

Richtlijn herseninfarct

Auteurs: M. Van Eijck, Dr. H. Seelaar, D. Dippel, P.J. Koudstaal

Datum: 19 november 2013

Revisie: november 2014

Verantwoording

Voorgaande richtlijnen

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

Mede auteurs en consulenten

Deze multidisciplinaire richtlijn is mede opgesteld en gebaseerd op teksten en adviezen van: A.A. Zandbergen, A.H. van den Meiracker, internisten; M.L. Geleijnse, M. Witsenburg, cardiologen ; H.J.M. Verhagen, vaatchirurg; M. Dirks, F. van Kooten, M.H. den Hertog, neurologen; P. Fransen, S.A. Zylicz, neuroloog i.o.; A. van der Lugt, radioloog; P. Brouwer, neuro-interventie-radioloog, I. Huig, SEH arts.

Wijzigingen

De belangrijkste wijziging is dat alle richtlijnen betreffende het herseninfarct zijn samengebracht in 1 document. De opbouw is modulair, deze wordt beschreven in de eerste sectie. Elke module begint met een stroomschema of checklist en wordt gevolgd door een verantwoording. Het voordeel van deze werkwijze is dat de samenhang tussen de onderwerpen beter kan worden bewaard en wijzigingen toch, door de modulaire opbouw, relatief gemakkelijk kunnen worden doorgevoerd.

Specifieke wijzigingen:

Algemeen stroomdiagram toegevoegd

Update achtergrond tekst intra-arterieele behandeling

Checklist intraveneuze trombolyse toegevoegd

Seundaire preventie:

Eerste keus plaatjesremmers is nu clopidogrel.

Risico-tabel voor besluitvormingsondersteuning endarteriectomie toegevoegd.

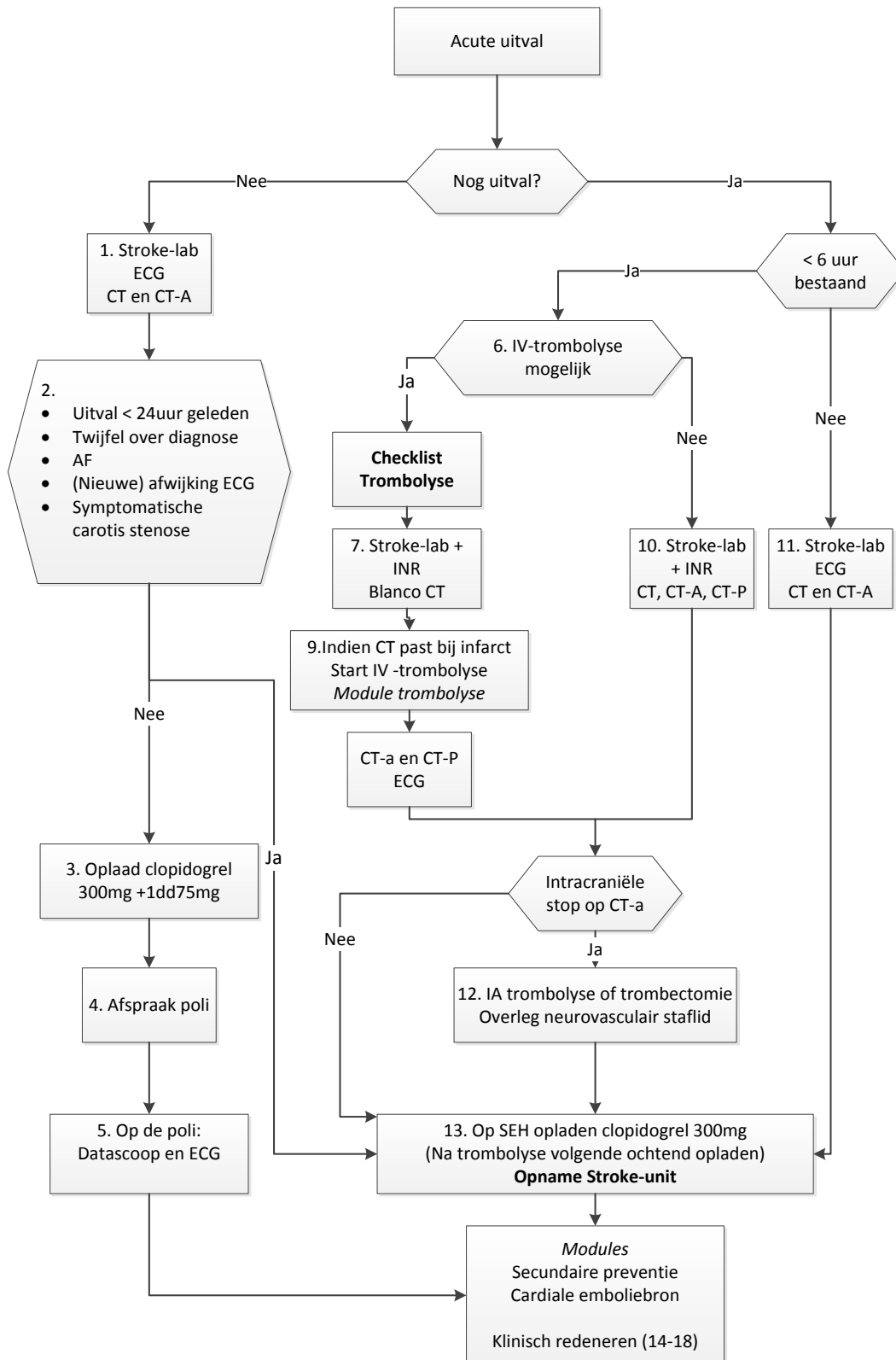
Inhoud

Richtlijn herseninfarct	1
Verantwoording.....	2
Voorgaande richtlijnen	2
Mede auteurs en consulenten.....	2
Wijzigingen	2
Inhoud	3
Tekst bij stroomdiagram focale cerebrale ischemie	7
Module Trombolyse.....	9
Checklist.....	9
Trombolyse	9
Wat te zeggen tegen patiënt en familie	10
Indicatie voor trombolyse.....	10
Handelingen.....	10
Contra-indicaties.....	10
Medicatie	10
Voorgeschiedenis.....	10
Lichamelijk onderzoek	11
Laboratorium onderzoek	11
Behandeling hypertensie	11
Dosering intraveneuze alteplase bij het herseninfarct.....	11
Alteplase (Actilyse) oplossen:	12
Vervolg na de spoedeisende hulp.....	12
Behandeling van patiënten met een slechte nierfunctie.....	12
Complicaties	12
Bij neurologische achteruitgang	12
Anafylactische reactie.....	12
Bloeding op een niet-afdrukbare plaats:	12
Intra-arteriële behandeling	13
Contra-indicaties voor intra-arteriële trombolyse.....	13
Contra-indicaties voor mechanische trombectomie	13
Absolute contra-indicaties.....	14
Handelingen.....	14
Monitoring tijdens intra-arteriële behandeling.....	14
Module klinisch redeneren.....	15
Vraag 1. Is het focale cerebrale ischemie?	15
Vraag 2. Welk stroomgebied? Benoem de slagader zo precies mogelijk	15
Vraag 3. Wat heeft het veroorzaakt?	15
Vraag 4. Wat is de kans op herstel?.....	15
Vraag 5. Wat is de kans op herhaling en op andere vasculaire complicaties?	15
Module aanvullend Laboratorium onderzoek	15
Algemeen.....	15
Urine eiwit	16
Stollingsonderzoek	16
Lues serologie	16
Antifosfolipiden syndroom	16

Homocysteine	17
Module aanvullend beeldvormend onderzoek	17
CT-schedel	17
CT-perfusie.....	18
CT- Angiografie	18
Module Cardiale emboliebron.....	18
Inleiding	18
Kliniek	19
Aanvullend onderzoek.....	19
ECG	19
Hartritme monitoring	19
TTE en TEE.....	19
24-uurs Holter.....	19
Cardiale emboliebron?	20
Atriumfibrilleren	20
Patent Foramen Ovale	20
Acuut myocardinfarct	21
Tabel 1. Cardiale oorzaken van herseninfarct of TIA [3].....	21
Behandeling	22
NOACs.....	22
Dosering NOACs.....	22
Module carotisendarteriectomie.....	24
Symptomatische carotis stenose	24
Welke subgroepen hebben meeste baat bij CEA.....	24
Plaatsjesremming rondom CEA	25
Hoge bloeddruk en carotisstenose	25
Asymptomatische Carotis stenose	25
Symptomatische vertebraalstenose	25
Figuur 1: (Absoluut <u>5-jaars risico</u> op een ipsilaterale stroke [41, 52]	26
Module dissectie.....	27
Tekst bij stroomdiagram dissectie	28
Dissectie van de halsslagaders; begeleidende tekst.....	28
Epidemiologie	28
Pathofysiologie	28
Kliniek	29
Predisponerende factoren.....	29
Aanvullend onderzoek.....	30
Secundaire preventie.....	30
Acute behandeling van het herseninfarct bij een dissectie:.....	31
Module secundaire preventie.....	31
Plaatsjesremmers	31
Bloeddruk	32
Cholesterol.....	33
Diabetes.....	33
Tabel: diagnose diabetes mellitus type II en prediabetes	34
Orale contraceptiva	34
Leefstijlmodificatie	34
Alcohol.....	35

Roken.....	35
Overgewicht.....	35
Module op de Stroke-Unit.....	35
Monitoring.....	36
Bloeddruk.....	36
Vochtbeleid.....	36
Medicatie.....	37
Preventie van complicaties.....	37
Diepe veneuze trombose.....	37
Verslikpneumonie.....	37
Vroege reactivering en revalidatie.....	37
Ontslagbestemming.....	37
Stroke unit overleg.....	38
Voorlichting.....	38
Literatuurverwijzingen.....	38

Stroomdiagram focale cerebrale ischemie



Tekst bij stroomdiagram focale cerebrale ischemie

- Stroke-lab (Na, K, Kreat, glucose, totaal cholesterol, LDL, HDL, Hb, Ht, MCV, trombocyten, Leukocyten, CRP)
 - ECG (zijn er ritme- of geleidingsstoornissen, recent of acuut myocardinfarct, linkerventrikelhypertrofie)
 - Er wordt een CT en CT-A gemaakt bij alle patiënten op de SEH
 - o tenzij een puur niet-hemisferale TIA
 - o patiënten met risico op contrastnefropathieën dienen eerst voorbereid te worden (zie richtlijn [contrastnefropathie](#))
- Opname-indicatie: patiënten worden opgenomen indien ze aan één of meer van de volgende criteria voldoen:
 - Klachten < 24 uur geleden
 - AF (de novo) of nieuwe ritme of geleidingsstoornissen op ECG
 - Significante carotisstenose (>50%) op CT-A aan de symptomatische zijde
 - Twijfel over de diagnose (bv. dd/ migraine, epilepsie)
- Alle patiënten worden op de SEH opgeladen met clopidogrel 300mg. Patiënt krijgt een recept clopidogrel 1dd75mg mee vanaf de SEH, waarmee de volgende dag wordt gestart.
- Er dient een email gestuurd worden naar poli.neurologie@erasmusmc.nl met vermelding naam en PID-nummer en 'nieuwe patiënt poli blauw, TIA'.
- Vóór de poliklinische afspraak zullen er ECG, nuchter glucose en datascopmetingen verricht worden.
- Is er behandeling binnen 4.5 uur mogelijk, zijn er geen contra-indicaties voor iv-trombolysen zoals vermeldt op het zakkaartje (zie ook module trombolysen). Twee infusen laten prikken.
- Bij een trombolysenkandidaat direct Stroke-lab inclusief INR laten afnemen voor/tijdens anamnese en neurologisch onderzoek, waarna patiënt direct naar CT kamer gaat voor blanco CT hersenen.
- Indien er geen bloeding of aanwijzing voor metastase kan er gestart worden met IV trombolysen volgens protocol (zie module trombolysen en zakkaartje)
- Ná bolus iv-trombolysen en starten pomp, wordt er een CT-A en CT-P verricht. Het ECG wordt na de CT op de SEH verricht.
- Stroke-lab zoals bij punt 1 inclusief INR ivm mogelijke kandidaat ia trombolysen of trombectomie. Gezien er nog behandeling mogelijk is eerst CT en CT-A en CT-P en daarna ECG.
- Stroke-lab (zie punt 1), ECG en een CT en CT-A. Check voor CT-A of er geen contra-indicaties zijn voor contrast (zie richtlijn [contrastnefropathie](#))
- Indien er een intracraniale stop ACI, ACM (M1 of M2) of ACA (A1 of A2) een mogelijkheid voor IA trombolysen of trombectomie. Overleg hierover met de stroke telefoon 06-16860026.
- Alle patiënten met een infarct worden opgeladen met clopidogrel 300mg op de SEH. Na behandeling met alteplase wordt de volgende ochtend opgeladen met clopidogrel 300mg. Als alle diagnostiek is voltooid (Stroke-lab, ECG, CT, CT-A (en evt. CT-P)), kunnen patiënten naar de stroke-unit. Meld strokes altijd bij de stroke telefoon 06-16860026.
- Vraag 1. Is het focale cerebrale ischemie? Per acute uitval? Hoelang bestaan de klachten/hebben ze bestaan? Marche? Palpitaties? Zijn er bij aanvullend onderzoek tekenen van ischemie? Bloeding?*
- Vraag 2. Welk stroomgebied? Benoem de slagader zo precies mogelijk. Maak onderscheid tussen een diep en oppervlakkig infarct. Is het corticaal of lacunair, zijn de klachten enkel sensibel en/of motorisch of zijn er ook corticale verschijnselen (bv. apraxie, hemianopsie,*

afasie). Klopt de beeldvorming bij de klinische verdenking? Moet diagnose aangepast worden o.b.v. beeldvorming?

16. *Vraag 3. Wat heeft het veroorzaakt?* Welke directe pathologie is onderliggend aan het de focale cerebrale ischemie?

