtrent de veiligheid van intraveneuze trombolysen ten tijde van het gebruik van apixaban [NVVC 2013].

*Conclusie:* bij patiënten die cumarine-derivaten gebruiken en daarbij een INR ≤ 1,7 hebben kan intraveneuze trombolysen worden toegepast. Dit gaat waarschijnlijk wel gepaard met een toename van het risico op een symptomatische intracerebrale bloeding.

Bij patiënten die NOAC's gebruiken en die de laatste dosis langer dan 4 uur voor presentatie hebben ingenomen kan intraveneuze trombolysen overwogen worden indien bepaalde stollingswaarden in het normaalbereik zijn.

### 42 Hemianopsie

Ongeveer zestig procent van de patiënten met gezichtsvelduitval blijkt zich hiervan niet bewust te zijn [Celestia 1997].

### 43 Centrale versus perifere n. facialis-uitval

Bij onderzoek van de kracht van de gelaatsmuculatuur wordt zo mogelijk onderscheid gemaakt tussen een centrale en perifere n. facialis-uitval. Wanneer het bovenste deel van de aangezichtsspieren evenveel is aangedaan als het onderste deel, is er sprake van een perifere uitval. Door de dubbele innervatie van de bovenste aangezichtsspieren is de oogsluiting bij eenzijdige centrale laesies altijd intact. Differentiatie tussen een centrale en een perifere facialisuitval is in de lichtere gevallen klinisch niet altijd mogelijk [Oosterhuis 2000].

### 44 Herkenning diagnose TIA

In de praktijk wordt bij circa 15% van de personen die verwezen zijn naar de TIA-service uiteindelijk een andere diagnose gesteld. Dit is in ongeveer 44% van de gevallen epilepsie en in 24% van de gevallen migraine. Overige diagnoses die worden gesteld zijn onder andere: *transient global amnesia* (3,6%), *hypertensieve encefalopathie* (3,6%) en een psychogene oorzaak (3,6%) [Amort 2011].

In buitenlands onderzoek is gerapporteerd dat vooral niet-specialisten de diagnose TIA te lichtvaardig stellen. Portugese onderzoek op basis van enkele tientallen patiënten meldde dat de diagno-

se vooral ten onrechte gesteld werd bij patiënten die voorbijgaande bewustzijns- of evenwichtsstoornissen aangaven [Ferro 1996]. Ook onder – in cerebrovasculaire aandoeningen gespecialiseerde – neurologen bestaat geen volledige overeenstemming ten aanzien van het stellen van de diagnose TIA. Nederlands onderzoek toont een matige overeenstemming tussen neurologen indien zij onafhankelijk van elkaar bij dezelfde patiënt de anamnese afnamen en lichamelijk onderzoek uitvoerden (kappa 0,65-0,77) [Kraaijeveld 1984, Koudstaal 1986].

De herkenning van een herseninfarct of -bloeding door huisartsen is goed. Indien de huisarts één van deze diagnoses had gesteld, werd dit voor 85% van de patiënten door de neuroloog bevestigd [Ferro 1998].

#### 45 Differentiaaldiagnose monoclulaire visusstoornis

Monoclulaire (voorbijgaande) visusstoornissen kunnen behalve door amaurosis fugax en arteriitis temporalis ook veroorzaakt worden door orthostatische hypotensie, hartritme stoornissen, verhoogde intracraniale druk, glaucoom, maligne hypertensie, migraine, ablatio retinae, neuritis optica en tumoren [Sandercock 1991].

#### 46 Transient global amnesia

Transient global amnesia (TGA) is een syndroom met als klinisch kenmerk een acuut ontstaan van algeheel geheugenverlies, zowel anterograad als retrograad, gedurende maximaal 24 uur. De patiënt is helder en in staat te communiceren. Tevens is hij in staat tot het uitvoeren van complexe handelingen. Na de episode is er een amnesie voor het gebeuren. In de literatuur wordt de jaarlijkse incidentie van TGA geschat op 3 per 100.000. De meeste patiënten zijn ouder dan 50 jaar en het syndroom komt iets vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De recidiefkans bedraagt 3 tot 4%. De differentiaaldiagnose bestaat uit epilepsie (al dan niet symptomatisch), amnesie na een hoofdtrauma en ischemie in het posterior stroomgebied. De pathofysiologie van transient global amnesia is onbekend. Met behulp van MRI zijn er aanwijzingen gevonden voor een focaal verminderde functie van de hippocampus gedurende de periode met amnesie [Alblas 2006, Erkelens 2010, Bartsch 2010]. Verwijzing naar de neuroloog en aanvullend onderzoek zijn niet geïndiceerd bij een typische, eenmalige episode. Aangezien er geen duidelijke aanwijzingen zijn voor een ischemische genese, is medicamenteuze therapie in het kader van cardiovasculaire preventie niet geïndiceerd [Bartsch 2010, Erkelens 2010].

#### 47 Drop attacks

Een *drop attack* wordt omschreven als een val als gevolg van voorbijgaande atonie, meestal optredend tijdens lopen, hetgeen niet gepaard gaat met bewustzijnsverlies of andere symptomen. Er zijn geen restverschijnselen. Drop attacks treden vooral op bij vrouwen ouder dan 40 jaar [Thijs 2009]. Een drop attack kan uiteenlopende oorzaken hebben en de differentiaaldiagnose is uitgebreid. Uit een onderzoek waarin patiënten met 3 of meer drop attacks in de voorgaande 6 maanden een uitgebreid onderzoek ondergingen, werd voor 90% van de patiënten één of meerdere waarschijnlijke oorzaken voor de val gevonden: cardiovasculair (53%), neurologisch (29%, waaronder vertebrobasilaire insufficiëntie, M. Parkinson en cerebrovasculaire stoornis), medicatie (11%) en houdings- en/of balansstoornissen (18%). In 10% werd geen oorzaak gevonden voor de val. Dit laatste percentage ligt waarschijnlijk hoger in de populatie die minder frequent een drop attack heeft gehad [Parry 2005]. Ook binnen-oordisfunctie, bijvoorbeeld in het kader van M. Ménière wordt als oorzaak beschreven [Brantberg 2005].

#### 48 Acetylsalicylzuur en intraveneuze trombolysen

In een gerandomiseerd open-labelonderzoek (n = 642) werd de effectiviteit en veiligheid van toediening van 300 mg acetylsalicylzuur binnen 90 mi-

nuten na start van intraveneuze trombolysen onderzocht. In dit onderzoek bleek dat vroege toediening van acetylsalicylzuur na intraveneuze trombolysen gepaard gaat met een toename van de kans op symptomatische intracerebrale bloedingen in vergelijking tot een start 24 uur na behandeling met intraveneuze trombolysen (4,3% versus 1,6%; absoluut risicoverschil 2,8%; 95%-BI 0,2-5,4%). Er was geen significant verschil in de kans op een gunstige uitkomst na 3 maanden [Zinkstok 2012].

*Conclusie:* indien een patiënt met intraveneuze trombolysen wordt behandeld, wordt voorafgaand hieraan en gedurende de eerste 24 uur na de behandeling, geen acetylsalicylzuur gestart.

#### 49 Beleid bij een klein herseninfarct (minor stroke)

Een internationale definitie van een klein herseninfarct oftewel 'minor stroke' ontbreekt. Over het algemeen spreekt men van een minor stroke indien sprake is van geringe uitvalsverschijnselen die niet volledig herstellen. In onderzoekverband wordt vaak een National Institutes of Health Score (NIHSS) kleiner of gelijk aan 3 toegepast om de ernst van de uitvalsverschijnselen bij een minor stroke te definiëren.

Het advies is om alle patiënten die bij presentatie nog uitvalsverschijnselen vertonen, onafhankelijk van de ernst hiervan, direct naar het ziekenhuis te verwijzen. In de praktijk blijkt namelijk dat patiënten die aanvankelijk slechts geringe uitvalsverschijnselen vertonen in de loop van uren tot dagen een toename van uitval kunnen krijgen. Zo toonde een prospectief observationeel onderzoek (n = 2165) dat 17% van de patiënten die niet in aanmerking kwamen voor behandeling met intraveneuze trombolysen omdat zij slechts geringe uitvalsverschijnselen hadden (gemiddelde NIHSS bij opname 3), tijdens opname waren overleden of niet functioneel onafhankelijk waren bij ontslag uit het ziekenhuis (gemodificeerde Rankin-score > 2) [Barber 2001]. Dit percentage komt redelijk overeen met de bevindingen uit een recenter prospectief onderzoek waarin 510 patiënten met een minor stroke (NIHSS < 4) of met een TIA werden geïncludeerd. Excluseria waren onder andere behandeling met intraveneuze trombolysen en een score op de gemodificeerde Rankin-schaal (mRS)  $\geq 2$ . Vijftien procent van de patiënten bleek na 90 dagen functioneel verslechterd, gedefinieerd als een mRS  $\geq 2$ . Het grootste deel van deze patiënten (74%) had geen recidief (gedefinieerd als uitvalsverschijnselen die minstens 24 uur aanhielden) doorgemaakt. Het doormaken van een recidief (ruim 7% van alle patiënten) was echter wel geassocieerd met een slechter uitkomst: 53% was na 90 dagen functioneel afhankelijk [Coutts 2012].

Naast de kans op functionele verslechtering bij een minor stroke blijkt ook dat opname op een stroke unit bij patiënten met slechts geringe uitvalsverschijnselen ten tijde van randomisatie tot minder afhankelijkheid leidt [Stroke Unit Trialists' Collaboration 2007]. Ten slotte blijkt uit een prospectief cohortonderzoek (onderdeel van de Oxford Vascular Study, n = 87) dat er een reëel risico is op het optreden van een herseninfarct na een minor stroke (NIHSS  $\leq 3$ ). Gedurende de eerste 7 dagen na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen bedraagt deze kans 11,5%, gedurende de eerste maand 15% en gedurende de eerste 3 maanden 18,5%. Snelle start van secundaire preventie is derhalve wenselijk [Coull 2004].

Patiënten met slechts geringe uitvalsverschijnselen komen ook in aanmerking voor behandeling met intraveneuze trombolysen indien sprake is van interferentie met de functionaliteit, hetgeen bijvoorbeeld het geval is bij een geïsoleerde afasie of hemianopsie.

*Conclusie:* alle patiënten met uitvalsverschijnselen bij presentatie worden, onafhankelijk van de ernst hiervan, met U1- of U2-indicatie (afhankelijk van de eventuele mogelijkheid tot acute behandeling) naar het ziekenhuis verwezen. Dit is een wijziging ten opzichte van de vorige versie van de standaard.

#### 50 Antihypertensiva in de acute fase van een beroerte

Circa 80% van de patiënten met een beroerte heeft in de acute fase een verhoogde bloeddruk (> 140 mmHg systolisch). Deze daalt gedurende de eerste 24 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen met gemiddeld 28% [Oliveira-Filho 2003]. De hoge bloeddruk in de acute fase kan het gevolg zijn van stress als gevolg van het infarct, een volle blaas, misselijkheid, een fysiologische respons op hypoxie, een verhoogde intracraniale druk en/of pre-existente hypertensie. In theorie kan het medicamenteus verlagen van de bloeddruk in de acute fase van een herseninfarct leiden tot vermindering van hersenoedeem, verdere vasculaire schade en het verlagen van de kans op hemorragische transformatie van het infarct en op een vroege recidief. Anderzijds is het autoreguliemechanisme ten tijde van een acuut infarct verstoord, waardoor de cerebrale perfusie afhankelijk is van de systemische bloeddruk. Indien deze actief verlaagd wordt, bestaat er een kans op een verminderde perfusie van de penumbra en groei van het infarct.

In theorie leidt actieve verlaging van de bloeddruk bij een hersenbloeding tot een vermindering van de uitbreiding van het hematoom, minder perihematomaal oedeem en een verlaging van de kans op hernieuwd bloeden. In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek (n = 2029) werden patiënten met een beroerte binnen 30 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen geïncludeerd indien zij een systolische bloeddruk > 140 mmHg hadden. Hierbij werden patiënten die de eerste 7 dagen met candesartan behandeld werden, vergeleken met patiënten die de eerste 7 dagen met placebo behandeld werden. Na 6 maanden was er geen verschil op het samengestelde eindpunt vasculaire sterfte, myocardinfarct of beroerte [Sandset 2011]. De auteurs van dit onderzoek verrichtten ook een meta-analyse waarin de meest recente bevindingen werden opgenomen (11 RCT's). Hieruit blijkt dat behandeling met antihypertensiva in de acute fase van een beroerte niet van invloed is op de mortaliteit of invaliditeit (gemodificeerde Rankin-score 3 tot 6) na 6 maanden [Sandset 2011].

Uit het EXPRESS-onderzoek blijkt dat snelle start van secundaire preventie, waaronder behandeling met antihypertensiva, na een TIA of minor stroke leidt tot een significante afname van de kans op het optreden van een herseninfarct binnen 90 dagen<sup>31</sup> [Rothwell 2007].

Een gerandomiseerde pilotstudie toonde aan dat snelle (< 6 uur na het ontstaan van de symptomen), intensieve bloeddrukverlaging (streefwaarde systolische bloeddruk: 140 mmHg) bij een intracerebraal hematoom tot een significante vermindering van de uitbreiding van het hematoom leidt (verschil: 2,80 ml; 95%-BI 1,04-4,56) in vergelijking tot minder agressieve behandeling (streefwaarde systolische bloeddruk: 180 mmHg). Er werd niet gekeken of dit ook invloed had op de functionele uitkomst [Anderson 2010].

