



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Herseninfarct en hersenbloeding

Inhoudsopgave

Herseninfarct en hersenbloeding	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Herseninfarct/-bloeding	5
Acute opvang herseninfarct/-bloeding	6
Diagnostiek bij herseninfarct/-bloeding	12
Beeldvormende techniek herseninfarct	13
Aanvullende beeldvorming hersenbloeding	17
Aanvullende diagnostiek herseninfarct	20
Placeholder: Cardiale emboliebron herseninfarct	26
Acute behandeling van een hersenbloeding	38
Bloeddrukverlaging bij hersenbloeding	39
Acute neurochirurgie bij hersenbloeding	46
Liquordrainage bij hersenbloeding	50
Reperusietherapie voor het acute herseninfarct	52
Intraveneuze trombolysie bij recent gebruik van een DOAC	53
Trombolysie met alteplase bij acuut herseninfarct	57
Behandeling binnen 4,5 uur bij acuut herseninfarct	58
Behandeling na 4,5 uur of als het begintijdstip onbekend is bij acuut herseninfarct	72
intraveneuze behandeling met tenecteplase bij patiënten met een herseninfarct	83
Endovasculaire trombectomie (EVT) bij herseninfarct	89
Chirurgische decompressie herseninfarct	105
Behandeling op de Stroke Unit	115
Carotisendarteriëctomie bij herseninfarct	123
Indicaties voor carotisendarteriëctomie	124
Carotisendarteriëctomie bij CABG	129
Behandelinterval na TIA of herseninfarct	131
Asymptomatische stenose	136
Stenten van een carotisstenose (CAS)	140

Secundaire preventie na een TIA of herseninfarct	152
Risico op een nieuwe manifestatie van cardiovasculaire aandoeningen na een TIA of herseninfarct	153
Medicamenteuze interventies na een TIA of herseninfarct	170
Beste manier om hypertensie vast te stellen	174
Voorkeur antihypertensivum na een herseninfarct	178
Streefwaarden bij de medicamenteuze behandeling van een TIA of herseninfarct	184
Starttijd bloeddrukverlagende therapie na een TIA of herseninfarct/-bloeding	188
Indicatie cholesterolverlagende medicatie na een TIA of herseninfarct	193
Cholesterolverlagers na een TIA of herseninfarct	198
Streefwaarden voor het (LDL-)cholesterolgehalte	202
Plaatjesaggregatieremmers na TIA of herseninfarct	209
Antitrombotische therapie na herseninfarct	219
Revalidatie na herseninfarct of hersenbloeding	229
Non-invasieve hersenstimulatie met tDCS	230
tDCS Bovenste extremiteit	233
tDCS Onderste extremiteit	249
tDCS Taalvaardigheid	263
tDCS Neglect en functiestoornissen	272
Non-invasieve hersenstimulatie met rTMS	281
rTMS Bovenste extremiteit	285
rTMS Onderste extremiteit	308
rTMS Taalvaardigheid	321
rTMS Neglect en functiestoornissen	332
Fluoxetine	345
Oefentherapie na herseninfarct/-bloeding	360
Vroeg mobiliseren na herseninfarct/-bloeding	367
Vervroegd ontslag na herseninfarct/-bloeding	371
Diagnose afasie na herseninfarct/-bloeding	374
Behandeling afasie na herseninfarct/-bloeding	378

Cognitieve problemen na herseninfarct	386
Cognitieve revalidatie na herseninfarct	391
Reduceren angst en depressie na herseninfarct	401
Mantelzorg na na herseninfarct/-bloeding	407
Organisatie van zorg, informatievoorziening en informatieoverdracht bij herseninfarct en hersenbloeding	414

Startpagina - Herseninfarct/-bloeding

Waar gaat deze richtlijn over?

De richtlijn gaat over de acute opvang, diagnostiek, behandeling, en nazorg van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding.

De belangrijkste aspecten van de zorg komen in de richtlijn als volgt naar voren:

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

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten – uitgezonderd kwetsbare ouderen - met een herseninfarct of hersenbloeding met al dan niet voorbijgaande verschijnselen. Onder een hersenbloeding wordt in deze richtlijn niet verstaan een subarachnoïdale, epidurale of subdurale bloeding.

De opstellers van de richtlijn gaan ervan uit dat de beschreven medische handelingen worden uitgevoerd door medici en paramedici die bekwaam en bevoegd zijn. Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over de aard van het specialisme of de opleiding van de degene die de handelingen zou moeten uitvoeren.

Voor patiënten

Deze richtlijn gaat over de aandoeningen herseninfarct en hersenbloeding. In de richtlijn wordt beschreven hoe de diagnose gesteld wordt, hoe de behandeling, en ook hoe de nazorg en revalidatie eruit dienen te zien. Daarnaast wordt er aandacht besteed aan hoe een volgend herseninfarct of hersenbloeding dienen te worden voorkomen. <https://www.thuisarts.nl/beroerte>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Herseninfarct en hersenbloeding zijn de belangrijkste neurologische aandoeningen. De gehele richtlijn Beroerte was herzien en geautoriseerd in 2017, toen lag het accent op de onderwerpen secundaire preventie na TIA/infarct (medicamenten, nieuwe antistollingsmiddelen, beleid bij carotisstenose) en acute behandeling (intraveneuze alteplase en intra-arteriële behandeling, beleid bij hersenbloeding). Ook was er winst te behalen in het beter stroomlijnen van de keten van thuis tot ziekenhuis. In 2018 is een kerngroep ingesteld met leden van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), de Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen en het Nederlands Huisartsengenootschap. Deze kerngroep heeft als taak nieuwe ontwikkelingen signaleren en commentaar vanuit het veld verwerken door middel van het updaten van modules.

Acute opvang herseninfarct/-bloeding

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

Voor huisartsenzorg

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

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

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

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

Voor meldkamer ambulancezorg

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

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

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

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

Voor ambulancezorg

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

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

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

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

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

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

Voor spoedeisende hulp

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

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

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

Overwegingen

Herkennen symptomen

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

Huisartsenzorg

Bij telefonische melding van een mogelijke hersenbloeding of herseninfarct bij de huisarts is het allereerst van belang te triëren op spoedeisend karakter. Gebruik van de NHG-triagewijzer (gebaseerd op de Nederlandse Triage Standaard) kan helpen bij het bepalen van de urgentie van de situatie (zie tabel 1 en 2) (NHG, 2016). Door middel van deze triage worden patiënten geselecteerd die (mogelijk) voor acute behandeling in aanmerking komen. Voorbeelden van situaties waarin acute behandeling nodig is, zijn indicaties voor intraveneuze trombolysie of intra-arteriële behandeling, couperen van anticoagulantia, of operatieve behandeling. Bij deze patiënten wordt met U1-urgentie een ambulance gebeld voordat de huisarts een spoedvisite aflegt. Bij de overige patiënten (niet-U1) met uitvalsverschijnselen objectificeert de huisarts door middel van een spoedbeoordeling de verschijnselen en schat vervolgens in wat de meest waarschijnlijke

oorzaak is van de klachten. Het verwijzen van alle patiënten met vermoeden van een herseninfarct of -bloeding naar de neuroloog met U2-urgentie is noodzakelijk. Het beloop na een herseninfarct- of bloeding wordt namelijk gunstig beïnvloed door vlotte diagnostiek, een snelle start van secundaire preventie en het zo snel mogelijk opstarten van revalidatie.

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

Tabel 1 Triagevragen, ingangsklacht Neurologische uitval (NHG-Triagewijzer)

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

Tabel 2 Triagecriteria ingangsklacht Neurologische uitval (NHG-Triagewijzer)

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

U1: zo snel mogelijk; U2: <1 uur

Meldkamer ambulancezorg

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

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

Het tijdsverloop sinds het ontstaan van de klachten is belangrijk ter bepaling van de urgentie. Bij ontstaan van

klachten korter dan zes uur geleden dient de ambulance met een A1-urgentie (binnen 15 minuten ter plaatse) te vertrekken richting het adres. Bij twijfel over het tijdstip waarop de klachten zijn ontstaan dient de ambulance ook met een A1-urgentie te worden gestuurd. Bij de beslissing tot U1 indicatie dient de afweging te worden gemaakt of behandeling binnen 6-7 uur realistisch is. Voor de categorie patiënten die pas binnen 4,5 tot 6 uur kunnen worden behandeld, en dus niet meer voor intraveneuze trombolysie in aanmerking komen, zullen op regionaal niveau afspraken moeten worden gemaakt over vervoer naar een interventiecentrum.

Ambulancezorg

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

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

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

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

Het registreren van vitale parameters, bepalen van het lichaamsgewicht en uitvragen van eventuele contra-indicaties in de ambulance, kunnen de tijd tot acute behandeling in het ziekenhuis verkorten. Tijdens de

opvang van de patiënt en de rit naar het ziekenhuis dienen de volgende parameters te worden geregistreerd en te worden overgedragen bij binnenkomst op de SEH. Vooraankondiging en overdracht van deze gegevens is goed mogelijk via de Situation/Background/Assessment/Recommendation (SBAR) methode (Martin, 2015).

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

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

Spoedeisende Hulp (SEH)

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

Onderbouwing

Achtergrond

De acute opvang voor patiënten met een verdenking op een herseninfarct of hersenbloeding heeft de laatste jaren een ontwikkeling doorgemaakt. De patiënten die door deze aandoening worden getroffen hebben bij uitstek profijt van soepel en snel verlopende acute opvang. Door het gebruik van kwaliteitsindicatoren (Nivel, 2013) is de acute opvang van patiënten met (verdenking op) een herseninfarct of hersenbloeding sterk verbeterd en is er minder praktijkvariatie. Toch is er nog ruimte voor meer uniformering en snellere doorlooptijden. In de vorige richtlijn (NVN, 2008) waren afspraken in de ketenzorg nog niet expliciet

beschreven en de acute zorg voor TIA-patiënten werd niet beschreven. Bij deze herziening zijn afspraken concreet beschreven en verantwoordelijkheden aan diverse disciplines toegewezen. Ook beschrijft deze richtlijn de acute zorg voor patiënten met een (mogelijke) TIA.

Samenvatting literatuur

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diagnostiek bij herseninfarct/-bloeding

Deze hoofdmodule is opgedeeld in de volgende vier submodules:

- Beeldvormende techniek herseninfarct/bloeding
- Anvullende beeldvorming hersenbloeding
- Anvullende diagnostiek herseninfarct
- Cardiale emboliebron herseninfarct

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Beeldvormende techniek herseninfarct

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

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

Overwegingen

Een intracerebrale bloeding is een contra-indicatie voor behandeling met intraveneuze (IV) tPA. Omdat vroege behandeling van een infarct een duidelijk positief effect op de uitkomst heeft, dient snelle uitsluiting van een intracerebrale bloeding plaats te vinden. In de acute fase heeft MRI geen meerwaarde boven CT voor het aantonen van een intracerebrale bloeding. De voordelen van MRI (geen röntgenstraling, snelle visualisatie van infarctgrootte, gevoeliger voor lacunaire en posterieure infarcten, betere differentiatie tussen acute en oudere bloeding) wegen in de acute fase niet op tegen de meer algemene en snellere beschikbaarheid van CT. Bovendien heeft CT minder last van bewegingsartefacten en is het geschikt voor patiënten met pacemakers of andere metaalhoudende devices (Wintermark, 2013). Een directe CT-scan bij alle patiënten met een hersenbloeding of herseninfarct is tevens het meest kosteneffectief (Wardlaw, 2004).

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

verschijnselen langer dan 4,5 uur bestaand een contra-indicatie voor behandeling met IV tPA vormen. NCCT vertoont grote interobserver variabiliteit voor het aantonen van ischemische veranderingen (Van Seeters, 2013).

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

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

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

Onder aanvullende beeldvormende technieken worden verstaan:

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

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

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

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

verbonden (Sheth, 2013).

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

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

Samenvatting literatuur

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

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

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

Borst J, Berkhemer OA, Roos YB, et al. Value of Computed Tomographic PerfusionBased Patient Selection for Intra-Arterial Acute Ischemic Stroke Treatment. *Stroke.* 2015;46:3375-82.

Bracard, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:1138-47.

Brazzelli M, Sandercock PA, Chappell FM, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007424.

Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl*

J Med. 2015;372:1009-1018.

DeLaPaz RL, Wippold FJ, Cornelius RS, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) on cerebrovascular disease. Journal of the American College of Radiology : JACR. 2011;8(8):532-538.

Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2014;15:343.

Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372:1019-1030.

Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2013;44:870-947.

Jovin, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372:2296-306.

Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, et al. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2011;42:2206-2211.

Li Q, Davis S, Mitchell P, et al. Proximal hyperdense middle cerebral artery sign predicts poor response to thrombolysis. PloS one. 2014;9:e96123.

Menon BK, et al. Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the interventional management of stroke III trial. Stroke 2015; 46:12391244.

Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-pa vs. T-pa alone in stroke. N Engl J Med. 2015;372:2285-2295.

Schellinger PD, Fiebich JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2003;34:575-583.

Sheth KN, Terry JB, Nogueira RG, et al. Advanced modality imaging evaluation in acute ischemic stroke may lead to delayed endovascular reperfusion therapy without improvement in clinical outcomes. Journal of neurointerventional surgery. 2013;5(Suppl 1):i62-65.

The European Stroke Organisation Executive. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Cerebrovascular Diseases. 2008;25:457-507.

Van Seeters T, Biessels GJ, Niesten JM, et al. Reliability of visual assessment of non-contrast CT, CT angiography source images and CT perfusion in patients with suspected ischemic stroke. PloS one. 2013;8:e75615.

Van Seeters T, Biessels GJ, Van der Schaaf IC, et al. Prediction of outcome in patients with suspected acute ischaemic stroke with CT perfusion and CT angiography: the Dutch acute stroke trial (DUST) study protocol. BMC neurology. 2014;14:37.

Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, et al. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2004;35:2477-2483.

Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. AJNR. American journal of neuroradiology. 2013;34:E117-127.

Yoo AJ, Verduzco LA, Schaefer PW, et al. MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2009;40:2046-2054.

Aanvullende beeldvorming hersenbloeding

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

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

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

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

hematoomexpansie (Demchuk, 2012; Dowlathahi, 2016; Goldstein, 2012; Huynh, 2013; Koshravani, 2013; Rizos, 2013). Frequentie van voorkomen van een spot sign en de voorspellende waarde voor hematoomexpansie nemen af met toenemende tijd tussen de ICH en de CT-scan (Rizos, 2013).

Onderbouwing

Achtergrond

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

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

Samenvatting literatuur

Bij deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Delgado Almandoz JE, Schaefer PW, Forero NP, et al. Diagnostic accuracy and yield of multidetector ct angiography in the evaluation of spontaneous intraparenchymal cerebral hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1213-1221.
- van Asch CJ, Velthuis BK, Greving JP, et al. External validation of the secondary intracerebral hemorrhage score in the netherlands. *Stroke.* 2013;44:2904-2906.
- van Asch CJ, Velthuis BK, Rinkel GJ, et al. Diagnostic yield and accuracy of ct angiography, mr angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: Prospective, multicentre cohort study. *BMJ.* 2015;351:h5762.
- Bekelis K, Desai A, Zhao W, et al. Computed tomography angiography: Improving diagnostic yield and cost effectiveness in the initial evaluation of spontaneous nonsubarachnoid intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 2012;117:761-766.
- Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1997;28:1-5.
- Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66:1175-1181.
- Delcourt C, Huang Y, Arima H, et al. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: The interact1 study. *Neurology.* 2012;79:314-319.
- Demchuk AM, Dowlathahi D, Rodriguez-Luna D, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the ct-angiography spot sign (predict): A prospective observational study. *The Lancet Neurology.* 2012;11:307-314.
- Dowlathahi D, Brouwers HB, Demchuk AM, et al. Predicting intracerebral hemorrhage growth with the spot sign: The effect of

onset-to-scan time. *Stroke*. 2016;47:695-700.

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

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

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

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

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

Rizos T, Dorner N, Jenetzky E, et al. Spot signs in intracerebral hemorrhage: Useful for identifying patients at risk for hematoma enlargement? *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:582-589.

Romero JM, Artunduaga M, Forero NP, et al. Accuracy of ct angiography for the diagnosis of vascular abnormalities causing intraparenchymal hemorrhage in young patients. *Emerg Radiol*. 2009;16:195-201.

Aanvullende diagnostiek herseninfarct

Uitgangsvraag

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

(tekst overgenomen uit de richtlijn Beroerte 2008 en aangepast)

Aanbeveling

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

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

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

Overwegingen

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

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

Tot slot, als in het acute stadium, binnen enkele uren na het begin van de verschijnselen, een carotisocclusie in de hals wordt gevonden met CTA of MRA, kan dit een pseudo-occlusie bij een intracraniale afsluiting, een dissectie of een acute embolische of atherotrombotische occlusie betreffen (Berkhemer, 2017). In deze

gevallen kan de "occlusie" enkele dagen later soms niet meer blijken te bestaan (Marquering, 2015). Herhaling van acuut verrichte afbeeldende diagnostiek dient daarom te worden overwogen.

Onderbouwing

Achtergrond

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

Conclusies

Niveau 1	<p>Ondanks gering verschil met DUS is contrast-enhanced MR angiografie of CTA de beste niet-invasieve methode om een carotisstenose van 70 tot 99% vast te stellen.</p> <p><i>Bronnen (Wardlaw, 2006a; Tholen, 2010)</i></p>
Niveau 1	<p>Afhankelijk van de lokale testkwaliteiten van DUS, is een strategie van DUS alleen, of DUS in combinatie met CE-MRA of CTA, het meest kosteneffectief voor beeldvorming bij carotisstenose.</p> <p><i>Bronnen (Buskens, 2004; U-King-Im, 2005; Wardlaw, 2006b; Tholen, 2010)</i></p>

Samenvatting literatuur

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

Duplex ultrasonografie

DUS wordt meestal als eerste test gebruikt om de ernst van een carotisstenose te bepalen. In de praktijk wordt voornamelijk de *peak systolic velocity* (PSV) en aanwezigheid van plaque gebruikt, naast andere mogelijkheden zoals de PSV-ratio (ICA/CCA ratio: de verhouding van de PSV ter plaatse van de stenose in de

arteria carotis interna (ICA) met de PSV in de arteria carotis communis (CCA)), en de *end diastolic velocity* (EDV) (Grant, 2003). Bij evaluatie van DUS als test speelt verificatiebias een belangrijke rol omdat meestal alleen patiënten geselecteerd op DUS-criteria vergeleken worden met DSA. DUS onderzoek kan beperkt zijn door uitgebreide plaque calcificaties, kronkelende vaten (tortuositas), tandemlaesies, en trage turbulente flow bij subtotale stenosen. Er is ook een grote variatie in gehanteerde DUS-drempels tussen verschillende praktijken omdat DUS gebruiker- en apparaatafhankelijk is; in principe dienen individuele praktijken hun DUS-test te valideren (Jahromi, 2005; Masdeu, 2006). Daar staan het patiëntvriendelijke karakter, de brede beschikbaarheid van de onderzoeksapparatuur en de lage kosten van het onderzoek als voordelen tegenover. Een systematische review (Jahromi, 2005) vergelijkt de gradering van stenose van de ICA door middel van DUS met conventionele angiografie in 47 artikelen. Voor een ICA-stenose van ³50% heeft een PSV-drempel van 130 cm/s de beste sensitiviteit (98%), en een specificiteit van 88%. Voor het diagnosticeren van een ICA-stenose van ³70% heeft een PSV-drempel van 200 cm/s de beste sensitiviteit (90%) en een specificiteit van 94%, en een PSV-drempel van 230 cm/s (meer gebruikelijk in Nederland) een sensitiviteit van 90% en specificiteit van 85%. Een PSV-ratio van ³4 heeft een sensitiviteit van 80% en een specificiteit van 88%. Een EDV van ³100 cm/s heeft een sensitiviteit van 82% en specificiteit van 90%. Meegenomen in deze meta-analyse is een consensus van de Society of Radiologists in Ultrasound (Grant 2003) waarin andere drempelwaarden gehanteerd worden: PSV 125–230 cm/s, PSV-ratio van 2,0–4,0 en EDV 40-100 cm/s voor een stenose van 50-69%, en PSV >230 cm/s, PSV-ratio van >4,0 en EDV >100 voor een stenose van ³70% tot subtotale occlusie. In een Nederlandse studie (Heijenbrok-Kal, 2006) werd een vergelijkbare optimale PSV-drempel van 220 cm/s vastgesteld voor een stenose van 70-99% met een hogere sensitiviteit (97%) en een lagere specificiteit (48%).

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

Tabel 1 Table III (Jahromi, 2005). Pooled weighted means of sensitivity and specificity for detection of stenosis $\geq 50\%$ and $\geq 70\%$

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

CI, Confidence Interval; EDV, end-diastolic velocity (cm/s); PSV, peak systolic velocity (cm/s).

* Total number of subjects in combined studies.

† Heterogeneity identified by Fischer-Freeman-Halton exact test, $P \leq .05$.

‡ Internal carotid artery PSV/common carotid artery PSV.

Tabel 2 Table IV (Jahromi, 2005). Summary of recommendations of the Society of Radiologists in Ultrasound Concensus Conference, with respect to key velocity thresholds, for the use of duplex ultrasound criteria in the diagnosis of internal carotid artery stenosis⁴

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

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

MR angiografie

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

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

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

CTA

CTA wordt als patiëntvriendelijker ervaren dan MRA door het open systeem en minder lawaai. Nadelen van CT zijn de stralen en het feit dat de calcificaties van de vaatwand de nauwkeurigheid van de stenosebepaling

kunnen bemoeilijken. Door het huidige gebruik van multislice CTA is CTA een goed alternatief geworden voor andere non-invasieve methoden.

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

In een case serie met 35 patiënten (Berg, 2005) werd voor de multislice (4 detector) CTA een sensitiviteit van 95% en specificiteit van 93% gevonden bij de detectie van symptomatische stenosen ³50% in vergelijking met DSA. Hierbij zijn wel beide carotiden meegenomen in de analyse waardoor de specificiteit altijd hoger uitkomt dan wanneer alleen de symptomatische kant wordt onderzocht. In een Nederlandse studie met 16 en 64 slice CTA werd een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 0,91 (95%BI 0,71 tot 0,99) en 0,99 (95%BI 0,98 tot 1,00) gevonden voor 70-99% stenose en 1,00 (95%BI 0,88 tot 1,00) en 0,98 (95%BI 0,96 tot 0,99) voor 50%-99% stenose (Tholen, 2010). Vergelijking van multislice CTA (16 detector) met MRA (TOF-MRA en CE-MRA) levert de beste overeenstemming op met een overschatting van de stenose van 1,9% op CTA (Hackländer, 2006).

Kosteneffectiviteit analyse

Volgens sommige kosteneffectiviteitanalyses (KEA) is een strategie van DUS met CE-MRA bij alle patiënten met ³50% stenose het meest kosteneffectief (U-King-Im, 2005; Wardlaw, 2006b) terwijl anderen DUS alleen de meest optimale strategie vinden (Buskens, 2004). Dit is mede te verklaren omdat U-King-Im op basis van een single-centre studie een lagere specificiteit voor DUS (60,6%) vond dan bij de multi-centre studie van Buskens (75%). Ook gebruikte U-King-Im CE-MRA met een hogere specificiteit (80,6%) in vergelijking met TOF-MRA (76%) in de KEA van Buskens. Bij discrepantie tussen DUS en CE-MRA was het volgens U-King-Im het meest kosteneffectief om alleen patiënten met een ernstige stenose (³70%) op CE-MRA en 50-69% stenose op DUS door te sturen voor DSA. Andersom was, bij een ernstige stenose op DUS en een <70% stenose op CE-MRA, DSA niet nodig. In een Nederlandse kosten-effectiviteitsanalyse werd een gering voordeel gevonden van de strategie DUS gevolgd door CTA ten opzichte van DUS-CE-MRA. Bij patiënten met zeer recente uitval (<2 weken) is alleen CTA een goede en kosteneffectieve optie (Tholen 2010)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

- Berg M, Zhang Z, Ikonen A, et al. Multi-detector row CT angiography in the assessment of carotid artery disease in symptomatic patients: comparison with rotational angiography and digital subtraction angiography *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1022-1034.
- Berkhemer OA, Borst J, Kappelhof M, et al. Extracranial carotid disease and effect of intra-arterial treatment in patients with proximal anterior circulation stroke in MR CLEAN. *Ann Intern Med* 2017, May 23. Epub.
- Buskens E, Nederkoorn PJ, Buijs-Van Der Woude T, et al. Imaging of the carotid arteries in symptomatic patients: cost-effectiveness of diagnostic strategies. *Radiology.* 2004;233:101-112.
- Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology.* 2003; 229:340-346.
- Hackländer T, Wegner H, Hoppe S, et al. Agreement of multislice CT angiography and MR angiography in assessing the degree of carotid artery stenosis in consideration of different methods of postprocessing. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30:433-442.
- Heijenbrok-Kal MH, Buskens E, Nederkoorn PJ, et al. Optimal peak systolic threshold at duplex US for determining the need for carotid endarterectomy: a decision analytic approach. *Radiology.* 2006;238:480-488.
- Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y, et al. Sensitivity and specificity of colour duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2005;41:962-972.
- Koelmay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, et al. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke.* 2004;35:2306-2312.
- Marquering HA, Nederkoorn PJ, Beenen LF, et al. Carotid pseudo-occlusion on CTA in patients with acute ischemic stroke: a concerning observation. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1591-4.
- Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S, et al. EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2006;13:1271-1283.
- Molen van der AJ. Nefrogene systemische fibrose en de rol van gadolinium contrastmiddelen. *Radiologie Actueel.* 2007;1:2. Uitgever Academic Pharmaceutical Productions.
- Nederkoorn PJ, Graaf van der Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid stenosis: a systematic review. *Stroke.* 2003;34:1324-1331.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet.* 2004;363:915-924.
- Rothwell PM, Gutinov SA, Wardow CP. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke.* 2003;34:514-523.
- Tholen AT, de Monye C, Genders TS, et al. Suspected carotid artery stenosis: Cost-effectiveness of ct angiography in work-up of patients with recent tia or minor ischemic stroke. *Radiology.* 2010;256:585-597
- U-King-Im JM, Hollingworth W, Trivedi RA, et al. Cost-effectiveness of diagnostic strategies prior to carotid endarterectomy. *Ann Neurol.* 2005;58:506-515.
- Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, et al. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;367:1503-1512 (Wardlaw 2006a)
- Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess.* 2006;10(30):iii-iv, ix-x, 1-182 (Wardlaw 2006b).
- Willinsky RA, Taylor SM, Ter Brugge K, et al. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology.* 2003;227:522-528.