- Large vessel pathologie (carotis en/of a. vertebralis, zie *Module Carotisendarterectomie, Module Dissectie*)
- Cardiale emboliebron (zie *Module Cardiale emboliebron*)
- Stollingsstoornissen (zie *Module Aanvullend laboratoriumonderzoek*)
- Vasculitis

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

18. *Vraag 5. Wat is de kans op herhaling en op andere vasculaire complicaties?* (zie *Module Secundaire preventie*)

- Leefstijl (alcohol, roken, overgewicht)
- Familiaire belasting
- Hypertensie
- (pre-) diabetes
- Hyperlipidaemie

Dit zijn tevens risicofactoren voor andere vasculaire complicaties als myocardinfarct en perifere arterieel vaatlijden. Welke behandeling (plaatjesaggregatieremmers, (nieuwe) orale anticoagulantia, statine, antihypertensivum) is er gestart en om welke reden?

Module Trombolyse

Checklist

Tijd	Acties
0 min	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Noteer tijd van ontstaan klachten of 'last-seen-well' in Elpado tabblad Trombolyse <input type="radio"/> Acute focale uitval passend bij infarct. (Als NIHSS<2 uitval en behandelkeuze goed documenteren). <input type="radio"/> Behandeling binnen 4.5 uur mogelijk <input type="radio"/> NIHSS invullen in Elpado tabblad <i>Trombolyse</i>. <input type="radio"/> Glucose > 2.7 en < 22.2 (checken bij overdracht ambulance) <input type="radio"/> Lab afgenomen, inclusief INR <input type="radio"/> 2 infuusnaalden waarvan 1 groen of oranje <input type="radio"/> Check contra-indicaties voor trombolyse <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Antistolling met een INR >1.7 of APTT>50sec <input type="radio"/> NOACS (tenzij zeker >4uur geleden ingenomen en normale aPTT en PT <input type="radio"/> Herseninfarct in de afgelopen 6 weken <input type="radio"/> Intracerebrale bloeding in de voorgeschiedenis <input type="radio"/> Contusio cerebri in de afgelopen 4 weken <input type="radio"/> Grote operatie, UG of GI bloeding in afgelopen 2 weken <input type="radio"/> Gastro-intestinale bloeding in de afgelopen 2 weken <input type="radio"/> Urogenitale bloeding in de afgelopen 2 weken (menstruatie is geen contra-indicatie)
10min	<input type="radio"/> Arteriële punctie op een niet-afdrukbare plaats in de afgelopen week
(+20-	Bloeddruk systolisch < 185mHg en/of diastolisch <110mmHg.
30 min)	<input type="radio"/> Zo niet Labetalol shots 10-20mg per 5-10 min tot een maximale dosis van 200mg.
	<input type="radio"/> Overweg na drie shots Labetalol pomp
15 min	<input type="radio"/> Naar CT-kamer voor blanco CT
	<input type="radio"/> Overleg supervisor op de CT-kamer, voor/tijdens CT
20 min	<input type="radio"/> Indien op blanco CT geen afwijking of herseninfarct: start behandeling
	<input type="radio"/> I.V. alteplase 0.9mg/kg waarvan 10% bolus; pomp starten vóór CT-A
25min	<input type="radio"/> Na start trombolyse bel stroke-telefoon
	<input type="radio"/> CT-A (inclusief aanvraag Elpado <i>CT-stroke</i>)
30 min	<input type="radio"/> Uitslag CT-A: proximale stop ? Zo ja, overleg z.s.m met Stroke-telefoon
	<input type="radio"/> ECG op SEH
	<input type="radio"/> Patiënt mondeling overdragen aan zaalarts
	<input type="radio"/> Noteer tijd van aankomst SEH en tijd bolus en dosering in Elpado (tabblad <i>Trombolyse</i>)

Trombolyse

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

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

De belangrijkste complicatie van de behandeling is de intracraniale bloeding. De kans op bloeding na iv alteplase is ongeveer 6%, terwijl dit 0.6% is als er geen trombolysen wordt gegeven.[2] [3]. Ondanks dit nadeel van de behandeling heeft onderzoek in grote groepen patiënten uitgewezen dat het uiteindelijke effect, zelfs als de nadelige effecten worden meegeteld, gemiddeld zeer gunstig is. [2]

Wat te zeggen tegen patiënt en familie

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

Bij 1 van de 17 patiënten ontstaat een ernstige complicatie, een hersenbloeding of -oedeem. Ondanks dit nadeel van de behandeling heeft onderzoek in grote groepen patiënten uitgewezen dat het uiteindelijke effect, zelfs als de nadelige effecten worden meegeteld, gemiddeld zeer gunstig is: bij 1 van de 10 patiënten wordt overlijden of blijvende invaliditeit voorkomen. Over het effect van intra-arteriële trombolysen zijn we minder zeker, we weten dat het merendeel van de gevallen de bloedstroom weer kunnen herstellen, en verwachten dat daardoor de kans op herstel toeneemt. Het risico op complicaties is vergelijkbaar met dat van intraveneuze trombolysen.

Indicatie voor trombolysen

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

Intra-arteriële trombolysen en/of mechanische trombectomie: Herseninfarct en patiënt kan binnen 6 uur worden behandeld met op CT-A een symptomatische proximale intracraniale occlusie (M1,M2 of A1 segment of a.basilaris), eventueel na iv trombolysen. Intra-arteriële behandeling gebeurt alleen in trial verband, dus overleg met de **Stroke-telefoon**.

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

Handelingen

Voor de handelingen verwijzen we naar de checklist en het vernieuwde zorgpad.

Contra-indicaties

Het is belangrijk om de contra-indicaties voor iv trombolysen goed aan te houden, er is een sterk verband tussen het optreden van complicaties en het zich niet houden aan contra-indicaties. [4]

Medicatie

- Antistolling met een INR >1.7 of APTT > 50 sec.
- NOACS (tenzij zeker > 4 uur geleden ingenomen en nu een normale aPTT en PT)

Voorgeschiedenis

- Herseninfarct in de afgelopen 6 weken
- Intracerebrale bloeding
- Contusio cerebri in de afgelopen 4 weken
- Grote operatie in afgelopen 2 weken
- Gastro-intestinale bloeding in de afgelopen 2 weken

- Urogenitale bloeding in de afgelopen 2 weken (menstruatie is geen contra-indicatie)
- Arteriële punctie op een niet-afdrukbare plaats in de afgelopen week

Lichamelijk onderzoek

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

Laboratorium onderzoek

- Glucose < 2.7 of > 22.2 mmol/L (direct aan bed)
- Trombocyten < 90 *10⁹/L, APTT > 50 sec, INR > 1.7 (deze bepalingen zijn in principe niet nodig bij patiënten die niet bij de trombosedienst lopen of NOAC's gebruiken en anamnestic/klinisch geen aanwijzingen hebben voor een bloedingsneiging of stollingsstoornis)

Behandeling hypertensie

- Labetalol iv-shots 20mg, na 5-15 minuten herhalen
- Na drie shots overweeg labetalol pomp
- CAVE orthostase, laat de patiënt liggen
- Niet-invasieve bloeddrukmeting à 5 minuten
- Na drie shots labetalol-pomp overwegen
- labetalol iv-pomp (1 mg /ml): 1 mg/ minuut = 60mg/uur = stand 30. Zie ook het verpleegkundig protocol labetalolpomp.
- Daarna op geleide van de bloeddruk ophogen, altijd in overleg met de supervisor. Indien streefbloeddruk van 185/110mmHg niet wordt bereikt: **geen trombolyse**.
- Gedurende de gehele behandeling met trombolyse, en daarna dient de bloeddruk onder de 185/110 mm Hg te blijven.

Dosering intraveneuze alteplase bij het herseninfarct

De dosering i.v. alteplase is 0.9mg/kg waarvan 10% als bolus wordt toegediend en de overige 90% i.v. in 1 uur. Gewicht wordt op 5kg nauwkeurig geschat en genoteerd in de status. Tijdens intra-arteriële behandeling kan nog tot 0.3mg/kg in shots van 5mg worden gegeven. I.V. behandeling wordt gestart op de SEH na de beoordeling van de blanco CT. Eerst wordt dus gestart met de behandeling en indien het infuus met i.v. alteplase loopt wordt contrast gegeven voor de CT-A over het tweede infuus.

Bel altijd direct – na start trombolyse – de stroke telefoon 06 168 600 26

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

Alteplase (Actilyse) oplossen:

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

Vervolg na de spoedeisende hulp

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

De eerste 24 uur worden de volgende controles gedaan

- Continue bewaking middels telemetrie: ademhalingsfrequentie, pols en saturatie
- Bloeddruk, Glasgow Coma Scale en neurologische uitval:
 - 0-2 uur : à 15 minuten
 - 2-4 uur : à 30 minuten
 - 6-24uur : à 2 uur

De volgende dag wordt gestart met een oplaaddosis Clopidogrel 300mg eenmalig, waarna de dag daarop wordt gestart met Clopidogrel 1dd75mg.

Behandeling van patiënten met een slechte nierfunctie

Bij patiënten die mogelijk zullen worden behandeld met alteplase wordt direct een CT-A en CTP gemaakt. Slechte nierfunctie is bij hen geen contra-indicatie (de hersenen gaan voor). Deze patienten zullen achter worden gehyperhydreerd volgens de richtlijn contrastnefropathie.

Complicaties

Bij neurologische achteruitgang

Nieuwe CT hersenen, bij bewustzijnsdaling of tekenen van verhoogde intracraniele druk de alteplase pomp stoppen.

Anafylactische reactie

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

Bloeding op een niet-afdrukbare plaats:

1. Laboratoriumcontrole: PT, aPTT, INR en fibrinogeen, **trombocyten** voor en 1 uur na behandeling
2. Couperen alteplase met FFP [10 ml/kg; 4 – 6 EH FFP]. Streven naar APTT + PT < 1.5 x referentiewaarden; fibrinogeen >0.8 g/l; trombocyten > 60 *10⁹
3. Tranexaminezuur [cyclokapron] 1 gram i.v. [100mg/min = 10 minuten]. Zo nodig herhalen na 6 uur. Tranexaminezuur is gecontra-indiceerd bij hematurie.
4. Indien fibrinogeen na FFP substitutie <0.8 g/l is; Haemocompletan P start met 2 flacons van 1 gram, daarna op geleide van fibrinogeen gehalte in plasma en laboratoriumcontrole: PT, aPTT, fibrinogeen, D-dimeer, antiplasmine na 2 en 6 uur

Intra-arteriële behandeling

Patiënten met verschijnselen van een acuut herseninfarct en een middels CT-A aangetoonde relevante occlusie van de a. vertebralis, basilaris, carotistop, a. cerebri posterior, a. cerebri media of anterior kunnen in aanmerking komen voor intra-arteriële behandeling, als de behandeling binnen 6 uur kan plaatsvinden. De behandeling vindt tegenwoordig bijna uitsluitend met stent-retrievers plaats, zij zijn aantoonbaar effectiever dan andere mechanische trombectomie devices. [5] Echter, in vergelijkende studies is nog niet aangetoond dat intra-arteriële behandeling beter is dan de huidige standaardbehandeling. [6] Daarom vindt intra-arteriële behandeling voorlopig alleen in trialverband plaats (MR CLEAN en BASICS trial). [7] We houden ook de in- en exclusiecriteria van deze trials aan.

Er zijn 3 categorieën:

A. Behandeling mogelijk binnen 4.5 uur na begin van de symptomen: intraveneus alteplase bij onvoldoende herstel gevolgd door alteplase intra-arterieel en eventueel mechanische trombectomie.

B. Contra-indicaties voor intraveneuze alteplase (verhoogde bloedingsneiging). Deze patiënten komen wel voor mechanische trombectomie in aanmerking, mits trombectomie binnen 6 uur kan geschieden.

C. Behandeling mogelijk tussen 4.5 uur en 6 uur na begin van de symptomen: Behandeling alleen alteplase intra-arterieel (0.3 mg/kg in shots van 5 mg met een maximum van 30mg in 1 uur.) en indien nodig ook mechanische trombectomie.

We spreken van onvoldoende herstel of onvoldoende respons op therapie, als de patiënt bij het beëindigen van de infusie met intraveneuze trombolyse nog neurologische uitval behoudt, resulterend in een NIHSS >1.

Een bijzondere groep patiënten wordt gevormd door degenen die worden overgeplaatst uit andere centra: vaak betreft het patiënten bij wie de intraveneuze behandeling niet effectief lijkt, en er een verdenking bestaat op een intracraniële occlusie. Ook deze patiënten komen voor intra-arteriële alteplase en/of mechanische trombectomie in aanmerking. Patiënten uit andere centra kunnen direct worden geaccepteerd, als er sprake is van hoge NIHSS score (>14), of een dense artery sign, of relevante occlusie op de CT-A, en behandeling binnen 6 uur na begin van de symptomen mogelijk is. De patiënten kunnen na 24 uur weer worden teruggeplaatst. De behandeling van patiënten met een acute basilaris occlusie is identiek aan de behandeling van patiënten met een intracraniële occlusie in het carotisstroomgebied.

Contra-indicaties voor intra-arteriële trombolyse

De contra-indicaties voor intra-arteriële behandeling met alteplase zijn in principe dezelfde als voor intraveneuze behandeling. Een recent herseninfarct in een ander stroomgebied vormt echter geen contra-indicatie voor intra-arteriële trombolyse. Ernstige nierfunctiestoornissen vormen een relatieve contra-indicatie.

Contra-indicaties voor mechanische trombectomie

Voor mechanische trombectomie alleen gelden de contra-indicaties met betrekking tot de (gevolgen van) verhoogde bloedingsneiging niet of in mindere mate. Wel zijn er technische factoren die de

behandeling kunnen bemoeilijken, deze technische contra-indicaties, worden beoordeeld door de interventie-radioloog die de behandeling uit zal voeren.

Absolute contra-indicaties

- Herseninfarct in hetzelfde stroomgebied, korter dan 6 weken geleden
- Trombocyten $< 40 \times 10^9/l$
- APTT > 50 sec
- INR > 3.0
- Systolische bloeddruk > 185 mmHg en/of diastolische bloeddruk > 110 mmHg en niet goed reagerend op labetalol
- glucose < 2.7 of > 22.2 mmol/l

Gestoorde nierfunctie is geen absolute contra-indicatie. Intra-arterieel behandelde patiënten worden tijdens en tot 24 uur na de ingreep gehydriseerd. Zie ook het radiologie protocol contrastnefropathie.