Of antihypertensiva veilig gecontinueerd kunnen worden in de acute fase na een beroerte werd onderzocht door 763 patiënten, die reeds voor het ontstaan van de uitvalsverschijnselen antihypertensiva gebruikten, binnen 48 uur na het ontstaan van de symptomen te randomiseren. Van hen continueerden 397 patiënten de antihypertensiva, 384 patiënten stakten gedurende 14 dagen de behandeling met antihypertensiva. Er was geen verschil op de primaire uitkomstmaat mortaliteit of afhankelijkheid na 2 weken [Robinson 2010].

*Conclusie:* in de acute fase van een TIA of klein herseninfarct is het advies de secundaire preventie zo snel mogelijk te starten, waaronder behandeling met antihypertensiva. Dit gebeurt over het algemeen klinisch. In het geval van een groot herseninfarct of een hersenbloeding is het advies om in het acute stadium geen antihypertensiva te starten, tenzij de bloeddruk bij herhaalde metingen > 220/120 mmHg (herseninfarct) of > 185/105 mmHg (hersenbloeding) bedraagt. Deze aanbevelingen zijn vooral op theoretische overwegingen

gebaseerd. Indien patiënten reeds antihypertensiva gebruiken, kunnen deze gecontinueerd worden.

### 51 Richtlijnen voor palliatieve zorg

Het Integraal Kankercentrum Nederland heeft een richtlijn gepubliceerd voor de zorg in de palliatieve fase [IKNL 2010].

### 52 Revalidatie na ontslag uit het ziekenhuis

De revalidatie na ontslag uit het ziekenhuis kan op verschillende manieren vormgegeven worden: vanuit de thuissituatie met enkel- of meervoudige eerstelijns therapie, vanuit de thuissituatie met poliklinische revalidatiebehandeling op een revalidatieafdeling van het ziekenhuis of een revalidatiecentrum, vanuit de thuissituatie met geriatrie- dagbehandeling/revalidatie, klinische revalidatie in een revalidatiecentrum of klinische revalidatie in een verpleeghuis op een speciale revalidatieafdeling.

Bij de beslissing waar de revalidatie plaats zal vinden, spelen de volgende factoren een rol: de ernst van de beperkingen, de prognose, de leerbaarheid of het leervermogen, de motivatie, de leeftijd, de wens van de patiënt en zijn naaste(n), hun psychische en sociale draagkracht en de beschikbaarheid van noodzakelijke (mantel)zorg en voorzieningen. Patiënten die in een revalidatiecentrum worden opgenomen zijn gemiddeld ongeveer twintig jaar jonger dan degenen die in een verpleeghuis worden opgenomen. Het multidisciplinaire team op de stroke unit schakelt zo nodig thuiszorg en therapie thuis in of verzorgt de overdracht naar het revalidatiecentrum of verpleeghuis.

*Conclusie:* na ontslag uit het ziekenhuis vindt verdere revalidatie plaats. De beslissing waar de revalidatie het beste kan plaatsvinden hangt van verschillende factoren af en wordt tijdens opname op de stroke unit in een multidisciplinair overleg genomen.

### 53 Inventarisatie zorgbehoefte

De genoemde punten zijn gebaseerd op de verschillende domeinen van het SAMPC-model (S) omatisch, (A)ctiviteiten in het dagelijks leven, (M) aatschappelijk functioneren, (M)antelzorg, (P)sychisch functioneren, (C)ommunicatie/waarneming. Indien alle punten van dit model worden geïnventariseerd wordt er een goed overzicht verkregen van de problemen en mogelijkheden op de verschillende terreinen. Op basis hiervan kan zo nodig een zorgplan worden opgesteld [Wind 2007].

### 54 Barthelindex

De Barthelindex geeft aan in hoeverre de patiënt zelfredzaam is wat betreft de algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL). De betrouwbaarheid en validiteit van de Barthelindex is goed [De Haan 1993, Huybrechts 2007].

In vergelijking tot andere meetinstrumenten, zoals de gemodificeerde Rankin-score (mRS) en de Functional Independence Measure (FIM), geniet de Barthelindex de voorkeur op basis van de praktische toepasbaarheid (de index is snel en eenvoudig af te nemen) en betrouwbaarheid. De voornaamste beperking is echter het zogenaamde 'plafond-effect'. Aangezien het instrument alleen eenvoudige activiteiten meet, garandeert een maximale score niet dat patiënten, hoewel ze ADL-zelfstandig zijn, volledig zonder beperkingen zijn bij meer complexe activiteiten. Daarnaast zijn het bestaan van afasie, cognitieve stoornissen, visusstoornissen en pijn niet in de scorelijst betrokken.

### 55 Arbeidsre-integratie

In Nederland is circa 40% van degenen die voor het optreden van niet-aangeboren hersenletsel (hieronder vallen traumatisch hersenletsel en beroerte) werkzaam waren, 2 jaar na het letsel weer aan het werk [Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid 2012]. Internationaal keert 40 tot 73% van de patiënten, die voor het 45<sup>e</sup> levensjaar een be-

roerte hebben doorgemaakt naar verloop van tijd weer terug op de arbeidsmarkt [Kappelle 1994, Musolino 2003, Neau 1998].

Terugkeer op de arbeidsmarkt leidt over het algemeen tot een hogere kwaliteit van leven [Vestling 2003]. Factoren die positief geassocieerd zijn met arbeidsre-integratie zijn onder andere: normale spierkracht, zelfstandig kunnen lopen, het ontbreken van cognitieve stoornissen, het verrichten van kantoorwerkzaamheden, hoog opleidingsniveau, steun vanuit de omgeving en leidinggevende en een goede medewerking aan de revalidatie. Onder andere de aanwezigheid van een depressie, cognitieve stoornissen, gebrek aan begeleiding, het ontbreken van steun en ernstige uitvalsverschijnselen zijn negatief geassocieerd met werkhervatting [Treger 2007, Saeki 1995, Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid 2012, Vestling 2003].

Zowel de revalidatie- als bedrijfsarts hebben een belangrijke rol bij de arbeidsre-integratie. Als de patiënt door de klachten (nog) niet kan werken, gaat de huisarts na of de bedrijfsarts het proces van arbeidsre-integratie begeleidt. In overleg met de patiënt stemt de huisarts de voortgang zo mogelijk af met de bedrijfsarts.

### 56 Mantelzorg

Naast van patiënten met een herseninfarct of intracerebrale bloeding ervaren een hoge zorglast. Deze zorglast wordt aangegeven in termen van zware verantwoordelijkheid, onduidelijkheid over de zorgbehoefte van de patiënt, constante bezorgdheid, verminderde sociale contacten en het gevoel er alleen voor te staan [Visser-Meily 2004]. Vooral de neuropsychologische functiestoornissen die het gevolg zijn van de beroerte blijken voor de partners belastend te zijn. Doorgaans hebben partners minder mogelijkheden voor ontspanningsactiviteiten. Ook treden er veranderingen in rolpatronen op die spanningen met zich mee kunnen brengen. Vaak ontstaat er minder wederkerigheid in de relatie [Schure 1995].

Uit een prospectief onderzoek (n = 100) blijkt dat 30 tot 33% van de mantelzorgers een depressie ontwikkelt gedurende een 18 maanden durende follow-up. De ernst van de uitval en leeftijd van de patiënt zijn met het ontstaan hiervan geassocieerd. Daarnaast spelen de gezondheidstoestand, copingstijl van de mantelzorger en de ervaren sociale steun een rol in het ontstaan van een depressie bij de mantelzorger [Berg 2005].

### 57 Rijgeschiktheid na een beroerte

Rijbewijzen van groep 1 (personenauto's en motorrijwielen); indien er geen met de rijgeschiktheid interfererende cognitieve of lichamelijke functiestoornissen zijn, bedraagt de termijn dat men na een beroerte ongeschikt is 2 weken. Indien er met de rijgeschiktheid interfererende cognitieve of lichamelijke functiestoornissen zijn, is er een ongeschiktheid voor 3 maanden. Hierna wordt een specialistisch rapport opgesteld door een neuroloog of revalidatiearts en moet er een rijtest worden afgelegd.

Rijbewijzen van groep 2 (vrachtwagens en autobussen): de termijn dat men na een beroerte ongeschikt is voor rijbewijzen van groep 2 bedraagt 4 weken, indien er geen met de rijgeschiktheid interfererende functiestoornissen zijn. Zijn er wel met de rijgeschiktheid interfererende functiestoornissen, dan kan men niet geschikt worden verklaard voor groep 2 [CBR 2010, ministerie van Verkeer en Waterstaat 2013].

### 58 Seksualiteit

Na een herseninfarct of intracerebrale bloeding rapporteert 17 tot 57% van de patiënten een verminderd seksueel verlangen. Daarnaast kan sprake zijn van erectiele disfunctie, die meestal binnen 7 weken na de beroerte herstelt, of een vermindering van de vaginale lubricatie en het orgasmevermogen. In zeldzame gevallen wordt hyperseksualiteit gezien. De oorzaak van de seksuele stoornis is meestal multifactorieel waarbij

lichamelijke factoren een rol spelen, zoals comorbiditeit (hypertensie, diabetes mellitus, perifere arterieel vaatlijden), medicatie, verminderde functionaliteit en lokalisatie van het infarct of de bloeding. Daarnaast spelen vaak psychische factoren een rol, zoals angst voor een recidief, veranderd rolpatroon, verlies van zelfvertrouwen en het eventuele bestaan van een 'post-stroke'-depressie [Calabro 2011, Korpelainen 1999].

Een herseninfarct is geen reden om af te zien van seksuele activiteit. Ook na een hersenbloeding is er meestal geen beperking. Voor de behandeling van erectiele disfunctie wordt verwezen naar de NHG-Standaard Erectiele disfunctie. Het is aan te bevelen dat de huisarts actief vraagt naar seksuele problemen en voorlichting geeft.

De brochure Intimiteit en seksualiteit na een beroerte van de Hart&Vaatgroep geeft adequate patiëntinformatie [De Hart&Vaatgroep 2012].

### 59 Patiëntenverenigingen

Nederlandse CVA-vereniging Samen Verder, Postbus 60097, 6800 JB Arnhem; tel (088) 3838300; www.cva-samenverder.nl.

Afasie Vereniging Nederland, Bakenbergseweg 125, 6814 ME Arnhem; tel (026) 3512512; www.afa-sie.nl.

### 60 Secundaire preventie in de praktijk

In Nederland werd in 2006 gemiddeld 95% van alle patiënten na een TIA of herseninfarct met antitrombotische therapie behandeld, 5 dagen na ontslag of poliklinische beoordeling. Antihypertensiva werden bij 75% van de opgenomen patiënten met hypertensie gestart en bij 62% van de poliklinische patiënten met hypertensie. Bij 71% van de opgenomen patiënten met hyperlipidemie in combinatie met ischemische hartziekte of een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel werd lipidenverlagende therapie gestart. Bij de patiënten die poliklinisch werden onderzocht werd dit in 52% van de gevallen gedaan. [Scholte op Reimer 2006].

### 61 Leefstijlfactoren

Het effect van leefstijlmodificatie op de recidiefkans van een beroerte is niet onderzocht. Wel is aangetoond dat roken, overmatig alcoholgebruik, overgewicht en weinig lichaamsbeweging geassocieerd zijn met het risico op een (recidief) herseninfarct.

*Stoppen met roken:* roken is een onafhankelijke risicofactor voor het optreden van een herseninfarct [Paul 2004, Shinton 1989, Wolf 1988]. Het risico neemt toe met het aantal pakjaren. In een prospectieve studie bleek het relatieve risico op mortaliteit bij patiënten die een beroerte hebben doorgemaakt na een gemiddelde follow-up van 7,5 jaar 2,27 (95%-BI 1,12-4,47) voor rokers in vergelijking met niet-rokers [Myint 2006].

Op alle leeftijden leidt stoppen met roken tot een afname van de kans op hart- en vaatziekten (HVZ). De voordelen van stoppen met roken lijkt groter in jongere leeftijdsgroepen. In de oudere leeftijdsgroepen is het relatieve risico van roken weliswaar kleiner dan in de jongere groepen, maar is de absolute kans op HVZ beduidend groter zodat het ook voor ouderen zin heeft om te stoppen met roken. Uit een cohortonderzoek blijkt dat het risico op HVZ 5 jaar na het stoppen met roken op hetzelfde niveau ligt als bij personen die nooit gerookt hebben [Wolf 1988].

In een prospectieve studie (n = 1139) rookte 32,3% ten tijde van het doormaken van een beroerte. Van de 151 rokers die na 1 jaar nog leefden waren er 62 (41,4%) gestorpt, de meesten in de eerste 3 maanden na de beroerte [Redfern 2000].

*Lichaamsbeweging:* lichamelijke inactiviteit is een risicofactor voor het optreden van een beroerte [Wendel-Vos 2004, Lee 2003]. Regelmatige lichamelijke activiteit leidt niet alleen rechtstreeks tot een verlaagd risico op HVZ, maar ook indirect via het effect op bloeddruk en gewicht, vasodilatatie, glucosetolerantie en het lipidspectrum. Uit een meta-analyse van 18 cohortstudies en 5 patiëntcontroleonderzoeken bleek dat zeer actieve men-



sen 27% minder kans hebben op een beroerte ten opzichte van inactieve personen (RR 0,73; 95%-BI 0,67-0,79). Gemiddeld actieve individuen hadden een 20% lager risico op een beroerte in vergelijking met inactieve personen (RR 0,80, 95%-BI 0,74-0,86) [Lee 2003]. Het ligt in de lijn der verwachting dat, in overeenstemming met de gunstige effecten in de secundaire preventie bij coronair vaatlijden, regelmatige lichaamsbeweging aangepast aan de mogelijkheden van de patiënt en eventueel onder begeleiding van een fysiotherapeut of in de vorm van een beweegprogramma, een gunstig effect heeft op de recidiefkans van een herseninfarct [Gordon 2004].