Placeholder: Cardiale emboliebron herseninfarct

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

Registreer bij patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt en waarbij de oorzaak van de TIA of het herseninfarct onbekend is (een zogenaamde 'cryptogenic stroke') het hartritme gedurende tenminste 72 uur met behulp van cardiale monitoring, Holter-ECG of een '(external of internal) loop recorder'. Echter, langduriger monitoring moet overwogen worden om stil atriumfibrilleren op te sporen.

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

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

Overwegingen

A. Sterk geassocieerde cardiale emboliebron

1 Atriumfibrilleren

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

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

De geselecteerde groep patiënten die in de meeste studies dan ook overbleef wordt volgens de 'modified' TOAST-criteria als 'with a likely atherothrombotic cause' ingedeeld (Boussier, 2009). Deze patiënten hebben

vaak wel degelijk atherosclerose en meerdere vasculaire risicofactoren waardoor het risico op atriumfibrilleren relatief hoger is, maar de atherosclerose is over het algemeen zogenaamd niet occlusief, met plaques die <50% stenose veroorzaken en gelokaliseerd kunnen zijn in de aortaboog of cervicale of cerebrale arterieën. In deze context lijkt de vrij recent gelanceerde term 'embolic strokes of undetermined source' (Hart, 2014) wellicht zelfs beter de lading te dekken voor de patiëntengroep waar uitgebreide monitoring geïndiceerd lijkt dan cryptogenic stroke of stroke with likely atherothrombotic cause. Slechts een beperkt aantal prospectieve cohortstudies naar de opbrengst van transthoracale echocardiografie rapporteren bevindingen waarbij duidelijk is aangegeven hoe de patiënten zijn geselecteerd. Een emboliebron (open foramen ovale of aortaboog atherosclerotische plaque als meest frequente bevinding) werd bij 29% gevonden. Slechts bij 2,5% van de patiënten leidde de bevinding tot verandering in beleid (i.e. start van orale anticoagulantia) (Wilson, 2016).

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

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

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

In de (poli)klinische praktijk zal er gekozen worden voor een opeenvolging van modaliteiten voor cardiale monitoring, waarbij er voor een meer invasieve methode gekozen zal worden wanneer de verdenking op AF

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

Ook is op basis van de gepubliceerde studies lastig uit te maken wat nu de meest optimale registratieduur is, waarbij registratie, bijvoorbeeld met ELR's, ook in de praktijk haalbaar en betaalbaar moet zijn. Hiervoor zijn aanvullende studies naar de opbrengst van registratie met ELR's met verschillende registratietijd nodig, maar vooral ook kosten-effectiviteitsstudies. Op pragmatische gronden adviseert de werkgroep dan ook vooralsnog te streven naar een registratie van tenminste 72 uur. Echter, langduriger monitoring moet overwogen worden om stil atriumfibrilleren op te sporen.

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

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

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

2 Intracardiale trombus

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

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

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

3 Cardiale massa's

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

4 Reumatisch kleplijden (mitralisklepstenose)

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

5 Atherosclerose van de aorta ascendens en de aortaboog

Atherosclerose van de aorta ascendens en de aortaboog neemt toe met de leeftijd en is geassocieerd met traditionele vasculaire risicofactoren. Het is geassocieerd met coronairlijden en het geeft een verhoogde kans op een TIA of herseninfarct of perifere embolieën. Er wordt vaak een tweedeling gemaakt in atherosclerose en complexe atheromen (mobiele of ulcererende plaques of plaques groter dan 4 mm). De diagnose kan niet altijd worden gesteld met TTE (beperkte window), maar vaak wel met TEE. De beste onderzoeksmodaliteiten zijn MRI en CT omdat hiermee de hele aorta in beeld kan worden gebracht. De prevalentie van complexe atherosclerotische plaques loopt sterk uiteen variërend van 1 tot 40% en is afhankelijk van patiëntkenmerken. De behandeling van complexe atheroma bij patiënten lijkt niet anders dan bij de kleinere plaques. De ARCH-trial waarbij acenocoumarol vergeleken werd met carbasalaatcalcium in combinatie met clopidogrel gaf een niet statistisch significant verschil in event rate van 11,3% en 7,6% respectievelijk. De bloedingsrisico's kunnen de voordelen van de behandeling met orale anticoagulantia van mobiele trombi in de aorta ascendens en boog gemakkelijk overstijgen.

6 Endocarditis

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

7 Mechanische klepprothesen

Bij patiënten met een kunstklep en een TIA of herseninfarct moet de verdenking op een trombo-embolische oorzaak hoog zijn. Het risico daarop is groter a) bij een ouder type kunstklep, b) indien de INR niet goed

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

8 Atriumseptumdefect

Patiënten met een atriumseptumdefect hebben meestal een links-rechts shunt. Bij drukverhogende momenten maar ook soms zonder uitlokkende factor kan er een kortdurende rechts-links shunt ontstaan. Door de afwezigheid van een deel van het atriumseptum kan hierdoor een veneuze trombo-embolie naar de linkerboezem komen die een TIA of herseninfarct kan veroorzaken. De ESC-richtlijnen voor volwassenen met aangeboren hartafwijkingen adviseren dan ook elk atriumseptumdefect bij patiënten met een TIA of herseninfarct te sluiten met een device (IIa). De diagnose wordt gesteld met TTE met gebruik van contrast. Een TEE bevestigt de diagnose waarbij er dan een defect zit meestal in de fossa ovalis. De prevalentie is kleiner dan 1%.

B. Mogelijke of onzekere cardiale emboliebron

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

Patent foramen ovale

Het patent foramen ovale (PFO) is lange tijd als belangrijke oorzaak van een TIA of herseninfarct gezien. Het komt voor bij 25 tot 30% van de bevolking met een hogere prevalentie bij patiënten met een cryptogene stroke. Het is een spleetvormige opening ter plaatse van de fossa ovalis. De diagnose is vrij gemakkelijk te stellen met TTE door geagiteerd fysiologisch zout te injecteren in een armvene en vervolgens vast te stellen of de echogene bubbels het atriale septum passeren. In uitzonderlijke gevallen is een TEE noodzakelijk. Recent zijn er drie grote RCT's geweest waarbij patiënten met een herseninfarct en een PFO gerandomiseerd werden naar sluiting middels een zogenaamd 'closure device' of medicamenteuze therapie. Bij de intention-to-treat analyse kwam er geen voordeel uit van de sluiting middels een device. Een recent ontwikkeld concept is om een schatting te maken van de bijdrage van een PFO in een cryptogene TIA of herseninfarct met behulp van de RoPe-score waarin een optelsom van leeftijd, vasculaire risicofactoren en embolisch event

wordt gemaakt en daarmee wordt ingeschat hoe groot de kans is dat een recidief TIA of herseninfarct een atherosclerotische oorzaak heeft dan wel gerelateerd zou zijn aan het PFO. Aan de hand hiervan kan een schatting gemaakt worden van de kans dat het PFO een rol heeft gespeeld. Bewijs dat sluiten van het PFO bij patiënten met een hoge RoPe-score (grote bijdrage van het PFO) effectief is in de preventie van een recidief herseninfarct is er echter (nog) niet (Elmariah, 2014).

Verdere beeldvorming

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

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

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

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

Conclusies

<p>Laag GRADE</p>	<p>Huidige internationale richtlijnen bevelen aan om bij patiënten na een herseninfarct tenminste een 12-afleidingen electrocardiografie (ECG) en tenminste 24-uur cardiale monitoring te verrichten voor detectie van hartritmestoornissen en in het bijzonder atriumfibrilleren (AF).</p> <p><i>Bronnen (Sanna, 2014; Higgins, 2014; Gladstone, 2013)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Er is onderzoek gedaan naar de detectie van AF in een geselecteerde patiëntenpopulatie. Dit betreft patiënten die een cryptogene TIA of herseninfarct doormaakten waarbij de volgende definitie is gebruikt: patiënten bij wie met aanvullend onderzoek uitgesloten is dat het om een lacunair infarct ging, geen $\geq 50\%$ stenose op basis van atherosclerose van de extracraniële of intracraniële circulatie is gevonden, bij een cardiale echo geen verhoogd risico op een cardiale emboliebron anders dan AF is gevonden (bijvoorbeeld intracardiale trombus of mitralisklepstenose of klepvegetaties of recent myocardinfect of $< 30\%$ ejectiefractie van het hart of aanwijzingen voor endocarditis) en waren er geen aanwijzingen voor zeldzame oorzaken als dissectie, vasospasme, drugsgebruik.</p> <p><i>Bronnen (Sanna, 2014; Higgins, 2014; Gladstone, 2013)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Bij patiënten met een cryptogene TIA of herseninfarct verhoogt ritmeregistratie naar (paroxysmaal) atriumfibrilleren gedurende minimaal zeven dagen met behulp van cardiale monitoring, Holter-ECG of een zgn external of internal loop recorder de detectiegraad van AF. <i>Bewijs voor betere uitkomsten tengevolge van een wijziging in beleid naar aanleiding van het detecteren van AF met deze methoden ontbreekt echter (nog).</i></p> <p><i>Bronnen (Sanna, 2014; Higgins, 2014; Gladstone, 2013)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Hierbij lijkt de opbrengst groter te zijn naarmate de lengte van de registratieperiode groter is, en er automatische analyse van de geregistreerde ritmes plaatsvindt. Het is nog niet duidelijk welke registratieduur voor welke patiënt het meest geschikt is,</p> <p><i>Bronnen (Sanna, 2014; Higgins, 2014; Gladstone, 2013)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Het is tevens nog niet duidelijk welke methode van detectie, namelijk met behulp van external loop recorders of implanteerbare devices ofwel implantable loop recorders het meest geschikt is.</p> <p><i>Bronnen (Sanna, 2014; Higgins, 2014; Gladstone, 2013)</i></p>

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

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

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

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

Resultaten

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

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

De EMBRACE-studie randomiseerde 571 patiënten van 55 jaar of ouder na een cryptogeen herseninfarct of TIA in de voorgaande zes maanden. Dit gebeurde gemiddeld 75 dagen na het event (Gladstone, 2014). Hierbij was het van belang dat de etiologie in kaart gebracht was. In de interventiegroep kreeg men een ambulatory ECG met een event-triggered loop recorder die 30 dagen registreerde. De controlegroep onderging naast de standaard workup van ECG en 24-uurs Holter-monitoring nog een extra 24-uurs Holter-monitoring. De belangrijkste uitkomstmaat was atriumfibrilleren (AF) gedurende minstens 30 seconden. De follow-up duur was 90 dagen. In de interventiegroep werd bij 16% (45/280) van de patiënten atriumfibrilleren gedetecteerd binnen 90 dagen, vergeleken met bij 3% (9/277) in de controlegroep. Dit betrof een verschil van 12,9% (95% BI 8,0 tot 17,6; $p < 0,001$).

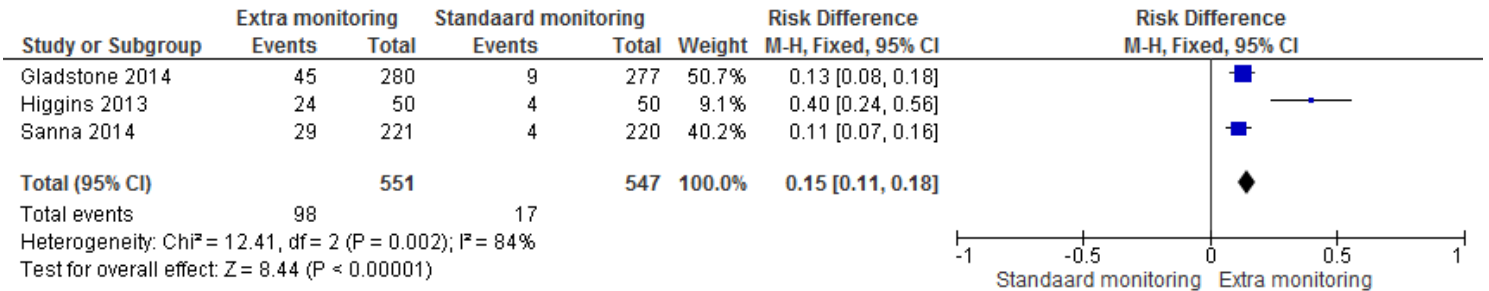
De CRYSTAL AF-studie randomiseerde 441 patiënten van 40 jaar of ouder na een cryptogeen herseninfarct of TIA in de voorafgaande 90 dagen (Sanna, 2014). Dit gebeurde gemiddeld 38 dagen na het event. In de interventiegroep kreeg men lange-termijn monitoring met een insertable cardiac monitor. In de controlegroep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

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

De gepoolde resultaten van deze drie gerandomiseerde studies zijn te zien in figuur 1.

Figuur 1

□



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

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

Zoeken en selecteren

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

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

PICO:

P patiënten met herseninfarct;

I extra ritmebewaking met ECG, Holter, 'external loop recorders' (ELR), implantable loop recorder' (ILR);

C standaard ritmebewaking;

O (paroxysmaal) atriumfibrilleren.

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, parallel-group study of terutroban 30 mg/day versus aspirin 100 mg/day in stroke patients: the prevention of cerebrovascular and cardiovascular events of ischemic origin with terutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack (PERFORM) study. *Cerebrovasc.Dis.* 2009;27(5):509-518.
- Elmariah S, Furlan AJ, Reisman M, et al. Predictors of recurrent events in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale within the CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients With a Stroke and/or Transient Ischemic Attack Due to Presumed Paradoxical Embolism Through a Patent Foramen Ovale) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(8):913-20.
- Flint AC, Banki NM, Ren X, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. *Stroke.* 2012;43(10):2788-2790.
- Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology.* 2010;74(21):1666-1670.
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N.Engl.J.Med.* 2014;370(26):2467-2477.
- Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;44(12):3357-3364.
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429-438.
- Higgins P, MacFarlane PW, Dawson J, et al. Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke.* 2013;44(9):2525-2531.
- Kallmunzer B, Breuer L, Hering C, et al. A structured reading algorithm improves telemetric detection of atrial fibrillation after acute ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(4):994-999.
- Kamel H, Hegde M, Johnson DR, et al. Cost-effectiveness of outpatient cardiac monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke. *Stroke.* 2010;41(7):1514-1520.
- Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45(2):520-526.
- Lazzaro MA, Krishnan K, Prabhakaran S. Detection of atrial fibrillation with concurrent holter monitoring and continuous cardiac telemetry following ischemic stroke and transient ischemic attack. *J.Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2012;21(2):89-93.
- Manina G, Agnelli G, Becattini C, et al. 96 hours ECG monitoring for patients with ischemic cryptogenic stroke or transient ischaemic attack. *Intern.Emerg.Med.* 2014;9(1):65-67.
- Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke.* 2012;43(10):2689-2694.
- Rizos T, Rasch C, Jenetzky E, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients. *Cerebrovasc.Dis.* 2010;30(4):410-417.
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N.Engl.J.Med.* 2014;370(26):2478-2486.
- Suissa L, Lachaud S, Mahagne MH. Continuous ECG monitoring for tracking down atrial fibrillation after stroke: Holter or automated analysis strategy? *Eur.Neurol.* 2014;72(1-2):7-12.
- Suissa L, Lachaud S, Mahagne MH. Optimal timing and duration of continuous electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation in stroke patients. *J.Stroke Cerebrovasc.Dis.* 2013;22(7):991-995.

Wilson C, Tai W, Desai J. Diagnostic Yield of Echocardiography in Transient Ischemic Attack. J Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2016;25(5):1135-1140.

Acute behandeling van een hersenbloeding

Deze hoofdmodule is opgedeeld in de volgende drie submodules:

- Bloeddrukverlaging bij hersenbloeding
- Acute neurochirurgie bij hersenbloeding
- Liquordrainage bij hersenbloeding

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Bloeddrukverlaging bij hersenbloeding

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

Streef bij patiënten met een spontane intracerebrale bloeding en een systolische bloeddruk hoger dan 180 mmHg, die niet binnen zes uur na ontstaan van de symptomen kunnen worden behandeld, naar een geleidelijke daling van de systolische bloeddruk in enkele uren, naar een streefwaarde van 140 mmHg. Start na 24 uur medicatie per os en bouw intraveneuze medicatie af. Kies bij voorkeur voor medicatie die ook beoogd wordt op de langere termijn ter secundaire preventie (bijvoorbeeld diureticum en/of ACE-remmer, zie de CVRM richtlijn 2013).

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

Overwegingen

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

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

Het verschil in uitkomst ten gunste van de intensief behandelde patiëntengroep in INTERACT 2 was klein (absolute risicoreductie voor overlijden of slecht herstel 3,6% na drie maanden). In de primaire (klassieke dichotome) analyse was dit verschil niet statistisch significant. In een ongeadjuste secundaire (ordinale)

analyse werd wel statistische significantie bereikt. De ordinale analyse was toegevoegd aan het analyseplan en het studieprotocol voordat de dataverzameling was voltooid en zonder inzicht in (voorlopige) resultaten. De richting van het behandelingseffect was gelijk in alle vooraf gedefinieerde subgroepen, waaronder subgroepen op basis van leeftijd (jonger dan 65 jaar vs. 65 jaar en ouder) en plaats van de bloeding (diepe lokalisatie vs. andere lokalisatie) (Anderson, 2013). Er is dus geen bewijs dat het effect anders is op hogere leeftijd.

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

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

In INTERACT II was de mediane tijd tussen ontstaan van de bloeding en start van de bloeddrukverlagende behandeling 4,0 uur (IQR 2,9-5,1) (Anderson, 2013). In alle voorgaande onderzoeken, met een neutrale uitkomst, was dit tijdsinterval langer. In de SCAST-trial, naar het effect van bloeddrukverlaging bij patiënten met een herseninfarct of -bloeding met de angiotensine-II-receptorantagonist candesartan, werd in de subgroep van patiënten met een hersenbloeding pas gestart met de behandeling na gemiddeld 18 uur. In deze subgroep van patiënten met een hersenbloeding was behandeling met candesartan geassocieerd met een gelijke kans op overlijden of een recidief herseninfarct, maar met een slechter functioneel herstel na zes maanden (Jusufovic, 2014). Daarentegen werd in de subgroep van patiënten die snel werd behandeld (<6 uur

na ontstaan van de symptomen) voordeel van de behandeling gevonden, met een statistisch significant, lineair verband tussen snelheid van de behandeling en functioneel herstel (Jusufovic, 2014). In deze vroeg (<6 uur) behandelde groep zaten echter patiënten met een hersenbloeding en patiënten met een herseninfarct en er werd geen onderscheid gemaakt tussen effecten bij hersenbloedingen en -infarcten. Snelle initiatie van bloeddrukverlaging is waarschijnlijk belangrijk. De resultaten van INTERACT 2 kunnen waarschijnlijk niet worden geëxtrapoleerd naar patiënten die pas na zes uur na ontstaan van de bloeding kunnen worden behandeld.

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

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

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

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

Conclusies

Matig GRADE	<p>Er is matig bewijs dat bij patiënten met een spontane intracerebrale bloeding een snelle verlaging van de systolische bloeddruk naar een streefwaarde van <140 mmHg een vergelijkbare kans geeft op een goed functioneel herstel als behandeling met een streefwaarde van <180 mmHg, indien deze behandeling wordt gestart binnen zes uur na het ontstaan van de bloeding.</p> <p><i>Bronnen (Anderson, 2008 en 2013)</i></p>
Laag GRADE	<p>Er zijn geen aanwijzingen dat snelle verlaging van de systolische bloeddruk naar een streefwaarde van <140 mmHg, binnen zes uur na het ontstaan van een spontane intracerebrale bloeding, leidt tot toegenomen sterfte of nadelige neurologische uitkomsten.</p> <p><i>Bronnen (Anderson, 2008 en 2013)</i></p>

Samenvatting literatuur

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

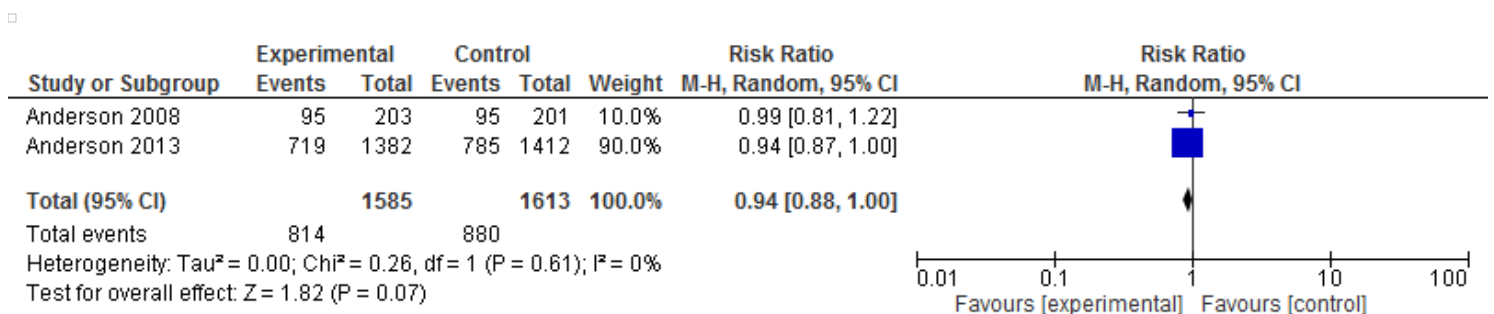
In de ATACH-2 trial werden 1000 patiënten met een intracerebrale bloeding gerandomiseerd naar behandeling gericht op een streefwaarde voor de systolische bloeddruk tussen 110 en 139 mmHg of tussen 140 en 189 mmHg (Qureshi, 2016). Nicardipine werd daartoe intraveneus toegediend binnen 4,5 uur na ontstaan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

Functioneel herstel

Functioneel herstel werd gemeten met behulp van de modified Rankin scale (mRS) op drie maanden na inclusie in de studie. Deze schaal kent 6 categorieën, waarbij 0 betekent dat er geen neurologische uitval is, en 5 staat voor ernstige functionele beperkingen. Om pragmatische redenen werd categorie 6 (overlijden) toegevoegd. In de INTERACT-onderzoeken werd in de primaire analyse de score op de mRS geanalyseerd als dichotome variabele, waarbij een score van 0 tot 3 werd gedefinieerd als een goede uitkomst en een score

van 4 tot 6 als een slechte uitkomst. In de interventiegroep had 51% van de patiënten (814/1585) een slechte uitkomst, vergeleken met 55% (880/1613) in de controlegroep (RR 0,94; 95% BI 0,88 tot 1,00; p=0,07; Figuur 1). Met een vooraf bepaalde secundaire analyse werd de verdeling van uitkomsten over de categorieën van de mRS in INTERACT 2 ordinaal geanalyseerd. Daarmee toonde de ongeadjusteerde common OR een significante verschuiving van gemiddeld richting goed herstel (cOR: 0,87; 95% BI 0,77 tot 1,00; p=0,04). In de ATACH-2 trial werd de score op de mRS geanalyseerd als dichotome variabele, waarbij een score van 0 tot 3 werd gedefinieerd als een goede uitkomst en een score van 4 tot 6 als een slechte uitkomst. De trial werd na 1000 inclusies op basis van een geplande interimanalyse gestaakt vanwege futiliteit. In de interventiegroep had 39% van de patiënten (186/481) een slechte uitkomst, vergeleken met 38% (181/480) in controlegroep (RR 1,04; 95% BI 0,85 tot 1,27).

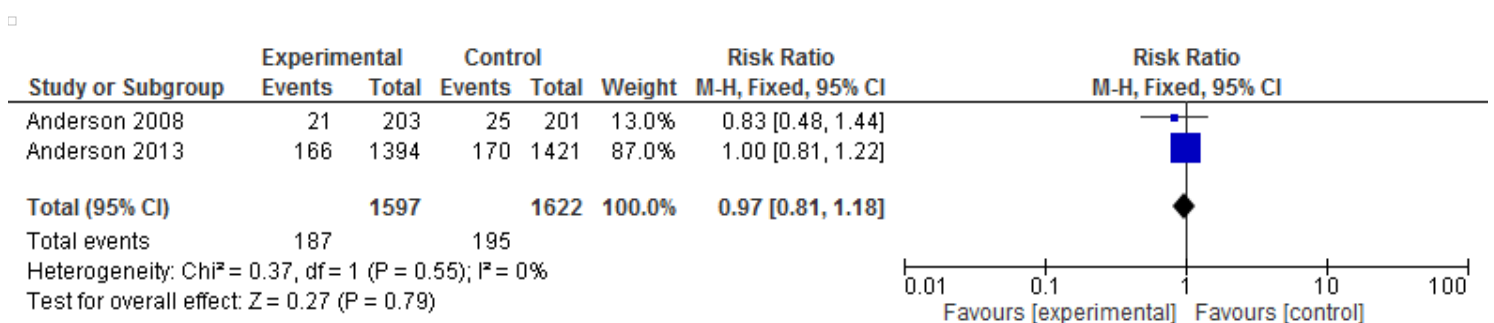
Figuur 1 Gepoolde data betreffende invaliditeit en sterfte gemeten met de modified Rankin scale (4 tot 6) na drie maanden



Mortaliteit

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

Figuur 2 Gepoolde data betreffende mortaliteit binnen drie maanden



Bewijskracht van de literatuur

Uitkomstmaten: functioneel herstel

De bewijskracht van een systematische review van gerandomiseerd onderzoek start hoog. Een verschil van 2% in absolute risicoreductie werd klinisch relevant gevonden. Omdat het 95% betrouwbaarheidsinterval de effectschatting van klinische relevantie overschrijdt wordt de betrouwbaarheid van de conclusie met 1 punt

gedowngrade wegens imprecisie en wordt de bewijskracht van de INTERACT-trials als matig gewaardeerd.