Handelingen

Als er een proximale intracraniale arteriële occlusie bestaat, wordt in overleg met de stroke telefoon en de arts-assistent radiologie de indicatie voor intra-arteriële behandeling gesteld. Voor patiënten met een recente occlusie van de a basilaris gelden dezelfde indicaties en contra-indicaties als voor intraveneuze trombolysen. Ook het tijdvenster voor intra-arteriële trombolysen is hetzelfde. Bij alle patiënten volgt na 24 uur een controle CT en CT-A. Als de patiënt binnen 4.5 uur op de CT is, dan i.v. trombolysen ter plaatse starten (bolus). De patiënt wordt zo spoedig mogelijk vervoerd naar de angiokamer.

Een maagsonde en urinecatheter kunnen na akkoord van de arts-assistent neurologie *direct* na beëindigen van de intraveneuze alteplase infusie al worden ingebracht. Of ervoor, als al duidelijk is dat de patiënt mogelijk een ingreep zal ondergaan. Een urinecatheter is gewenst als de patiënt nog endovasculaire behandeling moet ondergaan, gezien de duur van deze ingreep.

Alleen bij onrustige patiënten wordt de procedure onder sedatie of narcose gedaan. Hierover zijn afspraken gemaakt met de anesthesie. Zowel de arts-assistent neurologie als de interventie radioloog mag het besluit nemen dat de patiënt onder narcose behandeld moet worden. De assistent neurologie zal dan de anaesthesie bellen. Vaak wordt gekozen voor sedatie zonder intubatie, met Propofol (Diprivan) in lage continue dosering. Alternatief is remifentanyl (een opiaat met een zeer korte halfwaardetijd, dat veel in de obstetrie wordt gebruikt). Beide middelen zijn ook na een toedieningsduur van enkele uren snel uitgewerkt. De meest voorkomende reden van onrust is een volle blaas. Patiënten krijgen voorafgaand aan de procedure een blaascatheter op de SEH. Een tweede reden is (hoofd)pijn, daarom is een shot morfine 5 mg een goede optie bij onrust. Ter voorkoming van braken bij patiënten met een groot herseninfarct kan 10 mg primperan rectaal of iv worden toegediend. Tot slot kan bij onrustige patiënten overwogen worden om Dormicum 2.5 mg toe te dienen. Er is een monitor op de angiokamer beschikbaar.

Monitoring tijdens intra-arteriële behandeling

Tijdens de intra-arteriële behandeling is de radioloog de hoofdbehandelaar. De neurologieassistent beoordeelt (in overleg met de neuroradioloog) voor aanvang van de procedure of anesthesie gewenst is bij een onrustige patiënt (zie boven). Indien de patiënt onder narcose gaat dan zullen de controles van vitale functies tijdens de procedure door de anesthesie worden gedaan. Bij een patiënt die niet onder narcose gaat zal de assistent neurologie voor, tijdens alleen op verzoek van de radioloog de patiënt controleren. Na de ingreep zal de patiënt in overleg met de interventieradioloog worden overgeplaatst naar verkoeverafdeling, High Care of stroke unit.

Module klinisch redeneren

Onderstaande 5 vragen moeten worden beantwoord bij iedere patiënt op de afdeling of polikliniek.

Vraag 1. Is het focale cerebrale ischemie?

Per acute uitval? Arterieel stroomgebied? Hoelang bestaan de klachten/hebben ze bestaan? Marche? Palpataties? Zijn er bij aanvullend onderzoek tekenen van ischaemie? Bloeding?

Vraag 2. Welk stroomgebied? Benoem de slagader zo precies mogelijk.

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

Vraag 3. Wat heeft het veroorzaakt?

Welke directe pathologie is onderliggend aan het de focale cerebrale ischemie?
Large vessel pathologie (carotis en/of a. vertebralis, zie *Module Carotisendarterectomie, Module Dissectie*) Cardiale emboliebron (zie *Module Cardiale emboliebron*)
Stollingsstoornissen (zie *Module Aanvullend laboratoriumonderzoek*), Vasculitis.

Vraag 4. Wat is de kans op herstel?

In hoeverre heeft reeds herstel opgetreden? Volgt er revalidatie, fysiotherapie, logopedie of ergotherapie? Wordt verder herstel verwacht?

Vraag 5. Wat is de kans op herhaling en op andere vasculaire complicaties?

Welke risicofactoren spelen er: (zie *Module Secundaire preventie*)
Leefstijl (alcohol, roken, overgewicht)
Familiaire belasting
Hypertensie
(pre-) diabetes
Hyperlipidaemie
Dit zijn tevens risicofactoren voor andere vasculaire complicaties als myocardinfarct en perifere arterieel vaatlijden.
Welke behandeling (plaatjesaggregatieremmers, (nieuwe) orale anticoagulantia, statine, antihypertensivum) is er gestart en om welke reden?

De antwoorden op deze vijf vragen behoren de conclusie van de ontslagbrief te vormen.

Module aanvullend Laboratorium onderzoek

Algemeen

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

Urine eiwit

Eiwit in urine kan worden bepaald als marker van nierschade bij ernstige hypertensie of een mogelijke systeemaandoening.

Stollingsonderzoek

Ongeveer 1-4% van de herseninfarcten wordt veroorzaakt door primaire coagulopathieën.[8] Mogelijk spelen afwijkende stollingsparameters in combinatie met andere factoren een rol bij het ontstaan van herseninfarcten.

Het verrichten van aanvullend onderzoek naar de stolling is echter kostbaar en levert zelden iets op. Om deze reden wordt alleen nog aanvullend stollingsonderzoek gedaan indien daar een indicatie voor is. Standaard screening op erfelijke coagulopathieën (Proteïne C, Proteïne S, ATIII, plasminogeen deficiënties) of factor V Leiden/APCR ('activated protein C resistance') is niet zinvol, omdat uit meerdere case-control studies blijkt dat ook in geselecteerde patiëntgroepen, waaronder young stroke patiënten, de prevalentie laag is. Bovendien leiden gevonden afwijkingen op zichzelf zelden tot veranderingen van therapie. Aanbevolen wordt om alleen uitgebreid stollingsonderzoek te verrichten indien er meerdere andere aanwijzingen zijn voor een coagulopathie.[9] Dit zijn:

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

Lues serologie

Neurolues kan zich uiten in verschillende vormen: syfilis meningitis, meningovasculaire neurolues, generale paresse, tabes dorsalis en oculaire neurosyfilis. Een patiënt met meningovasculaire syfilis kan zich presenteren als een patiënt met een TIA of herseninfarct. Op basis van de kliniek en beeldvorming kan met geen verschil maken tussen een atherothrombotisch event en meningovasculaire syfilis.[10] Neurolues is een niet veel voorkomende aandoening. In 2012 kregen in Nederland 571 mensen de diagnose infectieuze syfilis. Bij 109 patiënten betrof dit tertiaire syfilis, het is niet vermeld hoeveel van deze patiënten zich presenteerden met het beeld van een TIA of herseninfarct.[11]

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

Antifosfolipiden syndroom

Bij 1-4% van de herseninfarcten vinden we afwijkingen in het antifosfolipiden systeem, zonder dat duidelijk is wat daarvan de betekenis is voor prognose of therapie.[12] Dit is ongeveer even vaak als in de normale bevolking.

In 1999 werden de criteria van Sapporo opgesteld. In 2006 werden deze herzien.[13] Er moet voldaan worden aan ten minste 1 klinisch en ten minste 1 lab-criterium.

Klinische criteria

- Trombose (arterieel of veneus, in elk orgaan).
- Zwangerschapsprobleem:
 - o Ten minste 3x miskraam voor 10 weken zwangerschap (niet veroorzaakt door chromosoomafwijkingen of aanlegstoornissen)

- Dood van een gezonde foetus na 10 of meer weken zwangerschap
- Vroeggeboorte voor 34 weken door eclampsie of ernstige pre-eclampsie, of door placenta-falen.
- Laboratorium-criteria (2x aangetoond, ten minste 12 weken uiteen)
 - Lupus-anticoagulans
 - Anti-cardiolipine antistoffen
 - Anti-beta-2-glycoproteïne antistoffen

Homocysteïne

Homocysteïne is een intermediäre metabooliet in de synthese van methionine naar cystathionine. Vitamine B12 en foliumzuur zijn co-enzymen betrokken bij de methionine synthese en een tekort hiervan geeft een verhoging van het plasma homocysteïne. Ophoping van homocysteïne kan de vaatwand beschadigen.

Daarnaast zijn er andere en erfelijke enzymdeficiënties bekend die een hyperhomocysteinemie geven. Aanwijzingen voor een erfelijke ernstige hyperhomocysteinemie zijn: Marfanoïde uiterlijk, hoge myopie, lens dislocatie, osteoporose en mentale retardatie.

Uit een meta-analyse is gebleken dat de relatie tussen hyperhomocysteinemie en herseninfarcten minder sterk is dan voorheen werd gedacht (OR: 0.77, 95% CI 0.66 - 0.90, in prospectieve studies).[14] M.n. voor hoge concentraties homocysteïne, gecorrigeerd voor meerdere risicofactoren, bleek bij patiënten met coronaire hartziekten hyperhomocysteinemie een onafhankelijke prognostische variabele. Voor een homocysteïne van $\geq 20,0 \mu\text{mol/l}$ werd een mortaliteit ratio 4.15 (95% CI 1.22 - 16.6) gerapporteerd.[14] Echter, behandeling met foliumzuur en vitamine B geeft wel een verlaging van het homocysteïne, maar dit gaat niet gepaard met een verlaging van het risico op een vasculair eindpunt.[15, 16] Een verklaring is dat hyperhomocysteinemie meer als marker dan als oorzaak van vasculaire ziekten moet worden gezien, of dat het effect van behandeling zo laat intreedt dat de huidige interventiestudies het niet hebben kunnen aantonen. Behandeling van hyperhomocysteinemie als risicofactor van hart- en vaatziekten is vooralsnog niet zinvol.[16] Om deze reden wordt het niet standaard bepaald.

- Bij iedere patiënt is reeds laboratoriumonderzoek verricht
- Bij hypertensie kan worden besloten urine eiwit te bepalen om te kijken naar eindorgaanschade
- Bepaal bij welke patiënten nog aanvullend stollings laboratoriumonderzoek is geïndiceerd op basis van voorgeschiedenis en familie-anamnese

Module aanvullend beeldvormend onderzoek

CT-schedel

Bij circa 1 op de 100 TIA-patiënten wordt een andere pathologie gevonden voor de aanvallen zoals een hersentumor, een subduraal hematoom of een hersenbloeding. Bij patiënten met een licht herseninfarct ligt dit percentage zelfs nog hoger. Ongeveer 1/5 van de TIA patiënten heeft toch een recent infarct op de CT.[17]

CT-perfusie

Met behulp van de CT-perfusie scan kan de exacte locatie van het infarct worden vastgesteld of bevestigd. De CT-P kan ook bijdragen in het geval er twijfel is over de diagnose. Maar ook de penumbra kan worden geïdentificeerd. De CT-perfusie wordt standaard verricht indien uitval <6 uur geleden is ontstaan. Bij twijfel over de diagnose kan CT-P tot 12 uur na het ontstaan van de klachten zinvol zijn. CT perfusie kan helpen bij het onderscheidt tussen migraine sans en infarct, en bij het onderscheid tussen infarct en postictale parese. Bij het aanvragen van de CT-perfusie moet expliciet worden aangegeven of de ischemie in de voorste- of achterste circulatie gelocaliseerd is, omdat we om contrast te sparen, niet de hele craniale circulatie afbeelden.

Vals-positieve uitslagen kunnen ontstaan door bv extracraniele a. carotis interna stenose en proximale intracraniele arterie stenose. Vals-negatieve uitslagen zijn mogelijk bij een klein lacunair infarct, bewegingsartefacten, en onvoldoende/niet correcte deel brein gescand. Sensitiviteit voor ischemie is 80% (95%CI 72-86%) en specificiteit 95% (95%CI 86-98%), maar dit is deels afhankelijk van de symptomatologie.[17]

CT- Angiografie

Daarnaast dient er aanvullend onderzoek van de extra- en intracraniele bloedvaten plaats te vinden. In ons ziekenhuis ondergaan alle patiënten met een acuut herseninfarct binnen 6 uur CT-A, en alle patiënten met een hemisferale TIA of herseninfarct. De acute CT-A is bedoeld om te onderzoeken of acute interventie nodig is, en om te screenen op een symptomatische carotisstenose. Het onderzoek is accuraat en doelmatig.[18, 19] Daarnaast kan de CT-A informatie geven over stenosering en atherosclerotische afwijkingen van de intracraniele vaten. Ook bij een occipitaal infarct kan een carotisstenose de onderliggende oorzaak zijn.[20] Indien het een niet-hemisferaal event betreft wordt volstaan met een duplex van de carotiden, dit om inzicht te krijgen in de rol van atherosclerose. Indien er een contra-indicatie (contrast allergie of ernstige nierfunctiestoornissen; zie protocol "preventie nefropathie veroorzaakt door contrastmiddelen") voor de CT-A bestaat, kan een duplex worden aangevraagd. Als de duplex een carotisstenose suggereert, volgt alsnog een CT-A, zonodig met voorbereiding.

Module Cardiale emboliebron

Inleiding

Ongeveer 15% van de patiënten met acute cerebrale ischemie heeft een cardiale afwijking die de beroerte zou kunnen hebben veroorzaakt.[21, 22] Het probleem met deze zogenaamde potentiële cardiale emboliebronnen is dat slechts zeer zelden het harde bewijs wordt gevonden dat er inderdaad sprake is geweest van een embolie uit het hart.[23] Men moet zich realiseren dat ook als er bv. een significante stenose van de a. carotis interna is aangetoond een cardiale emboliebron nog steeds de oorzaak van het event kan zijn en andersom.