**Matig alcoholgebruik:** overmatige alcoholconsumptie is een onafhankelijke risicofactor voor beroerte. Een meta-analyse (17 cohortonderzoeken en 9 patiëntcontroleonderzoeken) toont dat de kans op een hersenbloeding toeneemt met het gemiddeld aantal glazen alcohol dat per dag wordt gedronken. Wat betreft het risico op een herseninfarct is sprake van een J-vormige curve waarbij het laagste risico op een herseninfarct gevonden wordt bij een alcoholconsumptie van 1 eenheid per dag. Vanaf een consumptie van 3 eenheden per dag neemt het risico op een herseninfarct en de mortaliteit toe, zowel bij vrouwen als bij mannen. Mogelijk speelt de bloeddrukverhogende werking van alcohol hierbij een grote rol [Patra 2010]. In een prospectief onderzoek was 72,1% van de patiënten die voorafgaand aan een eerste beroerte overmatig alcohol dronken (vrouwen > 14 eenheden/week; mannen > 21 eenheden/week), 3 maanden na de beroerte gestopt met het excessieve alcoholgebruik [Redfern 2000]. Het hier gegeven advies betreffende het aantal alcoholische consumpties komt overeen met de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangementment.

**Gewichtsreductie:** een meta-analyse van 25 prospectieve onderzoeken toont dat overgewicht (BMI 25 tot 29,9 kg/m<sup>2</sup>) en obesitas (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) onafhankelijke risicofactoren zijn voor het optreden van een herseninfarct (RR 1,22; 95%-BI 1,05-1,41 respectievelijk 1,64; 95%-BI 1,36-1,99). Er was geen significante relatie tussen overgewicht en obesitas en het optreden van een hersenbloeding [Strazzullo 2010]. In een prospectief onderzoek voldeed 56,3% ten tijde van de eerste beroerte aan de criteria voor obesitas (MHR bij mannen > 0,98; bij vrouwen > 0,88). Na 1 jaar voldeed nog 36,1% van de patiënten aan deze criteria [Redfern 2000]. De streefwaarden BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> en bij ouderen BMI ≤ 30 kg/m<sup>2</sup> zullen in de praktijk vaak moeilijk te bereiken zijn. Gewichtsverlies van 5 tot 10% geeft reeds een aanzienlijke gezondheidswinst. Zie de NHG-Standaard Obesitas.

**Conclusie:** roken, overmatig alcoholgebruik, overgewicht en lichamelijke inactiviteit zijn geassocieerd met het risico op een (recidief) herseninfarct. Hoewel onderzoek naar de effectiviteit van de afzonderlijke leefstijlinterventies in de secundaire preventie ontbreekt, ligt het in de lijn der verwachting dat naleving van bovenstaande adviezen tot een lagere recidiefkans leidt.

### 62 Acetylsalicylzuur in de secundaire preventie na een TIA of herseninfarct

De baten van gebruik van acetylsalicylzuur door patiënten met een TIA of een herseninfarct zijn in vele trials aangetoond. In een meta-analyse is bekend dat dit middel zowel de kans op het doormaken van een niet-dodelijk herseninfarct als een niet-dodelijk myocardinfarct met circa 25% vermindert. De relatieve reductie van de kans op sterfte is geringer en bedraagt circa 10%. De absolute reductie van de kans op cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit bedraagt in de trials ruim 1% per jaar. Er is geen duidelijke dosiseffectrelatie [Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002]. Ook in een ander overzichtsartikel wordt geconcludeerd dat alle doseringen van 50 tot 1500 mg daags even effectief zijn en wordt het niet uitgesloten dat de ondergrens verder verlaagd kan worden [Johnson 1999]. Het enige onderzoek waarin werd gewerkt met een dosering van minder dan 50 mg

per dag, is de Dutch TIA Trial. Hieruit blijkt dat 30 mg een even goed resultaat geeft als een dosering van 283 mg en met minder gastro-intestinale bijwerkingen gepaard gaat [Dutch TIA Trial Study Group 1991]. Op theoretische gronden is zelfs wel gesuggereerd dat 30 mg effectiever is dan hogere doseringen, omdat de remming van de plaatjesaggregatie door vermindering van de productie van tromboxaan A<sub>2</sub> in de bloedplaatjes bij deze lage dosering al volledig is, terwijl de productie van het aggregatieremmende prostaglandine in de endotheelcellen nog nauwelijks is verlaagd [Kalmann 1987, Algra 1998].

Omdat de hoeveelheid bewijs voor de effectiviteit van een dosering van meer dan 50 mg acetylsalicylzuur per dag veel groter is dan die voor de effectiviteit van lagere doseringen en gebruik van 80 mg per dag ook voor andere indicaties wordt toegepast, wordt het gebruik van 80 mg acetylsalicylzuur per dag geadviseerd.

**Conclusie:** na een TIA of herseninfarct leidt behandeling met dagelijks acetylsalicylzuur (80 mg) tot een absolute reductie van de kans op cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit van ruim 1% per jaar.

### 63 Acetylsalicylzuur in het acute stadium van een TIA of herseninfarct

Het effect van toediening van acetylsalicylzuur in het acute stadium van een herseninfarct werd onderzocht in 2 trials: de IST en de CAST [Anon. 1997b, Anon. 1997a]. In elk van deze onderzoeken werden circa 20.000 patiënten geïncludeerd die bij randomisatie voor acetylsalicylzuur binnen 48 uur na het begin van de uitvalsverschijnselen 300 mg (IST) of 160 mg (CAST) per dag kregen. In het CAST-onderzoek werd deze dosering gedurende 4 weken of tot ontslag gegeven, in het IST-onderzoek gedurende 14 dagen of tot ontslag. Het CAST-onderzoek was geblindeerd en placebocontroleerd, de IST had een multifactoriële niet-geblindeerde opzet waarbij een deel van de patiënten ook heparine kreeg.

Uit een meta-analyse over deze 2 onderzoeken blijkt dat gebruik van acetylsalicylzuur in de acute fase van het herseninfarct na een follow-up van 14 dagen (IST) of een maand (CAST) resulteert in een geringe, maar significante daling van 1,2% van het aantal overleden of afhankelijke patiënten (dit is 12 per 1000 behandelde patiënten, NNT 83) [Chen 2000]. Het effect berust vooral op een vermindering van het aantal recidief infarcten dat slechts in beperkte mate teniet wordt gedaan door enkele extra optredende hemorragische infarcten. Een tweetal andere meta-analyses, waarin de gegevens vrijwel volledig op deze 2 onderzoeken berusten, komen tot overeenkomstige conclusies [Chen 2000, Anon. 2002, Sandercock 2008]. In zowel de IST als de CAST ondergingen de meeste patiënten vóór randomisatie een CT-scan ter uitsluiting van een hersenbloeding. Indien een CT-scan voornamelijk om organisatorische redenen niet tijds gerealiseerd kon worden, kon de patiënt toch worden geïncludeerd als het klinisch beeld een herseninfarct deed vermoeden. Twee procent van deze patiënten bleek uiteindelijk een hersenbloeding te hebben. Bij deze patiënten waren er geen aanwijzingen voor een slechtere uitkomst [Chen 2000, Sandercock 2008]. Onderzoek naar het effect van zeer snelle toediening van acetylsalicylzuur na het ontstaan van uitvalsverschijnselen werd niet verricht. Er bestaat geen onderzoek naar de optimale dosering acetylsalicylzuur in de acute fase. De dosering van 160 tot 300 mg die in de praktijk wordt toegepast komt overeen met de dosering in de hiervoor besproken trials. De dosering van 160 mg die in deze richtlijn geadviseerd wordt, komt overeen met de laagste die gebruikt werd in de hiervoor besproken trials. De optimale duur waarop deze dosering gecontinueerd dient te worden in de acute fase, alvorens deze naar 80 mg per dag te verlagen, is niet onderzocht. In de hierboven genoemde onderzoeken bedroeg de duur van behandeling 2 weken (IST) en 4 weken (CAST). Met een eenmalige oplaaddosering van 160 mg is de

plaatjesaggregatieremming echter reeds maximaal [Patrignani 1982]. In de praktijk worden er in de tweede lijn verschillende richtlijnen gehanteerd. De behandeling met de hogere dosis (160 tot 300 mg) wordt ofwel eenmalig toegediend, ofwel gecontinueerd tot ontslag naar huis of gedurende de eerste 14 dagen.

**Conclusie:** het advies is zo snel mogelijk behandeling met acetylsalicylzuur te starten bij een herseninfarct nadat een hersenbloeding middels beeldvorming is uitgesloten, tenzij er behandeling met intraveneuze trombolysie plaatsvindt. Bij patiënten met een TIA of met spontaan sterk verbeterende uitvalsverschijnselen bij wie niet binnen een paar uur een CT-scan kan worden verricht, kan de huisarts 'blind' starten met een oplaaddosis acetylsalicylzuur van 160 mg 1 maal daags. Deze dosering wordt gecontinueerd tot het consult met de neuroloog. De neuroloog stelt het vervolgbeleid vast.

### 64 Clopidogrel in de secundaire preventie na een TIA of herseninfarct

In de PROFESS-studie (n = 20.332, non-inferiority design) kon geen verschil in effectiviteit worden aangetoond van de combinatiebehandeling van 2 maal daags 25 mg acetylsalicylzuur en 200 mg dipyridamol ten opzichte van clopidogrel 75 mg/dag, bij een gemiddelde follow-up van 2,5 jaar (het risico op een recidief beroerte bij genoemde behandelingen bedroeg respectievelijk 9,0% en 8,8%). Patiënten die behandeld werden met de combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol rapporteerden meer bijwerkingen (vooral hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid en braken), die leidden tot staken van de therapie dan de patiënten die met clopidogrel behandeld werden (16,4% versus 10,6%). Ernstige bloedingen kwamen voor bij 4,1% van de patiënten die met de combinatie behandeld werden en bij 3,6% van de patiënten die met clopidogrel behandeld werden (HR 1,15; 95%-BI 1,00-1,32) [Sacco 2008]. Eerder was in de CAPRIE-studie, voor patiënten die bekend waren met atherosclerotisch vaatlijden, een klein maar statistisch significant effect ten gunste van clopidogrel ten opzichte van acetylsalicylzuur aangetoond (relatieve risicoreductie op samengesteld eindpunt 'beroerte, hartinfarct of vasculaire sterfte' 8,7%; 95%-BI 0,3-16,5%), overeenkomend met een absolute risicoreductie van 1,3% in 2 jaar. Voor de subgroep patiënten met een herseninfarct was het effect ongeveer even groot, maar niet statistisch significant [Anon. 1996].

In een netwerkanalyse, waarin getracht werd resultaten van deze trials aan elkaar te relateren en consistent te maken, kon niet worden aangetoond dat clopidogrel effectiever is dan acetylsalicylzuur alleen. In deze analyse werd als uitkomst echter 'stroke' gebruikt, en niet de klinisch relevantere gecombineerde uitkomst 'niet-fatale beroerte, hartinfarct of vasculaire sterfte' [Kent 2008]. Daardoor blijft de paradox onopgehelderd dat na een TIA of herseninfarct: 1) acetylsalicylzuur plus dipyridamol effectiever is dan acetylsalicylzuur alleen, 2) acetylsalicylzuur plus dipyridamol equivalent lijkt aan clopidogrel, terwijl 3) clopidogrel niet duidelijk effectiever lijkt dan acetylsalicylzuur.

Behandeling met acetylsalicylzuur in combinatie met clopidogrel werd vergeleken met behandeling met monotherapie met clopidogrel in het MATCH-onderzoek en met monotherapie met acetylsalicylzuur in het CHARISMA- en SP3-onderzoek. Beide onderzoeken toonden geen toegevoegde waarde van combinatiebehandeling, terwijl de combinatiebehandeling wel gepaard ging met een toename van bloedingen [Diener 2004, Bhatt 2006, Benavente 2012]. Er werd geen onderzoek verricht naar de effectiviteit van clopidogrel versus placebo en de combinatiebehandeling clopidogrel en dipyridamol in de secundaire preventie na TIA of herseninfarct.

Over de rol van clopidogrel in de acute fase van een TIA of herseninfarct is weinig bekend. In de FASTER-trial (pilot studie, n = 392) werden patiënten binnen 24 uur na TIA of herseninfarct geran-

domiseerd voor behandeling met acetylsalicylzuur (eenmalig 162 mg, gevolgd door 81 mg/dag) in combinatie met clopidogrel (300 mg eenmalig, gevolgd door 75 mg/dag) versus acetylsalicylzuur monotherapie. Er was een niet-significante reductie van het optreden van een recidief herseninfarct in de combinatiegroep. Er traden echter 2 intracraniele en 6 symptomatische extracraniele bloedingen op, alle in de groep die met de combinatie werd behandeld [Kennedy 2007]. In een meta-analyse (12 RCT's, n = 3766) werd behandeling met mono- en duotherapie met trombocytenaggregatieremmers, gestart binnen 3 dagen na TIA of herseninfarct, met elkaar vergeleken. Onder duotherapie (acetylsalicylzuur + dipyridamol en acetylsalicylzuur + clopidogrel) traden minder recidief herseninfarcten op in vergelijking tot monotherapie (3,3% versus 5,0%; RR 0,67; 95%-BI 0,49-0,93). Duotherapie ging echter gepaard met een niet-significante toename van ernstige bloedingen (0,9% versus 0,4%; RR 2,09; 95%-BI 0,86-5,06) [Geeganage 2012].