Uitkomstmaten: mortaliteit

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

Zoeken en selecteren

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

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

I acute medicamenteuze verlaging van de bloeddruk;

C standaardbehandeling;

O functioneel herstel en mortaliteit.

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

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

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

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

Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA-S, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The*

Lancet. 2016;387(10038):2605-13.

Jusufovic M, Sandset EC, Bath PMW, et al. Blood pressure-lowering treatment with candesartan in patients with acute hemorrhagic stroke. Stroke J. Cereb. Circ. 2014;45:34403442.

Okumura K, Ohya Y, Maehara A, et al. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. J. Hypertens. 2005;23:12171223.

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

Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. Lancet Neurol. 2009;8:4856.

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

Sandset EC, Bath PMW, Boysen G, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet. 2011;377:741750.

Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. J. Intern. Med. 2004;255:257265.

Zhang Y, Reilly KH, Tong W, et al. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. J. Hypertens. 2008;26:14461452.

Acute neurochirurgie bij hersenbloeding

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

Supratentorieel

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

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

Infratentorieel

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

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

Overwegingen

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

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

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

Eén multicenter RCT (Mendelow, 2013) onderzocht 601 patiënten met diagnose spontane intracerebrale lobaire bloeding zonder intraventriculaire uitbreiding. In deze RCT werd hematoomevacuatie binnen 12 uur na randomisatie vergeleken met een initieel conservatieve behandeling. Randomisatie vond plaats binnen 48 uur na de ictus. Latere chirurgische evacuatie was toegestaan als dit medisch noodzakelijk werd geacht. De follow-up duur was 6 maanden. De resultaten zijn alle volgens de intention to treat methode geanalyseerd, waarbij moet worden vermeld dat van de initieel conservatief behandelde groep (292) uiteindelijk 62 patiënten alsnog geopereerd zijn. In de neurochirurgisch behandelde groep was de sterfte na zes maanden 18% en in de conservatief behandelde groep 24%. Een gunstige functionele uitkomst werd gezien bij 41% in de neurochirurgisch behandelde groep en 38% in de conservatief behandelde groep (absoluut risicoverschil 3,7%; 95% BI -4,3 tot 11,6; $p=0,34$).

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

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

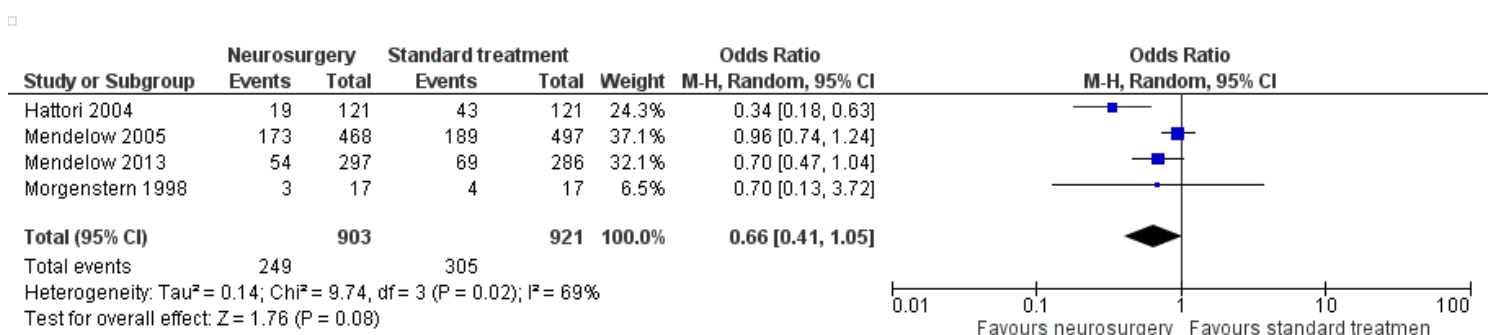
behandelde groep en 32% in de conservatief behandelde groep.

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

Mortaliteit

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

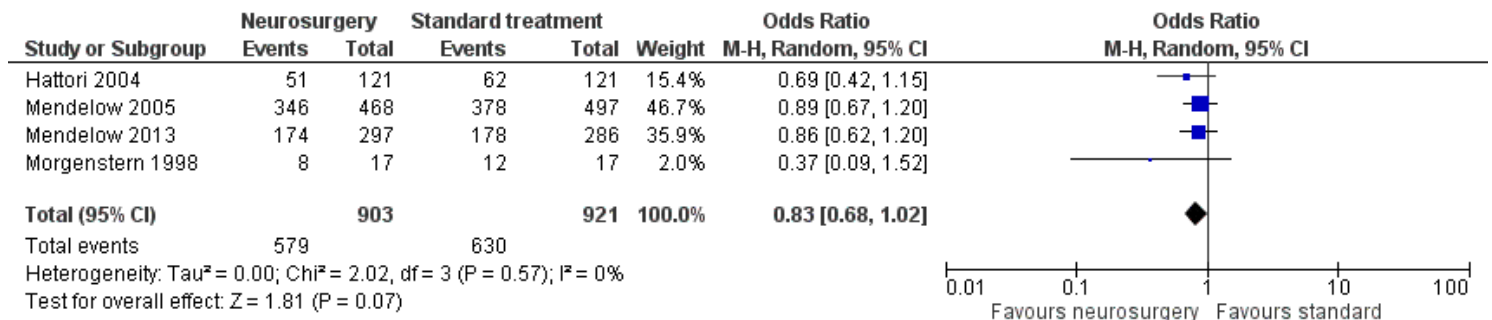
Figuur 1 Neurochirurgie versus standaard behandeling uitkomst mortaliteit



Functionele status

Figuur 2 laat zien dat de gewogen Odds Ratio voor een afhankelijke functionele status in de vier geïncludeerde studies 0,83 is (95% BI 0,68 tot 1,02).

Figuur 2 Neurochirurgie versus standaard behandeling uitkomst functionele status afhankelijk



Bewijskracht uitkomstmaten mortaliteit functionele status

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

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

Zoeken en selecteren

Wetenschappelijke vraagstelling

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

Relevante uitkomstmaten

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

Zoeken en Methode

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): A randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:1228-1237
- Hattori N, Katayama Y, Maya Y, et al. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study. *J Neurosurg.* 2004;101(3):417-20. PubMed PMID: 15352598.
- Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9890):397-408. PubMed PMID: 23726393
- Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9457):387-97. PubMed PMID: 15680453.
- Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, et al. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. *Neurology.* 1998;51(5):1359-63. PubMed PMID: 9818860.
- Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. The Cochrane database of systematic reviews. 2008:CD000200.

Liquordrainage bij hersenbloeding

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

Supratentorieel

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

Infratentorieel

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

Overwegingen

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

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

Zoeken en selecteren

Wetenschappelijke vraagstelling

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

Relevante uitkomstmaten

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

Zoeken en (Methode)

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Hanley DF, Lane K, McBee N, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: Results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. Lancet. 2017;389:603-611
Wessels PH, ter Berg JW, Spincemaille GH, et al. Treatment of cerebellar hematoma in The Netherlands. A questionnaire survey. Cerebrovasc Dis. 2001;11:190-194.

Reperfusetherapie voor het acute herseninfarct

Deze hoofdmodule is opgedeeld in de volgende vier submodules:

- Intraveneuze trombolysie bij herseninfarct
- Trombolysie met alteplase bij herseninfarct
- Endovasculaire behandeling herseninfarct
- Chirurgische decompressie herseninfarct

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Intraveneuze trombolysie bij recent gebruik van een DOAC

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

Intraveneuze trombolysie bij actief gebruik DOAC

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

Alleen bij dabigatran kan men 10 minuten na couperen met idarucizumab direct behandelen met intraveneuze trombolysie.

Bij alle DOACs kan men veilig behandelen met intraveneuze trombolysie als de patient een goede nierfunctie heeft (eFRR > 60 ml/min), en de laatste inname meer dan 24 uur geleden heeft plaatsgevonden. Bij verminderde nierfunctie geldt alleen voor dabigatran een langere periode (tot 48 uur).

Voor de aanbevelingen betreffende het bepalen van een relevant antistollings-effect van specifieke DOACs verwijzen we naar de multidisciplinaire richtlijn [Antitrombotisch beleid](#) (2016).

Het bepalen van activiteit van DOACs kost veel tijd. Kies in een dergelijk geval voor directe trombectomie als hiervoor een indicatie bestaat.

Overwegingen

Bij een licht verstoorde stolling door gebruik van vitamine-K-antagonisten ($INR \leq 1.7$) kan veilig en effectief intraveneuze trombolysie gegeven worden (Dirks, 2007). De suboptimale antistollingsbehandeling komt geregeld voor en is een risico voor het krijgen van herseninfarcten. Ook onder het gebruik van DOAC zullen suboptimale spiegels bij een deel van de patiënten in een deel van de tijd aanwezig zijn. Indien deze mensen zich met een ernstig herseninfarct op de SEH presenteren komen ze in principe niet in aanmerking voor intraveneuze trombolysie, behalve als aangetoond kan worden dat er geen relevant antistollingseffect meer aanwezig is. In het algemeen kan men aannemen dat een patiënt die regelmatig zijn medicatie inneemt, adequaat ontstold is. Als er twijfel is over de compliance, kan men met relatief eenvoudige laboratoriumtests screenen om de juiste patiënten te selecteren voor intraveneuze trombolysie. Belangrijk is dan dat de spiegel niet meer stijgt zoals na inname in de eerste twee tot vier uur. Het is niet altijd met zekerheid te zeggen of de patiënt reeds een piekspiegel van een DOAC heeft bereikt, bijvoorbeeld bij onbekende laatste inname. Bij recent stoppen van DOAC kan men uitgaan van de eliminatietijd van DOACs; bij normale nierfunctie (GFR > 60 ml/min) is dit twee- tot viermaal de halfwaardetijd (minstens 24 uur geen inname); bij gestoorde nierfunctie is dit bij dabigatran langer ([Richtlijn Antitrombotisch beleid](#), 2016). Na deze periode zou relatief veilig met intraveneuze trombolysie behandeld kunnen worden.

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

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

Voor de aanbevelingen betreffende het bepalen van een relevant antistollings-effect van specifieke DOACS verwijzen we naar de multidisciplinaire richtlijn [Antitrombotisch beleid](#) (2016).

In het algemeen kan men stellen dat:

- De INR niet de juiste test is om activiteit van een DOAC aan te tonen of uit te sluiten.
- Voor de keuze voor een middel specifieke test moet de gebruikte DOAC bekend zijn bij de arts en het laboratorium; het inzetten van alle testen (voor alle middelen) is niet mogelijk als het middel niet bekend is (uitslagen van anti-Xa testen zijn vals-verhoogd voor andere DOACS dan welke aanwezig is in plasma). Bovendien hebben niet alle ziekenhuislaboratoria op dit moment alle testen in huis of 24/7 beschikbaar.
- Verschillende niet-specifieke testen die kunnen worden toegepast bij sommige DOACs (zoals de APTT, PT) zijn reagens-afhankelijk en dienen lokaal gekalibreerd te zijn, ze zijn niet altijd eenvoudig te interpreteren.
- De tijd die gemoeid is met de diverse bepalingen is aanzienlijk: voor een PT, TT of APTT is minimaal 45 minuten nodig, en voor een meer specifieke anti-Xa of dTT bepaling is tot 120 minuten nodig.
- Samenvattend benadrukt de richtlijn [antitrombotisch beleid](#) dat voor de meeste testen specifieke reagentia nodig zijn, en dat de doorlooptijd van aanvraag tot uitslag dusdanig lang kan zijn dat in de context van IV trombolyse testen vaak niet zinvol is. De werkgroep adviseert derhalve om vooraf met het eigen laboratorium logistiek en uitvoering van anticoagulantia testen door te spreken."

Onderbouwing

Achtergrond

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

Conclusies

Veiligheid intraveneuze trombolyse bij actief DOAC-gebruik

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

Samenvatting literatuur

Er zijn nog geen overzichtsartikelen (meta-analyses of systematische reviews) van alle observaties van trombolysen onder het gebruik van een DOAC. Kleine case series suggereren dat intraveneuze trombolysen zonder complicaties gegeven kan worden onder DOAC-gebruik (Alberts, 2012; De Smedt, 2010; Matute, 2011; Kimura, 2014; Ishihara, 2014; Van Hooff, 2014; Kawiorski, 2014; Javathissa, 2013; Korya, 2014; Sangha, 2012; Marrone, 2012; Lee, 2012; Casado Naranjo, 2012; Connolly, 2009; Ryhinnik, 2013; Kawiorski, 2013, Seiffge 2015, Xian 2017). De onderzoeken zijn echter van beperkte kwaliteit (kleine aantallen, niet gerandomiseerd of gecorrigeerd voor case-mix of groot, maar zonder details over stollingsparameters of beleid) en selectieve publicaties van succesvolle casus kan een te positief beeld geven (Richtlijn [Antitrombotisch beleid](#), 2016).

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

Zoeken en selecteren

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

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 10-05-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Alberts MJ, Bernstein RA, Garcia DA, et al. Using dabigatran in patients with stroke, a clinicians guide to therapy. Stroke. 2012;43:2719.

Casado Naranjo I, Portilla-Cuenca JC, Jimenez Caballero PE, et al. Fatal intracerebral hemorrhage associated with

- administration of recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient on treatment with dabigatran. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:614615.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:11391151.
- De Smedt A, De Raedt S, Nieboer K, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30:533534.
- De Smedt A, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(5):533-4.
- Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and Thrombectomy in Patients Treated with Dabigatran with Acute Ischemic Stroke: Expert Opinion. *Int J Stroke.* 2017;12(1):9-12.
- Dirks M, Niessen L, Koudstaal PJ, Franke CL, van Oostenbrugge RJ, Dippel DWJ. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: From trial exclusion criteria to clinical contra-indications. An international delphi study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2007;78:685-689
- Ishihara H, Torii H, Imoto H, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with rivaroxaban. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(10):e457-9.
- Jayathissa S, Gommans J, Harper P. Stroke thrombolysis in patients taking dabigatran. *Intern Med J.* 2013;43(7):826-8. doi: 10.1111/imj.12182.
- Kawiorski MM, Alonso-Canovas A, de Felipe Mimbrera A, et al. Successful intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke in a patient on rivaroxaban treatment. *Thromb Haemost.* 2014;111(3):557-8.
- Kimura S, Ogata T, Fukae J, et al. Revascularization for acute ischemic stroke is safe for rivaroxaban users. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(9):e427-31. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.015. Epub 2014 Aug 20.
- Korya D, Dababneh H, Moussavi M, et al. Intravenous thrombolysis in a patient using factor Xa inhibitor. *J Vasc Interv Neurol.* 2014;7(3):1-4.
- Lee VH, Conners JJ, Prabhakaran S. Intravenous thrombolysis in a stroke patient taking dabigatran. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(916):e11916.
- Marrone LC, Marrone AC. Thrombolysis in an ischemic stroke patient on dabigatran anticoagulation: a case report. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:246247.
- Matute MC, et al., Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Thromb Haemost.* 2011;106(1):178-9.
- Matute MC, Guillan M, Garcia-Caldentey J, et al. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Thromb Haemost.* 2011;106:178179.
- Pollack CV, Reilly PA Jr, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* w2-15373: 511-20.
- Richtlijn antitrombotisch beleid. NIV. 2016.
- Rybinnik I, Mullen MT, Messe S, et al. Treatment of acute stroke in patients on dabigatran: A survey of us stroke specialists. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:13121316.
- Sangha N, El Khoury R, Misra V, et al. Acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator in a patient taking dabigatran with radiographic evidence of recanalization. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(917)e5917.
- Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, et al. Recanalization Therapies in Acute Ischemic Stroke Patients: Impact of Prior Treatment with Novel Oral Anticoagulants on Bleeding Complications and Outcome. *Circulation.* 2015;132(13):1261-9.
- Van Hooff RJ, Nieboer K, De Smedt A, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in a patient treated with rivaroxaban. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Jul;122:133-4.
- Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, et al. Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (Noacs) before Stroke. *Circulation.* 2017.

Trombolysie met alteplase bij acuut herseninfarct

Uitgangsvraag

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

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het effect van alteplase bij behandeling binnen 4,5 uur na ontstaan van de verschijnselen?
2. Wat is het effect van alteplase bij behandeling later dan 4,5 uur na ontstaan van de verschijnselen of als het begintijdstip niet bekend is, bij patiënten geselecteerd met aanvullende beeldvorming?

De deelvragen worden in submodules behandeld.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 20-09-2021

Laatst geautoriseerd : 20-09-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Behandeling binnen 4,5 uur bij acuut herseninfarct

Uitgangsvraag

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

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het effect van alteplase bij behandeling binnen 4,5 uur na ontstaan van de verschijnselen?
2. Wat is het effect van alteplase bij behandeling later dan 4,5 uur na ontstaan van de verschijnselen of als het begintijdstip niet bekend is, bij patiënten geselecteerd met aanvullende beeldvorming?

In deze module wordt deelvraag 1 behandeld.

Aanbeveling

Behandel patiënten met een acuut herseninfarct zonder relevante contra-indicaties zo snel mogelijk met intraveneus alteplase, in ieder geval binnen 4,5 uur na het optreden van de verschijnselen.

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

Indicatie voor intraveneuze trombolysie: acuut herseninfarct, waarbij de behandeling binnen 4,5 uur na het ontstaan van de verschijnselen kan worden gestart. In dit tijdsvenster is een CT-hersenen zonder contrast, voldoende voor selectie van patiënten voor behandeling.

Contra-indicaties^a

- intracraniële bloeding (inclusief hemorragische transformatie infarct) bij beeldvorming;
- matig/ernstig schedelhersenletsel in voorgaande twee maanden;
- herseninfarct in voorgaande twee maanden;
- intracraniële bloeding in voorgaande drie maanden;
- bloeding in maag-darmkanaal of urinewegen in voorgaande twee weken;
- grote chirurgische ingreep in voorgaande twee weken^b;
- bloeddruk systolisch ≥ 185 mmHg of diastolisch ≥ 110 mmHg^c;
- actieve bloeding of traumatisch letsel (bijvoorbeeld fractuur);
- gebruik van vitamine K-antagonist *en* INR $> 1,7$;
- gebruik directe trombine- of factor Xa-remmer (direct oraal anticoagulantium; DOAC) - zie ook hieronder^d;
- gebruik LMW-heparine in therapeutische dosering, tenzij meer dan 4 uur geleden een subcutane gift en anti Xa-spiegels normaal^e;
- trombocyten $< 100 \times 10^9/L$ (was $< 90 \times 10^9/L$);
- serum glucose $< 2,7$ mmol/L als mogelijke oorzaak van de verschijnselen, of serum glucose $> 22,0$ mmol/L;

Opmerkingen bij contra-indicaties

- a. De contra-indicaties vormen een leidraad en zijn gebaseerd op de contra-indicaties in klinische trials van alteplase bij patiënten met een herseneninfarct én op de mening van experts (Dirks, 2007). Zoals bij iedere behandeling dienen de potentiële voor- en nadelen van trombolysen tegen elkaar afgewogen te worden. Veel van de genoemde contra-indicaties zijn zeldzaam. In de praktijk is een grondige anamnese (ingrepen, trauma, bloedingsneiging, medicatieoverzicht) en vlot neurologisch onderzoek, bloeddrukmeting, bloedsuikerbepaling en NCCT van het hoofd voldoende;
- b. Indien een bloeding uit de operatiewond niet eenvoudig te voorkomen of te behandelen is;
- c. Indien gewenst verlagen met labetalol of nicardipine volgens schema bij behandeling van hypertensie. Er bestaat geen overtuigend bewijs dat het verlagen van de bloeddruk gecombineerd met trombolysen beter is dan het afzien van trombolysen. Onderzoek hiernaar is daarom gewenst. Een grote daling van de bloeddruk dient vermeden te worden;
- d. Voorbeelden: apixaban, rivaroxaban, edoxaban. De veiligheid van behandeling met alteplase bij het gebruik van deze middelen is onvoldoende bekend en de kans op het ontstaan van bloedingen is waarschijnlijk verhoogd. Bij twijfel over het gebruik van een DOAC kan een therapeutische spiegel worden uitgesloten. Voor handvatten voor de te gebruiken laboratoriumbepalingen en bijbehorende afkapwaarden per middel verwijst de werkgroep naar de richtlijn Antitrombotisch beleid, module Laboratoriumtesten bij antistollingsmiddelen.
Dabigatran vormt een uitzondering: behandeling met iv alteplase lijkt veilig als eerst geantagoneerd is met idarucizumab, een monoclonaal antilichaam dat zeer sterk bindt aan dabigatran en dit inactiveert. Na toediening van 5g IV kan na 5 minuten alteplase worden toegediend (Diener, 2016 en Kermer, 2017).
- e. Een therapeutische spiegel van een LMWH kan worden uitgesloten dan wel aangetoond middels een anti-Xa-bepaling. Deze contra-indicatie geldt niet, indien er meer dan 4 uur geleden een subcutane gift van LMWH is toegediend en de anti-Xa-spiegels normaal zijn. Een anti-Xa spiegel onder de 0,1 U/mL is een veilige grens. De detectiegrens kan per laboratorium verschillen, stem dit daarom zo nodig af met het lokale laboratorium.

Geen contra-indicaties

- gebruik van een trombocytenuitremmer;
- menstruatie;
- gebruik van laag-moleculair-gewicht heparine in profylactische dosering;
- dissectie extracraniale a. carotis of a. vertebralis;
- vroege ischemische veranderingen op non-contrast CT die niet suggereren dat het infarct ouder is dan viereneenhalf uur;
- ongeruptureerd intracranieel aneurysma of arterioveneuze/caverneuze malformatie;
- een acuut myocardinfarct: overleg zo nodig met de cardioloog over de voor- en nadelen van trombolysen;
- gebruik van dabigatran, indien gecoupeerd met idarucizumab.

Relatieve contra-indicatie

- Epileptisch insult^a.
- a. Indien bij beeldvorming sprake is van een occlusie van een intracraniële arterie en/of van een territoriaal perfusiedefect, dan is het onwaarschijnlijk dat een parese als louter 'postictaal' geduid moet worden. Epilepsie is geen (absolute) contra-indicatie.

Overwegingen

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

Een bloeddruk hoger dan 185 mmHg systolisch of 110 mmHg diastolisch is een contra-indicatie voor behandeling met alteplase vanwege de toegenomen kans op intracraniële bloedingen Levy (1994) en Ahmed (2009). Ongeveer 20% van de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met alteplase heeft een dergelijke verhoogde bloeddruk (Dirks, 2015). Het is onbekend of het behandelen van de hypertensie gevolgd door trombolyse een voordeel heeft boven het afwachten of de bloeddruk spontaan daalt binnen het tijdvenster voor trombolyse. Actief verlagen van de bloeddruk voor intraveneuze trombolyse kan mogelijk ook schadelijk kan zijn omdat een plotselinge bloeddrukdaling, helemaal bij uitblijven van (snelle) rekanalisatie, zou kunnen leiden tot een verdere uitbreiding van de penumbra (Castillo, 2004). De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een herseninfarct die behoudens een te hoge systolische of diastolische bloeddruk in aanmerking komen voor trombolyse een medicamenteuze verlaging van de bloeddruk overwogen kan worden, bijvoorbeeld volgens het onderstaande schema.

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

Behandeling bloeddruk indien hoger dan 185 mmHg systolisch of 110 mmHg diastolisch

1. Start: Labetalol 0,25 tot 0,50 mg/kg i.v. eenmalig in één minuut. Bij uitblijven adequate bloeddrukdaling na maximaal 3 bolussen met 5 tot 10 minuten interval.
2. Na de bolus: start labetalol continue i.v. infusie 1 tot 4 mg/min, bij behalen bedoelde bloeddrukeffect naar dosering onder 3; bij contra-indicaties zie 4.
3. Continue infusie labetalol: 5 tot 20 mg/uur; de maximum dosis labetalol per 24 uur is 2400 mg of
4. Continue infusie van nicardipine i.v. continu 3 tot 5 mg/uur gedurende 15 minuten.
5. Indien nodig dosis elke 15 minuten met 0,5 tot 1 mg verhogen tot maximaal 15 mg/uur

Bewaking en controles

Gedurende de behandeling met alteplase en de eerste 24 uur daarna:

- ademhalingsfrequentie, pols en O₂-saturatie bloed: continue bewaking door telemetrie;
- bloeddruk, bewustzijn (Glasgow Coma Scale) en neurologische uitval;
- 0 tot 2 uur: iedere 15 minuten;
- 2 tot 6 uur: iedere 30 minuten;
- 6 tot 25 uur: ieder uur.

Vroege behandeling met acetylsalicylzuur

Het effect van intraveneuze toediening van 300 mg acetylsalicylzuur binnen 90 minuten na de start van alteplase is in een Nederlandse gerandomiseerde open trial met geblindeerde uitkomstmeting onder 642 patiënten met een herseninfarct vergeleken met dat van het starten van acetylsalicylzuur oraal na 24 uur. Na drie maanden was 54,0% van de patiënten in de vroege acetylsalicylzuur-groep in leven en onafhankelijk (mRS ≤ 2) en 57,2% van de patiënten in de groep die pas na 24 uur startte met acetylsalicylzuur (absolute verschil -3,2%; 95% BI (-10,8 tot 4,2); geadjusteerde OR 0,91 (95% BI (0,66 tot 1,26)); $p=0,58$).