Kliniek

De klinische symptomen kunnen bijdragen aan de waarschijnlijkheid van een embolie uit het hart. De patiënten zijn vaker mannen, er is vaker een verminderd bewustzijn ten tijde van het ontstaan van de klachten. Meestal is er sprake van een corticale lokalisatie met verschijnselen als hemianopsie, afasie, neglect of apraxie. Een lacunair syndroom komt minder vaak voor, maar sluit een cardiale embolie niet uit. Bilaterale infarcten en de combinatie van infarcten in voorste en achterste stroomgebied zijn een aanwijzing voor een cardiale emboliebron.[23]

Aanvullend onderzoek

Bij jonge patiënten (mannen en patiënten met actieve cardiale problematiek en/of verdenking op een cardiale emboliebron (recent hartinfarct (<6 weken), decompensatio cordis, atriumfibrilleren, endocarditis en klepprothese) wordt de cardioloog geconsulteerd voor medebehandeling en diagnostiek.

ECG

Het ECG wordt bij iedere patiënt met TIA of herseninfarct verricht op de SEH. Indien de patiënt naar huis wordt ontslagen zal het ECG op de polikliniek worden herhaald.

Hartritme monitoring

Een van de doelen van monitoring op de stroke unit is het opsporen van patiënten met (paroxysmaal) atriumfibrilleren (AF). Zoals reeds eerder beschreven zal op de SEH een ECG worden verricht, ook als deze reeds atriumfibrilleren laat zien zal de patiënt aan de monitor worden gelegd. Bij patiënten met een sinusritme op het ECG wordt ook hartritme monitoring gedaan om AF op te sporen. [24]

De landelijke richtlijn geeft geen indicatie over de duur van hartritme observatie.[25] De richtlijn van de American Heart Association geeft aan dat hartritme observatie gedurende 24 uur gebruikelijk is.[26] Een studie verricht in het Erasmus met 84 patiënten, liet zien dat van de nieuw gediagnostiseerde patiënten met AF bij 5 van de 10 patiënten AF aanwezig was op het opname ECG en op de Holterregistratie. Bij 1 patiënt werd paroxysmaal AF de novo vastgesteld 24-48hr, bij 2 tussen 48-72hr en bij 1 na 72 hr.[27] Patiënten die worden opgenomen zullen gedurende 24 uur hartritme monitoring krijgen. Indien de patiënt niet wordt opgenomen maar poliklinisch wordt vervolgd zal er op de polikliniek een extra ECG worden gemaakt om nog eens te screenen op AF.

TTE en TEE

Met echocardiografie kan een daadwerkelijk cardiaal trombus worden aangetoond. Echter het harde bewijs voor de embolie wordt zelden geleverd. Dit blijkt uit de Europese Atriumfibrillatie Trial waarbij bij 1007 patiënten met atriumfibrillatie en een recente TIA of minor stroke bij echocardiografie slechts bij 4% een trombus werd gevonden.[24] Op grond van literatuur gegevens lijkt de trans-oesophageale echocardiografie (TEE) daarbij zeer waardevol, omdat deze veel gevoeliger is voor het opsporen van potentiële cardiale emboliebronnen dan een transthoracale (TTE).[28]De indicatie voor echocardiografie vervalt indien er afwijkingen zijn gevonden waarbij TEE of TTE toch niets meer aan het beleid zouden veranderen, zoals bij atriumfibrillatie.[29]

24-uurs Holter

De aanvullende waarde van het poliklinische 24-uurs ECG lijkt gering. Slechts bij 7 van de 300 en bij 1 van de 100 patiënten (alle leeftijden) met cerebrale ischemie was Holter elektrocardiografie essentieel om een waarschijnlijke cardiale emboliebron, d.w.z. paroxysmaal atrium fibrilleren, aan te tonen.[30, 31]

Cardiale emboliebron?

Het is van belang in te schatten hoe waarschijnlijk een cardiale embolie de oorzaak is van het herseninfarct. Er zijn meerdere cardiale oorzaken gerelateerd aan een mogelijke cardiale emboliebron, zie tabel 1. Het is niet mogelijk om al deze potentiële cardiale emboliebronnen in deze richtlijn te bespreken. We lichten er enkele uit.

Atriumfibrilleren

Atriumfibrillatie is de meest frequente potentiële cardiale emboliebron, het is in ongeveer 15% van de patiënten met cerebrale ischemie aanwezig. Het jaarlijks risico op een recidief is zonder behandeling gemiddeld maar liefst 12%. Met orale anticoagulantia wordt dit teruggebracht tot 4%. [24]

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

Patent Foramen Ovale

Bij een open Foramen Ovale kan een emboliebron uit het veneuze systeem in de benen de arteriële circulatie bereiken en zo de cerebrale circulatie bereiken. Om de diagnose Patent Foramen Ovale (PFO) vast te stellen is een TEE met contrast nodig, hierbij is de shunting van het contrast door het open foramen bewijzend voor de diagnose. De grootte van het defect en de mate van shunting zijn echter lastig vast te stellen. [32]

Belangrijke kenmerken die geassocieerd zijn met een verhoogde kans op een recidief TIA/herseninfarct bij een PFO zijn in de anamnese [33]:

1. Voorafgaande Valsalva manoeuvre
2. Comorbiditeit met andere oorzaak (m.n. hypercoagulabiliteit)
3. Multipole TIA's/herseninfarcten.

PFO karakteristieken:

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

Uit onderzoek blijkt dat het open foramen ovale in aanwezigheid van een atrium septum aneurysma bij een selectieve patiëntengroep (leeftijd 18-55, neurologische uitval >24 uur, geen andere oorzaken gevonden bij standaard onderzoek) een recidief risico binnen 4 jaar heeft van 15.2% (95% CI 1.8-28.6). [33]

Wanneer deze combinatie aanwezig is het een mogelijkheid om de patiënt te behandelen met orale anticoagulantia. Ook is het mogelijk om het PFO percutaan te sluiten met een 'parapluitje'. [34] Maar het recidief risico neemt hierna niet direct af.

De recent uitgevoerde RESPECT trial, waarbij patiënten met alleen een open foramen ovale percutaan behandeld zijn, 499 patiënten werden gerandomiseerd voor sluiten van het PFO en 481 voor de medicamenteuze therapie groep. In de interventie groep deden zich in de follow up 9 maal een ischemisch event voor en in de medicamenteuze groep 16. Dit verschil was niet significant wanneer naar de intention to treat analyse werd gekeken (hazard ratio, 0.37; 95% CI, 0.14 to 0.96; P = 0.03) maar wel wanneer naar de 'as treated' groep werd gekeken (hazard ratio, 0.27; 95% CI, 0.10 to 0.75; P = 0.007). [34] [13]

Het complicatierisico van het percutaan sluiten van een open foramen ovale is relatief laag, ongeveer 1%. [10] Complicaties die kunnen optreden zijn o.a. pericardiale tamponade, atriumfibrilleren en ontwikkelen van een cardiaal trombus tijdens de procedure. [34]

Het besluit om een patiënt met een open foramen ovale te behandelen moet alleen op basis van individuele afwegingen worden gemaakt. Bijvoorbeeld bij patiënten met recidiverende ischemie, met een grote links-rechtsshunt tussen beide atria of met een relatief groot risico op diep veneuze trombose.[35]

Op dit moment komen jonge patiënten met een PFO en een atrium septum aneurysma en met recidiverende uitval, zonder andere oorzaak voor de uitval, eventueel voor deze percutane behandeling in aanmerking. De patiënten worden dan besproken in het PFO overleg waar Prof. Koudstaal aan deelneemt vanuit de neurologie. Patiënten voor deze bespreking kunnen bij hem worden aangemeld.

Acuut myocardinfarct

Men moet bij een patiënt met een TIA of herseninfarct altijd bedacht moet zijn op een recent stil myocardinfarct. Soms is het infarct niet stil geweest en waren er wel degelijk klachten, die door de patiënt en/of de eerste lijnszorg zijn miskend of die door de patiënt vanwege een afasie niet goed konden worden geuit. Juist bij het acute myocardinfarct wordt relatief vaak een trombusmassa gevonden en moeten de patiënten vanzelfsprekend direct worden ontstold. Een trombus was in één serie zelfs aanwezig bij 28% van de patiënten.[36]

Tabel 1. Cardiale oorzaken van herseninfarct of TIA [3]

Hoog risico	<ul style="list-style-type: none"> Atriumfibrillatie Sick sinus syndrome Klepprothese Mitralistenose Recent myocardinfarct (<6 weken) Intraventriculaire trombus Atrium myxoom Bacteriële endocarditis Niet-ischemische gedilateerde cardiomyopathie Nonbacteriële thrombotische (marantische) endocarditis Combinatie van open foramen ovale en atrium septum aneurysma
Laag risico	<ul style="list-style-type: none"> Gecalcificeerde aortastenose Mitralisklepprolaps Geïsoleerd open foramen ovale Geïsoleerd atrium septum aneurysma Akinetische ventrikelwand Hypertrofische cardiomyopathie

De neuroloog moet alle verzamelde gegevens samenvoegen en besluiten wat de waarschijnlijkheid is van een onderliggende cardiale emboliebron. Dit kan volgens de drie graden van waarschijnlijkheid van Hart [16]:

Mogelijk. Er is dan sprake van één van de zwak geassocieerde cardiale emboliebronnen zoals een geïsoleerd open foramen ovale. Het klinisch beeld kan passen bij een embolie uit het hart. Deze patiënten behoeven geen behandeling met orale antistolling.

Waarschijnlijk. Hiervoor heeft men ultrasound nodig en een CT- of MRI-scan. Er is sprake van één van de cardiale afwijkingen genoemd in tabel 1, de symptomen passen bij een embolie uit het hart, de a. carotis is op de duplex normaal of gering stenotisch tot 50% en op de CT of MRI wordt geen infarct of een relevant corticaal infarct gezien. Verder is er ook geen duidelijke andere oorzaak voor de beroerte.

Zeker. Hiervoor heeft men behoudens de bovengenoemde onderzoeken ook angiografie nodig. Hierop ziet men afsluiting van een distale cerebrale arterie bij een verder normaal vaatstelsel. De cardiale emboliebron is ook zeker als de cardioloog een trombus aantreft.

Het bovenstaande maakt duidelijk dat de cardioloog slechts zelden tot een definitieve uitspraak kan komen over de waarschijnlijkheid van de cardiale emboliebron en een passend therapeutisch advies kan geven en dat het aan de neuroloog is om een conclusie te trekken en de adequate therapie vast te stellen.

Behandeling

Bij een patiënt met een TIA of herseninfarct en een hoog risico cardiale op een emboliebron bestaat er een indicatie voor behandeling met vitamine K-antagonisten (VKE) met een streefwaarde van het INR 2.0-3.0 (bewijsklasse I).[24]De patiënten met een laag risico cardiale emboliebron of contra-indicaties voor VKE worden behandeld met plaatjesremmers (bewijsklasse I). Bij patiënten die zijn opgenomen met een herseninfarct en atriumfibrilleren wordt de secundaire preventie door middel van VKE in verband met een verhoogd risico op bloedingscomplicaties met 2 weken uitgesteld. Bij patiënten met een licht herseninfarct kan gestart worden na 5 dagen en bij TIA's direct (Bewijsklasse 3).[37]

NOACs

Inmiddels zijn drie nieuwe orale anticoagulantia (NOACs) op de markt: dabigatran, rivaroxaban en apixaban. Deze NOACs lijken beter of gelijk te zijn aan VKA in het voorkomen van beroertes en systemische embolieën bij patiënten met atriumfibrilleren, terwijl ze minder intracranieële bloedingscomplicaties veroorzaken.[38] Het is onduidelijk of de effectiviteit en veiligheid buiten studieverband vergelijkbaar is binnen studieverband.[38] Tevens is er in de eerste lijn nauwelijks ervaring met de NOACs, en worden deze tot op heden niet vergoed indien ze door huisartsen worden voorgeschreven. De controles, met name de nierfunctie, zal dan bij de specialist dienen te gebeuren. Zolang er nog geen besluit is binnen ons ziekenhuis of en welke NOAC de voorkeur geniet, dient de voorkeur voor VKA als eerste keuze therapie bij atriumfibrilleren de novo. Indicaties voor het starten van een NOAC:

- Recidief herseninfarct onder VKE (en bewezen therapietrouw).
- Moeilijk in te stellen patiënten met VKE.
- Er is een lichte voorkeur voor rivaroxaban, vanwege de mogelijk lagere kans op gastro-intestinale bloedingen en de gemakkelijker coupeerbaarheid.

Dosering NOACs

Dabigatran: 2dd 150mg, of 2dd110mg bij: leeftijd >75 jaar, bij matige nierfunctie (GFR <50ml/min) en hogere kans op bloedingen
Rivaroxaban: 1dd 20mg, bij nierfunctie < 50ml/min 2dd15mg
Apixaban : 2dd5mg of 2dd 2,5mg bij: nierfunctie GFR < 30ml/min of bij minstens 2 van de volgende kenmerken: leeftijd ≥ 80 jaar, lichaamsgewicht ≤ 60 kg, serumcreatinine ≥ 133 micromol/l

Module carotisendarteriectomie

Symptomatische carotis stenose

Een ipsilaterale cervicale carotissenose van 50% of meer wordt gevonden bij ongeveer 15% van de patiënten met een TIA of infarct in het corresponderende stroomgebied van de carotis.[39, 40] Hoe ernstiger de stenose, des te hoger is het risico op een recidief herseninfarct.[41] Bij patiënten met een near-occlusion (string-sign) neemt het risico weer sterk af. De meetwijze die internationaal, en ook in het Erasmus MC wordt gebruikt om de graad van stenose vast te stellen is volgens North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). [42]

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

- mannelijk geslacht,
- leeftijd (boven de 75 geeft het grootste risico),
- tijd (hoe korter geleden het laatste event plaatsvond, des te hoger is het risico op een recidief),
- event type (patiënten met een infarct hebben een hoger risico dan patiënten met een TIA, die weer een hoger risico hebben dan patiënten met een amaurosis fugax),
- aspect van de stenose (een irregulaire plaque geeft een hoger risico op recidief).