Clopidogrel heeft hetzelfde werkingsmechanisme als ticlopidine, maar gaat gepaard met minder ernstige bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie [Sudlow 2009].

Op basis van deze gegevens is het moeilijk om een uitspraak te doen over de voorkeursbehandeling in de secundaire preventie na TIA of herseninfarct.

Behandeling met clopidogrel wordt geadviseerd bij patiënten met een allergie voor acetylsalicylzuur en wordt in toenemende mate binnen de tweede lijn gebruikt als alternatief voor de combinatiebehandeling acetylsalicylzuur en dipyridamol [Zuurbier 2013]. Voordelen van clopidogrel ten opzichte van de combinatiebehandeling zijn: het gebruiksgemak (1 tablet in plaats van 3 tabletten per dag) en het minder frequent optreden van bijwerkingen. Daarnaast is de behandeling met clopidogrel recent goedkoper geworden dan de combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol. Een nadeel van clopidogrel is dat de optimale behandeling in de acute fase na een TIA of herseninfarct onvoldoende is onderzocht. Daarnaast wordt clopidogrel voor deze indicatie momenteel niet vergevoerd vanuit de basisverzekering, tenzij er sprake is van een allergie of andere absolute contra-indicatie voor acetylsalicylzuur. Ten slotte is de meerwaarde van de combinatiebehandeling acetylsalicylzuur en dipyridamol boven monotherapie met acetylsalicylzuur overtuigender aangetoond dan de eventuele meerwaarde van clopidogrel boven acetylsalicylzuur.

Op grond van bovenstaande overwegingen heeft voornamelijk behandeling met acetylsalicylzuur in combinatie met dipyridamol de voorkeur na een TIA of herseninfarct.

Indien sprake is van dermate ernstige bijwer-

kingen dat dit leidt tot staken van de dipyridamol, kan monotherapie met clopidogrel overwogen worden als alternatief voor monotherapie met acetylsalicylzuur.

**Conclusie:** voor patiënten die een TIA of herseninfarct (zonder cardiale emboliebron) hebben doorgevoerd is behandeling met acetylsalicylzuur en dipyridamol eerste keus. Indien behandeling met dipyridamol niet wordt verdragen, kan worden volstaan met acetylsalicylzuur of kan behandeling met clopidogrel worden overwogen. In het geval van allergie voor acetylsalicylzuur is er een indicatie voor gebruik van clopidogrel als monotherapie. Combinatie van acetylsalicylzuur en clopidogrel wordt niet geadviseerd gezien het ontbreken van een duidelijk toegevoerde waarde en de toegenomen kans op bloedingen.

**65 Dipyridamol in de secundaire preventie na een TIA of herseninfarct**

**Achtergrond:** sinds het verschijnen van de vorige versie van deze standaard is er aanvullend bewijs voor de toevoeging van dipyridamol aan acetylsalicylzuur bij patiënten die een TIA of herseninfarct (zonder cardiale emboliebron) hebben doorgevoerd. Voorheen was de toegevoerde waarde van dipyridamol niet overtuigend aangetoond [Anon. 2002, Redman 2001].

**Bron:** de effectiviteit en veiligheid van de combinatiebehandeling van 2 maal daags 200 mg dipyridamol en 30 tot 325 mg acetylsalicylzuur in vergelijking tot behandeling met alleen 30 tot 325 mg acetylsalicylzuur bij patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgevoerd, werd onderzocht in de European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT), een gerandomiseerd open-labelonderzoek (n = 2763, gemiddelde follow-up 3,5 jaar). De primaire uitkomstmaat bestond uit het samengestelde eindpunt vasculaire sterfte, niet-fataal herseninfarct, niet-fataal myocardinfarct of een ernstige bloeding. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere mortaliteit, recidief herseninfarct en bloedingen [Halkes 2006]. Daarnaast zijn na het verschijnen van de resultaten van de ESPRIT-trial verschillende meta-analyses verricht: een netwerkanalyse (24 RCT's, n = 42.688) [Thijs 2008], een meta-analyse met gebruik van individuele patiëntgegevens (5 RCT's, n = 7612, gemiddelde follow-up 2,6 jaar) [Halkes 2008], een meta-analyse (6 RCT's; n = 7648) [Verro 2008] en een heranalyse (2 RCT's; n = 5700) [Dippel 2010].

**Kwaliteit:** de deelnemers in de ESPRIT-trial waren niet geblindeerd. De beoordelaars van de uitkomsten waren dit wel. Daarnaast werden alleen patiënten met een niet-invaliderend herseninfarct geïnceludeerd (Rankin-score ≤ 3). De dosering acetylsalicylzuur was variabel (30 tot 325 mg/dag). De meta-analyse met gebruik van individuele

patiëntinformatie is van de hoogste kwaliteit, hierbij wordt gebruikgemaakt van gepoolde data [Halkes 2008]. In de netwerkanalyse wordt getracht resultaten van de trials aan elkaar te relateren, hetgeen ten koste gaat van de bewijskracht.

**Bewijs:** de resultaten zijn samengevat in [tabel 10].

**Toelichting:** In de ESPRIT-trial bedroeg de absolute risicoreductie bij behandeling met de combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol in vergelijking tot alleen acetylsalicylzuur voor het samengestelde eindpunt (vasculaire sterfte, niet-fataal herseninfarct, niet-fataal myocardinfarct of een ernstige bloeding) 0,96% per jaar (95%-BI 0,1-1,8%; NNT 104) [Halkes 2006].

In de analyse waarbij gebruik werd gemaakt van individuele patiëntgegevens (IPD) werd een absoluut risicoverschil berekend van 1,0% per jaar voor het samengestelde eindpunt vasculaire mortaliteit, acuut myocardinfarct en herseninfarct (HR 0,82; 95%-BI 0,72-0,92; NNT 100) ten gunste van de combinatiebehandeling in vergelijking tot behandeling met alleen acetylsalicylzuur [Halkes 2008].

Een heranalyse van de patiëntgegevens van de ESPRIT- en ESPS-2-trials toont dat de effectiviteit van de combinatiebehandeling onafhankelijk is van de ernst van het voorgaande herseninfarct (HR 0,79; 95%-BI 0,69-0,91). Hierbij dient te worden aangetekend dat slechts 7,5% van de patiënten een invaliderend herseninfarct (Rankin-score 4-5) heeft doorgemaakt, en dat deze patiënten allen afkomstig zijn uit de ESPS-2-trial [Diener 1996].

In de ESPRIT-trial waren hoofdpijn en gastro-intestinale bijwerkingen de voornaamste redenen om de therapie te staken.

In de verschillende onderzoeken werd geen verschil in het optreden van bloedingen gevonden.

**Conclusie:** er zijn aanwijzingen dat de combinatiebehandeling met dipyridamol met gereguleerde afgifte (2 maal daags 200 mg) en acetylsalicylzuur in vergelijking tot monotherapie met acetylsalicylzuur na een herseninfarct (onafhankelijk van de ernst) of TIA een geringe toegevoerde waarde heeft in de preventie van een herseninfarct en andere vasculaire complicaties (matige bewijskracht).

**Overweging:** het additionele effect van dipyridamol ligt in dezelfde orde van grootte als het effect van acetylsalicylzuur, vergeleken met placebo [Anon. 2002]. Op basis hiervan, in combinatie met de ernst van het te voorkomen event (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit), achten wij het bescheiden effect van dipyridamol klinisch relevant. Behandeling met dipyridamol gaat niet gepaard met een verhoogd risico op bloedingen. Hoofdpijn, duizeligheid en gastro-intestinale bijwerkingen treden vaker op ten tijde van een be-

**Tabel 10 Resultaten van de trials en reviews naar de effectiviteit en veiligheid van dipyridamol**

Studie	Opzet	ASA + Dp		Herseninfarct			Herseninfarct/AMI/Vasculaire sterfte			Staken therapie (a.g.v. bijwerkingen)		Bewijskracht
		Patiënten (n)	Patiënten (n)	ASA + Dp (n)	ASA (n)	HR (95%-BI)	ASA + Dp (n)	ASA (n)	HR (95%-BI)	ASA +Dp (%)	ASA (%)	
Esprit; 2006	RCT	1363	1376	96	116	0,84 (0,64-1,10)	173	216	0,80 (0,66-0,98)	34	17	matig
Verro; 2008	Meta-analyse	3823	3826	294	381	0,77 (0,67-0,89)	542	640	0,85 (0,76-0,94)			matig
Halkes; 2008	IPD	3800	3812	341	429	0,78 (0,68-0,90)	475	579	0,82 (0,72-0,92)			matig
Thijs; 2008	Network meta-analyse								0,78 (0,70-0,87)			laag

ASA: acetylsalicylzuur; Dp: dipyridamol; AMI: acuut myocard infarct; n: aantal patiënten per subgroep; RCT: randomised controlled trial; IPD: individual patient data meta-analyse.

handeling met dipyridamol. Een literatuuronderzoek naar de kosteneffectiviteit van toevoeging van dipyridamol aan de behandeling in de secundaire preventie na een TIA of herseninfarct concludeert dat combinatiebehandeling gedurende vijf jaar kosteneffectief is [Heeg 2007]. In de landelijke richtlijn wordt behandeling met dipyridamol aanbevolen bij patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt [NVN 2008].

**Aanbeveling:** behandeling met dipyridamol met gereguleerde afgifte (2 maal daags 200 mg) en acetylsalicylzuur wordt aanbevolen bij patiënten die een herseninfarct (onafhankelijk van de ernst) of TIA (zonder cardiale emboliebron) hebben doorgemaakt (sterke aanbeveling, matige bewijskracht). Het advies is de dipyridamol op te bouwen (week 1 en 2 dipyridamol 200 mg 1 maal daags, hierna 200 mg 2 maal daags). De bijwerking hoofdpijn lijkt hiermee deels te voorkomen. Dit advies is gebaseerd op expert opinion. Omdat de geadviseerde dosering acetylsalicylzuur 80 mg per dag bedraagt, ontraden we het gebruik van het combinatiemiddel dipyridamol/acetylsalicylzuur 200/25 mg. De effectiviteit van een lagere dosering dipyridamol is niet onderzocht.

#### 66 Statines in de secundaire preventie na TIA of herseninfarct

In het Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)-onderzoek werd de effectiviteit en veiligheid onderzocht van behandeling met 80 mg atorvastatine per dag in vergelijking tot placebo bij patiënten die 1 tot 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie een niet-invaliderende beroerte (Rankin-score  $\leq 3$ ) hadden doorgemaakt [Amarencu 2006]. Het betreft een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek ( $n = 4731$ , gemiddelde follow-up 4,9 jaar). Patiënten werden geïncludeerd indien zij een LDL-cholesterolwaarde tussen 2,6 en 4,9 mmol/l hadden en niet bekend waren met coronaire vaatlijden. Patiënten met een cardiale emboliebron werden geëxcludeerd.

In de atorvastatinegroep daalde het LDL-cholesterol met 45% (tot 1,6 mmol/l), in de placebogroep met 4% (tot 3,3 mmol/l). De primaire uitkomstmaat, fatale en niet-fatale beroerte, werd significant minder frequent bereikt in de atorvastatinegroep in vergelijking tot de placebogroep (11,2% versus 13,1%;  $p = 0,03$ ). De absolute risicoreductie bedraagt 2,2% per 5 jaar, number needed to treat (NNT) 46 gedurende 5 jaar. Daarnaast was sprake van een significante reductie van belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen (beroerte, myocardinfarct of overlijden als gevolg van een cardiale oorzaak) (14,1% versus 17,2%;  $p = 0,002$ ; NNT 29 gedurende 5 jaar). Er was geen verschil in de totale mortaliteit. Er traden significant vaker intracerebrale bloedingen op in de atorvastatinegroep in vergelijking tot de placebogroep (2,3% versus 1,4%; HR 1,66; 95%-BI 1,08-2,55; NNH 111). De behandeling met de hoge dosering atorvastatine werd goed verdragen.

De optimale LDL-concentratie om beroerte te voorkomen is onbekend. In dit onderzoek werd 80 mg atorvastatine voorgeschreven, het is onbekend of een lagere dosis afdoende is.

In een secundaire analyse van de Heart Protection Study werd het effect van behandeling met simvastatine 40 mg/dag onderzocht in de subgroep patiënten die een beroerte hadden doorgemaakt en een totaal cholesterolwaarde  $> 3,5$  mmol/l hadden ( $n = 3280$ , gemiddeld interval tussen event en inclusie 4,3 jaar). In deze studie bleek geen sprake van een reductie van het aantal beroertes ten tijde van behandeling met simvastatine. Wel was er sprake van een significante reductie van de kans op een vasculaire gebeurtenis: 24,7% in de statinegroep versus 29,8% in de placebogroep;  $p = 0,001$  [Collins 2004].