Symptomatische intracranieële bloedingen traden vaker op bij patiënten die vroeg werden behandeld met acetylsalicylzuur (absolute verschil 2,8%; 95% BI (0,2 tot 5,4); $p=0,04$) (Zinkstok, 2012). De werkgroep adviseert daarom in de eerste 24 uur na start van trombolysen niet te behandelen met een trombocyt-aggregatiemmer.

Behandeling van bloedingen na start alteplase

Als een klinisch relevante bloeding is opgetreden tijdens behandeling met alteplase, dan dient deze behandeling met alteplase direct gestaakt te worden. De optimale antifibrinolytische behandeling is onbekend omdat hiernaar geen adequaat onderzoek heeft plaatsgevonden. Overwogen kan worden om voorafgaand aan deze behandeling PTT, aPTT, INR en fibrinogeen en in ieder geval één en vier uur na de start hiervan fibrinogeen te bepalen. Hiermee krijgt men achteraf meer inzicht in de oorzaak van de bloeding en kan het fibrinogeen worden vervolgd. Het is van belang om een streefwaarde van 0.8 tot 1.0 g/l op 1 en 4 uur na het couperen aan te houden. Op indicatie kan met een hematoloog of (neuro)chirurg overlegd worden.

Antifibrinolytische behandeling bij een klinisch relevante bloeding tijdens of na behandeling met alteplase

- tranexaminezuur 4 d.d. 1 g, tot 36 uur na staken alteplase;
- fresh-frozen plasma, 3 zakken (= 3 x 200 of 250 ml), eenmalig of 1,5 tot 2 gr fibrinogeen concentraat.

Orolinguaal angio-oedeem

Bij 1 tot 5% van de patiënten treedt binnen uren na start van de alteplase oro-linguaal angio-oedeem op (Myslimi, 2016). De kans hierop is verhoogd bij het gebruik van een ACE-remmer. Meestal is het oedeem mild, maar in zeldzame gevallen ontstaat respiratoire insufficiëntie door een blokkade van de ademweg. Voor de behandeling kan het lokale allergie/anafylaxieprotocol gevolgd worden. De medicamenteuze behandeling bij mild tot matig ernstig oedeem kan bestaan uit clemastine 2 mg intraveneus gecombineerd met dexamethason 8 mg intraveneus en in geval van stridor of bronchospasme verneveling met salbutamol 1 mg). Indien sprake is van (dreigende) respiratoire en/of hemodynamische insufficiëntie bestaat de behandeling uit toediening van adrenaline 0,5 mg intramusculair, eventueel vernevelen met salbutamol 2,5-5 mg (zie NIV-

richtlijn Anafylactische reactie) en dient de anesthesist met spoed bij de behandeling te worden betrokken.

Twijfelgevallen

Geringe of verbeterende uitval

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

Epileptisch insult

Een zeer klein deel van de herseninfarcten presenteert zich met een epileptisch insult op het moment van het ontstaan van de uitvalsverschijnselen. Zonder geavanceerde beeldvorming is het dan vaak in de eerste uren onduidelijk of sprake is van een postictale parese of uitval ten gevolge van een herseninfarct. Om deze reden werden patiënten die zich presenteerden met een epileptisch insult uitgesloten van de meeste trombolysetrials. Er is echter geen overtuigende reden om aan te nemen dat patiënten met een epileptisch insult bij het ontstaan van een herseninfarct minder voordeel zouden hebben van behandeling met trombolyse. Een epileptisch insult in de eerste uren na een herseninfarct is dan ook geen contra-indicatie voor trombolyse. De werkgroep adviseert om bij patiënten bij wie getwijfeld wordt tussen een postictale parese en uitval ten gevolge van een herseninfarct direct aanvullende beeldvorming te verrichten om het bestaan van een herseninfarct te evalueren. Deze beeldvorming kan bestaan uit een CT-angiografie en/of -perfusie of een MRI met DWI en/of MR-angiografie of -perfusie. Indien sprake is van een herseninfarct én de patiënt voldoet aan de overige criteria kan behandeld worden met alteplase.

Stroke mimics

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

Eerdere intracranieële bloeding

Patiënten met een eerdere intracranieële of intracranieële bloeding werden uitgesloten van de meeste trombolysetrials. Dit gold niet voor IST-3, maar het is niet bekend of in die trial daadwerkelijk patiënten met een eerdere intracranieële bloeding geïnccludeerd zijn. Ook zijn er geen observationele studies waarin voldoende patiënten met een eerdere intracranieële bloeding zijn geïnccludeerd om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over de veiligheid van trombolyse bij deze patiënten. Het is aannemelijk dat patiënten met een eerdere lobaire bloeding ten gevolge van bijvoorbeeld amyloïd-angiopathie een grotere kans hebben op het

ontstaan van een symptomatische intracraniale bloeding na trombolysie, maar dit is minder duidelijk bij patiënten met een eerdere hypertensieve bloeding bij wie de bloeddruk daarna goed onder controle was, en bij patiënten met een eerder traumatisch subduraal hematoom. Het risico op een intracraniale bloeding lijkt niet relevant verhoogd bij patiënten met een eerdere bloeding uit een daarna behandelde intracraniale vaatafwijking zoals een aneurysma. De werkgroep adviseert daarom om bij patiënten met een herseninfarct die langer dan drie maanden geleden een intracraniale bloeding hebben gehad niet per definitie af te zien van trombolysie, maar de voor- en nadelen hiervan tegen elkaar af te wegen.

Cerebrale microbloedingen

Bij ongeveer een derde van de patiënten met een herseninfarct kunnen met MRI één of meerdere cerebrale microbloedingen worden aangetoond (Cordonnier, 2007). Het bestaan van microbloedingen (wel of niet als uiting van (probable) cerebrale amyloidangiopathie) is mogelijk geassocieerd met een verhoogde kans op symptomatische intracraniale bloedingen als gevolg van trombolysie (Tsvigoulis, 2016; Charidimou, 2017). Uit de resultaten van een meta-analyse van 9 observationele studies van Tsvigoulis (2016) leek dit risico voornamelijk verhoogd te zijn bij patiënten met hoog aantal microbloedingen (>10). Patiënten zonder microbloedingen hadden 4,4% (95% BI: 3,5-5,4) kans op een symptomatische intracerebrale bloeding, patiënten met ≥ 1 microbloeding 6,5% (95% BI: 4,8-8,9) en patiënten met >10 microbloedingen 46,9% (95% CI: 22,8-72,5). Opgemerkt dient te worden dat het aantal patiënten met >10 bloedingen in deze meta-analyse zeer klein was (n=15, 0,8%). Het is onbekend of bij patiënten met microbloedingen het voordeel van trombolysie anders is dan bij patiënten zonder microbloedingen. De werkgroep is daarom van mening dat het bestaan van microbloedingen in het algemeen geen contra-indicatie voor behandeling met alteplase. De werkgroep adviseert bij iedere patiënt waarbij op een eerdere MRI microbloedingen zijn gedetecteerd bij de besluitvorming over de behandeling met alteplase de afweging te maken tussen het voor de individu verwachte absolute behandelingseffect van alteplase (ingeschat o.b.v. bijvoorbeeld de ernst van de uitval, wel of geen kandidaat voor trombectomie, etc.) en het ingeschatte risico op een symptomatische intracraniale bloeding.

Trauma capitis

Patiënten met een recent ernstig trauma capitis werden uitgesloten van deelname aan trombolysetrials. De definitie van recent varieerde van drie weken tot drie maanden. Op basis van internationale expert opinion is een periode van twee maanden vastgesteld (Dirks, 2007). De definitie van ernstig in de exclusiecriteria van trombolysetrials is helaas onduidelijk, en er bestaan geen betrouwbare gegevens over de risico's van trombolysie bij patiënten met een recent licht schedelhersenletsel, bijvoorbeeld als gevolg van een val bij het ontstaan van de uitval. De werkgroep is van mening dat een geïsoleerd recent licht schedelhersenletsel geen contra-indicatie is voor behandeling met alteplase, tenzij bij CT-onderzoek van de hersenen aanwijzingen bestaan voor een intracraniale bloeding.

Onderbouwing

Achtergrond

Vroege intraveneuze behandeling met alteplase verbetert de kans op een goed herstel bij een geselecteerde groep patiënten met een acuut herseninfarct. Ten tijde van het schrijven van de Richtlijn Beroerte (2008) bestond nog onduidelijkheid over het nut van deze behandeling bij geringe of juist zeer ernstige

uitvalsverschijnselen, bij patiënten ouder dan 80 jaar, en indien de behandeling niet binnen drie uur na het ontstaan van de verschijnselen kon worden gestart. In 2017 is een nieuwe versie van de Richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding gepubliceerd, deze module (deelvraag 1) is in den beginne onveranderd in vergelijking met de versie van 2017 is, er zijn alleen enkele onvolkomenheden gecorrigeerd, de grote verandering betreft het late-window tijdsinterval, zie deelvraag 2 (module 'Behandeling na 4,5 uur of als het begintijdstip onbekend is'). Nieuwe trials en meta-analyses hebben meer duidelijkheid verschaft. Ook bestaat nu relevante informatie over het nut en de gevaren van het starten met acetylsalicylzuur binnen enkele uren na de behandeling. Daarnaast bieden nieuwe observationele studies meer inzicht in het nut en de risico's van behandeling met alteplase onder bijzondere omstandigheden.

Deze module beperkt zich tot trombolysie met alteplase, dat de voorkeur heeft boven tenecteplase. Voor aanbevelingen over tenecteplase zie de module 'Intraveneuze behandeling met tenecteplase bij patiënten met een herseninfarct'.

Conclusies

Hoog GRADE	<p>Bij patiënten met een herseninfarct vermindert behandeling met intraveneuze alteplase de kans op afhankelijkheid en vergroot de behandeling de kans op een (vrijwel) volledig herstel, indien de behandeling wordt gestart binnen viereneenhalf uur na het ontstaan van de verschijnselen. De kans op een goed herstel neemt toe naarmate de behandeling eerder wordt gestart.</p> <p><i>Bronnen: (Wardlaw, 2014; Emberson, 2014)</i></p>
Hoog GRADE	<p>Bij patiënten met een herseninfarct heeft behandeling met intraveneus alteplase geen effect op de kans op overlijden gedurende de eerste drie tot zes maanden indien de behandeling wordt gestart binnen viereneenhalf uur na het ontstaan van de verschijnselen.</p> <p><i>Bronnen: (Wardlaw, 2014; Emberson, 2014)</i></p>

Samenvatting literatuur

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

De Cochrane meta-analyse betreft trials met een maximale duur tot start van de behandeling van zes uur na het ontstaan van de symptomen. Er wordt wel een onderscheid gemaakt tussen behandeling binnen 3 uur en behandeling tussen drie en zes uur. In de meta-analyse van individuele patiënten wordt de laatste periode bij

viereneenhalf uur in tweeën gesplitst, hetgeen voor de klinische praktijk nuttige informatie oplevert. Helaas is in deze meta-analyse het primaire eindpunt 'overleven zonder beperkingen' (mRS 0 of 1) en worden de effecten van alteplase op het eindpunt 'overlijden of afhankelijkheid' niet gepresenteerd.

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

Dood of afhankelijkheid aan het einde van de follow-up

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

Overlijden tijdens de follow-up

In 12 trials met in totaal 7012 patiënten in de Cochrane meta-analyse had behandeling met intraveneus alteplase binnen zes uur na het ontstaan van de symptomen geen effect op de kans op overlijden binnen drie tot zes maanden: OR 1,06 (95% BI (0,94 tot 1,20)). Wel leidde behandeling met alteplase tot een toename van de kans op overlijden in de eerste zeven tot tien dagen: OR 1,44 (95% BI (1,18 tot 1,7)6; $p=0,0003$), hetgeen vergelijkbaar is met 25 extra gevallen van overlijden (95% BI (11 tot 40)) in de eerste zeven tot tien dagen per 1000 behandelde patiënten. Er bestaat geen heterogeniteit tussen de trials (Wardlaw, 2014).

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

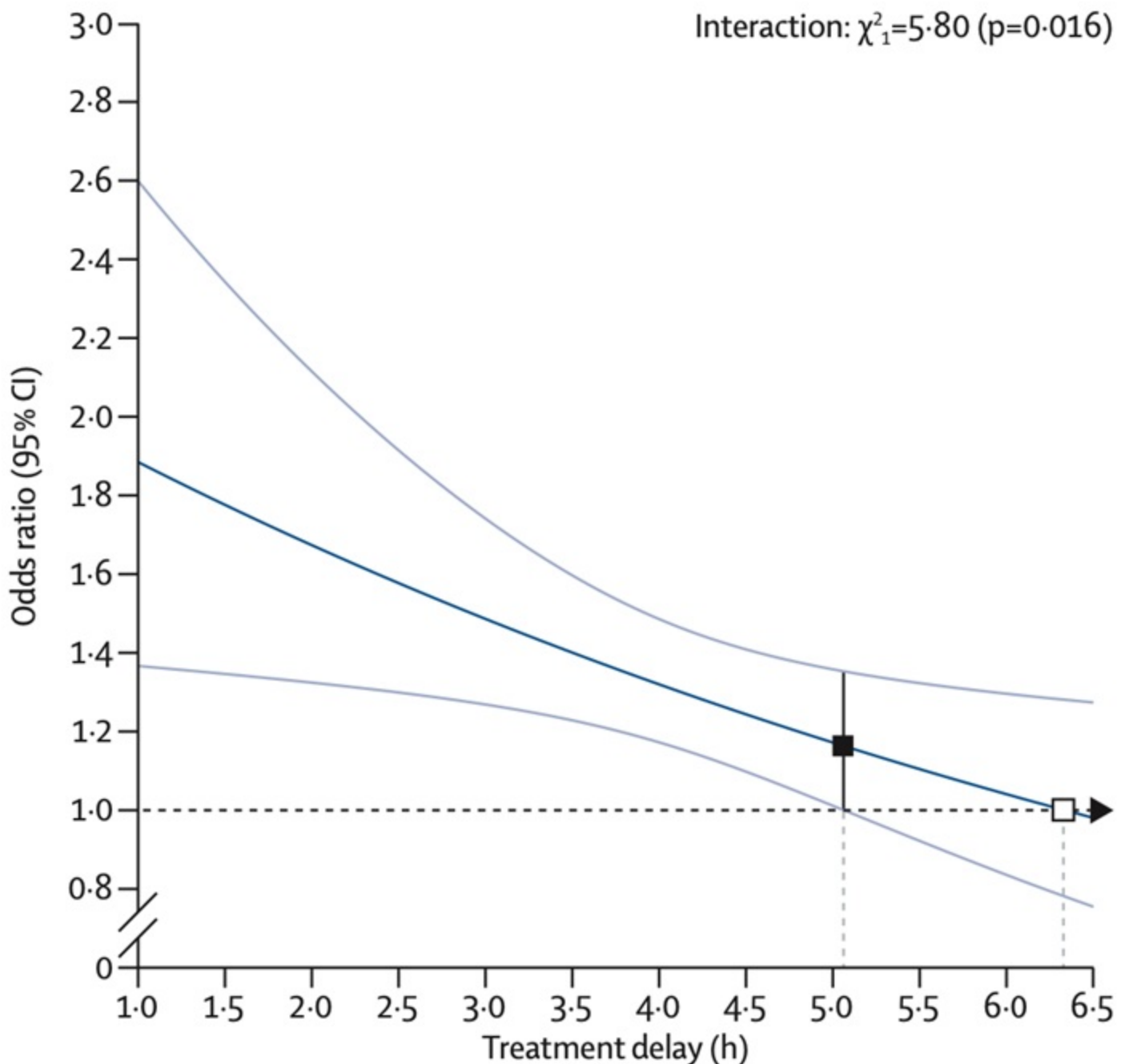
In de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten ontstonden in de eerste zeven dagen symptomatische intracraniale bloedingen bij 231 (6,8%) van de 3391 patiënten die behandeld waren met alteplase en bij 44 (1,3%) van de 3365 controles (OR 5,55; 95% BI (4,01 tot 7,70); $p<0,0001$). Dit komt overeen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

Effect van tijd tot behandeling

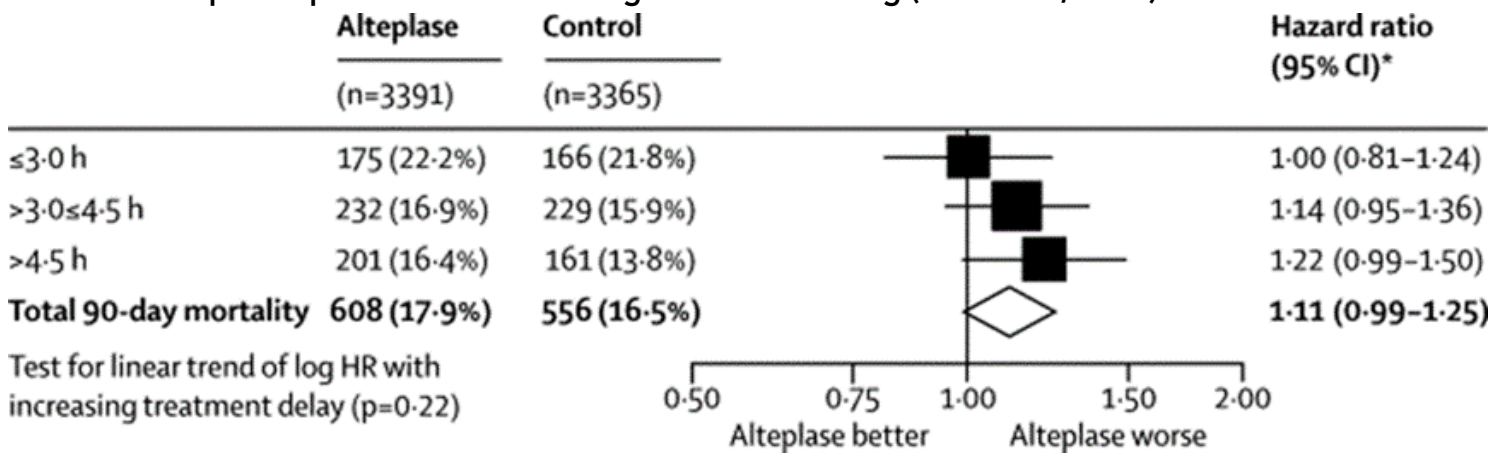
Het effect van alteplase op de kans op een (vrijwel) volledig herstel wordt sterk bepaald door de tijd tussen het ontstaan van de symptomen en het starten van de behandeling ($p=0,016$). Dit is te zien in de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten die binnen 6 uur werden behandeld, na beeldvorming met

alleen CT zonder contrast (om een bloeding uit te sluiten). Het tijdstip waarop de onderste grens van het 95% BI de lijn van geen effect passeert ligt in deze meta-analyse op 5,1 uur na het ontstaan van de symptomen (figuur 1) (Emberson, 2014). Deze berekende waarde biedt echter onvoldoende basis voor verandering van het wijzigen van het 4,5 uren tijds criterium voor behandeling zonder verdere beeldvorming. Er bestond in de trials geen statistisch significante relatie tussen de tijd tot de start van de behandeling en de kans op overlijden binnen drie tot zes maanden, maar een verband kan niet met voldoende zekerheid worden uitgesloten (figuur 1). De kans op het ontstaan van fatale intracraniale bloedingen was niet afhankelijk van het tijdstip van de start van de behandeling (Emberson, 2014) (figuur 1).

Figuur 1 Relatie tussen tijd tot behandeling en effect van alteplase (Emberson, 2014)



Figuur 2 Relatie tussen tijd van begin van de verschijnselen of "last seen well" tot behandeling met het effect van alteplase op sterfte binnen 90 dagen na behandeling (Emberson, 2014)

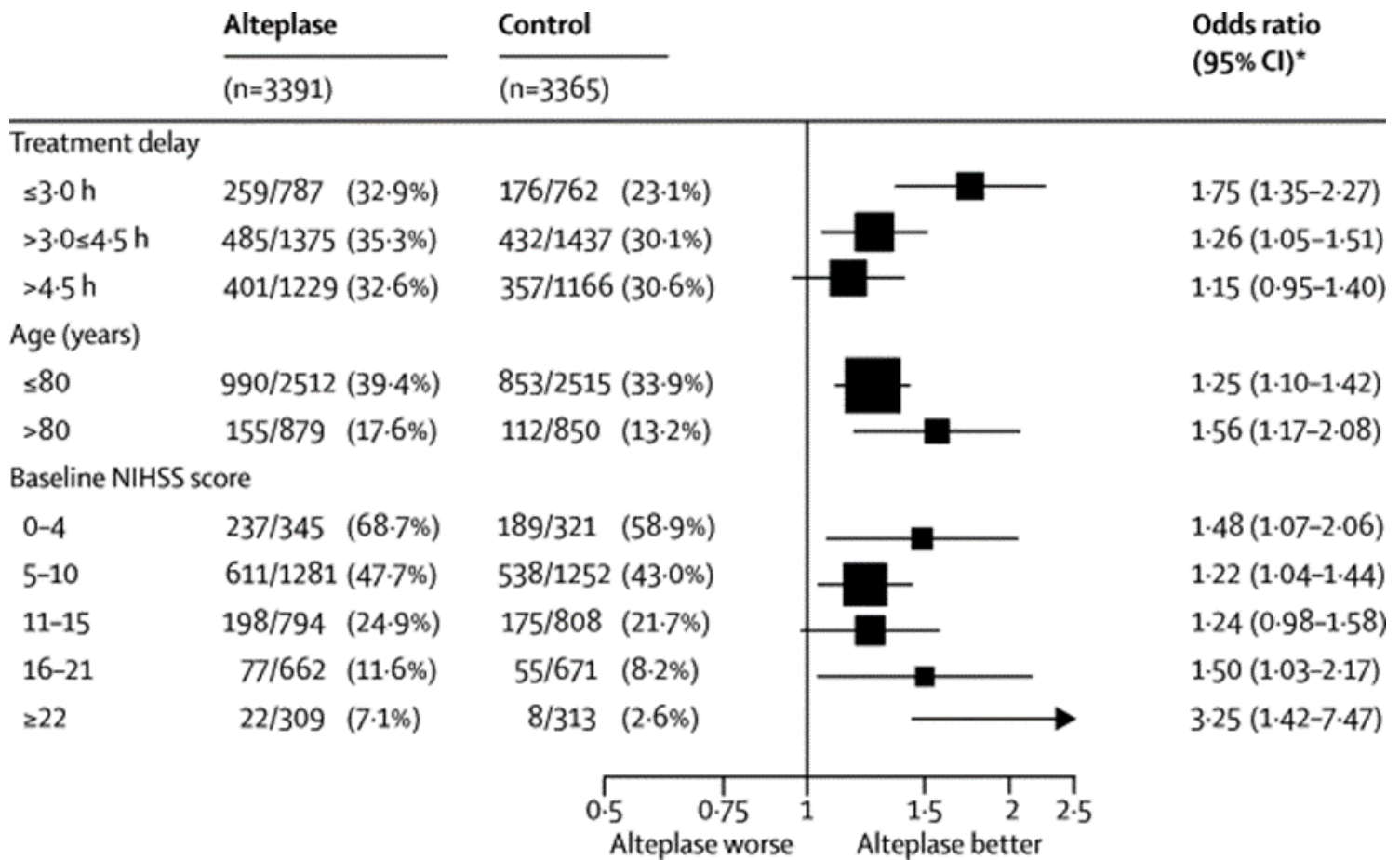


Start behandeling binnen drie uur

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

In de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten leidde behandeling, binnen drie uur na het ontstaan van de symptomen, tot een grotere kans op een (vrijwel) volledig herstel: OR 1,75 (95% BI (1,35 tot 2,27)); $p < 0,0001$; figuur 4), hetgeen vergelijkbaar is met 98 extra patiënten met een (vrijwel) volledig herstel per 1000 behandelde patiënten (Emberson, 2014).

Figuur 3 Relatie tussen effect van de behandeling op herstel zonder afhankelijkheid enerzijds en tijd tot behandeling, leeftijd en ernst van de neurologische uitval anderzijds (Emberson, 2014)



Start behandeling tussen drie en viereneenhalf uur

In de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten leidde behandeling, gestart tussen drie en viereneenhalf uur na het ontstaan van de symptomen, tot een grotere kans op een (vrijwel) volledig herstel: OR 1,26 (95% BI 1,05 tot 1,51; $p=0,0132$; figuur 3), hetgeen vergelijkbaar is met 52 extra patiënten met een (vrijwel) volledig herstel per 1000 behandelde patiënten (Emberson, 2014).

Start behandeling tussen viereneenhalf en zes uur

In de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten leidde behandeling, gestart tussen viereneenhalf en zes uur na het ontstaan van de symptomen, niet tot een grotere kans op een (vrijwel) volledig herstel: OR 1,15 (95% BI (0,95 tot 1,40); p -waarde 0,15; figuur 3). Hierbij is wel opgemerkt dat bij het merendeel van deze patiënten geen aanvullende beeldvorming naast CT-hersenen zonder contrast was verricht.