Bij een carotisendarteriectomie (CEA) ligt het perioperatieve risico binnen 30 dagen voor een (beroerte en overlijden tussen de 5% en 7%. De totale operatieve mortaliteit is 1.1% .[42]

Na CEA reduceerde het 5-jaar absolute risico van elke vorm van stroke of overlijden in stenose graad 50-99% sterk, waarbij de sterkste risicoreductie bij de ernstige stenosegraad werd gevonden. Er is zeer gering of geen voordeel bij patiënten met een near-occlusion of string-sign.[43]

De beslissing om een ingreep te doen hangt niet alleen van de hoogte van het recidief risico en de wens van de patiënt, maar ook van de risico's van de ingreep zelf. Deze risico's worden door andere factoren bepaald dan de recidief risico's, het betreft algemene factoren zoals eerder hartinfarct, diabetes mellitus, COPD en andere factoren die met de conditie van de patiënt samenhangen, leeftijd en mate van stenose op zich is geen risicofactor voor operatiecomplicaties. [44] Wel zijn er aanwijzingen dat het operatierisico hoger is bij vrouwen, niet-oculaire events, en vooral bij een contralaterale occlusie.[45] Natuurlijk worden behandelbeslissingen in multidisciplinair overleg genomen.

Welke subgroepen hebben meeste baat bij CEA

In *figuur 1* is een diagram te zien waarin de belangrijkste factoren voor de beslissing om een endarteriectomie te ondergaan zijn weergegeven. De kleuren geven de afweging van de korte termijn risico's op beroerte of overlijden na een operatie ten opzichte van de (reductie van) 5-jaars-risico's op beroerte, door middel van kleuren. Hoe groener de vakjes des te kleiner de winst van een ingreep, hoe roder, des te groter.

Belangrijk is te realiseren dat de studies waarop deze adviezen zijn gebaseerd uit de jaren '80 en '90 komen, voordat statines een prominente rol in cardiovasculair management speelden, en waarbij alleen aspirine als plaatjesremming werd gegeven. Nieuwe studies zijn nodig om optimale medicamenteuze therapie alleen te vergelijken met medicamenteuze therapie i.c.m. CEA. Hoewel het voordeel van CEA

met name het grootst is gedurende de eerdere weken en maanden na event, lijkt het niet waarschijnlijk dat medicamenteuze therapie alleen net zo effectief is in het reduceren van de vroege risico's van stroke.[46]

Carotis angioplastiek en stenting (CAS) is niet de eerste keus voor interventie bij carotisstenose. CAS is eventueel geïndiceerd bij een re-operatie, re-stenose of bij een 'gevaarlijke hals' zoals na een commando-operatie en/of bestraling van de halsregio. Het risico op stroke, overlijden of procedureel (fataal)myocardinfarct is hoger in CAS i.v.m. CEA (8.5 vs 5.5%).[47]

Plaatsjesremming rondom CEA

Vanwege het langer moeten afdrucken in verband met verhoogde bloedingsneiging (tot 45 minuten langer) na een CEA bij gebruik van clopidogrel, wordt getracht clopidogrel zoveel mogelijk te vermijden en zal tot aan de operatie acetylsalicylzuur (80 mg 1dd) of carbasalaatcalcium (Ascal) 100mg worden gegeven. Indien een patiënt via de SEH wordt opgenomen, dan wordt wel opgeladen met Clopidogrel 300mg. Zodra duidelijk wordt dat patiënt in aanmerking komt voor een vaatchirurgische ingreep wordt acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium voorgeschreven. Na de operatie wordt gestart met clopidogrel 1dd75mg.

Hoge bloeddruk en carotisstenose

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

Asymptomatische Carotis stenose

Sinds de komst van huidige plaatjesremmers, en beter management van vasculaire risicofactoren (statines, hypertensie en roken) is het jaarlijkse percentage strokes in behandelde patiënten met asymptomatische carotis stenose van 2- 2.5% gedaald naar <1%. [48, 49] Hierdoor zal een preventieve ingreep aan een asymptomatische carotisstenose niet zo gemakkelijk voordeel opleveren. De belangrijkste uitzondering betreft de niet te oude patiënt (< 75 jaar) met een laag operatief risico en een stenose van meer dan 70%.

Symptomatische vertebralisstenose

Op dit moment is er nog onvoldoende bewijs voor behandeling van een symptomatische stenose van de arteria vertebralis. Een kleine substudie van het CAVATAS-onderzoek vond geen verschil tussen endovasculaire of medicamenteuze behandeling.[50] Het is wachten op de resultaten van het Nederlandse VAST-onderzoek waarin patiënten met een symptomatische vertebralisstenose van > 50% worden gerandomiseerd voor een endovasculaire ingreep of medicamenteuze behandeling.[51]

Figuur 1: (Absoluut 5-jaars risico op een ipsilaterale stroke [41, 52])

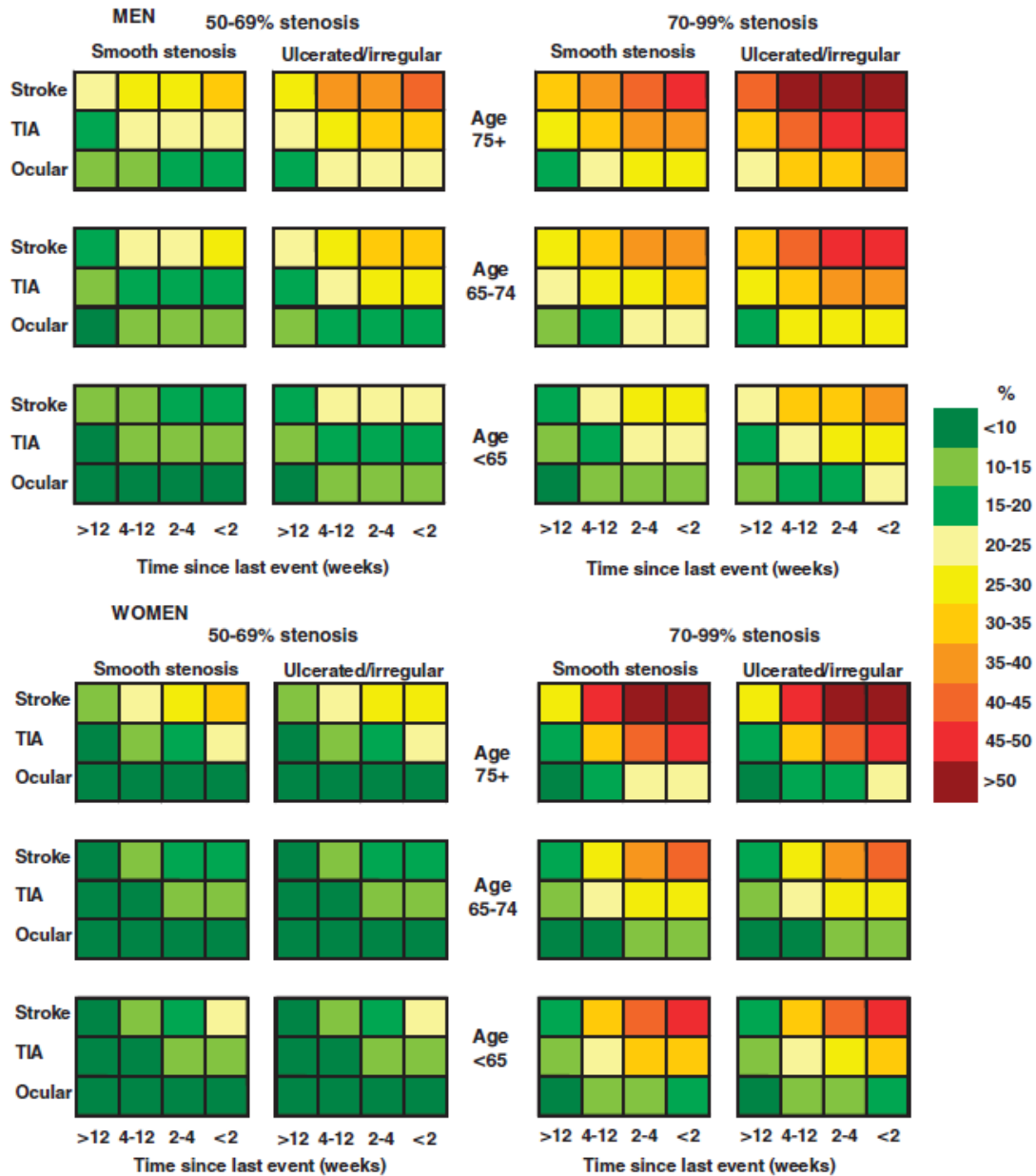


Fig. 8 Table of the predicted absolute risk of ipsilateral ischaemic stroke on medical treatment in European Carotid Surgery Trial patients with recently symptomatic carotid stenosis derived from a Cox model based on six clinically important patient characteristics (36).

Module dissectie

Stroomdiagram Dissectie



Tekst bij stroomdiagram dissectie

1. Dissectie is aangetoond op CT-A
2. Patiënt presenteert zich met pijn in de nek en of het syndroom van Horner met of zonder hersenzenuwuitval, zonder tekenen van TIA of infarct. Zie punt 4.
3. Heroverweeg de diagnose. Hoe duidelijk zijn de symptomen, genoemd onder 4? Zijn er aanwijzingen voor een andere aandoening die het herseninfarct kan verklaren? Hoe oud is de patiënt? Overleg met vasculair staflid.
4. MRI-MRA: Axiale T1 gewogen opname en sagitale T2-, of proton density (bijvoorbeeld time of flight opname)
5. Aanwijzingen voor dissectie zijn: Intramuraal hematoom, en of een intimaflap.
6. Contra-indicaties antistolling: Binnen één week na een groot herseninfarct.
7. Therapeutisch dosering fraxiparine gedurende de eerste week, gevolgd door orale anticoagulantia tot 3 maanden na het ontstaan van de klachten.
8. Clopidogrel direct opladen met 300mg, vervolgens 75mg/dag gedurende 3 maanden.
9. Zie tekst voor symptomen van Ehlers Danlos type IV en Marfan.
10. Genetische test: COL3A1 voor Ehlers Danlos type IV en FBN1 voor Marfan.
11. Zie tekst voor aanwijzingen voor andere bindweefselziekten.
12. Stop.
13. Overweeg verwijzing naar dermatoloog voor eventueel huidbiopt vooronderzoek naar andere bindweefselziekten

Dissectie van de halsslagaders; begeleidende tekst

Epidemiologie

Dissecties van de cervicale arteriën treden met name op bij jong volwassenen, gemiddelde leeftijd 40 jaar, man:vrouw ratio 1,5.[53, 54] De incidentie van niet traumatische dissecties wordt geschat op 2,5 tot 3 per 100.000 per jaar,[55, 56] maar dit is waarschijnlijk nog een onderschatting, omdat de aandoening vaak niet herkend wordt. Dissecties worden door een toename in het gebruik van niet invasieve diagnostiek (CT-A en MR-A) vaker herkend. Dissecties zijn de oorzaak van 1-2,5% van het herseninfarct en bij jonge patiënten in sommige publicaties zelfs tot 22% van de gevallen.

Pathofysiologie

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

Kliniek

Pijn is in ongeveer 60% van de gevallen het eerste symptoom van een ACI dissectie. In totaal 75% van de patiënten rapporteert pijn.[57] Het betreft meestal een halfzijdige kloppende hoofdpijn aan de kant van de dissectie, maar vaak ook een scherpe pijn in de nek, de kaak, de keel of in het gelaat. De hoofdpijn is vaak gerelateerd aan cerebrale of retinale ischemie. Is de pijn het enige symptoom, dan betreft het vaak een pijnlijk Horner syndroom.[57] Pijn is echter geen specifiek symptoom want ongeveer 1/5 van de patiënten met cerebrale ischemie heeft hoofdpijn.[58] Hoofdpijn geassocieerd met een dissectie gaat echter minuten tot dagen vooraf aan de ischemie en hoofdpijn geassocieerd met andere oorzaken van cerebrale ischemie komt meestal pas opzetten na het infarct.[59] Meestal betreft het een constante niet kloppende hoofdpijn met een sluipend begin, soms presenteert een dissectie zich echter ook met een thunderclap headache.[59] Differentiaal diagnostisch moet dan ook gedacht worden aan een SAB, migraine, sinus trombose, reversibel cerebrale vasoconstrictie syndroom en aan (een eerste aanval van) cluster hoofdpijn (Horner + halfzijdige hoofdpijn). De hoofdpijn verdwijnt meestal binnen 72 uur, maar bij enkele patiënten ontstaat een chronische hoofdpijn (met een zelfde karakter als tijdens de dissectie) die maanden tot jaren aan kan houden. In een studie onder 135 patiënten met een a. carotis interna (ACI) dissectie was er chronische hoofdpijn bij 3% van de patiënten. Bij a. vertebralis dissecties werd dit niet gevonden, maar deze groep was met 26 patiënten veel kleiner.[59]

Door rek van de sympatische vezels langs de carotis heeft de helft van de patiënten met een ACI dissectie een ipsilaterale Horner.[60] Hersenzenuwuitval was aanwezig bij 12% van 190 consecutieve patiënten met een spontane ACI dissectie.[61] Meestal is de n. hypoglossus hierbij betrokken, vanwege zijn nauwe relatie met de a. carotis.[60] Het beeld van hersenzenuwuitval met contralaterale parese of sensibele stoornissen kan doen denken aan een (vasculaire) laesie in het vertebrobasilaire stroomgebied, terwijl het een dissectie van de carotis betreft (false localising sign).[62]

Een arteria vertebralis dissectie geeft vaak pijn occipitaal en in de nek, maar ook hier is de pijn geen specifiek symptoom. Overweeg de mogelijkheid van het 'stylo-carotid artery' syndroom. Hierbij is er verlenging van de processus styloideus waardoor er (nek-)pijn en ischemische symptomen kunnen ontstaan welke zijn geassocieerd met compressie van de a. carotis door de verlengde processus. Het is tevens beschreven dat dit een onderliggende oorzaak voor een dissectie zou kunnen zijn.[63]