Een drietal meta-analyses, die voornamelijk op bovenstaande 2 onderzoeken zijn gebaseerd, tonen een geringe reductie van de kans op een beroerte bij patiënten die een beroerte hebben doorgemaakt (OR 0,88; 95%-BI 0,77-1,00) [Manktelow 2009], gepoold relatief risico 0,88 (95%-BI 0,78-0,99) [Vergouwen 2008]; RR 0,84 (95%-BI 0,71-0,99) [Ama-

rency 2009]. Daarnaast was sprake van een meer overtuigende reductie van de kans op een vasculaire gebeurtenis (beroerte, myocardinfarct en vasculaire mortaliteit) OR 0,74 (95%-BI 0,67-0,82) [Manktelow 2009], gepoold relatief risico 0,83 (95%-BI 0,76-0,90) [Vergouwen 2008] en HR 0,80 (95%-BI 0,69-0,92) [Amarencu 2009].

**Conclusie:** behandeling met een statine bij patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt leidt tot een reductie van de kans op een herseninfarct en andere cardiovasculaire gebeurtenissen. In navolging van de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement is het advies te starten met simvastatine 40 mg/dag en een LDL-waarde van  $\leq 2,5$  mmol/l na te streven. Voor het beleid bij het niet bereiken van deze streefwaarde, bijwerkingen en interacties wordt verwezen naar de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.

#### 67 Bloeddrukbehandeling na een beroerte

Behandeling met de ACE-remmer perindopril, eventueel in combinatie met het diureticum indapamide, reduceert het risico op een recidief beroerte na TIA, herseninfarct of hersenbloeding in de eerste 4 jaar met gemiddeld 28% (95%-BI 17-38%) en het risico op het samengestelde eindpunt myocardinfarct, beroerte of vasculaire mortaliteit met 26% (95%-BI 16-34%) [PROGRESS Collaborative Group 2001]. Uit het PROGRESS-onderzoek ( $n = 6105$ , gemiddelde follow-up 3,9 jaar) bleek dat het effect onafhankelijk was van de diagnose bij randomisatie en van de aanwezigheid van belangrijke risicofactoren. Een gunstig effect werd alleen gezien in de subgroep die met de combinatie perindopril en indapamide werd behandeld. De gemiddelde bloeddrukdaling in deze groep was ook groter dan in de groep die met monotherapie werd behandeld (12/5 mmHg versus 5/3 mmHg). Het gunstige effect was in dezelfde orde van grootte bij patiënten met een niet-verhoogde bloeddruk. Hierbij dient te worden aangetekend dat verhoogde bloeddruk in dit onderzoek werd gedefinieerd als een systolische bloeddruk (SBD)  $\geq 160$  mmHg of een diastolische bloeddruk (DBD)  $\geq 90$  mmHg. Meer dan een derde van de patiënten had echter bij randomisatie een SBD  $< 140$  mmHg en een DBD  $< 90$  mmHg, terwijl slechts een kwart van de patiënten een SBD  $\geq 160$  mmHg had en een vijfde een DBD  $\geq 95$  mmHg. Er waren geen aanwijzingen voor een toename van complicaties bij lagere bloeddrukwaarden.

Op basis van deze resultaten kan worden geconcludeerd dat niet de absolute hoogte van de bloeddruk, maar vooral de mate van bloeddrukverlaging van belang is, waarbij de grootste absolute risicoreductie behaald wordt bij patiënten met de hoogste recidiefkans.

Een groot gerandomiseerd onderzoek ( $n = 20.332$ ; gemiddelde follow-up 2,5 jaar) toonde geen effect van het toevoegen van telmisartan, een angiotensine-II-antagonist, aan de gebruikelijke bloeddrukbehandeling na een herseninfarct op de eindpunten recidief infarct, belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen of het ontstaan van diabetes mellitus type 2 [Yusuf 2008]. In een post-hocanalyse van dit onderzoek werd de relatie onderzocht tussen de gemiddelde systolische spreekkamerbloeddruk tijdens de follow-up van 2,5 jaar en het risico op een recidief beroerte. De secundaire uitkomstmaat was een combinatie van beroerte, myocardinfarct en mortaliteit door vasculaire oorzaak. Zowel de primaire als de secundaire uitkomstmaat werd het meest frequent behaald in de groep patiënten met een systolische bloeddruk (SBD)  $> 150$  mmHg, gevolgd door de groep met een SBD 140 tot 150 mmHg,  $< 120$  mmHg, 120 tot 130 mmHg en 130 tot 140 mmHg. In de subgroep patiënten ouder dan 75 jaar werd de secundaire uitkomstmaat het meest frequent behaald in de groep patiënten met een SBD  $< 120$  mmHg [Ovbiagele 2011]. Deze resultaten komen niet overeen met de resultaten van het PROGRESS-onderzoek. Aangezien het secundaire analyses betreft, kunnen de resultaten slechts als hypothesevormend beschouwd worden en moeten de be-

vingingen eerst bevestigd worden in gerandomiseerd onderzoek alvorens de streefwaarden voor bloeddrukbehandeling aan te passen.

Een meta-analyse (10 RCT's,  $n = 37.737$ ), waarin onder andere bovenstaande onderzoeken zijn geïncludeerd, toont dat behandeling met antihypertensiva in de secundaire preventie na een beroerte tot een significante reductie leidt op de eindpunten recidief beroerte (OR 0,71; 95%-BI 0,59-0,86) en cardiovasculaire gebeurtenissen (mortaliteit als gevolg van vasculaire oorzaak, recidief beroerte, myocardinfarct) (OR 0,69; 95%-BI 0,57-0,85). Er was geen effect op de totale mortaliteit [Lakhan 2009].

Inmiddels is van diuretica, ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten aangetoond dat ze effectief en veilig zijn bij patiënten die recent een beroerte hebben doorgemaakt. Voor calciumantagonisten en bètablokkers bestaan onvoldoende gegevens met betrekking tot de secundaire preventie na een beroerte.

**Conclusie:** het is zinvol om alle patiënten na een beroerte te behandelen met een antihypertensivum, indien dit goed verdragen wordt. Het advies is om het stappenplan, zoals beschreven in de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement, te volgen.

#### 68 Streefwaarde bloeddruk bij de aanwezigheid van een symptomatische hooggradige carotisstenose

Bij een hooggradige carotisstenose ( $\geq 70\%$ ) treedt bloeddrukdaling op over het deel van de a. carotis waar de stenose zich bevindt. Indien een goede collaterale circulatie ontbreekt, bijvoorbeeld bij een incomplete cirkel van Willis, kan dit leiden tot ischemie in waterscheidingsgebieden. Vooral patiënten met een niet-verhoogde systemische bloeddruk zijn hier gevoelig voor [White 1997]. De relatie tussen de hoogte van de bloeddruk en het risico op een herseninfarct bij aanwezigheid van een hooggradige carotisstenose werd getracht vast te stellen door vergelijking van individuele patiëntdata afkomstig uit 2 grote onderzoeken (ECST en NASCET), waarin de geïncludeerde patiënten minstens 1 hooggradige carotisstenose hadden, met individuele patiëntdata afkomstig uit een onderzoek waarin slechts een laag percentage van de geïncludeerde patiënten een hooggradige carotisstenose had (UK-TIA aspirin trial). Deze analyse toont aanwijzingen dat het risico op een recidief herseninfarct verhoogd is bij een bilaterale carotisstenose  $\geq 70\%$  indien de systolische bloeddruk  $< 150$  mmHg bedraagt en bij een enkelzijdige carotisstenose  $\geq 70\%$  indien de systolische bloeddruk  $< 130$  mmHg bedraagt. Er werd geen relatie gevonden tussen de waarde van de bloeddruk en de kans op een herseninfarct bij een carotisocclusie. Het advies is bij patiënten met een symptomatische hooggradige carotisstenose, die niet operatief behandeld wordt, bovenstaande bloeddrukwaarden als ondergrens te hanteren [Serne 2008, Rothwell 2003b].

#### 69 Cumarinederivaten in de secundaire preventie na TIA of herseninfarct

Bij circa 15 tot 25% van de patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt is dit het gevolg van een cardiale emboliebron, voornamelijk atriumfibrilleren [Marini 2005].

Cumarinederivaten zijn effectiever dan acetylsalicylzuur bij patiënten met atriumfibrilleren die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt in het voorkomen van een herseninfarct. In de European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) bleek behandeling met cumarinederivaten het herhalingsrisico met naar schatting 65% te reduceren ten opzichte van behandeling met placebo. De absolute risicoreductie (ARR) bedraagt 8% [Anon. 1993]. Uit een Cochrane-review (2 RCT's,  $n = 1.371$ ) blijkt dat behandeling met cumarinederivaten versus behandeling met trombocytenuitstroomremmers bij patiënten met atriumfibrilleren die reeds een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt, leidt tot een significante reductie van de kans op het samengestelde eindpunt vasculaire sterfte,

myocardinfarct, herseninfarct en systemische embolie (Peto OR 0,67; 95%-BI 0,50-0,91) en de kans op een recidief herseninfarct (Peto OR 0,49; 95%-BI 0,33-0,72). Dit gunstige effect werd deels tenietgegaan door een toename van ernstige, extracraniale bloeding complicaties (Peto OR 5,16; 95%-BI 2,08-12,83). Er was geen significant verschil in het optreden van intracranieële bloedingen [Saxena 2004].

Volgens de huidige inzichten ligt de streefwaarde van de internationale gestandaardiseerde protrombinetijd ratio (International Normalized Ratio (INR)) tussen de 2,0 en 3,0 [Anon. 1995a].

De vraag of cumarinederivaten ook beter dan trombocytenuitremmers tegen vasculaire complicaties beschermen bij patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt *zonder* cardiale emboliebron, is onderwerp van een recente meta-analyse (8 RCT's, n = 5762). Behandeling met cumarinederivaten bleek bij geen enkele antistollingsintensiteit effectiever dan behandeling met acetylsalicylzuur in het voorkomen van ischemische complicaties. Er was echter sprake van een significante toename van ernstige bloeding complicaties in de patiëntengroep die met cumarinederivaten werd behandeld (INR 2,0-3,0: RR 1,93 (95%-BI 1,27-2,94), INR 3,0-4,5: RR 9,02 (95%-BI 3,91-20,8)) [De Schryver 2012].

**Conclusie:** bij patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt en bij wie sprake is van een cardiale emboliebron, zoals (paroxismaal) atriumfibrilleren, biedt behandeling met cumarinederivaten betere bescherming tegen vasculaire complicaties dan behandeling met acetylsalicylzuur. Voor het beleid bij patiënten met (paroxismaal) atriumfibrilleren die (nog) geen TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt en voor de contra-indicaties voor therapie met cumarinederivaten wordt verwezen naar de NHG-Standaard Atriumfibrilleren.

#### 70 De nieuwe orale anticoagulantia in de secundaire preventie na TIA of herseninfarct

Sinds 2012 is er een alternatief voor cumarinederivaten beschikbaar: de zogenaamde nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's). Dabigatran (directe trombineremmer), rivaroxaban en apixaban (directe factor Xa-remmers) zijn in Europa geregistreerd voor de indicatie 'preventie van beroerte en systemische embolie bij niet-valvulair atriumfibrilleren'.

Uit drie grote gerandomiseerde non-inferiority trials blijkt dat bij toepassing van deze middelen bij patiënten met atriumfibrilleren ten minste evenveel herseninfarcten worden voorkomen als bij gebruik van warfarine. Daarnaast treden er niet meer ernstige of klinisch relevante bloedingen op. Mogelijk treden er bij gebruik van bepaalde NOAC's wel meer gastro-intestinale bloedingen (rivaroxaban en dabigatran) en myocardinfarcten (dabigatran) op, maar minder intracranieële bloedingen (rivaroxaban, dabigatran en apixaban) dan bij het gebruik van warfarine. De bewijskracht hiervan is echter matig. Voor meer informatie zie de NHG-Standaard Atriumfibrilleren [Patel 2011, Granger 2011, Connolly 2009].

In vooraf gedefinieerde subgroepenanalyses van deze 3 trials werd gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van de NOAC's ten opzichte van warfarine bij patiënten die reeds eerder een TIA of herseninfarct hadden doorgemaakt [Diener 2010, Hankey 2012, Easton 2012]. In deze subgroepenanalyses bleken de effecten van de NOAC's bij patiënten met een voorgeschiedenis van een TIA of herseninfarct consistent met de resultaten van de gehele studiepopulatie. In deze onderzoeken werden echter geen patiënten geïncludeerd tijdens de eerste 14 dagen na een herseninfarct of de eerste 7 tot 14 dagen na een TIA. De meerderheid van de patiënten werd zelfs pas meer dan 1 jaar na de TIA of het herseninfarct geïncludeerd. Hierdoor is er geen uitspraak te doen betreffende de veiligheid van de behandeling met NOAC's gedurende de eerste weken na een TIA of herseninfarct. Verder is het opvallend dat het jaarlijks percentage recidief her-

seninfarcten in de patiëntengroep die met warfarine werd behandeld laag is (2,8 tot 3,0% per jaar) ten opzichte van eerdere onderzoeken, zoals het EAFT-onderzoek (4,0% per jaar) [Anon. 1993].