Start behandeling tussen drie en zes uur

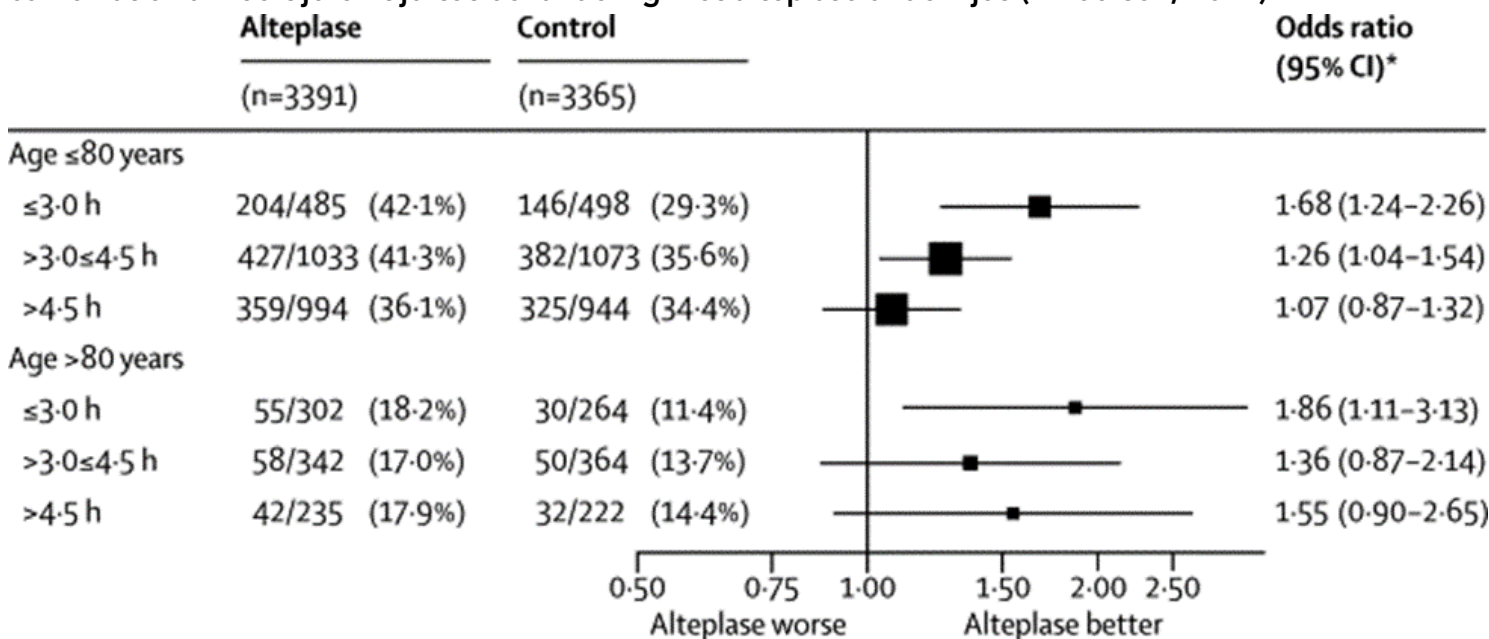
In zeven trials met 4971 patiënten had behandeling met alteplase, gestart tussen drie en zes uur na het ontstaan van de symptomen, geen effect op de kans op overleven zonder afhankelijkheid (OR 1,07 in het voordeel van alteplase; 95% BI (0,96 tot 1,20)).

Voor selectie van patiënten met een onduidelijk begintijdstip van de verschijnselen, of een begin langer dan 4,5 uur geleden op basis van geavanceerde beeldvorming, verwijzen we naar de bespreking van **deelvraag 2**.

Effect van leeftijd

In de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten had de leeftijd van de patiënt (ouder of jonger dan 80 jaar) geen invloed op het effect van behandeling met alteplase. Er is geen overtuigend bewijs dat leeftijd de tijd verkort waarbinnen behandeling met alteplase voordeel heeft (figuur 4). De toename van de kans op het ontstaan van fatale intracranieële bloedingen was niet afhankelijk van de leeftijd (figuur 4) (Emberson, 2014).

Figuur 4 Relatie tussen effect van de behandeling op herstel zonder afhankelijkheid enerzijds en de combinatie van leeftijd en tijd tot behandeling met alteplase anderzijds (Emberson, 2014)



Effect van ernst van het infarct

In de meta-analyse van gegevens van individuele patiënten werd geen overtuigend bewijs gevonden dat de ernst van de uitvalsverschijnselen, gemeten met de National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), invloed heeft op het effect van behandeling met alteplase op de kans op een (vrijwel) volledig herstel ($p=0,06$). Er bestond met name geen bewijs dat alteplase minder effectief was voor patiënten met de minst ernstige of de meest ernstige uitval (figuur 3). Hierbij moet opgemerkt worden dat er waarschijnlijk onvoldoende informatie is voor patiënten met een NIHSS van 1 of 2 vóór de start van de behandeling: gegevens over deze groep zijn niet beschikbaar. De relatieve toename van de kans op het ontstaan van fatale intracranieële bloedingen was niet afhankelijk van de ernst van het infarct maar de absolute toename wel (Emberson, 2014).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van een meta-analyse van RCT's start hoog, er waren geen redenen om de bewijskracht te verlagen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

P: patiënten met een acuut herseninfarct en de onderstaande karakteristieken a tot c;

- I:** behandeling met intraveneuze alteplase;
C: standaardbehandeling zonder alteplase;
O: functionele uitkomst, sterfte, intracranieële bloedingen.

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

- start van de behandeling binnen drie uur of tussen drie en viereneenhalf uur;
- leeftijd hoger dan wel lager dan 80 jaar;
- ernst van de uitvalsverschijnselen: mild, matig ernstig tot ernstig, of zeer ernstig.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de volgende uitkomstmaten belangrijk voor de besluitvorming: 'sterfte of afhankelijkheid', 'sterfte', 'overleven zonder beperkingen' - dat wil zeggen een score op de modified Rankin Scale (mRS) 0 of 1- en 'symptomatische (inclusief fatale) intracranieële bloeding'.

Definities

- overlijden of afhankelijkheid: score op de mRS ≥ 3 (in de Cochrane review is bij trials waar geen mRS beschikbaar was gebruik gemaakt van de Barthel Index);
- (vrijwel) volledig herstel = overleven zonder beperkingen: score op de mRS van 0 of 1;
- symptomatische intracranieële bloeding: intracranieële bloeding die tot een (tijdelijke) toename van de neurologische verschijnselen leidt, of tot overlijden (de precieze definities verschilden overigens tussen de studies);
- Overlijden (binnen de studieperiode).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane werd in 2014 met relevante zoektermen gezocht naar artikelen over trombolysie met alteplase. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 312 treffers op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur: patiënten met een herseninfarct, RCT naar behandeling met intraveneus alteplase in vergelijking met standaardbehandeling zonder intraveneus alteplase en uitkomsten gerapporteerd als functioneel herstel en/of sterfte.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 20-09-2021

Laatst geautoriseerd : 20-09-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of Blood Pressure, Antihypertensive Therapy, and Outcome in Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis. Stroke 2009; 40:2442-2449.

- Barreto AD, Fanale CV, Alexandrov AV, et al. Prospective, open-label safety study of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in wake-up stroke. *Ann Neurol.* 2016;80:211-218.
- Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke.* 2004;35:520-526.
- Charidimou A, Fox Z, Werring DJ. Do cerebral microbleeds increase the risk of intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute ischemic stroke? *Int J Stroke.* 2013;8:E1-2.
- Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H, et al. Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional Outcome After Stroke Thrombolysis. *Stroke.* 2017 Aug;48(8):2084-2090.
- Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: Systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain.* 2007;130:1988-2003.
- Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion, *Int J Stroke* 2016; 12:9-12.
- Dirks M, Niessen LW, Koudstaal PJ, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: From trial exclusion criteria to clinical contraindications. An international delphi study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 2007;78:685-689.
- Dirks M, Zonneveld TP, Dippel DW, Nederkoorn PJ, van de Beek D, van Oostenbrugge RJ, Kruijff ND. Elevated pretreatment blood pressure and IV thrombolysis in stroke. *Neurology.* 2015 Apr 7;84(14):1419-25.
- Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384(9958):1929-35.
- Kermer, P., C. C. Eschenfelder, H. C. Diener, et al. Antagonizing Dabigatran by Idarucizumab in Cases of Ischemic Stroke or Hemorrhage in Germany - a National Case Collection. *Int J Stroke* 2017;12:383-91.
- Levy DE, Brott TG, Haley EC Jr, Marler JR, Sheppard GL, Barsan W, Broderick JP. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke.* 1994; 25:291-297
- Morelli N, Rota E, Immovilli P, et al. Computed tomography perfusion-based thrombolysis in wake-up stroke. *Intern Emerg Med.* 2015;10:977-984.
- Myslimi F, Caparros F, Dequatre-Ponchelle N, et al. Orolingual Angioedema During or After Thrombolysis for Cerebral Ischemia. *Stroke.* 2016;47(7):1825-1830.
- NINDS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. *N.Engl.J.Med.* 1995;333:1581-1587.
- Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: Findings from get with the guidelines-stroke. *Stroke.* 2011;42:3110-3115.
- Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, Cordonnier C, Fiebach JB, Scheitz JF, Klinger-Gratz PP, Oppenheim C, Goyal N, Safouris A, Mattle HP, Alexandrov AW, Schellinger PD, Alexandrov AV. Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016 Jun 1;73(6):675-83.
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4).
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9834):2364-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60738-7.
- Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: Results from a multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;44:1080-1084.

Behandeling na 4,5 uur of als het begintijdstip onbekend is bij acuut herseninfarct

Uitgangsvraag

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

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het effect van alteplase bij behandeling binnen 4,5 uur na ontstaan van de verschijnselen?
2. Wat is het effect van alteplase bij behandeling later dan 4,5 uur na ontstaan van de verschijnselen of als het begintijdstip niet bekend is, bij patiënten geselecteerd met aanvullende beeldvorming?

In deze module wordt deelvraag 2 behandeld.

Aanbeveling

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

- behandeling binnen 12 uur na “last seen well” of begin van de verschijnselen kan worden gestart; en
- de veronderstelde infarctkern kleiner is dan 25 ml en de penumbra minstens zo groot is als de infarctkern, vastgesteld met MRI of CT perfusie, óf een DWI/FLAIR mismatch op MRI. Dit laatste criterium geldt ook voor patiënten met een lacunair syndroom zonder CT perfusie afwijkingen.

Dosering van alteplase en contra-indicaties zijn gelijk als bij behandeling binnen 4,5 uur.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Patiënten met een herseninfarct die worden behandeld met alteplase binnen het tijdvenster van 4,5 uur tot 9 uur na het begin van de verschijnselen, die voldoen aan de strenge gekwantificeerde selectiecriteria op het gebied van aanvullende beeldvorming (CT of MRI perfusie), hebben betere functionele uitkomsten dan patiënten die geen alteplase krijgen. Patiënten met een herseninfarct bij wie het moment waarop ze voor het laatst goed gezien waren meer dan 4,5 uur geleden is en het aanvangstijdstip van de symptomen onbekend is, die voldoen aan de strenge gekwantificeerde selectiecriteria op het gebied van aanvullende beeldvorming (CT of MRI perfusie of MRI DWI/FLAIR mismatch), hebben betere functionele uitkomsten dan patiënten die niet zijn behandeld met alteplase. Deze verbeteringen waren klinisch relevant.

Behandeling met alteplase bij patiënten met een onbekend aanvangstijdstip van de klachten is geassocieerd op met een hogere kans op overlijden binnen 3 maanden. Wanneer echter de uitkomst overlijden samen met een afhankelijke functionele uitkomst werd bekeken (mRS 3-6) dan was behandeling met alteplase geassocieerd met betere uitkomsten. Bij patiënten met een bekend aanvangstijdstip (behandeling binnen 4,5 tot 9 uur) is de associatie met een hogere kans op overlijden niet significant. De bewijskracht hiervoor is laag. Net als in de groep patiënten die binnen 4,5 uur wordt behandeld, is een ernstige bijwerking van alteplase

het optreden van een symptomatische intracraniale bloeding. Volgens de werkgroep weegt het gunstige effect van de behandeling sterk op tegen de nadelen. Dit komt ook tot uiting in de bewezen klinisch relevante gunstige effecten op de samengestelde uitkomst (vrijwel) volledig herstel en de uitkomst overlijden of afhankelijkheid.

Operationalisatie van de verschillende tijdsvensters

De studies die het effect van alteplase onderzochten bij patiënten in het late tijdsvenster met een bekend aanvangstijdstip hanteerden 9 uur sinds ontstaan van symptomen als bovengrens (Campbell 2019). De studies die zich richtten op patiënten met een 'last seen well' tijdstip van >4,5 uur maar onbekend aanvangstijdstip ('wake-up strokes') hanteerden geen bovengrens. In de studies die werden geïncorporeerd in de meta-analyse van Thomalla (2020) was de mediane tijd tussen 'last seen well' en start van alteplase 10,6 uur. De p75 lag op 12,4 uur wat betekent dat 25% van de patiënten een tijd tussen 'last seen well' en start behandeling van meer dan 12 uur had. Een nog ongepubliceerde post-hoc analyse van de WAKE-UP trial liet echter zien dat het positieve effect van alteplase mogelijk niet geldt voor patiënten die >12 uur na 'last seen well' zijn behandeld. De effectschatting in deze subgroep was namelijk neutraal. Overigens was de test voor interactie niet significant. Alhoewel deze bevindingen dus voorzichtig moet worden geïnterpreteerd, lijkt het erop dat het positieve behandelingseffect in de WAKE-UP trial vooral gedreven werd door patiënten behandeld <12 uur na 'last seen well'.

Het is bekend dat het in het acute stadium vaak lastig is om het precieze aanvangstijdstip van de klachten vast te stellen of zelfs om te bepalen of het aanvangstijdstip bekend of onbekend is. Bovendien is het noodzakelijk om lokale en regionale afspraken te maken over binnen welk tijdsvenster na 'last seen well' patiënten met een mogelijke beroerte met de hoogste urgentie naar een ziekenhuis moeten worden vervoerd en spoedeisende diagnostiek dienen te ondergaan. Daarom adviseert de werkgroep als handvat voor de praktijk om 12 uur na het bekende aanvangstijdstip óf het moment van 'last seen well' als uniforme bovengrens te hanteren. Echter, o.b.v. bovengenoemde trialresultaten kan worden overwogen deze bovengrens niet in alle gevallen strikt te hanteren. In gevallen waarbij deze bovengrens van 12 uur wordt overschreden én er een acute MRI gemaakt kan worden waarop een MRI/FLAIR-mismatch wordt vastgesteld, kan alsnog worden overwogen de patiënt toch met alteplase te behandelen.

Rol van imaging

De studies die zich richtten op patiënten met een bekend aanvangstijdstip (4,5 tot 9 uur) gebruikten CT of MRI perfusie voor de selectie van patiënten. De inclusiecriteria van de EXTEND-studie vermelden de vaak gebruikte ondergrens van 10 ml voor mismatch (het verschil in volume tussen infarct kern en het totale gebied met perfusieafwijking) en een bovengrens van 70 ml voor de (veronderstelde) infarctkern. De infarctkern werd gedefinieerd als een relatieve CBF <30% in vergelijking met normaal hersenweefsel, of het volume van de DWI afwijking op MRI. Echter, de karakteristieken van de daadwerkelijk geïncorporeerde patiënten waren beduidend anders dan deze inclusiecriteria. De omvang van de veronderstelde infarctkern bedroeg in de meta-analyse van Campbell (2019) (waarin EXTEND de grootste trial was) namelijk mediaan 8 ml (IQR 0 tot 25ml) en het gebied met perfusieafwijking 64 ml (IQR 28 tot 117ml), wat duidt op een veel grotere "mismatch" en een veel kleinere infarctkern bij de geïncorporeerde patiënten dan de inclusiecriteria

suggereren. De werkgroep heeft de aanbevelingen voor de te hanteren grenzen van infarctkern en "mismatch" hierop gebaseerd, rekening houdend met de aanbevelingen en criteria voor aanvullende beeldvorming bij late trombectomie (zie module 'endovasculaire trombectomie bij herseninfarct').

De studies die zich richtten op patiënten met een tijdstip van 'last seen well' van >4,5 uur geleden en een onbekend aanvangstijdstip gebruikten MRI DWI/FLAIR mismatch (WAKE-UP, THAWS), MRI perfusie-diffusie (ECASS4-EXTEND, EXTEND (12%)) of CT-perfusie (EXTEND (88%)). Op basis van de gepubliceerde resultaten lijken alle drie de modaliteiten equivalent. De werkgroep adviseert lokaal een keuze te maken voor een modaliteit waarvoor het praktisch haalbaar is om die 24/7 beschikbaar te hebben. De werkgroep merkt op dat bij patiënten met een klinisch lacunair syndroom bij wie een CT-perfusie wordt gemaakt die normaal blijkt alsnog een MRI kan worden overwogen, zodat bij een DWI/FLAIR mismatch alsnog kan worden behandeld.

Kosten (middelenbeslag)

Gezien de grootte van de effecten van behandeling (vergelijkbaar met IV trombolysie in het vroege tijdvenster) en de relatief geringe meerkosten ten opzichte van het zeer kosteneffectieve beleid bij patiënten die binnen 4,5 worden behandeld met trombolysie, is er geen reden voor zorg op dit gebied.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- In de meeste centra zal CT/CTA/CT-perfusie als eerste keus worden verricht bij patiënten met laat of onbekend tijdstip van ontstaan. Dit heeft te maken met de ervaring die de meeste centra hebben met CT bij deze categorie patiënten en het de feit dat het maken van een acute MRI is in veel centra praktisch lastiger is te realiseren.
- Omdat nu bij geselecteerde patiënten in primaire stroke centra ook in het late tijdvenster met trombolysica kan worden behandeld, zal ook de CTP daar moeten gebeuren.
- Er zijn verschillende softwarepakketten, sommige platformafhankelijk, andere onafhankelijk. Er zijn voldoende aanwijzingen dat de meeste softwarepakketten voor de kleine "veronderstelde infarctkern" een goed overeenkomende volumeschatting geven.
- Ongeveer 2/3 van de patiënten in deze trials hadden een "large vessel occlusion," en velen kunnen ook in aanmerking komen voor trombectomie. De CTP criteria voor trombectomie en trombolysie in het late tijdvenster komen nu overeen.
- Alhoewel door sommigen wordt gesuggereerd dat meting van het volume van de (veronderstelde) infarctkern en penumbra onnodig is, en een visuele inschatting van het volume voldoende is ("eyeballing") adviseert de werkgroep daar tegen. Met name het risico van bloeding neemt toe met grootte van de infarctkern, en belangrijke reden om zo precies mogelijk te zijn in het vaststellen van de indicatie op grond van beeldvorming. Het gaat dus om computer gesteunde analyse aangevuld met visuele beoordeling, waarbij deze met elkaar in overeenstemming moeten zijn voor behandelbeslissingen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

1. De resultaten van de studies die behandeling met trombolysica in het late tijdvenster, dan wel bij ontwakende onderzochten, zijn geheel in lijn met soortgelijke resultaten bij patiënten die endovasculair

werden behandeld. Ook de aanwijzingen voor toename van bloedingen en mortaliteit passen bij onze inzichten in het werkingsmechanisme van alteplase. Deze negatieve effecten vallen weg als naar relevante gecombineerde uitkomsten wordt gekeken.

2. De aanbeveling is sterk. Het gaat om een behandeling die patiënten kan behoeden voor een verder leven met een ernstige handicap. Omdat de behandeling kan worden toegepast door neurologen in alle ziekenhuizen met een spoedeisende hulp, kunnen erg veel patiënten baat hebben en past een universele toepassing en implementatie in Nederland. Zie ook de module Organisatie van zorg, informatievoorziening en informatieoverdracht.

Onderbouwing

Achtergrond

Behandeling van herseninfarct patiënten met alteplase binnen 4,5 uur na het optreden van de verschijnselen is standaardbeleid in Nederland. Binnen dit vroege tijdvenster kan de indicatie worden gesteld op anamnese, neurologisch onderzoek en CT-hersenen zonder contrast.

Twintig tot 25% van de herseninfarcten ontstaan tijdens slaap. Als de patiënt langer dan viereneenhalf uur voordat kan worden behandeld voor het laatst wakker en zonder klachten is geweest, bestaat er een contra-indicatie voor trombolysie zie criteria uit deelvraag 1 (module 'Behandeling binnen 4,5 uur'). In enkele kleine observationele studies bleek trombolysie bij patiënten die de uitvalsverschijnselen voor het eerst bij het ontwaken uit slaap hadden ontdekt én die voldeden aan specifieke CT- of MRI-criteria niet gepaard te gaan met een grote kans op complicaties (Morelli, 2015; Barreto, 2016). Of de voordelen groter waren dan de nadelen bleef echter onzeker.

Aanleiding voor het toevoegen van dit extra deel aan de module waren enkele publicaties van gerandomiseerde klinische trials, die een gunstig effect beschrijven van alteplasebehandeling buiten dit tijdvenster bij herseninfarct-patiënten die zijn geselecteerd met behulp van meer geavanceerde beeldvormende technieken. Hierbij gaat het dus om patiënten die meer dan 4,5 uur geleden de eerste symptomen vertoonden, en om patiënten met een onbekend tijdstip van ontstaan van de klachten, waarbij in ieder geval niet zeker is dat de klachten korter dan 4,5 uur geleden zijn ontstaan (Thomalla, 2018; Ma, 2019; Campbell, 2019).

Conclusies

Onafhankelijk functioneren (mRS 0 tot 2); bekend aanvangstijdstip symptomen tussen 4,5 en 9 uur

Redelijk GRADE	<p>Bij patiënten met een herseninfarct met een bekend aanvangstijdstip van de symptomen dat ligt tussen de 4,5 en 9 uur vóór start van de reperfusiebehandeling en die zijn geselecteerd met behulp van geavanceerde beeldvorming (perfusie CT of MRI) vergroot behandeling met alteplase waarschijnlijk de kans op herstel tot onafhankelijk functioneren.</p> <p><i>Bron: Campbell 2019</i></p>
---------------------------	---

Onafhankelijk functioneren (mRS 0 tot 2); Onbekend aanvangstijdstip

Redelijk GRADE	<p>Bij patiënten met een herseninfarct >4,5 uur na last seen well maar met een onbekend aanvangstijdstip van de symptomen die zijn geselecteerd met behulp van geavanceerde beeldvorming (perfusie CT of MRI of MRI DWI/FLAIR mismatch) vergroot behandeling met alteplase waarschijnlijk de kans op herstel tot onafhankelijk functioneren.</p> <p><i>Bron: Thomalla 2020</i></p>
---------------------------	---

(Vrijwel volledig) herstel (mRS 0 of 1); bekend aanvangstijdstip symptomen tussen 4,5 en 9 uur

Redelijk GRADE	<p>Bij patiënten met een herseninfarct met een bekend aanvangstijdstip van de symptomen dat ligt tussen de 4,5 en 9 uur vóór start van de reperfusiebehandeling en die zijn geselecteerd met behulp van geavanceerde beeldvorming (perfusie CT of MRI) vergroot behandeling met alteplase waarschijnlijk de kans op (vrijwel) volledig herstel.</p> <p><i>Bron: Campbell 2019</i></p>
---------------------------	---

(Vrijwel volledig) herstel (mRS 0 of 1); onbekend aanvangstijdstip

Redelijk GRADE	<p>Bij patiënten met een herseninfarct >4,5 uur na last seen well maar met een onbekend aanvangstijdstip die zijn geselecteerd met behulp van geavanceerde beeldvorming (perfusie CT of MRI of MRI DWI/FLAIR mismatch) vergroot behandeling met alteplase waarschijnlijk de kans op (vrijwel) volledig herstel.</p> <p><i>Bron: Thomalla 2020</i></p>
---------------------------	--

Symptomatische (inclusief fatale) intracraniale bloedingen

Laag GRADE	<p>Bij patiënten met een herseninfarct en met een onbekend aanvangstijdstip (>4,5 uur na last seen well) die zijn geselecteerd met behulp van geavanceerde beeldvorming (perfusie CT of MRI of MRI DWI/FLAIR mismatch) vergroot behandeling met alteplase mogelijk de kans op symptomatische (inclusief fatale) intracraniale bloedingen.</p> <p><i>Bronnen: Campbell 2019, Thomalla 2020</i></p>
-----------------------	--

Overlijden tijdens follow-up; bekend aanvangstijdstip symptomen tussen 4,5 en 9 uur

Laag GRADE	<p>Bij patiënten met een herseninfarct met een bekend aanvangstijdstip van de symptomen dat ligt tussen de 4,5 en 9 uur vóór start van de reperfusiebehandeling en die zijn geselecteerd met behulp van geavanceerde beeldvorming (perfusie CT of MRI) is de kans op overlijden binnen 3 maanden mogelijk niet verhoogd bij patiënten die worden behandeld met alteplase in vergelijking met placebo.</p> <p><i>Bron: Campbell 2019</i></p>
-----------------------	---

Overlijden tijdens follow-up; onbekend aanvangstijdstip

Laag GRADE	<p>Bij patiënten met een herseninfarct met een onbekend aanvangstijdstip die zijn geselecteerd met behulp van geavanceerde beeldvorming (perfusie CT of MRI of MRI DWI/FLAIR mismatch) vergroot behandeling met alteplase mogelijk de kans op overlijden binnen 3 maanden.</p> <p><i>Bron: Thomalla 2020</i></p>
-----------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De werkgroep maakte onderscheid tussen patiënten met een bekend aanvangstijdstip waarbij behandeling mogelijk was tussen 4,5 tot 9 uur na ontstaan van de symptomen en patiënten met onbekend aanvangstijdstip van symptomen.