Ischemie in het stroomgebied van het aangedane vat is de ernstigste complicaties van een dissectie. Ischemie kan veroorzaakt worden door een embolisch proces, maar ook door een vernauwing van de arterie ter plekke van het intramuraal hematoom. Meestal betreffen de infarcten corticale of grote subcorticale infarcten, hetgeen een embolische genese suggereert.[64] Hoe vaak dissecties worden gecompliceerd door ischemie is moeilijk vast te stellen. Onderzoeken hiernaar zijn gebiast doordat ischemie één van de belangrijkste klinische symptomen is waarop de diagnose wordt gesteld. In een serie van de CADISP trial onder 982 patiënten met een carotis of vertebralis dissectie (deels retrospectief) had 73,2% ischemie (inclusief retinale ischemie) na een carotis dissectie en 90,2% had ischemie na vertebralis dissectie. [65]

Predisponerende factoren

Ziekten van de vaatwand, traumata en een positieve familie anamnese voor aneurysmata of dissecties zijn de belangrijkste geïdentificeerde predisponerende factoren. De klassieke risicofactoren voor een herseninfarct zoals overgewicht, obesitas en hypercholesterolemie zijn niet relevant bij een cervicale arteriële dissectie, hypertensie is mogelijk wel een risicofactor.[66] Patiënten met een bindweefselziekte hebben een verhoogde kans op het krijgen van dissecties, en recidief dissecties. Echter in minder dan 2% van de patiënten met een cervicale arteriële dissectie lijkt er sprake te zijn van een bekende

onderliggende monogenetische bindweefselziekte. Dit betreft dan meestal Ehlers-Danlos (type IV).[67] Andere aandoeningen zoals Marfan en osteogenesis imperfecta zijn nog veel zeldzamer.[67]

Een relatie met andere aandoeningen zoals polycysteuze nierziekte, SMAD3, hereditaire hemochromatosis en alfa 1 antitrypsine deficiëntie zijn slechts een enkele keer beschreven. Voor de begeleiding en behandeling is het van belang een eventueel onderliggende aandoening te identificeren. Het betreft m.n: 1.Ehlers-Danlos type IV: Hyperlaxiteit, blauwe plekken, dunne rekbare huid, uterus en darm rupturen, pneumothorax, spataderen. 2.Marfan: Lange dunne patiënten, hyperlaxe gewrichten, extremiteiten lang t.o.v. de romp, lange dunne taps toelopende vingers (arachnodactylie), pes planus, pes cavus, hamertenen, lang en smal 'punthoofd', hoog gevormde palatum boog, lens dislocaties, myopie, ablatio retinae, en andere oogdeformiteiten. Bij verdenking op Ehlers Danlos type IV (COL3A1) of het syndroom van Marfan (FBN1) kan genetische diagnostiek aangevraagd worden. Bij verdenking op een onderliggende oorzaak, zonder het duidelijke fenotype van Ehlers Danlos type IV of Marfan dient de patiënt doorverwezen te worden naar de dermatoloog. Deze verdenking kan ontstaan door meerdere dissecties of een positieve familieanamnese voor dissecties en aneurysmata. DNA onderzoek kan dan worden ingezet op ACTA2, TGFBR1 en 2, SMAD3 en MYH11 mutaties.

Aanvullend onderzoek

DSA was lange tijd de gouden standaard. Vanwege het complicatierisico (0,5 -1% op herseninfarct) van deze invasieve techniek wordt tegenwoordig CT-, en MRI/MR angiografie gebruikt. Met MRI kan op T1 gewogen sagittale opnames bloed in de vaatwand (bij een subadventitiële dissectie bijvoorbeeld) goed zichtbaar worden gemaakt. Goed vergelijkend onderzoek tussen DSA en CT-A en MR-A is niet verricht. In een klein vergelijkend retrospectief onderzoek bij 25 dissecties, bleek CT-A superieur boven MRI/MR-A, met name bij vertebralis dissecties. Het retrospectieve karakter van het onderzoek, waarbij vooral complexe patiënten zowel een CT-A als MR-A hebben ondergaan kan een sterk vertekende uitkomst hebben gegeven. Daarnaast is er veel verbeterd in de techniek van met name de MRI, waardoor de gegevens van dit onderzoek (inclusie van 2003 tot 2007) mogelijk al achterhaald is.[68] DSA is waarschijnlijk nog maar zelden noodzakelijk.

Secundaire preventie

Uit case series (systematic Cochrane review) blijkt niet duidelijk dat gebruik van anticoagulantia leidt tot een betere uitkomst (slechte uitkomst is dood of gehandicapt na 3 maanden) alhoewel er een trend in het voordeel van anticoagulantia lijkt te zijn.[69] Er is echter ook geen bewijs dat er meer complicaties zijn bij anticoagulantia gebruik.[67, 70, 71] CADISS is een niet gerandomiseerd onderzoek waarbij patiënten die aspirine (n=202) en orale anticoagulantie (n=96) retrospectief met elkaar zijn vergeleken. Hieruit bleek dat ischemische complicaties bij patiënten met een carotidissectie laag zijn (TIA (3,4%), herseninfarct (0,3%) of retinale ischemie (1%) van de 298 patiënten). Patiënten die zich presenteerden met ischemie kwam nieuwe focale uitval (6,2%) echter vaker voor dan bij patiënten die zich daar niet mee presenteerden (1,1%).

Patiënten met een asymptomatische carotidissectie hebben een laag risico op een TIA of herseninfarct en behandeling met een plaatjesaggregatiemmer volstaat. Uit dit onderzoek blijkt geen duidelijk voordeel van orale anticoagulantia, echter ook geen toegenomen risico op een bloeding bij het gebruik hiervan (bloeding bij OAC 2% en bij aspirine 1%).[69] Gezien het grotere risico op focale ischemie in deze groep adviseren we nog steeds gebruik van orale anticoagulantia in deze groep.[70, 72]

Wij adviseren antistolling te starten bij patiënten die bewezen trombo-embolieën hebben gehad (TIA of minor stroke). Omdat de meeste herseninfarcten kort na een dissectie optreden dient zo spoedig mogelijk te worden gestart met therapeutische dosering nadroparine gevolgd door acenocoumarol voor de duur van 3 maanden. Bij grote infarcten worden de eerste week geen anticoagulantia gegeven. Bij dissecties van de cervicale vaten zonder TIA of herseninfarcten adviseren wij te starten met clopidogrel 300mg oplaaddosis, gevolgd door 75mg per dag gedurende 3 maanden. Ook patiënten bij wie antistolling om andere redenen niet gegeven kan worden dienen gedurende 3 maanden met clopidogrel te worden behandeld.

Acute behandeling van het herseninfarct bij een dissectie:

In de grote (intraveneuze en intra-arteriële) trombolysetrials werden patiënten met een dissectie niet geëxcludeerd en konden deze patiënten uiteindelijk worden geanalyseerd. In een recente meta-analyse met van 180 patiënten individuele informatie, werden bij patiënten met een dissectie (carotis of vertebralis) geen verschillen gevonden in risico (intracerebrale hematomen) en outcome (Rankin 0-1 en 0-2) ten opzichte van gematchte controles met een herseninfarct door andere oorzaken.[73, 74] Dus risico en effect van intraveneuze trombolyselijken voor patiënten met een herseninfarct op basis van een dissectie gelijk te zijn als dat bij patiënten met een herseninfarct door andere oorzaken.

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

Module secundaire preventie

Plaatjesremmers

Patiënten met een TIA of herseninfarct worden behandeld met clopidogrel 1dd 75mg. Om direct effect te verkrijgen moet men een oplaaddosis van clopidogrel 300mg geven. Clopidogrel monotherapie is effectiever dan aspirine alleen, [75] en net zo effectief als combinatietherapie van aspirine met dipyridamol.[76] De combinatie van clopidogrel met aspirine is niet effectiever, wel is de kans op bloedingen groter.[77] Inmiddels liggen de kosten van clopidogrel lager dan die van aspirine en dipyridamol combinatietherapie. De argumenten om voor clopidogrel monotherapie te kiezen zijn daarom het voorkomen van de frequente hoofdpijn bij dipyridamol gebruik, de eenvoudiger dosering (eenmaal daags) en de kosten (€ 100/jr).

Clopidogrel wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP2C19 tot de actieve metaboliet. Medicatie die CYP219 remt is o.a. omeprazol, esomeprazol, carbamazepine en oxcarbazepine. In de laatste twee situaties kan het best worden behandeld met aspirine/dipyridamol. Indien patiënt al protonpomp remmers gebruikt hoeven deze niet aangepast te worden.[78] Bij het nieuw starten van een protonremmers geniet pantoprazol de voorkeur.

Clopidogrel wordt door vrijwel alle verzekeraars vergoed. Als een patiënt net met intraveneuze alteplase is behandeld, levert starten van een plaatjesremmer een verhoogd risico op bloeding op. Het is verstandig om dan enkele uren te wachten en pas op de ochtend van de volgende werkdag met een plaatjesremmer op te laden. Als een patiënt al een plaatjesremmer gebruikte, kan deze gecontinueerd worden. [79]

- Patiënten worden in de acute fase opgeladen met clopidogrel 300mg op dag 0
- Indien i.v. alteplase is gegeven wordt de volgende ochtend opgeladen met clopidogrel 300mg
- Vervolgens vanaf dag 1 clopidogrel 1dd75mg
- Bij patiënten die nog Ascal en dipyridamol gebruiken wordt geswitcht naar clopidogrel
- Indien er een mogelijke indicatie voor CEA is, wordt er aspirine 80mg of carbasalaatcalcium 1dd100mg gegeven tot aan de operatie en geen clopidogrel. Deze wordt gestart na de operatie, waarna aspirine weer wordt gestaakt.

Bloeddruk

Bloeddruk is de belangrijkste risicofactor voor het krijgen van een TIA of herseninfarct. Verlaging van de bloeddruk vermindert de kans op recidief beroerte met 24 tot 37% bij patiënten met TIA of herseninfarct.[80-82] De recidiefkans wordt verlaagd ongeacht de uitgangsbloeddruk, dus ook bij patiënten zonder hypertensie.[80] In alle studies werd het belangrijkste risicoreducerend effect bepaald door verlaging van de bloeddruk, ongeacht uit welke klasse het antihypertensivum komt.[80-82] Een meta-analyse vond wel dat behandeling met een diureticum leidde tot een sterkere risicoreductie dan middelen die ingrijpen op het renine-angiotensine systeem.[82] Het algemene beleid blijft om na een TIA of een herseninfarct de bloeddruk te verlagen met een diureticum (hydrochloorthiazide, startdosering 12.5 mg 1dd, zo nodig ophogen tot 1dd 25 mg) (bewijsklasse I). Bij patiënten met een serumkalium < 3,5 en bij patiënten die digitalispreparaten gebruiken heeft de combinatie van hydrochloorthiazide met een kaliumsparend diureticum de voorkeur (triamteren/hydrochloorthiazide of amiloride/hydrochloorthiazide). Vaak is één middel niet afdoende en kan dit worden aangevuld met enalapril, startdosering 1dd 5 mg. Bij diabetespatiënten kan worden overwogen om te starten met een ACE-remmer (enalapril 1dd 10 mg). Na het starten met een ACE-remmer dient de nierfunctie gecontroleerd te worden. Voor patiënten met hypertensie wordt in ieder geval een streefwaarde van systolisch ≤ 130 en diastolisch ≤ 80 mmHg aangehouden. Indien de combinatie van deze 2 antihypertensiva niet effectief is, adviseren wij om de patiënt door te verwijzen naar de polikliniek vasculaire geneeskunde. Bij alle patiënten wordt na 4 weken natrium, kalium en kreatinine gecontroleerd op de polikliniek na het starten van diuretica en/of ACE-remmers.

- Starten antihypertensivum bij tensie systolisch >130 mm Hg of diastolisch >80 mm Hg
Stap 1) hydrochloorthiazide 12.5mg-25mg
Stap 2) toevoegen enalapril 1-2dd5mg of amlodipine 1dd5mg
Indien geen of matig resultaat consult Interne of verwijzing poli vasculaire geneeskunde
- Bij negroïde patiënten is stap 2) calciumantagonist toevoegen (amlodipine 1dd5mg)
Indien geen resultaat dan consult Interne of verwijzing poli vasculaire geneeskunde
- Streeftensie systolisch ≤130mmHg en diastolisch ≤ 80mmg
- Na, K, kreat controle na 3 maanden op de polikliniek na starten diuretica en of ACE-remmers

Cholesterol

Het totaal cholesterol, maar vooral het LDL is een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. Behandeling met statines verlaagt het risico op een recidief herseninfarct, maar vooral op andere vasculaire complicaties na een TIA of herseninfarct. Voor patiënten met een hersenbloeding en patiënten met een evident niet-atherosclerotische oorzaak van het herseninfarct (zoals stollingsstoornissen of een dissectie) is er geen directe indicatie voor behandeling met een statine. Het SPARCL-onderzoek heeft aangetoond dat behandeling van patiënten met TIA of herseninfarct en een LDL-waarde van <2.6 mmol/l met hoge dosis atorvastatine (80 mg) gedurende 5 jaar leidt tot een risicoreductie op een recidief infarct van 16% (absolute risicoreductie 2,2% in vijf jaar).[83] Daarnaast werd in een recente meta-analyse een vergelijkbare risicoreductie gevonden die toenam met een sterkere afname in de LDL-waarde.[84] In de Heart Protection Study reduceerde simvastatine het risico op cardiovasculaire complicaties bij patiënten met een voorafgaande beroerte, en het risico op een beroerte reduceerde bij patiënten met ander vasculair lijden (RR 0.76). [85]

De gebruikte dosering van atorvastatine in het SPARCL-onderzoek is hoog en de vraag blijft of een lagere dosis statine niet afdoende is. Het eerste keus middel blijft daarom voorlopig simvastatine 40 mg 1dd, ongeacht de initiële hoogte van het cholesterol (bewijsklasse I). In de richtlijn cardiovasculair risicomanagement wordt voor de behandeling van patiënten met hart- en vaatziekten met statines een streefwaarde van het LDL van <2.5 mmol/l aangehouden.(CBO richtlijn 2011) Voor de specifieke indicatie “voorkomen van een (recidief) herseninfarct” is nog onvoldoende bewijs voor het hanteren van deze LDL streefwaarde, maar deze streefwaarde kan ook bij patiënten met TIA of herseninfarct n het kader van algemeen vasculair risicomanagement worden overwogen.