In de AVERROES-trial (n = 5599, gemiddelde follow-up 1,1 jaar) werd de NOAC apixaban vergeleken met de trombocytenuitremmer acetylsalicylzuur bij patiënten met atriumfibrilleren [Connolly 2011]. In een vooraf vastgestelde subgroep-analyse van deze dubbelblinde, gerandomiseerde trial werd onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire preventie. Bij de patiënten met een eerder doorgemaakt herseninfarct of TIA traden minder gevallen van herseninfarct of tromboembolie op in de apixabangroep (n = 390, 2,39% per jaar) ten opzichte van de acetylsalicylzuurgroep (n = 374, 9,16% per jaar; HR 0,29; 95%-BI 0,15-0,60). Ernstige bloedingen kwamen ongeveer 3 keer vaker voor bij de patiënten die eerder een TIA of herseninfarct hadden doorgemaakt dan bij de patiënten die dit niet eerder hadden doorgemaakt. Dit was echter niet afhankelijk van de behandeling (apixaban of acetylsalicylzuur) [Diener 2012].

Een voordeel van het gebruik van de NOAC's ten opzichte van de cumarinederivaten is dat regelmatige controle van de mate van ontstolling niet nodig is. Er zijn echter nog weinig gegevens over de veiligheid van deze middelen bij gebruik in de dagelijkse praktijk. Er is nog nauwelijks ervaring opgedaan bij patiënten met multimorbiditeit die een groter risico lopen op bloedingen dan de geselecteerde deelnemers aan de klinische onderzoeken. Ook ontbreken nog gegevens over de effectiviteit en veiligheid op de lange termijn. Bovendien is er geen specifiek antidotum beschikbaar voor noodsituaties, zoals vitamine K bij cumarinederivaten. Daarnaast heeft de korte halfwaardetijd van de NOAC's tot gevolg dat bij het vergeten van één of meer tabletten de beoogde bescherming tegen een herseninfarct snel verloren gaat; adequate therapietrouw is daarom vooral bij de NOAC's van groot belang. Tot slot zou, gezien de goede organisatie van trombosediensdiensten in Nederland, de therapeutische meerwaarde van de NOAC's minder kunnen zijn dan in de internationale onderzoeken werd aangetoond. Dit alles kan betekenen dat de effectiviteit van de NOAC's in de Nederlandse huisartsenpraktijk minder is dan in de goed begeleide onderzoeken. NOAC's worden momenteel alleen voorgedragen wanneer voorgeschreven in de tweede lijn.

**Conclusie:** bij patiënten met atriumfibrilleren die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt zijn de NOAC's effectiever dan acetylsalicylzuur in de secundaire preventie. Daarnaast zijn ze niet minder effectief dan cumarinederivaten en veroorzaken ze in onderzoeksverband minder intracranieële bloedingen. Behandeling met de NOAC's kan overwogen worden als alternatief voor cumarinederivaten bij geselecteerde patiëntengroepen. Voor de contra-indicaties van de NOAC's en richtlijnen voor het maken van een keuze tussen behandeling met cumarinederivaten of de NOAC's wordt verwezen naar de NHG-Standaard Atriumfibrilleren.

#### 71 Beleid na een dissectie van de cervicale arteriën

Een dissectie van de cervicale arteriën is in 1 tot 2,5% van de gevallen de oorzaak van een herseninfarct. Dit treedt vooral op bij jongvolwassenen. Als gevolg van de scheur in de vaatwand ontstaan stolsels die een emboliebron vormen. Daarnaast kan zwelling van de vaatwand leiden tot verkleining van de diameter van het lumen van het bloedvat en op deze manier aanleiding geven tot hemodynamische veranderingen [DeBette 2009].

Er bestaat geen gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van behandeling ter preventie van (recidief) ischemie. In de praktijk worden patiënten met een dissectie over het algemeen met trombocytenuitremmers of acetylsalicylzuur behandeld gedurende 3 tot 6 maanden, teneinde (recidief) ischemie te voorkomen. In een Cochrane-review over 36 niet-gerandomiseerde onderzoeken

(n = 1285) en een meer recente meta-analyse over 40 niet-gerandomiseerde onderzoeken (n = 1636) werd geen meerwaarde aangetoond van één van deze therapieën ten opzichte van elkaar [Lyrrer 2010, Kennedy 2012]. Er zijn geen onderzoeken gericht naar de effectiviteit van antihypertensiva en cholesterolverlagende medicatie bij patiënten die een herseninfarct als gevolg van een dissectie van de a. carotis hebben doorgemaakt. Gezien de pathofysiologie van een dissectie bestaat er geen indicatie om deze patiënten routinematig met antihypertensiva en cholesterolverlagende medicatie te behandelen.

#### 72 Statines na een spontaan intracerebraal hematoom

Behandeling van patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt met statines leidt tot een significante reductie van het risico op een recidief herseninfarct en andere vasculaire ziekten.<sup>5</sup> In de Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)-studie bleek echter uit post-hocanalyses dat er sprake was van een toegenomen risico op een hersenbloeding bij behandeling met atorvastatine in het kader van secundaire preventie na een beroerte (2,3% in de atorvastatinegroep versus 1,4% in de placebogroep, HR 1,66 (95%-BI 1,0-2,55)).

Uit een secundaire analyse blijkt dat de patiënten die een intracerebrale bloeding hadden doorgemaakt (2% van de patiënten, n = 93) voorafgaand aan de inclusie het hoogste risico hierop hebben (HR 5,65; 95%-BI 2,82-11,30). Daarnaast was er bij deze patiënten ook sprake van een toename van de kans op een recidief beroerte of ander cardiovasculaire gebeurtenis ten tijde van de behandeling met atorvastatine (HR 2,82; 95%-BI 0,89-9,01). Er kon geen relatie worden aangetoond tussen de waarde van het totale cholesterol of LDL-cholesterol en de kans op een intracerebrale bloeding [Goldstein 2008].

In de subgroepenanalyse van de Heart Protection Study over patiënten die een beroerte hadden doorgemaakt (n = 3280, gemiddeld interval tussen event en inclusie 4,3 jaar) bleek sprake van een niet-significante toename van het aantal patiënten dat een hersenbloeding doormaakte in de statinegroep [Collins 2004].

De bevinding dat behandeling met een statine na een beroerte in het kader van secundaire preventie tot een verhoogde kans op een intracerebrale bloeding leidt, wordt in 3 meta-analyses bevestigd: HR 1,73 (95%-BI 1,19-2,50) [Amarencu 2009, Vergouwen 2008] en HR 1,72 (95%-BI 1,20-2,46) [Manktelow 2009]. Uit berekeningen volgens een Markov-model bleek het risico op een hersenbloeding vooral verhoogd bij patiënten die eerder een lobaire bloeding hadden doorgemaakt. Bij deze patiënten leidde het toepassen van behandeling met een statine tot een stijging van het jaarlijkse risico op een intracerebrale bloeding van 14 naar 22% en een 2,2 jaar kortere levensduur. Bij een bloedingslokalisatie dieper in de hersenen (basale ganglia of thalamus) lijken de risico's van behandeling met een statine minder groot [Westover 2011].

Onderzoek primair gericht op de effectiviteit en veiligheid van statines bij patiënten die een intracerebrale bloeding hebben doorgemaakt, ontbreekt. De bewijskracht van bovenstaande onderzoeken is verminderd door het kleine aantal patiënten met een intracerebrale bloeding ten tijde van de inclusie. Daarnaast zijn de bevindingen gebaseerd op secundaire analyses en is de in het SPARCL-onderzoek onderzochte dosering atorvastatine 80 mg hoog. Het is onbekend of bij een lagere dosering ook sprake is van een toegenomen risico op intracerebrale bloedingen. Statines verminderen de trombocytenuitremming en stimuleren de fibrinolyse, hetgeen de mogelijke toename van de kans op intracerebrale bloedingen kan verklaren [Visseren 2000].

In 2 meta-analyses (31 RCT's, n = 182.803 en 23 RCT's, 19 observationele onderzoeken, n = 248.391) werd geen relatie gevonden tussen het gebruik van

een statine in het kader van primaire of secundaire preventie van (cardio)vasculaire aandoeningen en het optreden van een intracerebrale bloeding [McKinney 2012, Hackam 2011].

**Conclusie:** er zijn aanwijzingen dat behandeling met een statine bij patiënten die een beroerte (vooral een intracerebrale bloeding) hebben doorgevoerd, gepaard gaat met een verhoogd risico op een intracerebrale bloeding. Bij patiënten die een herseninfarct of TIA hebben doorgevoerd, wegen de voordelen van behandeling met een statine op tegen de verhoogde kans op een hersenbloeding. Na een spontane intracerebrale bloeding, met name indien deze lobair gelokaliseerd is, is het onduidelijk of het positieve effect opweegt tegen de mogelijk toegenomen kans op een intracerebrale bloeding. Daarom is een intracerebrale bloeding

als zodanig geen indicatie voor behandeling met een statine.

### 73 Multidisciplinaire ketenzorg

Er zijn aanwijzingen dat implementatie van een zorgketen leidt tot kwaliteitswinst van de zorg voor de patiënt met een beroerte. Dit geldt voor een reductie van de gemiddelde opnameduur in een ziekenhuis, een verbetering van de gezondheidsuitkomsten en de kwaliteit van leven [Huijsman 2001, Minkman 2005]. Er zijn geen recente cijfers beschikbaar over de effectiviteit van de ketenzorg in Nederland. In de verschillende landen wordt multidisciplinaire zorg voor patiënten met een beroerte op wisselende wijze vormgegeven. De onderzoeksgegevens zijn daarom niet extrapoleerbaar naar de Nederlandse situatie [Mitchell 2008].

Om de ketenzorg te kunnen sturen en verbeteren, is het belangrijk om gezamenlijke doelstellingen te formuleren en die ook te registreren. In Nederland waren er op 1 januari 2012 67 stroke services die deelnamen aan de stichting Kennisnetwerk CVA Nederland [Kennisnetwerk CVA NL 2013]. Doel van dit netwerk is waarborging en verdere verbetering van de zorg voor patiënten die een beroerte hebben doorgevoerd, onder meer door het opstellen van prestatie-indicatoren [Limburg 2010].

**Conclusie:** in Nederland wordt de zorg voor patiënten met een beroerte in toenemende mate in zorgketens vormgegeven. De ketenzorg is gericht op een goede samenwerking tussen alle disciplines die betrokken zijn bij de zorg voor een patiënt met een beroerte, in alle fases van het ziekteproces.

## LITERATUUR

Voor verwijzingen naar NHG-Producten, zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

- Anonymus. A classification and outline of cerebrovascular diseases. II. Stroke 1975;6:564-616.
- Anonymus. Treatment for stroke? Lancet 1991;337:1129-31.
- Anonymus. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Lancet 1993;342:1255-62.
- Anonymus. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. N Engl J Med 1995a;333:5-10.
- Anonymus. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med 1995b;333:1581-7.
- Anonymus. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348:1329-39.
- Anonymus. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet 1997a;349:1641-9.
- Anonymus. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997b;349:1569-81.
- Anonymus. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
- Adams HP Jr, Del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Circulation 2007;115:e478-e534.
- Adams HP Jr, Leira EC, Torner JC, Barnathan E, Padgett L, Effron MB, et al. Treating patients with 'wake-up' stroke: the experience of the AbESTT-II trial. Stroke 2008;39:3277-82.
- Agyemang C, Addo J, Bhopal R, De Graaf Aikins A, Stronks K. Cardiovascular disease, diabetes and established risk factors among populations of sub-Saharan African descent in Europe: a literature review. Global Health 2009;5:7.
- Alblas CL, Beneder PR, Bulens C. Voorbijgaand geheugenverlies ('transient global amnesia'): aanwijzingen voor een syndroom van cerebrale veneuze stase. Ned Tijdschr Geneesk 2006;150:1685-8.
- Alter M. Black-white differences in stroke frequency: challenges for research. Neuroepidemiology 1994;13:301-7.
- Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-59.
- Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. Lancet Neurol 2009;8:453-63.
- Amort M, Fluri F, Schafer J, Weisskopf F, Katan M, Burow A, et al. Transient ischemic attack versus transient ischemic attack mimics: frequency, clinical characteristics and outcome. Cerebrovasc Dis 2011;32:57-64.
- Anderson CS, Huang Y, Arima H, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, et al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). Stroke 2010;41:307-12.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
- Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. Stroke 2003;34:122-6.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. Stroke 2003;34:2060-5.
- Autret A, Pourcelot L, Saudeau D, Marchal C, Bertrand P, de Boisvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. Lancet 1987;1:888-90.
- Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. Neurology 2001;56:1015-20.
- Bartsch T, Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. Lancet Neurol 2010;9:205-14.
- Behar S, Tanne D, Abinader E, Agmon J, Barzilai J, Friedman Y, et al. Cerebrovascular accident complicating acute myocardial infarction: incidence, clinical significance and short- and long-term mortality rates. The SPRINT Study Group. Am J Med 1991;91:45-50.
- Berg A, Palomaki H, Lonnqvist J, Lehtihalmes M, Kaste M. Depression among caregivers of stroke survivors. Stroke 2005;36:639-43.
- Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WTJ, Manolio T, Beauchamp N, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. Neurology 2001;57:1222-9.
- Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706-17.
- Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature. Stroke 2004;35:794-802.
- Blumki E, Chamorro A, Davalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2009;8:1095-102.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. Neurology 1990;40:1046-50.
- Boode B, Welzen V, Franke C, Van Oostenbrugge R. Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. Cerebrovasc Dis 2007;23:294-8.
- Bos V, Kunst AE, Keij-Deerenberg IM, Garssen J, Mackenbach JP. Ethnic inequalities in age- and cause-specific mortality in The Netherlands. Int J Epidemiol 2004;33:1112-9.
- Bowen A, Hesketh A, Patchick E, Young A, Davies L, Vail A, et al. Effectiveness of enhanced communication therapy in the first four months after stroke for aphasia and dysarthria: a randomised controlled trial. BMJ 2012;345:e4407.
- Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2012;5:CD000425.
- Brantberg K, Ishiyama A, Baloh RW. Drop attacks secondary to superior canal dehiscence syndrome. Neurology 2005;64:2126-8.
- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. N Engl J Med 1992;326:733-6.
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med 2013;368:893-903.
- Buikema H, Van Gilst WH. Fysiologische rol van endotheel. Hart bulletin 1992;23:215-20.
- Calabro RS, Gervasi G, Bramanti P. Male sexual disorders following stroke: an overview. Int J Neurosci 2011;121:598-604.