Behandeling tussen 4,5 en 9 uur na ontstaan symptomen (bekend aanvangstijdstip)

In 2019 verscheen een meta-analyse van gerandomiseerde trials (Campbell 2019), gericht op patiënten die meer dan 4,5 uur na het begin van de symptomen (bekend aanvangstijdstip) óf bij het ontwaken (onbekend aanvangstijdstip) waren geselecteerd met geavanceerde beeldvorming en vervolgens behandeld met alteplase of placebo. Campbell verrichte systematisch literatuuronderzoek in Pubmed naar RCT's gepubliceerd tussen 1 januari 2006 en 1 maart 2019. De geavanceerde beeldvorming bestond uit CT-perfusie of perfusie-diffusie MRI. De primaire uitkomst was excellente functionele uitkomst (mRS score 0 tot 1 terugkeer naar alle gebruikelijke activiteiten) na 90 dagen. Het geschatte behandel-effect werd geadjusteerd voor de ernst van de neurologische uitval vóór de behandeling (NIHSS-score) en leeftijd. Secundaire uitkomsten waren functionele verbetering (≥ 1 punt reductie in mRS score (ordinale shift analyse)), met mRS categorieën 5 en 6 samengevoegd, na drie maanden en vroege neurologische verbetering (reductie van ≥ 8 punten op NIHSS of behalen NIHSS-score 0 tot 1) na 72 uur. Veiligheidsuitkomsten waren symptomatische intracraniale bloeding binnen 36 uur na behandeling, gecombineerd met neurologische achteruitgang van vier of meer NIHSS-punten of sterfte. In deze meta-analyse werden drie RCT's geïncludeerd: EXTEND (Ma 2019) met 225 patiënten (vroegtijdig afgebroken wegens verlies van equipoise), ECASS4-EXTEND (Ringleb 2019) met 116 patiënten (vroegtijdig afgebroken wegens trage inclusie) en EPITHET (Davis 2008) met 101 patiënten behandeld 3,0 tot 6,0 uur na het aanvangstijdstip (waarvan 69 waren behandeld 4,5 tot 6,0 uur na het herseninfarct; alleen deze patiënten werden geïncludeerd in de meta-analyse). In totaal werden 414 patiënten in deze meta-analyse geïncludeerd. De resultaten werden gestratificeerd weergegeven voor verschillende subgroepen: (1) patiënten behandeld tussen 4,5 en 6 uur na het bekende aanvangstijdstip, (2) patiënten behandeld tussen 6,0 en 9,0 uur na het bekende aanvangstijdstip, en (3) patiënten die wakker waren geworden met symptomen (onbekend aanvangstijdstip). De werkgroep heeft de resultaten van subgroepen (1) en (2) t.b.v. deze module gepooled.

Onbekend aanvangstijdstip

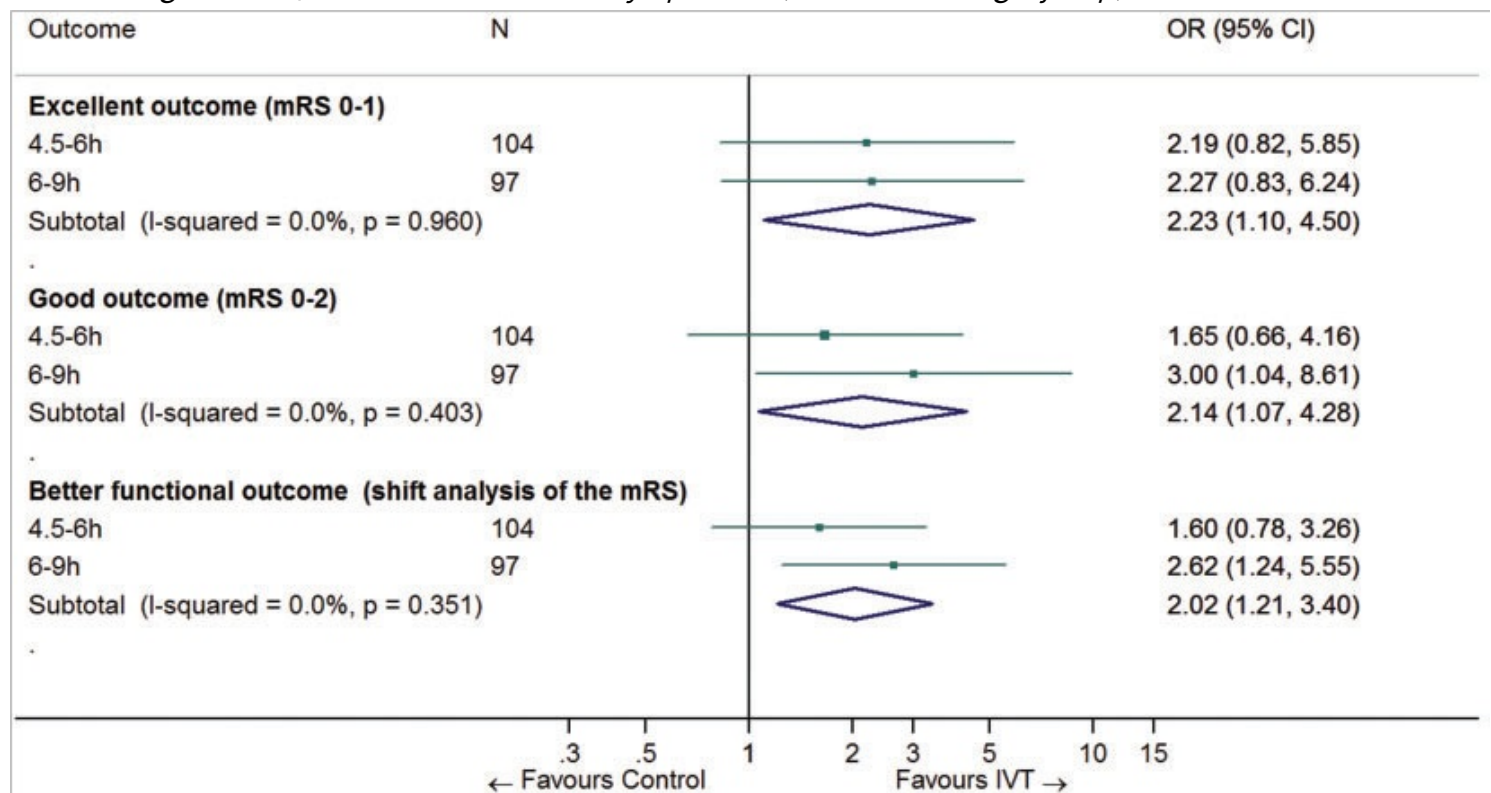
In 2020 verscheen een meta-analyse van gerandomiseerde trials (Thomalla 2020), gericht op patiënten met een onbekend aanvangstijdstip van de symptomen die waren geselecteerd met geavanceerde beeldvorming en behandeld met alteplase of placebo/standaardzorg. Thomalla verrichte systematisch literatuuronderzoek

in Pubmed naar RCT's gepubliceerd vanaf het begin tot en met 21 september 2020. Inclusiecriteria waren RCT's die trombolysie met alteplase vergeleken met placebo of standaardzorg bij patiënten met een herseninfarct bij een onbekend aanvangstijdstip van de symptomen. Geavanceerde beeldvorming bestond uit CT-perfusie, perfusie-diffusie MRI of de op MRI-gebaseerde "weefselklok" (DWI/FLAIR mismatch). Alleen studies met minstens 20 patiënten werden geïncludeerd. De primaire uitkomst was excellente functionele uitkomst (mRS score 0 tot 1, terugkeer naar alle gebruikelijke activiteiten) 90 dagen na het herseninfarct. Het geschatte behandelingseffect werd geadjusteerd voor ernst van de aandoening vóór de behandeling (NIHSS-score) en leeftijd. Secundaire uitkomsten waren functionele verbetering op de gehele mRS schaal (≥ 1 punt reductie in mRS score (ordinale shift analyse)) op 90 dagen en herstel tot functionele onafhankelijkheid (mRS score 0 tot 2) op 90 dagen. Veiligheidsuitkomsten waren sterfte, ernstige afhankelijkheid of sterfte (mRS 4-6), symptomatische intracraniale bloeding volgens de Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST) en radiologisch gedefinieerde parenchymale bloeding type 2.

In deze meta-analyse werden vier RCT's geïncludeerd: EXTEND (Ma 2019) met 225 patiënten (vroegtijdig afgebroken wegens verlies van equipoise), ECASS4-EXTEND (Ringleb 2019) met 116 patiënten (vroegtijdig afgebroken wegens trage inclusie), WAKE-UP (Thomalla 2019) met 503 patiënten (vroegtijdig afgebroken voor volledige inclusie wegens gebrek aan fondsen), en THAWS (Koga 2020) met 131 patiënten (vroegtijdig afgebroken wegens verlies van equipoise). Van EXTEND (n=146) en ECASS-4-EXTEND (n=63) werden alleen patiënten geïncludeerd van wie het aanvangstijdstip onbekend was. In totaal werden 843 individuele patiënten in deze meta-analyse geïncludeerd. De duur van "last seen well" tot start behandeling was mediaan 10,6 uur (IQR 8,6 tot 12,4 uur) in de alteplasegroep en 10,5 uur (IQR 8,4 tot 12,3 uur) in de controlegroep.

Resultaten

Behandeling tussen 4,5 en 9 uur na ontstaan symptomen (bekend aanvangstijdstip)



Figuur: Gepoolde geadjusteerde odds ratios voor excellente uitkomst (mRS 0-1), goede uitkomst (mRS 0-2) en een betere functionele uitkomst (gebaseerd op ordinale shift analyse) bij patiënten met een herseninfarct 4,5 tot 9 uur na ontstaan van de symptomen. Bron: Campbell (2019).

Cruciale uitkomstmaten

Onafhankelijk functioneren (mRS 0 tot 2)

De subgroepanalyse van patiënten met een bekend aanvangstijdstip (behandeling tussen 4,5 en 9 uur na ontstaan symptomen) in de meta-analyse van Campbell (2019) liet zien dat 27 van de 57 patiënten (47%) behandeld met alteplase en 20 van de 47 (43%) behandeld met placebo functioneel onafhankelijk waren (mRS 0 tot 2) na 3 maanden. Dit geeft een aOR van 2,14 (95% BI (1,07 tot 4,26)). Dit verschil in risico is klinisch relevant.

Belangrijke uitkomsten

Functionele uitkomst: (Vrijwel) volledig herstel (mRS 0 of 1)

De subgroepanalyse van patiënten met een bekend aanvangstijdstip (behandeling tussen 4,5 en 9 uur na ontstaan symptomen) in de meta-analyse van Campbell (2019) liet voor de uitkomst vrijwel volledig herstel (mRS 0 of 1) een geadjusteerde OR zien van 2,23 (95% BI 1,10 tot 4,50) ten faveure van alteplase in vergelijking met placebo. Dit verschil in risico is klinisch relevant.

Symptomatische intracranieële bloedingen

Over de uitkomst symptomatische intracranieële bloedingen in de subgroep patiënten met een bekend aanvangstijdstip die zijn behandeld tussen 4,5 en 9 uur na ontstaan symptomen werden in de meta-analyse van Campbell (2019) geen gegevens gerapporteerd. Het overall risico op symptomatische intracranieële bloedingen in de meta-analyse van Campbell (2019) was 5% (10/213) voor de patiënten behandeld met alteplase en <1% (1/201) voor de patiënten behandeld placebo (geadjusteerde OR 9,7 (95% BI 1,23-76,55)). Hierin waren dus ook patiënten meegenomen die een onbekend aanvangstijdstip hadden.

Overlijden tijdens de follow-up

In de subgroep van patiënten met een bekend aanvangstijdstip (behandeling tussen 4,5 en 9 uur na ontstaan symptomen) overleden patiënten behandeld met alteplase vaker dan patiënten die placebo kregen (Campbell 2019). In de meta-analyse werden de volgende effectschattingen gerapporteerd:

4,5 tot 6 uur: aOR 1,49 (95% BI 0,48 tot 4,63) [N=107];

6 tot 9 uur: aOR 2,12 (95%BI 0,25 tot 17,58) [N=98].

Dit verschil in risico is klinisch relevant.

Onbekend aanvangstijdstip

Onafhankelijk functioneren (mRS 0 tot 2)

De meta-analyse van studies met patiënten met een onbekend aanvangstijdstip liet zien dat 273 van de 420 patiënten (65%) behandeld met alteplase en 239 van de 409 patiënten (58%) in de controlegroep herstelden tot functionele onafhankelijkheid (mRS 0 tot 2 na 3 maanden; aOR 1,50 (95% BI 1,06 tot 2,12)) (Thomalla 2020). Dit verschil in risico is klinisch relevant.

(Vrijwel) volledig herstel (mRS 0 of 1)

Bij patiënten met een onbekend aanvangstijdstip werd een vrijwel volledig herstel gezien bij 199 van de 420 patiënten (47%) behandeld met alteplase en bij 160 van de 409 patiënten (39%) behandeld met controle (aOR 1,49 (95% BI (1,10 tot 2,03)) (Thomalla 2020). Dit verschil in risico is klinisch relevant.

Symptomatische intracraniële bloedingen

Bij patiënten met een onbekend aanvangstijdstip werden 11 bloedingen gezien bij 429 patiënten (3%) behandeld met alteplase en 2 bij 414 patiënten (<1%) behandeld met controle (aOR 5,58 (95% BI 1,22 tot 25,5)) (Thomalla 2020). Dit verschil in risico is klinisch relevant.

Overlijden tijdens de follow-up

Van de patiënten met een onbekend aanvangstijdstip overleden 27 van de 429 patiënten (6%) behandeld met alteplase versus 14 van de 414 (3%) behandeld met controle (aOR 2,06 (95% BI (1,03 tot 4,09)) (Thomalla 2020). Dit verschil in risico is klinisch relevant.

Bewijskracht van de literatuur

Onafhankelijk functioneren (mRS 0 of 2)

De bewijskracht voor de uitkomst onafhankelijk functioneren start hoog. Daarnaast werd met één niveau verlaagd naar redelijk wegens imprecisie (betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens van klinische relevantie).

(Vrijwel) volledig herstel (mRS 0 of 1)

De bewijskracht voor de uitkomst functionele uitkomst: (vrijwel) volledig herstel start hoog. Deze werd met één niveau verlaagd naar redelijk wegens imprecisie (betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens van klinische relevantie).

Symptomatische intracraniële bloeding

De bewijskracht voor symptomatische intracraniële bloedingen start hoog en werd met twee niveaus verlaagd naar laag wegens imprecisie (gering aantal events en een breed betrouwbaarheidsinterval dat de grens van klinische relevantie overschrijdt).

Overlijden tijdens follow-up

De bewijskracht voor de uitkomst overlijden tijdens follow-up start hoog en werd met twee niveaus verlaagd naar laag wegens imprecisie (gering aantal events en een breed betrouwbaarheidsinterval dat de grens van klinische relevantie overschrijdt).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag (deelvraag 2) te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

P: patiënten met een acuut herseninfarct bij wie het in ieder geval niet zeker is dat de klachten korter dan 4,5 uur voor behandeling zijn ontstaan, met op aanvullende beeldvorming (MR DWI/FLAIR, of CT/MRI-perfusie) aanwijzingen voor nog reversibele focale ischemie;

I: standaardbehandeling met intraveneuze alteplase;

C: standaardbehandeling zonder alteplase;

O: functionele uitkomst: onafhankelijk functioneren, (vrijwel) volledig herstel; symptomatische (inclusief fatale) intracraniale bloedingen; overlijden tijdens follow-up.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte 'onafhankelijk functioneren' cruciaal voor de besluitvorming. De werkgroep achtte de volgende uitkomstmaten belangrijk voor de besluitvorming: '(vrijwel) volledig herstel, 'symptomatische (inclusief fatale) intracraniale bloeding' en 'overlijden'.

Definities

1. onafhankelijk functioneren: score op de mRS van 0 tot 2;
2. (vrijwel) volledig herstel: score op de mRS van 0 of 1;
3. symptomatische intracraniale bloeding: intracraniale bloeding die tot een (tijdelijke) toename van de neurologische verschijnselen leidt of tot overlijden (de precieze definities verschilden tussen de studies);
4. overlijden binnen de studieperiode

Grenzen voor klinische relevantie

Gezien de ernst van de aandoening werd een OR van $<0,8$ of $>1,25$ beschouwd als klinisch relevant. Dit gold voor de uitkomsten 'onafhankelijk functioneren', 'overleven zonder beperkingen', 'symptomatische intracraniale bloedingen' en 'overlijden'.

Zoeken en selecteren (Methode)

De conceptversie van deze tekst was gebaseerd op een gepubliceerde meta-analyse, met search tot en met maart 2019, gericht op bovenstaande PICO (Campbell 2019). Tijdens de commentaarperiode verscheen echter een nieuwe meta-analyse met individuele patiëntendata met search t/m september 2020 (Thomalla 2020). In de definitieve versie van deze tekst werd de meta-analyse van Thomalla daarom toegevoegd. Er werd aanvullend naar systematische reviews en RCT's gezocht vanaf de zoekdatum van die search (21 september 2020) t/m 12 april 2021 in de databases Embase.com en Ovid/Medline. Er werd gezocht op de elementen cva/stroke/herseninfarct EN alteplase. De zoekstrategie werd deels gebaseerd op eerdere reviews (Thomalla 2020, Campbell 2019 en Wardlaw 2014). De literatuurzoekactie leverde 332 unieke treffers op (zie zoekverantwoording).

Resultaten

In de meta-analyse van Campbell 2019 werden drie trials opgenomen: EXTEND (Ma 2019), ECASS4-EXTEND (Ringleb 2019) en EPITHET (Davis 2008). In de meta-analyse van Thomalla 2020 werden vier trials opgenomen: WAKE-UP (Thomalla 2018), EXTEND (Ma 2019), ECASS-4-EXTEND (Ringleb 2019) en THAWS (Koga 2020). De aanvullende literatuurzoekactie leverde geen aanvullende gepubliceerde trials op. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 20-09-2021

Laatst geautoriseerd : 20-09-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M, et al. European Cooperative Acute Stroke Study-4: extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: ExTEND. *Int J Stroke* 2016; 11: 260–67.

Barow, E., et al., Functional Outcome of Intravenous Thrombolysis in Patients With Lacunar Infarcts in the WAKE-UP Trial. *JAMA Neurol*, 2019; 76: 641-649.

Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):139-147.

Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299–309.

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

Koga M, Yamamoto H, Inoue M, et al. Thrombolysis with alteplase at 0.6 mg/kg for stroke with unknown time of onset: a randomized controlled trial. *Stroke* 2020; 51: 1530–38

Koopman MS, Berkhemer OA, Geuskens R, et al. Comparison of three commonly used ct perfusion software packages in patients with acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019.

Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al. A multicentre, randomized, double blinded, placebo controlled phase 3 study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012; 7: 74–80.

Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795–803.

Michel P, Ntaios G, Reichhart M, et al. Perfusion-CT guided intravenous thrombolysis in patients with unknown-onset stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot feasibility trial. *Neuroradiology*. 2012;54:579-588.

Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke*. 2019 Jul;14(5):483-490.

Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):611-622.

Thomalla G, Fiebich JB, Ostergaard L, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (wake-up). *Int J Stroke*. 2014;9:829-836.

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

intraveneuze behandeling met tenecteplase bij patiënten met een herseninfarct

Uitgangsvraag

Wat zijn de indicaties en contra-indicaties voor behandeling met iv tenecteplase bij patiënten met een herseninfarct?

Aanbeveling

Behandel patiënten met een acuut herseninfarct zonder relevante contra-indicaties zo snel mogelijk met intraveneus alteplase. Gebruik tenecteplase niet als standaard behandeling.

Overwegingen

Alteplase is een bewezen effectieve behandeling van het acute herseninfarct. (Wardlaw, 2014)

Meta-analyse van data van vijf gerandomiseerde klinische trials suggereert dat intraveneuze behandeling met tenecteplase even effectief is als intraveneuze behandeling met alteplase ter bevordering van het functionele herstel van patiënten met een herseninfarct. Tevens suggereren de data gelijke veiligheid. Er zijn geen studies verricht met een design gericht op non-inferioriteit en de optimale dosering is onduidelijk.

Een gunstig effect van tenecteplase werd vooral geobserveerd in patiënten met een indicatie voor intra arteriële trombectomie, dus patiënten met proximale occlusie van een grote intracraniale slagader (Campbell 2018). Opmerkelijkwijs werd in deze trial het betere functionele herstel in de tenecteplasegroep niet voorafgegaan door een daling van de NIHSS score. In kleine trials met heterogene patiëntengroepen (Haley 2010; Huang 2015; Parsons 2012) en in 551 patiënten met een relatief klein herseninfarct (Logallo 2017) was het gunstige effect van tenecteplase minder groot. De bewijskracht voor tenecteplase is laag, waardoor de effecten mogelijk zullen veranderen als er nieuwe studies verschijnen.

Bij kan een anaphylactische reactie optreden. Deze is geassocieerd met het gelijktijdig gebruik van ACE inhibitors. Het recidief risico noch de relatie met herhaalde toediening van alteplase is onduidelijk (De Los Rios La Rosa, 2017, Hill 2003). Alleen bij bekende anaphylactische reacties en gecontinueerd gebruik van ace remmers is er mogelijk een herhalingsrisico. Of dezelfde reacties bij tenecteplase optreden is niet duidelijk. Ze zijn bij ons weten niet gerapporteerd. De beste maatregel om deze reactie te voorkomen zal daarom zijn het vervangen van de ACE remmer door een ander antihypertensivum.

Gezien het ontbreken van bewijs voor non-inferioriteit ten opzichte van alteplase, de relatief kleine trials met diverse patiëntengroepen, de geringe heterogeniteit van uitkomsten en onduidelijkheid over de optimale dosering en praktische overwegingen is de werkgroep van mening dat alteplase een meer zekere en veiliger keuze is dan tenecteplase.

Onderbouwing

Achtergrond

Snelle intraveneuze behandeling met alteplase verbetert de kans op een goed herstel bij een geselecteerde groep patiënten met een acuut herseninfarct. Er zijn aanwijzingen dat tenecteplase effectiever is. Deze aanwijzingen zijn gebaseerd op de biologische eigenschappen en de architectuur van tenecteplase. Het

middel is resistenter tegen PAI-1, bindt zich minder goed aan plasminogeen in afwezigheid van fibrine. Hierdoor verwacht men minder systemische effecten van intraveneuze toediening.

Conclusies

Functionele uitkomst

Laag GRADE	Trombolysie met tenecteplase geeft eenzelfde verbetering van de functionele uitkomst als alteplase. <i>(Bronnen: Campbell 2018, Haley 2010, Huang 2015, Logallo 2017, Parsons 2012)</i>
------------	--

Mortaliteit

Laag GRADE	Trombolysie met tenecteplase heeft een zelfde effect op mortaliteit als alteplase. <i>(Bronnen: Campbell 2018, Haley 2010, Huang 2015, Logallo 2017, Parsons 2012)</i>
------------	---

Symptomatische intracraniële bloeding

Laag GRADE	Trombolysie met tenecteplase heeft een zelfde effect op het optreden van symptomatische intracraniële bloedingen als alteplase. <i>(Bronnen: Campbell 2018, Haley 2010, Huang 2015, Logallo 2017, Parsons 2012)</i>
------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Vijf RCTs zijn opgenomen in de literatuuranalyse. Hieronder volgt een korte beschrijving van deze studies.

Campbell 2018, vergeleek of intraveneuze trombolysie (0,25 mg/kg; max 25 mg) met tenecteplase non-inferieur was aan alteplase (0,9 mg/kg, max 90 mg) bij 202 patiënten binnen 4,5 uur na het begin van het herseninfarct bij patiënten met een indicatie voor EVT. Uitkomsten: reperfusie op een initieel katheter angiogram, score op de modified Rankin scale, mortaliteit en symptomatische hersenbloedingen.

Haley 2010, vergeleek trombolysie met intraveneus tenecteplase met intraveneus alteplase in een IIB/III trial binnen drie uur na het begin van het herseninfarct. In deze studie werd gezocht naar een optimale tenecteplase dosis (0,1; 0,25; en 0,4 mg/kg tenecteplase) en werd een vergelijking gemaakt met alteplase (0,9 mg/kg rtPA). Deze studie werd gestopt vanwege trage rekrutering na 112 patiënten. Gerapporteerde uitkomsten waren score op de modified Rankin scale, mortaliteit en symptomatische hersenbloedingen.

Huang 2015, vergeleek trombolysie met tenecteplase versus alteplase binnen 4,5 uur na het begin van een supratentoriaal herseninfarct (ATTEST studie) in een populatie waar vooraf geen patiëntselectie met beeldvorming was gedaan. In totaal werden 104 patiënten gerandomiseerd over tenecteplase 0,25 mg/kg (maximaal 25 mg) of alteplase 0,9 mg/kg (maximaal 90 mg). Gerapporteerde uitkomsten waren: het deel van de penumbra dat gered was, functionele uitkomst, symptomatische intracraniële bloedingen en mortaliteit.