In onze kliniek zullen we eenmalig een controle totaal cholesterol en LDL bepalen om het effect van de behandeling te evalueren. Bij onvoldoende effectiviteit van simvastatine 40 mg (bij gebleken therapietrouw) kan dan simvastatine worden opgehoogd of over worden gegaan op een behandeling met atorvastatine 40 mg/dag. Indien er verdenking is op toxiciteit, ernstige spierklachten of het vermoeden van leverfalen dienen CK en transaminasen bepaald te worden.

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

- Start behandeling met simvastatine ongeacht hoogte TC en LDL.
- Na start behandeling eenmalig LDL TC controle.
- Bij totaal cholesterol van 8mmol/l doorverwijzen naar poli vasculaire geneeskunde

Diabetes

Diabetes, maar ook prediabetes, is een belangrijke risicofactor gebleken voor een (recidief) herseninfarct na een TIA of herseninfarct.[86, 87] In onze eigen database van stroke patiënten (Erasmus Stroke Study) die niet bekend waren met diabetes bleek 52% pre-diabetes te hebben en 27% zelfs diabetes.[88]

In de diagnostiek van diabetes mellitus en prediabetes is het bepalen van een nuchter glucose niet voldoende.[89, 90] Er dient ook ofwel een glucosetolerantietest afgenomen te worden waarbij het glucose 2 uur na inname van 75 gram glucose wordt bepaald (zie bijlage 1) ofwel een HbA1c waarbij pre-diabetes bij 39-47mmol/mol en diabetes bij > 48mmol/mol wordt gediagnosticeerd.

Op de afdeling wordt een nuchter glucose geprikt en een orale glucose tolerantie test gedaan. Bij de patiënten die op de polikliniek komen zal ook een nuchter glucose worden bepaald, daarbij zal ook het HbA1c worden bepaald. Het verschil in beleid tussen de polikliniek en de afdeling berust alleen op praktische overwegingen. Een orale glucose tolerantietest is goedkoop, maar meer tijdrovend dan het prikken van het HbA1c.

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

Tabel: diagnose diabetes mellitus type II en prediabetes

Diagnose	Nuchter glucose (mmol/L)	Glucose na belasting(mmol/L)	HbA1c (mmol)
<i>Diabetes</i>	> 6.9	> 11	>48
<i>Prediabetes</i>	5.6-6.9	7.8-11	39-47

Orale contraceptiva

Het gebruik van de pil geeft een verhoogd risico op een herseninfarct, het risico t.o.v. niet-gebruikers is ongeveer tweemaal zo hoog. Omdat de incidentie van herseninfarcten in deze leeftijdsgroep laag is, is het absolute risico bij gebruik van de pil slechts iets hoger, 8 per 100.000 vrouwen. Wanneer er sprake is van hypertensie, roken, migraine met aura, trombofilie en obesitas wordt dit risico echter sterker verhoogd.[91] Bij roken en pilgebruik is het risico zelfs 2 tot 8 maal hoger dan het risico van mensen die de pil niet gebruiken. Vrouwen met migraine en pilgebruik hebben een 16x hoger risico op het krijgen van een herseninfarct dan vrouwen die geen migraine hebben en geen pil gebruiken. [91] Orale contraceptiva veranderen verschillende coagulatie factoren. Wanneer er reeds trombofilie bestaat wordt het risico met gebruik van de pil sterk verhoogd. In de RATIO trial werd gekeken naar o.a. vrouwen met factor V Leiden en gebruik van de pil, het risico op een herseninfarct is 1.8 maal verhoogd. Bij vrouwen die de pil niet gebruiken is Factor V Leiden geen risicofactor voor het krijgen van een cerebraal arterieel ischemisch probleem.[92]

Indien op basis van anamnese en voorgeschiedenis geen verdenking op erfelijke coagulopathieën bestaat, is het niet zinvol deze te bepalen. We adviseren vrouwen na focale cerebrale ischemie echter wel te stoppen met het gebruik van de pil en te zoeken naar een ander anti-conceptivum.

Leefstijlmodificatie

Bij de secundaire preventie na een TIA of herseninfarct is ook het bespreken van de leefstijlfactoren van belang. Het effect van leefstijlmodificatie op de recidiefkans voor een herseninfarct is echter nog niet voldoende onderzocht. Wel is aangetoond dat roken, overmatig alcoholgebruik, overgewicht, en weinig lichaamsbeweging geassocieerd zijn met het risico op een (recidief) herseninfarct. Daarnaast kunnen aanpassingen in de leefstijl een positieve uitwerking hebben op de risicofactoren. Op onze Stroke

Preventie Poli (SPP) wordt uitgebreid aandacht besteed aan een gezonde(re) leefstijl. Dit neemt niet weg dat ook de arts een belangrijke rol speelt, vooral bij het eerste contact.

Alcohol

Recent overmatige alcoholconsumptie is een onafhankelijke risicofactor voor beroerte.[93] Daarnaast leidt langdurige alcoholconsumptie mogelijk via een bloeddrukverhogend effect tot een toename van het risico op beroerte. Matig gebruik (1-3 glazen per dag) van alcohol is geassocieerd met de laagste kans op hart- en vaatziekten.[93] Bij patiënten met hypertensie wordt geadviseerd om het aantal alcoholconsumpties te beperken tot maximaal 2 glazen/dag voor mannen en 1 glas/dag voor vrouwen.(CBO Richtlijn 2011) Bedenk dat de meeste mensen onderrapportereren. Bij overmatig alcoholgebruik wordt de patiënt geadviseerd contact op te nemen met de huisarts voor verdere begeleiding.

Roken

De kans op (sterfte aan) hart- en vaatziekten neemt toe met het aantal sigaretten dat per dag wordt gerookt, het aantal jaren dat wordt gerookt en de mate van inhalatie. Stoppen met roken verlaagt dit risico met 30-50%.[94, 95]

Wanneer een patiënt rookt, is het allereerst belangrijk te achterhalen of hij of zij gemotiveerd is om te stoppen. Bij patiënten die gemotiveerd zijn om te stoppen kan gebruik gemaakt worden van het programma van de poli Vaatchirurgie.

Overgewicht

Bij iedere patiënt wordt de lengte en het gewicht bepaald en de middelomtrek gemeten. Bij een BMI > 25 kg/m² is er sprake van overgewicht. De middelomtrek geeft inzicht in de regionale vetverdeling. Bij een middelomtrek van > 102 cm bij mannen en > 88 cm bij vrouwen wordt er gesproken van abdominale obesitas. Overgewicht verdubbelt het risico op een herseninfarct, voornamelijk bij abdominale obesitas is het risico verhoogd.[96, 97] Overgewicht is waarschijnlijk geen onafhankelijke risicofactor, maar gaat gepaard met de risicofactoren hypertensie, diabetes en hyperlipidemie. Het geven van goede voorlichting over gezonde voeding (met nadruk op de vetsamenstelling) is zeer belangrijk. Het is daarom aan te raden om alle patiënten een afspraak voor voedingsvoorlichting mee te geven (zie werkwijze preventiegesprek). Voor een persoonlijk advies kunnen patiënten worden doorverwezen naar een diëtist. Indien een patiënt een zeer hoge BMI heeft (boven de 35) kun je hem of haar of haar in overleg doorsturen naar een programma van de hartrevalidatie. Dit programma geeft begeleiding bij zowel eetgewoonten als bij sporten.

- Alcohol reduceren tot max. 2 glazen per dag voor mannen en 1 glas voor vrouwen
- Rokers die actief willen stoppen doorverwijzen naar de stoppen-met-roken-poli van de Vaatchirurgie
- Patiënten met ernstige obesitas overgewicht (BMI>35) doorsturen naar diëtist of hartrevalidatie

Module op de Stroke-Unit

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

Monitoring

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

Bloeddruk

De autoregulatie in het ischemische gebied in de hersenen is gestoord. Dit maakt de hersenen plaatselijk zeer kwetsbaar. Lage bloeddruk moet worden vermeden. Als vuistregel dient de Mean Arterial Pressure (MAP) minimaal 80 mm Hg te bedragen. Observationele studies suggereren dat een systolische bloeddruk rond 150 mm Hg geassocieerd is met de gunstigste prognose. Of actief de bloeddruk tot deze waarden terugbrengen ook effectief is, is de vraag.[98] Diverse kleine en middelgrote trials waarbij werd geïntervenieerd op de bloeddruk hadden geen effect, mogelijk omdat patiënten vaak pas laat (12-48 uur) na het begin van de verschijnselen werden behandeld. Het wachten is nu op de resultaten van de ENOS trial (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00989716>). De belangrijkste oorzaak van lage bloeddruk bij patiënten met een beroerte is dehydratie. Daarom krijgen alle patiënten standaard een NaCl infuus, zie vochtbeleid.

De belangrijkste oorzaak van lage bloeddruk bij deze patiënten is dehydratie. Hoge bloeddruk wordt geaccepteerd tot 185/110 mm Hg. Stijgt de bloeddruk tot boven deze waarden dan kan het beste met labetalol shots behandeld worden (10 mg in 1 à 2 minuten, zo nodig elke 10 minuten herhalen tot de bloeddruk 10 tot 15 % gedaald is). Indien na herhaalde shots (3-4x) de gewenste bloeddrukdaling niet is opgetreden kan een labetalolpomp worden overwogen. De patiënt wordt voor deze behandeling overgeplaatst naar de Neuro High Care.

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

Vochtbeleid

Veel patiënten komen pas uren na het begin van de symptomen toe aan vochtinname. Een deel van het effect van stroke units is waarschijnlijk toe te schrijven aan een adequaat vochtbeleid. Daarom dienen alle patiënten in eerste instantie te worden behandeld met een infuus NaCl 0.9%, 2 l per 24 uur, totdat voldoende orale intake is gewaarborgd.[99]

Medicatie

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

Preventie van complicaties

Diepe veneuze trombose

Voor patiënten met bedrust, of een zodanige parese van een of beide benen, dat deze niet of nauwelijks wordt bewogen, is er een indicatie voor behandeling met low-molecular weight heparin (LMWH) in profylactische dosering ter voorkoming van diepe veneuze trombose en longembolieën. Hoewel de LMWH trials geen effect op gezondheidstoestand lieten zien, verwachten we wel een effect op het risico van diepe veneuze trombose.[100] In het Erasmus MC wordt op dit moment gebruik gemaakt van Nadroparine. Zowel patiënten met als zonder een parese van het been worden met de laagste dosering (2850 aXa IE behandeld). De trombose preventie kan worden gestaakt als de patiënt weer minimaal 2 uur per dag op de been is en rondloopt. Bij patiënten met een herseninfarct kan meteen worden gestart, bij patiënten met een hersenbloeding na drie dagen. Voor compressie kousen (TED kousen) is geen rol weggelegd bij patiënten met een recente beroerte. Er is geen effect op het voorkomen van diepe veneuze trombose of longembolie, terwijl er wel veel ongemak voor patiënt en verpleging ontstaat.[101]

Verslikpneumonie

Pneumonieën komen voor bij 5-10% van de patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en leiden tot een slechtere uitkomst. Pneumonieën kunnen deels worden voorkomen door bij alle patiënten dagelijks een watersliktest uit te voeren, totdat duidelijk is dat zij goed slikken. Zolang krijgen zij een maagsonde en/of infuus, en niets direct per os. Zie het verpleegkundig slikprotocol in het KIS. De sliktest moet worden uitgevoerd door een verpleegkundige onder controle van stem, hoesten en saturatie. Bij patiënten met een gestoorde sliktest in eerste instantie niets per os. Daarna geleidelijk voedsel introduceren, onder begeleiding van de stroke verpleegkundige en eventueel logopediste, waarbij geleidelijk halfvast voedsel wordt geïntroduceerd. Bij neurologische achteruitgang dient natuurlijk opnieuw een sliktest te worden gedaan.[102]

Vroege reactivering en revalidatie

Overtuigend is aangetoond dat patiënten op stroke units, waar snel wordt begonnen met mobiliseren en revalideren, minder sterfte en minder handicap ondervinden op de lange termijn.[103, 104] Ook is aangetoond dat actief oefenen van de aangedane extremiteit het herstel bevordert.[105] Daarom worden alle patiënten zo spoedig mogelijk gemobiliseerd, in ieder geval al de eerste ochtend na opname. Voor alle acute patiënten wordt op de eerste werkdag fysiotherapie aangevraagd. In overleg wordt besloten of de fysiotherapie gecontinueerd moet worden, en, zo ja, met welke intensiteit. Op indicatie kan ook de logopediste worden geconsulteerd bij patiënten met een afasie of slikklachten. Vraag tevens in een vroeg stadium de revalidatie arts in consult. Dit om zowel de revalidatie van de patiënt te verbeteren als om de doorstroming op de afdeling te bevorderen.

Ontslagbestemming

Bij alle patiënten die niet zelfstandig zijn wordt direct een overplaatsingsprocedure naar de Verpleeghuis-stroke unit (VSU) gestart door de stroke verpleegkundige. Alle patiënten met een

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

Stroke unit overleg

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

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

Alle patiënten worden na ontslag teruggezien op de SPP na 2 tot 4 weken, en na drie maanden. Hier krijgen zij een begeleidend en voorlichtend gesprek met de neurovasculair verpleegkundig consulent.

Voorlichting

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

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

Literatuurverwijzingen

1. Lees KR, Bluhmki E, von KR, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA *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**(9727):1695-1703.

2. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G: **Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis.** *The Lancet* 2012, **379**(9834):2364-2372.
3. **Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group.** *The New England journal of medicine* 1995, **333**(24):1581-1587.
4. Dirks M, Niessen LW, Koudstaal PJ, Franke CL, van Oostenbrugge RJ, Dippel DW, Delphi panel on i, contraindications for intravenous thrombolysis in acute ischaemic s: **Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: from trial exclusion criteria to clinical contraindications. An international Delphi study.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007, **78**(7):685-689.
5. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS: **Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial.** *Lancet* 2012, **380**(9849):1231-1240.
6. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL *et al*: **Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke.** *The New England journal of medicine* 2013, **Epub**.
7. Dippel DWJ, Boiten J, Vos JA, Majoie CB: **Intra-arteriële behandeling van het herseninfarct; nog geen bewijs, maar wel reden voor verder onderzoek.** *Ned Tijdschr Geneesk* 2013, **157**:A6409.
8. Fields MC, Levine SR: **Thrombophilias and stroke: diagnosis, treatment, and prognosis.** *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2005, **20**(2):113-126.
9. Bushnell CD, Goldstein LB: **Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2000, **31**(12):3067-3078.
10. Conde-Sendin MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Maroto AA: **Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients.** *European neurology* 2004, **52**(1):29-35.
11. <http://www.rivm.nl/Onderwerpen/S/Syfilis>
12. Muscal E, Brey RL: **Neurological manifestations of the antiphospholipid syndrome: risk assessments and evidence-based medicine.** *International journal of clinical practice* 2007, **61**(9):1561-1568.
13. Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E: **Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review.** *Journal of cardiothoracic surgery* 2010, **5**:101.
14. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE: **Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease.** *The New England journal of medicine* 1997, **337**(4):230-236.
15. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M: **Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004, **291**(5):565-575.
16. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C *et al*: **Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease.** *The New England journal of medicine* 2006, **354**(15):1567-1577.
17. Biesbroek JM, Niesten JM, Dankbaar JW, Biessels GJ, Velthuis BK, Reitsma JB, van der Schaaf IC: **Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis.** *Cerebrovascular diseases* 2013, **35**(6):493-501.

18. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G *et al*: **Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK.** *Health technology assessment* 2006, **10**(30):iii-iv, ix-x, 1-182.
19. Tholen AT, de Monye C, Genders TS, Buskens E, Dippel DW, van der Lugt A, Hunink MG: **Suspected carotid artery stenosis: cost-effectiveness of CT angiography in work-up of patients with recent TIA or minor ischemic stroke.** *Radiology* 2010, **256**(2):585-597.
20. de Monye C, Dippel DW, Siepman TA, Dijkshoorn ML, Tanghe HL, van der Lugt A: **Is a fetal origin of the posterior cerebral artery a risk factor for TIA or ischemic stroke? A study with 16-multidetector-row CT angiography.** *Journal of neurology* 2008, **255**(2):239-245.
21. **A classification and outline of cerebrovascular diseases. II.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1975, **6**(5):564-616.
22. Koudstaal PJ, Algra A, Pop GA, Kappelle LJ, van Latum JC, van Gijn J: **Risk of cardiac events in atypical transient ischaemic attack or minor stroke. The Dutch TIA Study Group.** *Lancet* 1992, **340**(8820):630-633.
23. Koudstaal PJ: **TIA's: diagnostiek en behandeling.** *Biemond cursus* 2009.
24. **Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group.** *Lancet* 1993, **342**(8882):1255-1262.
25. **Richtlijn 'Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte' Nederlandse vereniging voor neurologie.** 2008.
26. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C *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.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007, **38**(5):1655-1711.
27. Saxena Rea: **Detection of paroxysmal atrial fibrillation in the acute phase of stroke by means of 84-hour Holter-ECG.** *Proefschrift Treatment of acute ischemic stroke in patients with and without atrial fibrillation* 2002.
28. Pop G, Sutherland GR, Koudstaal PJ, Sit TW, de Jong G, Roelandt JR: **Transesophageal echocardiography in the detection of intracardiac embolic sources in patients with transient ischemic attacks.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1990, **21**(4):560-565.
29. Warner MF, Momah KI: **Routine transesophageal echocardiography for cerebral ischemia. Is it really necessary?** *Archives of internal medicine* 1996, **156**(15):1719-1723.
30. Hornig CR, Haberbosch W, Lammers C, Waldecker B, Dorndorf W: **Specific cardiological evaluation after focal cerebral ischemia.** *Acta neurologica Scandinavica* 1996, **93**(4):297-302.
31. Koudstaal PJ, van Gijn J, Klootwijk AP, van der Meche FG, Kappelle LJ: **Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1986, **17**(2):192-195.
32. Cabanes L, Coste J, Derumeaux G, Jeanrenaud X, Lamy C, Zuber M, Mas JL, Patent Foramen O, Atrial Septal Aneurysm Study G: **Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography.** *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2002, **15**(5):441-446.
33. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J, Patent Foramen O, Atrial Septal Aneurysm Study G: **Recurrent cerebrovascular events associated with patent**

- foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both.** *The New England journal of medicine* 2001, **345**(24):1740-1746.
34. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL, Investigators R: **Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke.** *The New England journal of medicine* 2013, **368**(12):1092-1100.
 35. Kappelle LJ: **Sluiten van open foramen ovale na een TIA of klein herseninfarct, wéér een logische maar overbodige behandeling** *NTvG* 2013.
 36. Vecchio C, Chiarella F, Lupi G, Bellotti P, Domenicucci S: **Left ventricular thrombus in anterior acute myocardial infarction after thrombolysis. A GISSI-2 connected study.** *Circulation* 1991, **84**(2):512-519.
 37. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ: **Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001, **32**(10):2333-2337.
 38. van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Roos YB, Brouwers PJ, Kappelle LJ: **[New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a neurologist's view].** *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2012, **156**(39):A5283.
 39. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM: **Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies.** *Neurology* 2004, **62**(4):569-573.
 40. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM: **Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke.** *Neurology* 2005, **65**(3):371-375.
 41. Rothwell PM: **Medical and surgical management of symptomatic carotid stenosis.** *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2006, **1**(3):140-149.
 42. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy Trialists C: **Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis.** *Lancet* 2003, **361**(9352):107-116.
 43. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial C: **Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis.** *The New England journal of medicine* 1991, **325**(7):445-453.
 44. 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; a journal of cerebral circulation* 2009, **40**(10):e564-572.
 45. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy Trialists C: **Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery.** *Lancet* 2004, **363**(9413):915-924.
 46. Rerkasem K, Rothwell PM: **Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis.** *The Cochrane database of systematic reviews* 2011(4):CD001081.
 47. International Carotid Stenting Study i, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ *et al*: **Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial.** *Lancet* 2010, **375**(9719):985-997.
 48. 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; a journal of cerebral circulation* 2010, **41**(1):e11-17.
 49. Abbott AL: **Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009, **40**(10):e573-583.
 50. Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A, Brown MM, Investigators C: **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; a journal of cerebral circulation* 2007, **38**(5):1526-1530.
51. Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Lo TH, Mali WP, Moll FL, Kappelle LJ: **VAST: Vertebral Artery Stenting Trial. Protocol for a randomised safety and feasibility trial.** *Trials* 2008, **9**:65.
 52. Rothwell PM: **Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation.** *Lancet* 2005, **365**(9454):176-186.
 53. Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM: **Recurrent spontaneous cervical-artery dissection.** *The New England journal of medicine* 1994, **330**(6):393-397.
 54. Leys D, Lucas C, Gobert M, Deklunder G, Pruvo JP: **Cervical artery dissections.** *European neurology* 1997, **37**(1):3-12.
 55. Giroud M, Fayolle H, Andre N, Dumas R, Becker F, Martin D, Baudoin N, Krause D: **Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1994, **57**(11):1443.
 56. Schievink WI, Mokri B, Whisnant JP: **Internal carotid artery dissection in a community. Rochester, Minnesota, 1987-1992.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1993, **24**(11):1678-1680.
 57. Biousse V, Bousser MG, Mas JL: **Extracranial vertebral artery dissection presenting as subarachnoid hemorrhage.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1994, **25**(3):714-715.
 58. Koudstaal PJ, van Gijn J, Kappelle LJ: **Headache in transient or permanent cerebral ischemia. Dutch TIA Study Group.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1991, **22**(6):754-759.
 59. Silbert PL, Mokri B, Schievink WI: **Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections.** *Neurology* 1995, **45**(8):1517-1522.
 60. Sturzenegger M, Huber P: **Cranial nerve palsies in spontaneous carotid artery dissection.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1993, **56**(11):1191-1199.
 61. Mokri B, Silbert PL, Schievink WI, Piepgras DG: **Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery.** *Neurology* 1996, **46**(2):356-359.
 62. Hess DC, Sethi KD, Nichols FT: **Carotid dissection: a new false localising sign.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1990, **53**(9):804-805.
 63. Raser JM, Mullen MT, Kasner SE, Cucchiara BL, Messe SR: **Cervical carotid artery dissection is associated with styloid process length.** *Neurology* 2011, **77**(23):2061-2066.
 64. Lucas C, Moulin T, Deplanque D, Tatu L, Chavot D: **Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1998, **29**(12):2646-2648.
 65. Debette S, Grond-Ginsbach C, Bodenat M, Kloss M, Engelter S, Metso T, Pezzini A, Brandt T, Caso V, Touze E *et al*: **Differential features of carotid and vertebral artery dissections: the CADISP study.** *Neurology* 2011, **77**(12):1174-1181.
 66. Debette S, Metso T, Pezzini A, Abboud S, Metso A, Leys D, Bersano A, Louillet F, Caso V, Lamy C *et al*: **Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults.** *Circulation* 2011, **123**(14):1537-1544.
 67. Grond-Ginsbach C, Debette S: **The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections.** *Current molecular medicine* 2009, **9**(2):210-214.
 68. Vertinsky AT, Schwartz NE, Fischbein NJ, Rosenberg J, Albers GW, Zaharchuk G: **Comparison of multidetector CT angiography and MR imaging of cervical artery dissection.** *AJNR American journal of neuroradiology* 2008, **29**(9):1753-1760.
 69. Lyrer P, Engelter S: **Antithrombotic drugs for carotid artery dissection.** *The Cochrane database of systematic reviews* 2010(10):CD000255.

70. Kennedy F, Lanfranconi S, Hicks C, Reid J, Gompertz P, Price C, Kerry S, Norris J, Markus HS, Investigators C: **Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis.** *Neurology* 2012, **79**(7):686-689.
71. Warlow CP: **Comment on the CADISS trial protocol.** *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2007, **2**(4):291.
72. Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, Valko P, Sarikaya H, Rousson V, Mattle HP, Bousser MG, Baumgartner RW: **Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients.** *Neurology* 2009, **72**(21):1810-1815.
73. Donas KP, Mayer D, Guber I, Baumgartner R, Genoni M, Lachat M: **Endovascular repair of extracranial carotid artery dissection: current status and level of evidence.** *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2008, **19**(12):1693-1698.
74. Zinkstok SM, Vergouwen MD, Engelter ST, Lyrer PA, Bonati LH, Arnold M, Mattle HP, Fischer U, Sarikaya H, Baumgartner RW *et al*: **Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2011, **42**(9):2515-2520.
75. Committee CS: **A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee.** *Lancet* 1996, **348**(9038):1329-1339.
76. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P *et al*: **Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke.** *The New England journal of medicine* 2008, **359**(12):1238-1251.
77. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ, investigators M: **Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** *Lancet* 2004, **364**(9431):331-337.
78. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD *et al*: **Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events.** *The New England journal of medicine* 2006, **354**(16):1706-1717.
79. Zinkstok SM, Roos YB: **Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial.** *The Lancet*, **380**(9843):731-737.
80. Group PC: **Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.** *Lancet* 2001, **358**(9287):1033-1041.
81. **Early initiation of BP lowering with telmisartan after a stroke. PROFESS results: addition of telmisartan 80 mg compared to placebo in ischaemic stroke.** *Cardiovascular journal of Africa* 2008, **19**(3):166.
82. Zhang H, Thijs L, Staessen JA: **Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke.** *Hypertension* 2006, **48**(2):187-195.
83. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillensen H, Rudolph AE, Callahan A, 3rd, Hennerici M, Simunovic L, Zivin JA, Welch KM *et al*: **Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007, **38**(12):3198-3204.
84. Amarenco P, Labreuche J: **Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention.** *Lancet neurology* 2009, **8**(5):453-463.
85. Heart Protection Study Collaborative G: **MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.** *Lancet* 2002, **360**(9326):7-22.

86. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Dippel DW, Dutch TIATSG: **Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2006, **37**(6):1413-1417.
87. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD, South London Stroke R: **Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003, **34**(6):1457-1463.
88. Fonville S: **et al. Prevalence of pre-diabetes and newly-diagnosed diabetes in patients with a TIA or stroke.** *Cerebrovascular diseases* 2013, **Accepted**.
89. Decode Study Group tEDEG: **Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria.** *Archives of internal medicine* 2001, **161**(3):397-405.
90. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, McVeety JC: **Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke.** *Archives of internal medicine* 2005, **165**(2):227-233.
91. Bushnell CD: **Stroke in women: risk and prevention throughout the lifespan.** *Neurologic clinics* 2008, **26**(4):1161-1176, xi.
92. Slooter AJ, Rosendaal FR, Tanis BC, Kemmeren JM, van der Graaf Y, Algra A: **Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke.** *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2005, **3**(6):1213-1217.
93. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: **Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003, **289**(5):579-588.
94. Redfern J, McKeivitt C, Dundas R, Rudd AG, Wolfe CD: **Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2000, **31**(8):1877-1881.
95. Shinton R, Beevers G: **Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke.** *Bmj* 1989, **298**(6676):789-794.
96. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, Paik MC, Northern Manhattan Stroke S: **Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003, **34**(7):1586-1592.
97. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE: **Body mass index and the risk of stroke in men.** *Archives of internal medicine* 2002, **162**(22):2557-2562.
98. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA, Group ISTC: **Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2002, **33**(5):1315-1320.
99. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL: **Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: which aspects are most important?** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1999, **30**(5):917-923.
100. Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J *et al*: **Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial.** *Lancet* 2001, **358**(9283):702-710.
101. Collaboration CT, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, Rudd A, Bowler G: **Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial.** *Lancet* 2009, **373**(9679):1958-1965.
102. Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J: **Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial.** *Lancet neurology* 2006, **5**(1):31-37.

103. **Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration.** *Bmj* 1997, **314**(7088):1151-1159.
104. Govan L, Langhorne P, Weir CJ, Stroke Unit Trialists C: **Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: further analysis of a systematic review.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007, **38**(9):2536-2540.
105. Kwakkel G, Kollen BJ, Wagenaar RC: **Long term effects of intensity of upper and lower limb training after stroke: a randomised trial.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2002, **72**(4):473-479.