- Carlsson GE, Moller A, Blomstrand C. Consequences of mild stroke in persons <75 years -- a 1-year follow-up. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:383-8.
- Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:31-7.
- CBR. Wijziging regeling eisen geschiktheid (2010). <http://www.cbr.nl/nieuws.pp?id=231>.
- Celesia GG, Brigell MC, Vaphiades MS. Hemianopic anosognosia. *Neurology* 1997;49:88-97.
- Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001923.
- Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke* 2001;32:113-7.
- Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240-9.
- Cho AH, Sohn SI, Han MK, Lee DH, Kim JS, Choi CG, et al. Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke. A preliminary report. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:572-9.
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-13.
- Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-92.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid. Niet-Aangeboren Hersenletsel (NAH) en Arbeidsparticipatie. Multidisciplinaire Richtlijn voor Beoordelen, Behandelen en Begeleiden (2012). [www.neurologie.nl/index.php/download\\_file/view/501](http://www.neurologie.nl/index.php/download_file/view/501).
- Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328:326.
- Coutts SB, Modi J, Patel SK, Aram H, Demchuk AM, Goyal M, et al. What Causes Disability After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke?: Results From the CT And MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study. *Stroke* 2012;43:3018-22.
- Coward LJ, McCabe DJH, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A, Brown MM. 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;38:1526-30.
- Craig LE, Bernhardt J, Langhorne P, Wu O. Early mobilization after stroke: an example of an individual patient data meta-analysis of a complex intervention. *Stroke* 2010;41:2632-6.
- De Haan R, Limburg M, Schuling J, Broeshart J, Jonkers L, Van Zuylen P. Klinimetriche evaluatie van de Barthel Index. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:917-21.
- De Hart&Vaatgroep. Intimiteit en seksualiteit na een beroerte 2010. [http://www.hartenvaatgroep.nl/uploads/media/Brochure\\_Seksualiteit\\_en\\_Beroerte\\_01.pdf](http://www.hartenvaatgroep.nl/uploads/media/Brochure_Seksualiteit_en_Beroerte_01.pdf).
- De Keyser J, Gdovinova Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007;38:2612-8.
- De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, Van Gijn J, Koudstaal PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD001342.
- De Silva DA, Manzano JJ, Chang HM, Wong MC. Reconsidering recent myocardial infarction as a contraindication for IV stroke thrombolysis. *Neurology* 2011;76:1838-40.
- De Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* 2010;41:1294-7.
- Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009;8:668-78.
- Dickey L, Kagan A, Lindsay MP, Fang J, Rowland A, Black S. Incidence and profile of inpatient stroke-induced aphasia in Ontario, Canada. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:196-202.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-63.
- Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GYH, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225-31.
- Dippel DW, Maasland L, Halkes P, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Prevention with low-dose aspirin plus dipyridamole in patients with disabling stroke. *Stroke* 2010;41:2684-6.
- Dippel DWJ. TIA: wel reden voor spoedopname. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3133.
- Dirks M, Niessen LW, Koudstaal PJ, Franke CL, van Oostenbrugge RJ, Dippel DW. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: from trial exclusion criteria to clinical contraindications. An international Delphi study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:685-9.
- Dirks M, Niessen LW, Van Wijngaarden JDH, Koudstaal PJ, Franke CL, van Oostenbrugge RJ, et al. Promoting thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Stroke* 2011;42:1325-30.
- Dolmans DEJG, De Borst GJ, Te Slaa A, Remmers MJM, Verbiest HBC, Hol M, et al. Tijdsverlies van beroerte tot carotisendarterectomie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3300.
- Ducros A, Boukoba M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MC. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130:3091-101.
- Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C. Urinary incontinence after stroke: does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioral therapy. *Top Stroke Rehabil* 2005;12:66-76.
- Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1262.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503-11.
- Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-93.
- Ebinger M, Scheitz JF, Kufner A, Endres M, Fiebich JB, Nolte CH. MRI-based intravenous thrombolysis in stroke patients with unknown time of symptom onset. *Eur J Neurol* 2011.
- El Hachoui H, Lingsma HF, van de Sandt-Koenderman MW, Dippel DW, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Long-term prognosis of aphasia after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:310-5.
- Eriksson SE, Olsson JE. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:171-80.
- Erkelens CD, Snoek JW. What doctors should not forget about transient global amnesia. *Eur J Gen Pract* 2010;16:182-5.
- Etiman M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.
- Ferro JM, Falcao I, Rodrigues G, Canhao P, Melo TP, Oliveira V, et al. Diagnosis of transient ischemic attack by the nonneurologist. A validation study. *Stroke* 1996;27:2225-9.
- Ferro JM, Mariano G, Madureira S. Recovery from aphasia and neglect. *Cerebrovasc Dis* 1999;9 Suppl 5:6-22.
- Ferro JM, Pinto AN, Falcao I, Rodrigues G, Ferreira J, Falcao F, et al. Diagnosis of stroke by the nonneurologist. A validation study. *Stroke* 1998;29:1106-9.
- Flamand-Roze C, Cauquil-Michon C, Denier C. Tools and early management of language and swallowing disorders in acute stroke patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:34-41.
- Fluri F, Engelter S, Lyrer P. Extracranial-intracranial arterial bypass surgery for occlusive carotid artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD005953.
- Franke CL, Blokstra A. Beroerte: Hoe zijn preventie en zorg georganiseerd? Nationaal Kompas Volksgezondheid. (2011a). <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/beroerte/hoer-zijn-preventie-en-zorg-georganiseerd>.
- Franke CL, Poos MJJC, Van Wieren S. Hoeveel zorg gebruiken patiënten met beroerte en wat zijn de kosten? Nationaal Kompas Volksgezondheid. (2011b). <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/beroerte/welke-zorg-gebruiken-patiënten-en-kosten>.
- Galvin R, Geraghty C, Motterlini N, Dimitrov BD, Fahey T. Prognostic value of

- the ABCD(2) clinical prediction rule: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract* 2011;28:366-76.
- Gattellari M, Goumas C, Garden F, Worthington JM. Relative survival after transient ischaemic attack: results from the Program of Research Informing Stroke Management (PRISM) study. *Stroke* 2012;43:79-85.
- Geeganage CM, Diener HC, Algra A, Chen C, Topol EJ, Dengler R, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:1058-66.
- Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-72.
- Giles MF, Rothwell PM. Systematic review and pooled analysis of published and unpublished validations of the ABCD and ABCD2 transient ischemic attack risk scores. *Stroke* 2010;41:667-73.
- Glader EL, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke* 2002;33:1327-33.
- Goldstein LB, Amarencu P, Szarek M, Callahan A, Hennerici M, Sillensen H, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364-70.
- Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke* 2004;35:1230-40.
- Gottesman RE, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:895-905.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011;124:2233-42.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, Von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
- Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003437.
- Halkes PHA, Van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
- Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Yatsu FM, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1218-23.
- Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84.
- Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke* 1990;21:209-22.
- Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2003;16 Suppl 1:14-9.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315-22.
- Harari D, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CDA. New-onset fecal incontinence after stroke: prevalence, natural history, risk factors, and impact. *Stroke* 2003;34:144-50.
- Harbers MM, Van der Wilk EA. Zijn er verschillen tussen Nederland en andere landen? Nationaal Kompas Volksgezondheid (2012). <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hart-vaatstelsel/beroerte/verschillen-internationaal>.
- Heeg B, Damen J, Van Hout B. Oral antiplatelet therapy in secondary prevention of cardiovascular events: an assessment from the payer's perspective. *Pharmacoeconomics* 2007;25:1063-82.
- Hellings WE, Pasterkamp G, Verhoeven BAN, De Kleijn DPV, De Vries JP, Seltenrijk KA, et al. Gender-associated differences in plaque phenotype of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2007;45:289-96.
- Herrmann N, Black SE, Lawrence J, Szekeley C, Szalai JP. The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke* 1998;29:618-24.
- Howard G, Evans GW, Thomas JL, Ryu JE, Kahl FR, Crouse JR. Reevaluation of transient ischemic attacks as a risk factor for early mortality. *Stroke* 1991;22:582-5.
- Huijsman R. Stroke service biedt betere zorg voor CVA-patiënten. *Med Contact* 2001;48:1765-8.
- Huybrechts KF, Caro JJ. The Barthel Index and modified Rankin Scale as prognostic tools for long-term outcomes after stroke: a qualitative review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1627-36.
- Inspectie voor de Gezondheidszorg. Het resultaat telt (HRT) ziekenhuizen (2013). [www.igz.nl](http://www.igz.nl).
- IKNL. Palliatieve zorg. Richtlijnen voor de praktijk. Integraal kankercentrum Nederland (IKNL) (2010).
- Jaillard A, Naegele B, Trabucco-Miguel S, LeBas JF, Hommel M. Hidden dysfunctioning in subacute stroke. *Stroke* 2009;40:2473-9.
- Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999;159:1248-53.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369:283-92.
- Kappelle LJ, Adams HPJ, Heffner ML, Torner JC, Gomez F, Biller J. Prognosis of young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Stroke* 1994;25:1360-5.
- Kappelle LJ, Frijns CJ. Behandeling van patiënten met een TIA of een herseninfarct. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1678-81.
- Kennedy F, Lanfranconi S, Hicks C, Reid J, Compertz P, Price C, et al. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology* 2012;79:686-9.
- Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961-9.
- Kennisnetwerk CVA NL. Deelname stroke services aan Kennisnetwerk CVA NL (2013). <http://www.kennisnetwerkcv.nl/stroke-services>.
- Kent DM, Thaler DE. Stroke prevention-insights from incoherence. *N Engl J Med* 2008;359:1287-9.
- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-23.
- Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Houry J, Kissela B, Woo D, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 2005;36:720-3.
- Klijn CJ, Kappelle LJ, Tulleken CA, Van Gijn J. Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke* 1997;28:2084-93.
- Korpelainen JT, Nieminen P, Myllylä VV. Sexual functioning among stroke patients and their spouses. *Stroke* 1999;30:715-9.
- Koudstaal PJ, Van Gijn J, Staal A, Duivenvoorden HJ, Gerritsma JG, Kraaijeveld CL. Diagnosis of transient ischemic attacks: improvement of interobserver agreement by a check-list in ordinary language. *Stroke* 1986;17:723-8.
- Kraaijeveld CL, Van Gijn J, Schouten HJ, Staal A. Interobserver agreement for the diagnosis of transient ischemic attacks. *Stroke* 1984;15:723-5.
- Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol* 2012;11:92-100.
- Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. *Stroke* 1997;28:1550-6.
- Kwakkel G, Van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2529-39.
- Kwakkel G. Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. *Disabil Rehabil* 2006a;28:823-30.
- Kwakkel G, Kollen B, Twisk J. Impact of time on improvement of outcome after stroke. *Stroke* 2006b;37:2348-53.
- Kwakkel G, Kollen BJ. Predicting activities after stroke: what is clinically relevant? *Int J Stroke* 2013;8:25-32.
- Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. *Stroke* 1998;29:1873-5.
- Lakhan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med* 2009;2:30.
- Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C. Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int* 1996;1:75-88.
- Langhorne P, Dennis MS. Stroke units: the next 10 years. *Lancet* 2004;363:834-5.
- Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:741-54.
- Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet* 2011;377:1693-702.
- Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-81.
- Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2010;41:932-7.
- Lees KR, Bluhmki E, Von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-703.
- Legg LA, Drummond AE, Langhorne P. Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003585.
- Legg L, Drummond A, Leonardi-Bee J, Gladman JRF, Corr S, Donkersvoort M, et al. Occupational therapy for patients with problems in personal activities of daily living after stroke: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2007;335:922.
- Lim JS, Kwon HM. Risk of 'silent stroke' in patients older than 60 years: risk