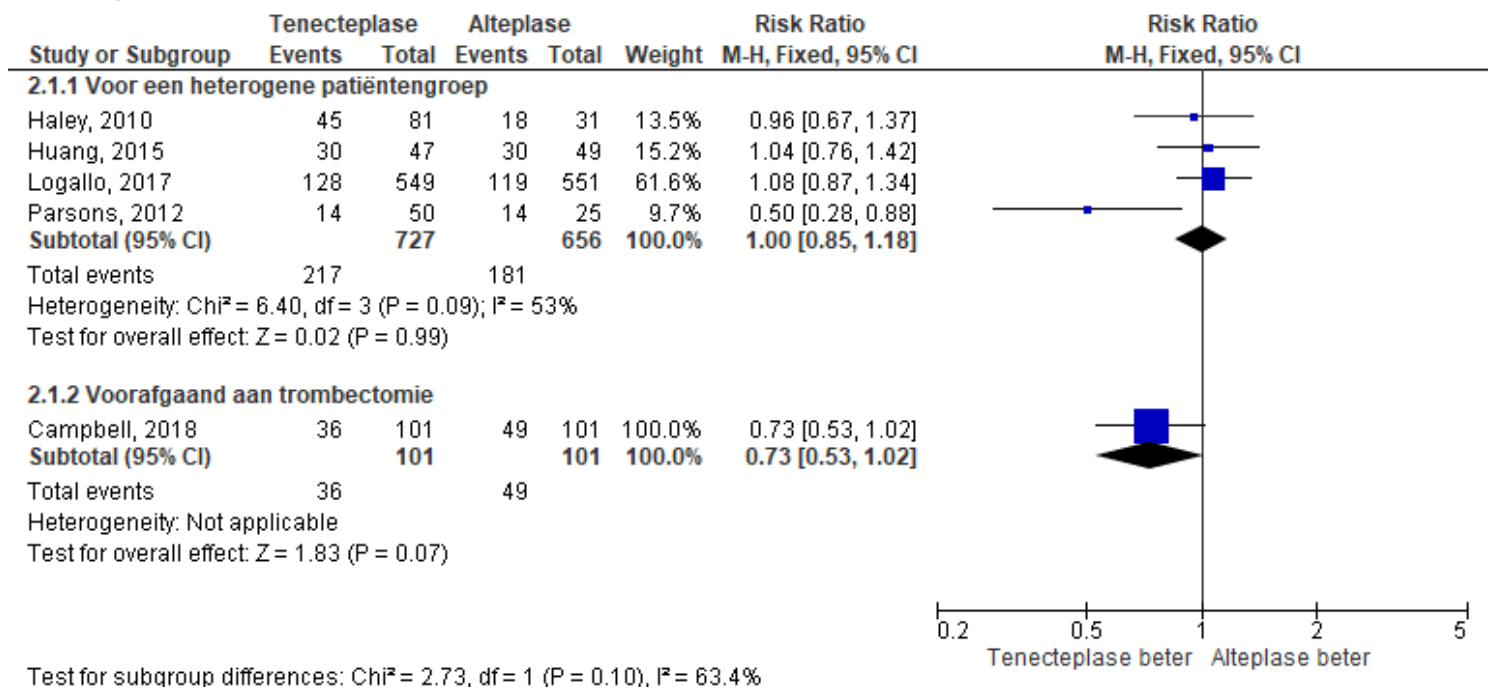
Logallo 2017, vergeleek trombolysie met tenecteplase (0,4 mg/kg maximaal 40 mg) versus alteplase (0,9

mg/kg, maximaal 90 mg) binnen 4,5 uur na het begin van een herseninfarct. In totaal werden 549 patiënten gerandomiseerd in de tenecteplasegroep en 549 in de alteplasegroep. Gerapporteerde uitkomsten waren: functionele uitkomst, symptomatische intracraniale bloedingen en mortaliteit.

Parsons 2012, vergeleek trombolyses met tenecteplase (0,1 mg/kg lichaamsgewicht) met alteplase (0,9 mg/kg lichaamsgewicht) bij 75 patiënten binnen 6 uur na het ontstaan van een herseninfarct bij patiënten met een perfusiedefect minstens 20% groter dan de kern van het infarct op CT perfusiescan. Gerapporteerde uitkomsten waren reperfusie, functionele uitkomst, symptomatische intracraniale bloedingen en mortaliteit.

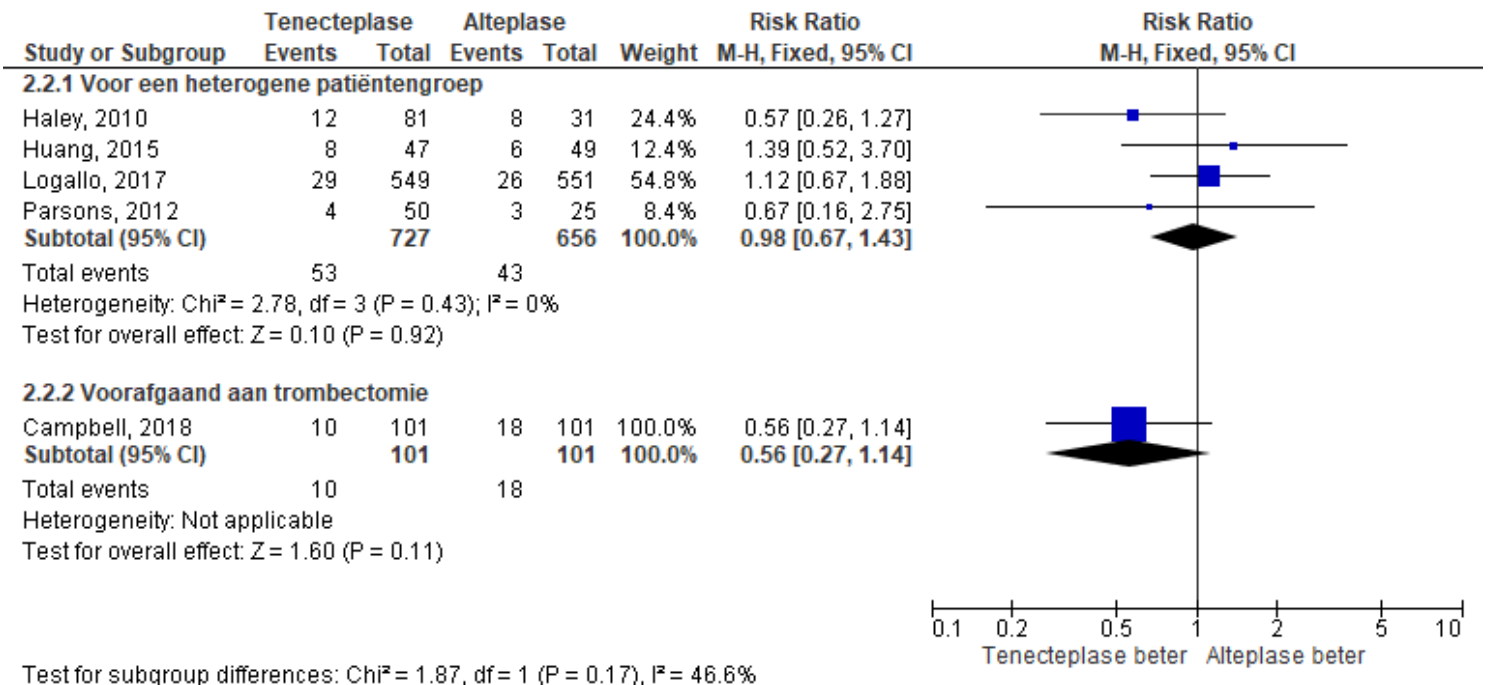
Resultaten

Figuur 1 Patiënten die een slecht functioneel herstel hadden (score op de modified Rankin scale ≥ 3) na trombolysie met tenecteplase danwel alteplase na een herseninfarct.



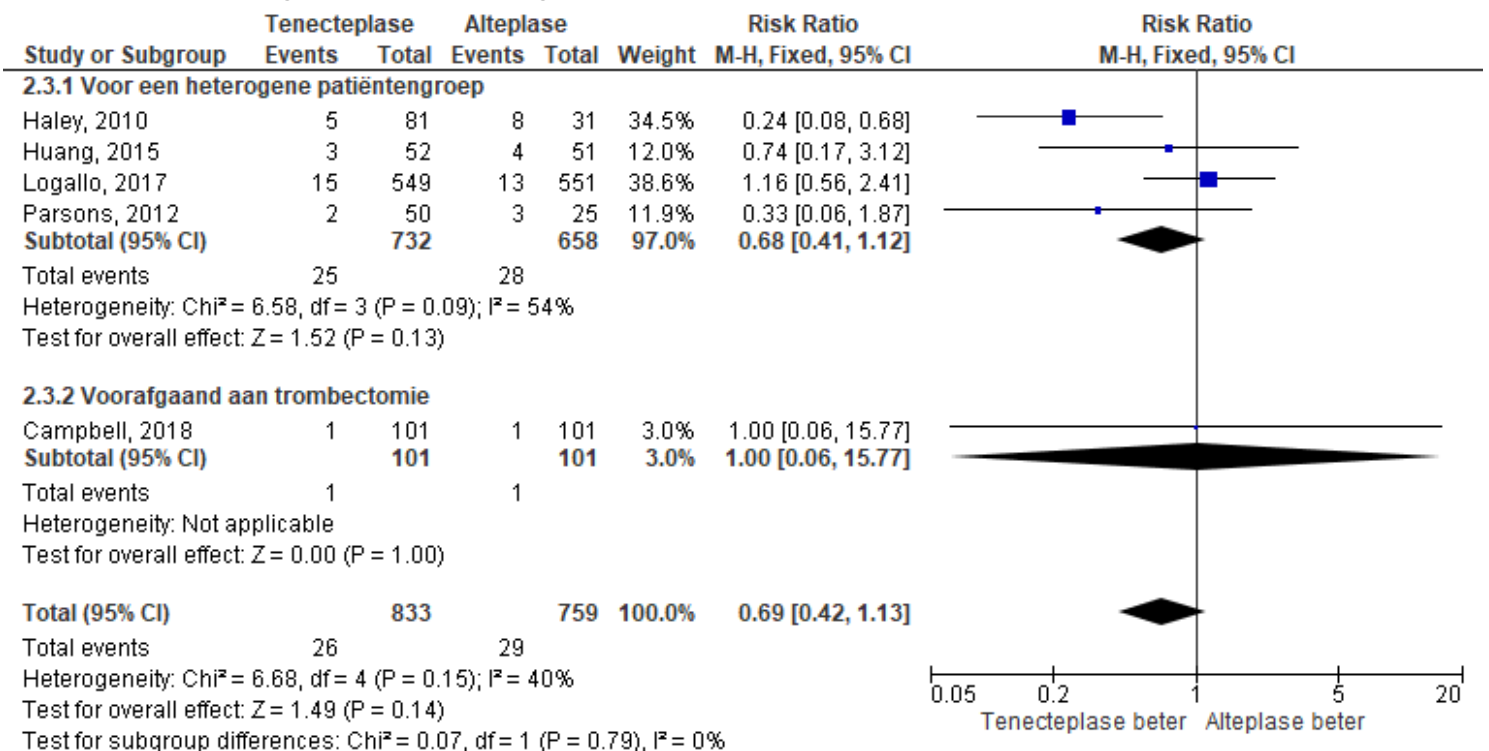
Bij patiënten die een slecht functioneel herstel hadden (score op de modified Rankin scale ≥ 3) werd trombolysie met tenecteplase vergeleken met alteplase (zie figuur 1). In de tenecteplasegroep hadden 253 van de 828 patiënten een slecht functioneel herstel en na standaard behandeling met alteplase 230 van de 757 patiënten. Voor een heterogene patiëntengroep is de risk ratio 1,00 (95% BI [0,85; 1,18]). Voor patiënten met een indicatie voor intraarteriële trombectomie is de risk ratio 0,73 (95% BI [0,53; 1,02]).

Figuur 2 Forest plot: Mortaliteit bij patiënten na trombolysie met tenecteplase danwel alteplase ter behandeling van een herseninfarct



Mortaliteit na trombolysie met tenecteplase werd vergeleken met mortaliteit na alteplase (zie figuur 2). In de tenecteplasegroep overleden 63 van de 828 patiënten en na trombolysie met alteplase overleden 61 van de 757 patiënten. Voor een heterogene patiëntengroep is de risk ratio 0,98 (95% BI [0,67; 1,43]). Voor patiënten met een indicatie voor intra arteriële trombectomie is de risk ratio 0,56 (95% BI [0,27; 1,14]). Het verschil tussen de groepen is niet statistisch significant.

Figuur 3 Forest plot: Symptomatische intracranieële bloedingen bij patiënten die trombolysie met tenecteplase danwel alteplase kregen ter behandeling van een herseninfarct



Het optreden van symptomatische intracraniale bloedingen na trombolysie met tenecteplase werd vergeleken met bloedingen bij trombolysie met alteplase (zie figuur 3). In de tenecteplasegroep traden 26 symptomatische hersenbloedingen op bij 833 patiënten en na alteplase behandeling traden 29 symptomatische hersenbloedingen op bij 759 patiënten. Voor een heterogene patiëntengroep is de risk ratio 0,68 (95% BI [0,41; 1,12]). Voor patiënten met een indicatie voor intra arteriële trombectomie is de risk ratio 1,0 (95% BI [0,06; 15,77]). Het verschil tussen de groepen is niet statistisch significant.

Bewijskracht van de literatuur

Functionele uitkomst

Dit werd bestudeerd in vijf RCTs. Er werd derhalve begonnen met een hoge bewijskracht. De bewijskracht werd verlaagd vanwege heterogene uitkomsten, mogelijk door een verschil in patiëntselectie. Tevens werd verlaagd vanwege imprecisie: brede betrouwbaarheidsintervallen. De bewijskracht werd als 'laag' beoordeeld.

Mortaliteit

Dit werd bestudeerd in vijf RCTs. Er werd derhalve begonnen met een hoge bewijskracht. De bewijskracht werd verlaagd vanwege heterogene uitkomsten, mogelijk door een verschil in patiëntselectie. Tevens werd verlaagd vanwege imprecisie: brede betrouwbaarheidsintervallen. De bewijskracht werd als 'laag' beoordeeld.

Symptomatische intracraniale bloeding

Dit werd bestudeerd in vijf RCTs. Er werd derhalve begonnen met een hoge bewijskracht. De bewijskracht werd verlaagd vanwege heterogene uitkomsten, mogelijk door een verschil in patiëntselectie. Tevens werd verlaagd vanwege imprecisie: brede betrouwbaarheidsintervallen. De bewijskracht werd als 'laag' beoordeeld.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

P: patiënten met een acuut herseninfarct

I: behandeling met IV tenecteplase

C: behandeling met IV alteplase

O: functioneel herstel, mortaliteit, hersenbloedingen en reperfusie

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en slecht functioneel herstel voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten, en hersenbloeding en reperfusie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Definities:

Slecht functioneel herstel (overlijden of afhankelijkheid): score op de mRS ≥ 3 (in de Cochrane review is bij trials waar geen mRS beschikbaar was gebruik gemaakt van de Barthel Index);

symptomatische intracranieële bloeding: intracranieële bloeding die tot een (tijdelijke) toename van de neurologische verschijnselen leidt, bloeding in meer dan 30% van het geïnfarceerde gebied met een duidelijk ruimte-innemend effect of een bloeding op afstand van het infarct

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase, en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar relevante literatuur over trombolysie met tenecteplase. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 161 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: patiënten met een herseninfarct, RCT naar behandeling met intraveneus tenecteplase in vergelijking met standaardbehandeling met alteplase en uitkomsten gerapporteerd als functioneel herstel en/of sterfte. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 14 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens negen studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en vijf studies definitief geselecteerd.

Vijf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in bijlage vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 10-05-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2018 Apr 26;378(17):1573-1582. PubMed PMID: 29694815.

De Los Rios La Rosa F, Starosciak AK, Wolf B. Thrombolysis of a stroke patient with history of rtPA-associated angioedema. *Neurol Clin Pract.* 2017;7(6):541-543.

Haley EC Jr, Thompson JL, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al. Tenecteplase in Stroke Investigators. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke.* 2010 Apr;41(4):707-11. PubMed PMID: 20185783.

Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, De Los Rios La Rosa F, Starosciak AK, Wolf B. Thrombolysis of a stroke patient with history of rtPA-associated angioedema. *Neurol Clin Pract.* 2017;7(6):541-543. Demchuk AM, Newcommon NJ, Green TL, Kenney C, Cole-Haskayne A, Buchan AM. *Neurology.* 2003 May 13;60(9):1525-7.

Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, Ford I, Muir KW. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol.* 2015 Apr;14(4):368-76. PubMed PMID: 25726502. Central PMCID: PMC2860601.

Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol.* 2017 Oct;16(10):781-788. PubMed PMID: 28780236.

Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2012 Mar 22;366(12):1099-107. PubMed PMID: 22435369.

Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD000213

Endovasculaire trombectomie (EVT) bij herseninfarct

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

Patiënten met een herseninfarct dienen met spoed beeldvormend onderzoek van de hersenen (CT) en slagaderen van hoofd en hals (CTA) te ondergaan, om te kunnen beoordelen of zij in aanmerking komen voor endovasculaire trombectomie. Aanbevelingen voor de uitvoering van CT, CTA en CTP zijn te vinden in de appendix.

Dit betekent dat patiënten met een mogelijk herseninfarct met spoed (A2) dienen te worden vervoerd naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Patiënten met een aangetoonde intracranieële occlusie dienen met grote spoed (A1) naar een interventie centrum te worden vervoerd.

Patiënten met een acuut herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) die met adequate beeldvorming is aangetoond, dienen endovasculair te worden behandeld met een verwijderbare stent of andere state-of-the-art techniek, ongeacht de ernst van de neurologische uitval. Indien de patiënt ook in aanmerking komt voor intraveneuze trombolysie met alteplase dient dit eerst gestart te worden, maar het effect hiervan moet niet worden afgewacht. Als de patiënt binnen zes uur kan worden behandeld is geen verdere diagnostiek nodig.

Behandeling binnen 6 tot 24 uur is alleen geïndiceerd bij ernstige neurologische uitval (NIHSS ³ 10), een infarctkern kleiner dan 25 ml en een penumbra, zodanig dat het totale ischemische gebied 1,8 keer groter is dan de infarctkern alleen.

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

Contra-indicatie voor EVT:

Intracranieële bloeding (inclusief hemorragische transformatie infarct) bij beeldvorming.

Relatieve contra-indicatie:

Infarct in het aangedane stroomgebied in de voorgaande zes weken.

Overwegingen

EVT van het herseninfarct is in de afgelopen vijf jaar ook in enkele andere trials onderzocht (Broderick 2013; Ciccone 2013; Kidwell 2013; Khoury 2017). In deze vier trials werd geen overtuigend voordeel van behandeling gevonden, hetgeen achteraf werd geweten aan het feit dat in drie van deze trials het grootste deel van de patiënten niet met de modernste technieken werd behandeld, én dat bij twee van de vier trials

de occlusie van een proximale intracraniële arterie niet met niet-invasieve beeldvorming (CTA of MRA) was bevestigd. Deze 'neutrale' trials doen dus niets af aan de positieve resultaten van trials waarin moderne behandeltechnieken zijn gebruikt en die na 2013 zijn gepubliceerd.

De bovenstaande trials waren beperkt tot patiënten met een infarct in het stroomgebied van de a. carotis. Het is onzeker of de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met een infarct ten gevolge van een occlusie van de a. basilaris. De werkgroep adviseert deze patiënten bij voorkeur te behandelen in het kader van een gerandomiseerde trial naar het effect van EVT. Zodra de resultaten van BEST en mogelijk spoedig ook BASICS zijn gepubliceerd, zal wederom een vernieuwde versie van deze sectie over EVT van het herseninfarct verschijnen.

Subgroepen

Observationele studies suggereren dat EVT minder effectief is indien sprake is van beperkte collaterale bloedvoorziening of uitgebreide ischemische afwijkingen op CT (Nambiar 2014; Puetz 2009). In een op individuele patiëntengegevens gebaseerde *post-hoc* meta-analyse van zeven gerandomiseerde trials gaf de collaterale status echter geen overtuigende effectmodificatie (Roman 2018). Wel was er ook in deze meta-analyse een trend naar een kleiner effect bij een slechte collaterale bloedvoorziening. Opgemerkt moet worden dat de kans op een goed herstel bij deze subgroep patiënten sowieso veel kleiner is, ongeacht de behandeling. Alle studies tot op heden zijn dus onvoldoende overtuigend om de behandelingskeuze door de mate van collaterale bloedvoorziening te laten bepalen.

Het is ook onzeker of EVT zinvol is bij patiënten met een occlusie van de a. carotis ten gevolge van een dissectie, maar er zijn aanwijzingen dat EVT bij deze patiënten technisch haalbaar en zinvol is (Berkhemer 2017; Hoving 2017). Ook zijn er aanwijzingen dat behandeling van patiënten die DOACs of VKA gebruiken, veilig en effectief is (Rozeman 2016; Kurowski 2017).

Meer informatie over de betreffende groepen patiënten zal vermoedelijk in de komende jaren beschikbaar komen. De werkgroep adviseert om deze factoren tot die tijd niet als absolute contra-indicatie voor EVT te beschouwen.

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

Antitromboticum

Bij alle patienten met een herseninfarct is het gewenst om snel te starten met een antitromboticum, meestal een plaatjesremmer. Dit geldt evenzeer voor patienten die EVT ondergingen. De enige uitzonderingn betreft patienten die zijn behandeld met IV alteplase. Het starten van antitrombotica in de eerste 24 uur na behandeling met alteplase waarschijnlijk gepaard gaat met een verhoogd risico op symptomatische bloedingen (Zinkstok 2012 Vanzelfsprekend dient de antitrombotische behandeling 24 uur na trombolysen te worden gestart.

Bloeddruk

Het is niet geheel zeker of een EVT bij een hogere bloeddruk ook van voordeel is, én of het verlagen van de bloeddruk om EVT mogelijk te maken een netto voordeel heeft. In een post-hoc analyse van MR CLEAN had de bloeddruk bij opname echter geen interactie met het behandelings-effect, om welke reden een hoge bloeddruk vermoedelijk geen contra-indicatie is voor EVT (Mulder 2017). Zeker indien EVT voorafgegaan is door intraveneuze trombolysie met alteplase dient de bloeddruk de eerste 24 uur na behandeling onder 185/110 mm Hg gehouden te worden, volgens internationale consensus.

Tijdsinterval

Van drie gerandomiseerde trials naar het effect van EVT als die pas later dan zes uur na het veronderstelde begintijdstip kon worden ingezet, is er één na inclusie van 33 patiënten onderbroken en nog niet gepubliceerd (Turk A, POSITIVE trial, clinicaltrials.gov NCT 01778335). In de andere twee trials (DAWN en DEFUSE III) werden patiënten geïncludeerd volgens strenge criteria, die erop gericht waren diegenen te behandelen met een grote kans op herstel. Bij toepassen van deze criteria op een geselecteerde consecutieve serie patiënten met een herseninfarct, bleek dat slechts 2%-3% voldeed aan de inclusiecriteria van deze studies. De criteria betroffen de neurologische uitval bij randomisatie (score op de NIHSS), de grootte van de infarctkern en de omvang van het gebied met mogelijk reversibele ischemie (penumbra). Voor de beeldvormingscriteria is onderzoek met CT perfusie of MR diffusie/perfusie, softwarematige bewerking van de beelden, en uiteraard expertise bij de beoordeling vereist. Het profiel van de op deze criteria in beide studies geïncludeerde patiënten was echter nog gunstiger dan de inclusiecriteria suggereren. Daarom is het verstandig om niet de inclusiecriteria aan te houden als indicatie voor behandeling, maar af te gaan op het profiel van de patiënten die werkelijk in de studie zijn opgenomen. In de tabel staan de inclusiecriteria van de trials en de p25 respectievelijk p75 van de overeenkomende klinische parameters, waarvan de werkgroep meent dat zij een goede afspiegeling vormen van de patiëntengroep die effect ondervond van de behandeling, en daarmee een goede indicatie oplevert. De werkgroep is op grond van deze gegevens van mening dat de criteria die leiden tot selectie van patiënten met een naar verwachting gunstig effect van trombectomie in het tijdvenster van 6-24 uur na begin van de verschijnselen de volgende zijn:

- behandeling kan pas worden gestart later dan zes uur maar binnen 24 uur na begin van de verschijnselen,
- NIHSS score voor behandeling van 10 of meer,
- Een infarct kern kleiner dan 25 ml, bepaald met behulp van CT perfusie of MRI

Een penumbra met een grootte van tenminste 80% van de grootte van de infarctkern.”

De infarctkern wordt gedefinieerd als het gebied met minder dan 30% perfusie ten opzichte van normaal hersenweefsel (aan de contralaterale zijde), op CT perfusie. De penumbra wordt gedefinieerd als het gebied met meer dan 30% perfusie, maar wel een tijd tot maximale perfusie (Tmax) van minimaal 6 seconden. (Lansberg 2012, Albers 2018)

Intraveneuze trombolysie vóór EVT

Het is onzeker of intraveneuze trombolysie met alteplase vóór EVT een extra voordeel voor patiënten biedt, of alleen maar het nadeel van een grotere kans op een symptomatische intracraniale bloeding. In de bovengenoemde gerandomiseerde trials van EVT versus geen EVT was er geen interactie tussen intraveneuze trombolysie en het behandelings-effect van EVT. (Goyal 2016) Observatiele studies geven echter uiteenlopende

resultaten. (Mulder 2017; Coutinho 2017; Goyal 2016). Deze vraag wordt nu verder onderzocht in de Nederlandse gerandomiseerde trial MR CLEAN NoIV, en minstens drie andere gerandomiseerde studies. Tot die tijd adviseert de werkgroep om bij patiënten die voldoen aan de criteria voor intraveneuze trombolysie deze behandeling eerst te starten en daarna zonder de effecten van trombolysie af te wachten te starten met de EVT. De infusiepomp met alteplase hoeft niet voortijdig te worden gestopt in verband met de EVT.

Anesthesie

Observationele studies suggereren sterk dat bij patiënten die behandeld worden met EVT algehele anesthesie tijdens deze behandeling de kans op een goed herstel verkleint ten opzichte van 'geen algehele anesthesie' (Campbell 2018). Kleine gerandomiseerde trials hebben echter aangetoond dat algehele anesthesie tijdens EVT niet tot slechtere uitkomsten leidt dan "conscious sedation" (Schonenberger 2016; Lowhagen 2017; Simonsen 2017). Wel zijn er aanwijzingen dat een strategie waarbij in het geheel geen sedatie, dus alleen lokale anesthesie, wordt toegepast leidt tot betere uitkomsten (van de Graaf, 2018). Er bestaan echter geen gerandomiseerde trials van algehele anesthesie versus lokale anesthesie tijdens EVT. De werkgroep kan nog geen advies geven over de methode van anesthesie tijdens EVT.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij patiënten met een acuut herseninfarct op basis van een occlusie van een proximale intracranieële arterie wordt een endovasculaire trombectomie (EVT) al meer dan 20 jaar toegepast, maar tot eind 2014 bestond onzekerheid over het nut hiervan.