- assessment and clinical perspectives. *Clin Interv Aging* 2010;5:239-51.
- Limburg M, Beusmans GHM, Courlander J, Edelbroek M, Franke-Barendse B, van Gorp E, et al. CVA-zorg in kaart gebracht. *Med Contact* 2010;65:404-6.
- Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002842.
- Lisabeth LD, Brown DL, Hughes R, Majersik JJ, Morgenstern LB. Acute stroke symptoms: comparing women and men. *Stroke* 2009;40:2031-6.
- Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD000255.
- Mackenzie C, Lowit A. Behavioural intervention effects in dysarthria following stroke: communication effectiveness, intelligibility and dysarthria impact. *Int J Lang Commun Disord* 2007;42:131-53.
- Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol* 2001;8:621-7.
- Majoie CBLM, Van den Berg R, Nederkoorn PJ, Dippel DWJ, Roos YBWE. Endovasculaire behandeling van acuut herseninfarct met een verwijderbare stent. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A2886.
- Manktelow BN, Potter JE. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD002091.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-9.
- Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010;41:e11-e17.
- McGeough E, Pollock A, Smith LN, Dennis M, Sharpe M, Lewis S, et al. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007030.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149-56.
- Meseguer E, Mazighi M, Labreuche J, Arnaiz C, Cabrejo L, Slaoui T, et al. Outcomes of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy according to gender: a clinical registry study and systematic review. *Stroke* 2009;40:2104-10.
- Miedema I, Luijckx GJ, De Keyser J, Koch M, Uyttenboogaart M. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:537-40.
- Miller VT, Rothrock JE, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology* 1993;43:32-6.
- Ministerie van Verkeer en Waterstaat. Regeling eisen geschiktheid 2000 (2013). <http://wetten.overheid.nl/BWBR0011362>.
- Minkman MMN, Schouten LMT, Huijsman R, Van Splunteren PT. Integrated care for patients with a stroke in the Netherlands: results and experiences from a national Breakthrough Collaborative Improvement project. *Int J Integr Care* 2005;5:e14.
- Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 2010;341:c6046.
- Mitchell GK, Brown RM, Erikssen L, Tieman JJ. Multidisciplinary care planning in the primary care management of completed stroke: a systematic review. *BMC Fam Pract* 2008;9:44.
- Musolino R, La Spina P, Granata A, Gallitto G, Leggiadro N, Carerj S, et al. Ischaemic stroke in young people: a prospective and long-term follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:121-8.
- Myint PK, Welch AA, Bingham SA, Luben RN, Wareham NJ, Day NE, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med* 2006;42:128-31.
- Nair RD, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002293.
- Nam J, Jing H, O'Reilly D. Intra-arterial thrombolysis vs. standard treatment or intravenous thrombolysis in adults with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2013.
- Neau JP, Ingrand P, Mouille-Brachet C, Rosier MP, Couderq C, Alvarez A, et al. Functional recovery and social outcome after cerebral infarction in young adults. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:296-302.
- NVN, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn 'Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte' (2008). [http://www.cbo.nl/Downloads/218/r1\\_beroerte\\_09.pdf](http://www.cbo.nl/Downloads/218/r1_beroerte_09.pdf).
- NVVC, NIV, NOV, VAL NVKC, NVZA KNMP, NHG. Leidraad begeleiding introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. Werkgroep NOACs van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medische Specialisten (2012). <http://www.orde.nl/assets/structured-files/Downloads/Leidraad%20NOAC.pdf>.
- O'Rourke K, Walsh C. Impact of stroke units on mortality: a Bayesian analysis. *Eur J Neurol* 2010;17:247-51.
- Oliveira-Filho J, Silva SCS, Trabuco CC, Pedreira BB, Sousa EU, Bacellar A. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology* 2003;61:1047-51.
- Oosterhuis HJGH. Klinische Neurologie. Houten/Zaventem; Bohn Stafleu Van Loghum, 2000.
- Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011;306:2137-44.
- Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballese M, Grasso MG, Lubich S. Post-stroke depression and its role in rehabilitation of inpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:985-90.
- Parry SW, Kenny RA. Drop attacks in older adults: systematic assessment has a high diagnostic yield. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:74-8.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types—a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010;10:258.
- Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982;69:1366-72.
- Paul SL, Thrift AG, Donnan GA. Smoking as a crucial independent determinant of stroke. *Tob Induc Dis* 2004;2:67-80.
- Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8:1006-18.
- Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in women: disparities and outcomes. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:6-13.
- Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke* 2009;40:1032-7.
- Powers WJ, Clarke WR, Grubb RLJ, Videen TO, Adams HPJ, Derdeyn CP. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamically cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011;306:1983-92.
- Pozzi M, Roccatagliata D, Sterzi R. Drug abuse and intracranial hemorrhage. *Neurol Sci* 2008;29 Suppl 2:S269-S270.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1992;339:533-6.
- Redfern J, McKeivitt C, Dundas R, Rudd AG, Wolfe CD. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke* 2000;31:1877-81.
- Redman AR, Ryan GJ. Analysis of trials evaluating combinations of acetylsalicylic acid and dipyridamole in the secondary prevention of stroke. *Clin Ther* 2001;23:1391-408.
- Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008;7:915-26.
- Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 2009;40:e564-e572.
- Rerkasem K, Rothwell PM. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD001081.
- RIVM. 30-dagen sterfte na acuut myocardinfarct of beroerte (2011). <http://www.gezondheidszorgbalans.nl/kwaliteit/effectiviteit-van-curatieve-zorg/30-dagensterfte>.
- Robey RR. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-87.
- Robinson TG, Potter JE, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:767-75.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003a;361:107-16.
- Rothwell PM, Howard SC, Spence JD. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003b;34:2583-90.
- Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004a;363:1925-33.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004b;363:915-24.
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JNE et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-42.
- Rouvroij VJH, Raupp SFA, Sluzewski M. Plotselinge ernstige hoofdpijn niet altijd onschuldige. 'Thunderclap headache' door reversibele cerebrale vasoconstrictie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3184.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.



- Saeki S, Ogata H, Okubo T, Takahashi K, Hoshuyama T. Return to work after stroke. A follow-up study. *Stroke* 1995;26:399-401.
- Sandercock P. Recent developments in the diagnosis and management of patients with transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Q J Med* 1991;78:101-12.
- Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-63.
- Sandercock PAG, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000029.
- Sanders LM, Srikanth VK, Blacker DJ, Jolley DJ, Cooper KA, Phan TG. Performance of the ABCD2 score for stroke risk post TIA: Meta-analysis and probability modelling. *Neurology* 2012;97:1-80.
- Sandset EC, Bath PMW, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011;377:741-50.
- Saposnik G, Kapral MK, Coutts SB, Fang J, Demchuk AM, Hill MD. Do all age groups benefit from organized inpatient stroke care? *Stroke* 2009;40:3321-7.
- Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000187.
- Saxena SK, Ng TP, Koh G, Yong D, Fong NP. Is improvement in impaired cognition and depressive symptoms in post-stroke patients associated with recovery in activities of daily living? *Acta Neurol Scand* 2007;115:339-46.
- Scheinberg P. Transient ischemic attacks: an update. *J Neurol Sci* 1991;101:133-40.
- Schmid AA, Kroenke K, Hendrie HC, Bakas T, Sutherland JM, Williams LS. Poststroke depression and treatment effects on functional outcomes. *Neurology* 2011;76:1000-5.
- Scholte op Reimer WJM, Dippel DWJ, Franke CL, Van Oostenbrugge RJ, de Jong G, Hoeks S, et al. Quality of hospital and outpatient care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. *Stroke* 2006;37:1844-9.
- Schonewille WJ, Van Dijk EJ, Vos JA, Boiten J, Dippel DW, Reekers JA, et al. Behandeling van het acute herseninfarct via de veneuze en arteriele route. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1665.
- Schure LM. Partners van CVA-patiënten: een onderzoek naar de gevolgen van een cerebrovasculair accident voor de partner van de patiënt [proefschrift]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1995.
- Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
- Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-92.
- Serne EH, Rauwerda JA, Wisselink W, Visser MC, Roos YBWE, Smulders YM. Bloeddrukregulatie bij patiënten met een symptomatische carotisstenose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2617-22.
- Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-94.
- Silva GS, Lima FO, Camargo EC, Smith WS, Singhal AB, Greer DM, et al. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:336-42.
- Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 2011;68:1005-12.
- Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010;123:612-24.
- Stam J, Koudstaal PJ, Franke CL, Kappelle LJ, Boiten J. Trombolysie voor het herseninfarct: het einde van het begin. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1028-32.
- Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010;41:e418-e426.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000197.
- Struijs JN, Van Genugten MLL, Evers SMAA, Ament AJHA, Baan CA, Van den Bos GAM. Modeling the future burden of stroke in The Netherlands: impact of aging, smoking, and hypertension. *Stroke* 2005;36:1648-55.
- Stuart-Shor EM, Wellenius GA, Dellolaco DM, Mittleman MA. Gender differences in presenting and prodromal stroke symptoms. *Stroke* 2009;40:1121-6.
- Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey CJ. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001246.
- Sylaja PN, Dzialowski I, Krol A, Roy J, Federico P, Demchuk AM. Role of CT angiography in thrombolysis decision-making for patients with presumed seizure at stroke onset. *Stroke* 2006;37:915-7.
- Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:202-7.
- Thijs V, Lemmens R, Fieuws S. Network meta-analysis: simultaneous meta-analysis of common antiplatelet regimens after transient ischaemic attack or stroke. *Eur Heart J* 2008;29:1086-92.
- Thijs RD, Bloem BR, Van Dijk JC. Falls, faints, fits and funny turns. *J Neurol* 2009;256:155-67.
- Treadwell SD, Thanvi B, Robinson TC. Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J* 2008;84:238-45.
- Treger I, Shames J, Giaquinto S, Ring H. Return to work in stroke patients. *Disabil Rehabil* 2007;29:1397-403.
- Vaartjes I, Bots ML, Poos MJJC. Hoe vaak komt een beroerte voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid* (2007). <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/beroerte/omvang>.
- Vaartjes I, Van Dis I, Visseren FLJ, Bots ML. Hart-en vaatziekten in Nederland 2011, cijfers over leefstijl-en risicofactoren, ziekte en sterfte. [http://www.hartstichting.nl/9800/1333/13374/hvz\\_in\\_nederland\\_2011](http://www.hartstichting.nl/9800/1333/13374/hvz_in_nederland_2011).
- Vaartjes I, O'Flaherty M, Capewell S, Kappelle J, Bots M. Remarkable decline in ischemic stroke mortality is not matched by changes in incidence. *Stroke* 2013;44:591-7.
- Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, Van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167-76.
- Van Cranenburgh B. *Neurowetenschappen, een overzicht*. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1998.
- Van de Port IGL, Kwakkel G, Van Wijk I, Lindeman E. Susceptibility to deterioration of mobility long-term after stroke: a prospective cohort study. *Stroke* 2006;37:167-71.
- Van der Werf SP, Van den Broek HL, Anten HW, Bleijenberg G. Experience of severe fatigue long after stroke and its relation to depressive symptoms and disease characteristics. *Eur Neurol* 2001;45:28-33.
- Van Heugten CM, Commissie CVA-Revalidatie. Revalidatie na een beroerte: richtlijnen en aanbevelingen voor zorgverleners. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2001.
- Van Heugten C, Rasquin S, Winkens I, Beusmans G, Verhey F. Checklist for cognitive and emotional consequences following stroke (CLCE-24): development, usability and quality of the self-report version. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:257-62.
- Van Straten A, Reitsma JB, Limburg M, Van den Bos GA, De Haan RJ. Impact of stroke type on survival and functional health. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:27-33.
- Veerbeek JM, Koolstra M, Ket JCF, Van Wegen EEH, Kwakkel G. Effects of augmented exercise therapy on outcome of gait and gait-related activities in the first 6 months after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2011;42:3311-5.
- Vergouwen MDI, De Haan RJ, Vermeulen M, Roos YBWE. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008;39:497-502.
- Verhoeven BAN, De Vries JPPM, Pasterkamp G, Ackerstaff RGA, Schoneveld AH, Velema E, et al. Carotid atherosclerotic plaque characteristics are associated with microbolization during carotid endarterectomy and procedural outcome. *Stroke* 2005;36:1735-40.
- Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MMB. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;33:21-5.
- Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003a;34:1126-9.
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003b;348:1215-22.
- Vermeer SE, Longstreth WTJ, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6:611-9.
- Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke* 2008;39:1358-63.
- Vestling M, Tufvesson B, Iwarsson S. Indicators for return to work after stroke and the importance of work for subjective well-being and life satisfaction. *J Rehabil Med* 2003;35:127-31.
- Visser-Meily A, Van Heugten C. *Zorg voor de mantelzorg* (2004). <http://www.expertisecentrummantelzorg.nl/eiz/docs/pdf/hartstichtingxorgvoormantelzorg2004.pdf>.
- Visseren FL, Lansberg PJ, Erkelens DW, Kastelein JJ. Statinen: mogelijk meer dan alleen verandering van de lipideconcentratie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:316-21.
- Wade DT, Hower RL, David RM, Enderby PM. Aphasia after stroke: natural history and associated deficits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:11-6.
- Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39:3316-22.
- Walker MF, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorne P, Dewey M, Corr S, et al. Individ-

- dual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-32.
- Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJK, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-12.
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364-72.
- Warlow C. Secondary prevention of stroke. *Lancet* 1992;339:724-7.
- Wendel-Vos GCW, Schuit AJ, Feskens EJM, Boshuizen HC, Verschuren WMM, Saris WHM, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol* 2004;33:787-98.
- Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol* 2011;68:573-9.
- White RP, Markus HS. Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke* 1997;28:1340-4.
- Wind AW, Van der Werf GTh. Huisartsgeneeskunde voor ouderen (1): Regie over complexe zorg vereist zorgplan. *Huisarts Wet* 2007;126-7.
- Wise RJ, Bernardi S, Frackowiak RS, Legg NJ, Jones T. Serial observations on the pathophysiology of acute stroke. The transition from ischaemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain* 1983;106 (Pt 1):197-222.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-9.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
- Xian Y, Holloway RG, Chan PS, Noyes K, Shah MN, Ting HH, et al. Association between stroke center hospitalization for acute ischemic stroke and mortality. *JAMA* 2011;305:373-80.
- Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012;307:2600-8.
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.
- Zedlitz AMEE, Rietveld TCM, Geurts AC, Fasotti L. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2012;43:1046-51.
- Zinkstok SM, Roos YB. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:731-7.
- Zuurbier SM, Vermeer SE, Hilken PHE, Algra A, Roos YBWE. Secundaire preventie met clopidogrel na TIA of herseninfarct. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5836.