Conclusies

Functioneel herstel bij behandeling binnen zes uur

GRADE Hoog	<p>Bij patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) verkleint EVT met een verwijderbare stent de kans op afhankelijkheid ten opzichte van de 'standaardbehandeling', indien de EVT wordt gestart binnen zes uur na het ontstaan van de verschijnselen.</p> <p><i>Bronnen (Berkhemer 2015, Bracard 2016, Campbell 2015, Goyal 2015, Jovin 2015, Muir 2017, Saver 2015).</i></p>
----------------------	---

Functioneel herstel bij behandeling binnen 6 tot 16 uur

GRADE Hoog	<p>Bij patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. Carotis interna of de proximale a. Cerebri media (M1 of M2) verkleint EVT met een verwijderbare stent de kans op afhankelijkheid ten opzichte van de 'standaardbehandeling', indien de EVT wordt gestart na zes, maar binnen 16 uur na het ontstaan van de verschijnselen, bij zeer sterk geselecteerde patiënten met ernstige neurologische uitval en met een bij perfusie beeldvorming aangetoonde kleine infarct kern en daarnaast klinisch dan wel bij beeldvorming aanwijzingen voor een "penumbra".</p> <p><i>Bronnen (Albers 2018, Nogueira 2018)</i></p>
-----------------------------	---

Functioneel herstel bij behandeling binnen 16 tot 24 uur

GRADE Gemiddeld	<p>Bij patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. Carotis interna of de proximale a. Cerebri media (M1 of M2) verkleint EVT met een verwijderbare stent de kans op afhankelijkheid ten opzichte van de 'standaardbehandeling', indien de EVT wordt gestart na zes, maar binnen 16 uur na het ontstaan van de verschijnselen, bij zeer sterk geselecteerde patiënten met ernstige neurologische uitval en met een bij perfusie beeldvorming aangetoonde kleine infarct kern en daarnaast klinisch dan wel bij beeldvorming aanwijzingen voor een "penumbra".</p> <p><i>Bronnen (Nogueira 2018)</i></p>
----------------------------------	--

Mortaliteit

GRADE gemiddeld	<p>Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat EVT de kans op overlijden binnen drie maanden bij patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) verlaagt.</p> <p><i>Bronnen (Albers 2018, Berkhemer 2015, Bracard 2016, Broderick 2013, Campbell 2015, Goyal 2015, Jovin 2015, Mocco 2016, Muir 2017, Nogueira 2018, Saver 2015)</i></p>
----------------------------------	--

Symptomatische intracraniale bloeding

GRADE Hoog	<p>Bij patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) heeft EVT met moderne technieken geen effect op het optreden van symptomatische intracraniale bloedingen.</p> <p><i>Bronnen (Albers 2018, Berkhemer 2015, Bracard, 2016, Broderick 2013, Campbell 2015, Goyal 2015, Jovin 2015, Kidwel 2013, Mocco 2016, Muir 2017, Nogueira 2018, Ogawa 2007, Saver 2015)</i></p>
-----------------------------	---

Samenvatting literatuur

Korte beschrijving van de geïncludeerde studies

De gevonden studies werden in een vijftal categorieën ingedeeld. De studies uit categorieën 1 en 2

gebruikten inmiddels obsoleete behandel- en/of diagnostische methoden en worden hier niet besproken. De studies uit categorie drie tot vijf bespreken we hieronder. Studies die minder dan 10 patiënten hadden geïnccludeerd zijn niet in de tabellen en figuren opgenomen, maar worden wel genoemd in de bespreking.

1. EVT primair met trombolytica: hieronder vielen Proact I en II (Furlan 1999 en Del Zoppo 1998), MELT (Ogawa 2007), SYNTHESIS (Cicccone 2013).
2. EVT met mechanische middelen, zonder altijd een CTA/MRA vooraf: IMS III (Broderick 2013), MR RESCUE (Kidwell 2013); EASI (Khoury 2017).
3. Vroege EVT met stent retrievers early window (tot zes uur) met CTA of MRA vooraf: MR CLEAN (Berkhemer 2015); ESCAPE (Goyal 2015); SWIFT PRIME (Saver 2015); REVASCAT (Jovin 2015); EXTEND IA (Campbell 2015); THRACE (Bracard 2016); PISTE (Muir 2017), THRILL (Bendzus 2016).
4. EVT met aspiratietechnieken met CTA of MRA vooraf: Therapy (Mocco 2016).
5. Late EVT met CTA en CT perfusie of MR Diffusie / perfusie (6-16 of 24 uur): DAWN (Nogueira 2017); DEFUSE III (Albers 2018).

Slechts enkele patiënten met een occlusie van de a. basilaris waren in sommige van bovenstaande trials opgenomen. De Australian Urokinase trial, waarin patiënten met een basilaris-occlusie werden behandeld met het trombolyticum urokinase, was na acht patiënten tot een vroegtijdig einde gekomen (Macleod, 2005). Vier van de acht behandelde patiënten hadden een goede functionele uitkomst versus één van de zeven in de controlegroep. Grotere trials zijn nodig, omdat de anatomie en prognose aanzienlijk anders is dan bij patiënten met een infarct op basis van occlusie in de anterieure intracraniale circulatie. De BEST trial is gerapporteerd in oktober 2018 (World Stroke Conference), maar nog niet gepubliceerd, het protocol wel (Liu 2017). De trial is beëindigd nadat 131 patiënten, 38% van de beoogde 344 waren geïnccludeerd, vanwege verlies van equipoise onder de onderzoekers. Ondertussen waren 14 van 65 patiënten in de controlegroep om die reden toch behandeld met EVT. De intention to treat analyse op de goede functionele uitkomst (mRS 0-2) toonde geen effect van de interventie (OR 1,3, $p=0,48$). Ook op de andere uitkomsten was de trial neutraal. Er is ook een vergelijking gemaakt tussen de werkelijk wel en niet behandelde patiënten (per protocol en as treated). In deze analyses was het effect klinisch en statistisch significant, maar vertekening kan hier een grote rol hebben gespeeld. Conclusies over de effectiviteit van EVT bij deze patiëntengroep kunnen daarom nog niet met voldoende zekerheid worden getrokken. De BASICS studie met een vergelijkbaar design is nog actief (Van der Hoeven 2013).

De MR CLEAN-trial (Berkhemer 2015) was een gerandomiseerde open klinische trial met geblindeerde uitkomstmeting bij 500 patiënten met een acuut herseninfarct ten gevolge van een met CTA bewezen occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri media (M1 of M2) of de a. cerebri anterior (A1 of A2). Patiënten met een symptomatische occlusie van de a. vertebralis of a. basilaris werden van deelname uitgesloten. De laagste score op de NIHSS was drie en de mediaan 18. De minimale leeftijd voor inclusie was 18 jaar; er was geen bovenste leeftijdsgrens. De gemiddelde leeftijd van de geïnccludeerde patiënten was 66 jaar. 89% van de patiënten was vóór inclusie behandeld met intraveneus alteplase. De EVT diende binnen zes uur na het ontstaan van het infarct te worden gestart. De wijze van EVT werd grotendeels overgelaten aan de interventie. De primaire uitkomstmaat was de score op de modified Rankin Scale na drie maanden. Van de 500 patiënten werden er 233 (47%) gerandomiseerd voor EVT en 267 (53%) voor standaardbehandeling. Van de patiënten in de interventiegroep werden 196 (84%) daadwerkelijk

endovasculair behandeld, evenals één patiënt in de controlegroep. Bij 190 van de 196 endovasculair behandelde patiënten werd een verwijderbare stent gebruikt, om welke reden de resultaten van MR CLEAN alleen op deze behandelingstechniek van toepassing zijn. Bij 24 patiënten (12%) werd naast de mechanische trombectomie ook intra-arterieel een tromboliticum toegediend.

De gegevens van MR CLEAN en vier andere gerandomiseerde trials waarin het effect van EVT met moderne hulpmiddelen (meestal verwijderbare stents) werd onderzocht (ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, en EXTEND IA; Campbell 2015; Goyal 2015; Jovin 2015; Saver 2015) werden gezamenlijk geanalyseerd in een individual patient data meta-analyse (Goyal 2016). De andere trials beperkten zich net als de MR CLEAN tot patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of de proximale a. cerebri anterior of a. cerebri media en in alle trials werd bij het grootste deel van de patiënten gebruik gemaakt van een verwijderbare stent. In de ESCAPE-trial konden patiënten worden geïncludeerd tot 12 uur na het ontstaan van de symptomen, maar werden patiënten met uitgebreide ischemische afwijkingen op de blanco CT (ASPECTS <6) en patiënten met een slechte collaterale circulatie op CTA van deelname uitgesloten. Ook in EXTEND IA, SWIFT PRIME en REVASCAT werden patiënten geëxcludeerd indien er op CT of MRI aanwijzingen waren voor irreversibele schade in een groot deel van het aangedane stroomgebied. In alle trials was bij het merendeel van de patiënten of bij alle patiënten gestart met intraveneus alteplase vóór de start van de EVT. Alle vier de trials werden voortijdig afgebroken na een interim-analyse naar aanleiding van de resultaten van de MR CLEAN-trial, en alle vier de trials bevestigden de positieve resultaten van MR CLEAN.

Na de bovengenoemde individuele patiënten meta-analyse van de vijf EVT trials zijn nog twee vergelijkbare gerandomiseerde trials gepubliceerd. THRACE (Bracard 2016) includeerde 414 patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna, de proximale a. cerebri media, of de distale a. basilaris. Van de laatste werden overigens maar vier patiënten geïncludeerd. Alle patiënten werden behandeld met intraveneuze trombolyse. EVT diende binnen vijf uur na het ontstaan van de symptomen gestart te worden. In PISTE werden 65 patiënten geïncludeerd met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna, de proximale a. cerebri media. Alle patiënten werden behandeld met intraveneuze trombolyse binnen 4,5 uur na het ontstaan van de symptomen. EVT diende binnen 90 minuten na het begin van de intraveneuze trombolyse gestart te worden (Muir 2017). In beide studies werden geen CT-perfusie of APECTS-criteria gebruikt. Wel werden in PISTE patiënten geëxcludeerd als er een duidelijke hypodensiteit bestond in meer dan één derde van het stroomgebied van de a. cerebri media. Beide trials werden voortijdig afgebroken, één na een geplande interimanalyse en één vanwege het wegvallen van "equipose" bij de onderzoekers. Tot slot zijn nog de resultaten van de THRILL studie gepubliceerd, maar deze studie werd na inclusie van vier patiënten al weer afgebroken (Bendszus 2016).

Twee recente gerandomiseerde klinische trials hebben zich gericht op patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of het M1-segment van de a. cerebri media die tussen 6 en 16 (DEFUSE III) of 24 uur (DAWN). DAWN includeerde 206 patiënten op basis van een mismatch tussen de ernst van de neurologische uitval en de infarctgrootte op CT-perfusie of MRI. Bij ernstige neurologische uitval en een relatief klein infarctvolume, werd in deze trial verondersteld dat er sprake was van een grote penumbra. DEFUSE-III maakte gebruik van een mismatch tussen de grootte van het infarct en dat van de penumbra op CT-perfusie, waarbij het totale ischemische gebied tenminste 1,8 keer zo groot moest zijn als het infarct. Belangrijk is dat beide studies zich beperkten tot patiënten die vóór het herseninfarct geen beperkingen

hadden (mRS 0 of 1) én vóór inclusie een score op de NIHSS hadden van tenminste 10 (DAWN) of 6 (DEFUSE III). In beide studies werd gebruik gemaakt van de RAPID® software om de grootte van de kern van het infarct en die van de penumbra te meten. De uiteindelijke mediaan (IQR) van de NIHSS was 17 (IQR: 13 – 21) in DAWN en 16 (IQR: 10 – 21) in DEFUSE III, en de mediane infarctkerngrootte respectievelijk 8 ml (IQR: 2-18) en 10 ml (IQR: 2-25), zie tabel 1. De patiënten hadden dus ernstige uitval bij een zeer kleine infarctkern. Patiënten werden gerandomiseerd tussen 'EVT' en 'geen EVT.' De EVT werd uitgevoerd met een stent retriever (DAWN) of elk gecertificeerd device (DEFUSE III). Beide studies zijn voortijdig beëindigd toen overtuigend was aangetoond dat EVT ook na zes uur tot een grotere kans op een goed herstel leidde.

Tabel 1 Overzicht van inclusie criteria en patiënt-kenmerken in de trials van EVT in het late tijdvenster. Getallen zijn gemiddelden met standaarddeviatie of mediaan met interkwartiel (p25-p75). Penumbra is gedefinieerd als het gebied met vertraagde perfusie, blijkend uit Tmax > 6sec, buiten het infarctkern gebied.

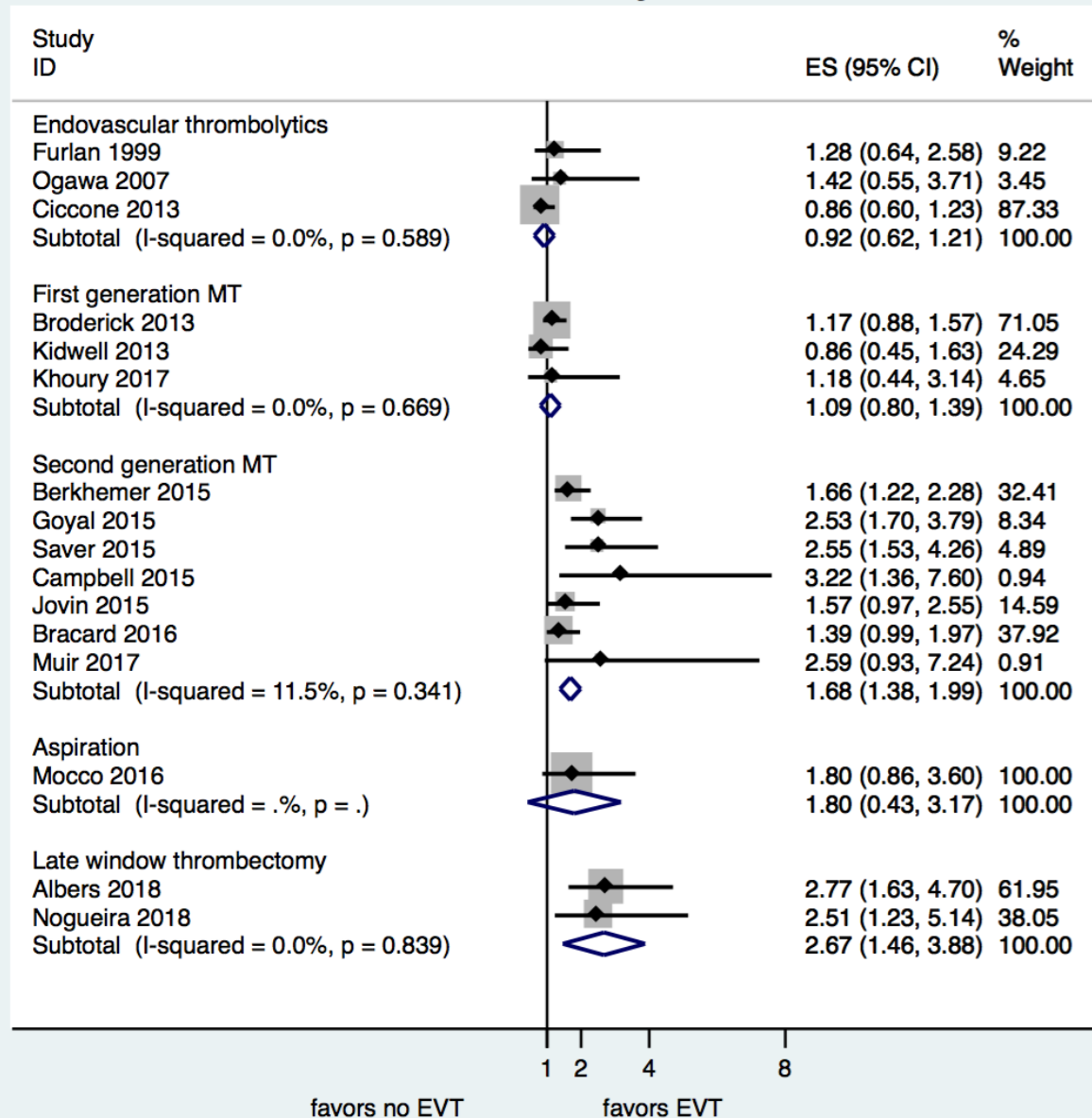
	DAWN criteria	DAWN Inclusie	DEFUSE 3 criteria	DEFUSE 3 Inclusie*
Age	-	70 (14)	<80	70 (50-80)
NIHSS	³ 10	17 (13-21)	³ 6	16 (11-21)
Infarct core (ml)		8 (2-18)	<70	10 (2-25)
Age >80	< 21			
NIHSS >10				
Age <80	< 31			
NIHSS >10				
Age <80	31-51			
NIHSS >20				
Penumbra	-	-	> 80% >15 ml	115 (75-150 ml)
Time window	6 - 24	13 (10-16)	6 - 16	11 (9-13)

Functionele status

Figuur 1. Kans op een beter herstel (ordinale analyse van de mRS) na EVT versus geen EVT.

ES=effectschatter, (common Odds Ratio).

Endovascular treatment ordinal analyses

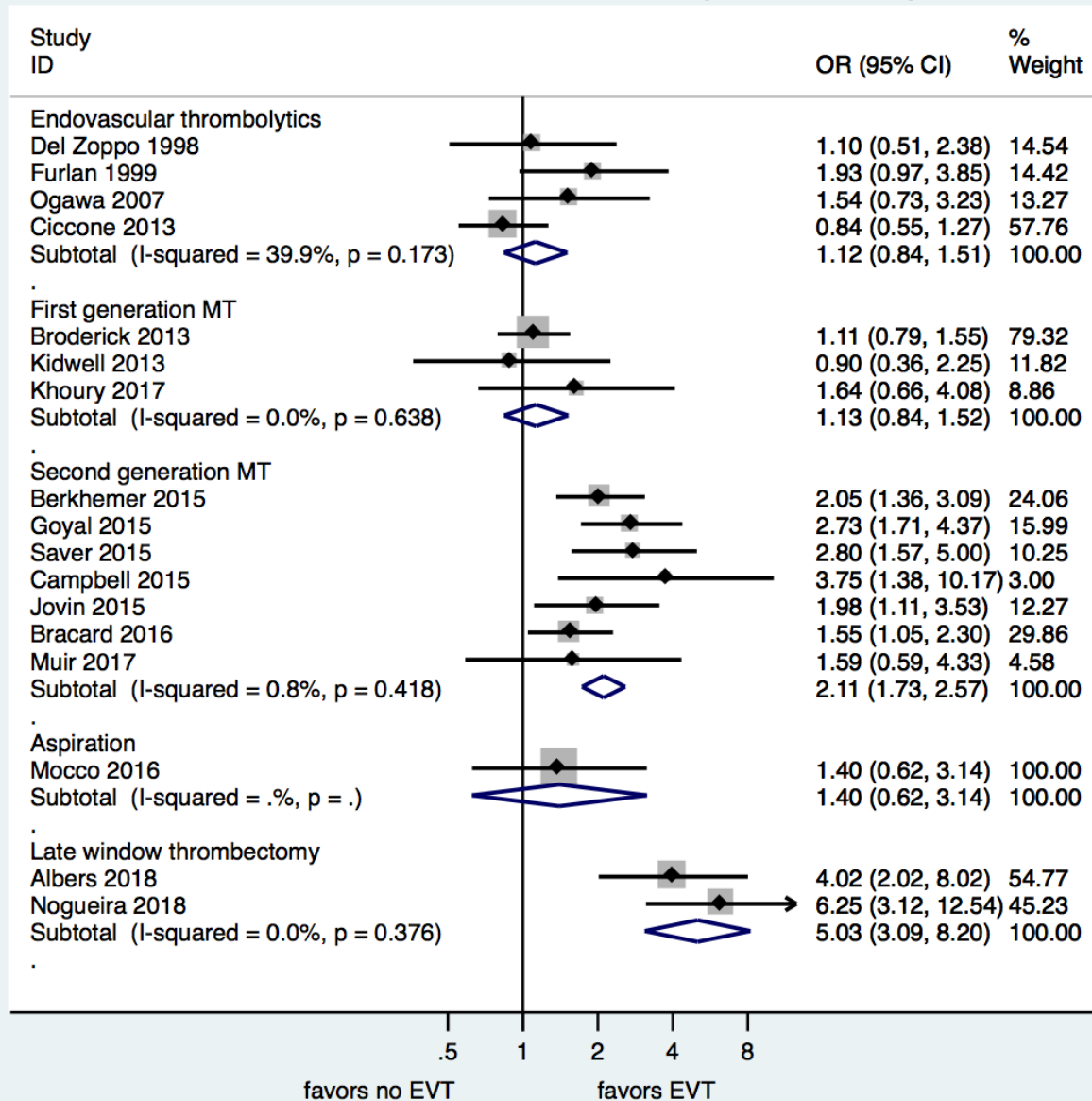


Zowel in de eerste zes uur na het ontstaan van het herseninfarct als in de periode tussen 6 en 24 uur vergroot EVT de kans op herstel bij (zeer) sterk geselecteerde patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of proximale a. cerebri media.

Figuur 2. Kans op een goed herstel (mRS 0 – 2) na EVT versus geen EVT.

Endovascular treatment

Good clinical outcome (mRS 0-2)

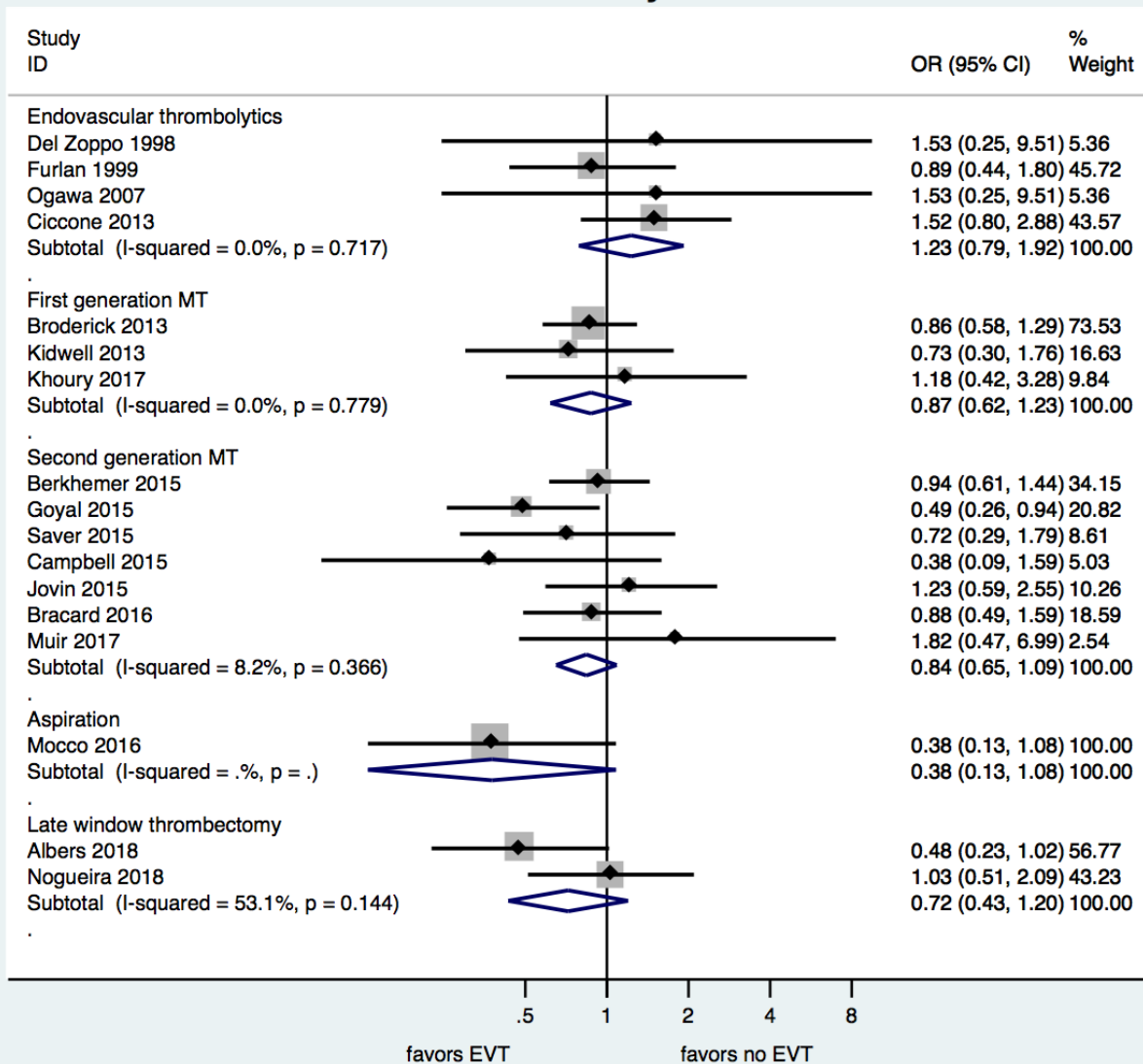


Zowel in de eerste zes uur na het ontstaan van het herseninfarct als in de periode tussen 6 en 24 uur vergroot EVT met hedendaagse technieken de kans op een goed herstel bij (zeer) sterk geselecteerde patiënten met een herseninfarct door een occlusie van de distale a. carotis interna of proximale a. cerebri media of anterior. Bij het gebruik van oudere technieken (trials tot en met 2013) zijn er onvoldoende aanwijzingen dat EVT tot een grotere kans op een goed herstel leidt.

Figuur 3. Kans op overlijden binnen drie maanden na het herseninfarct na EVT versus geen EVT.

Endovascular treatment

Mortality

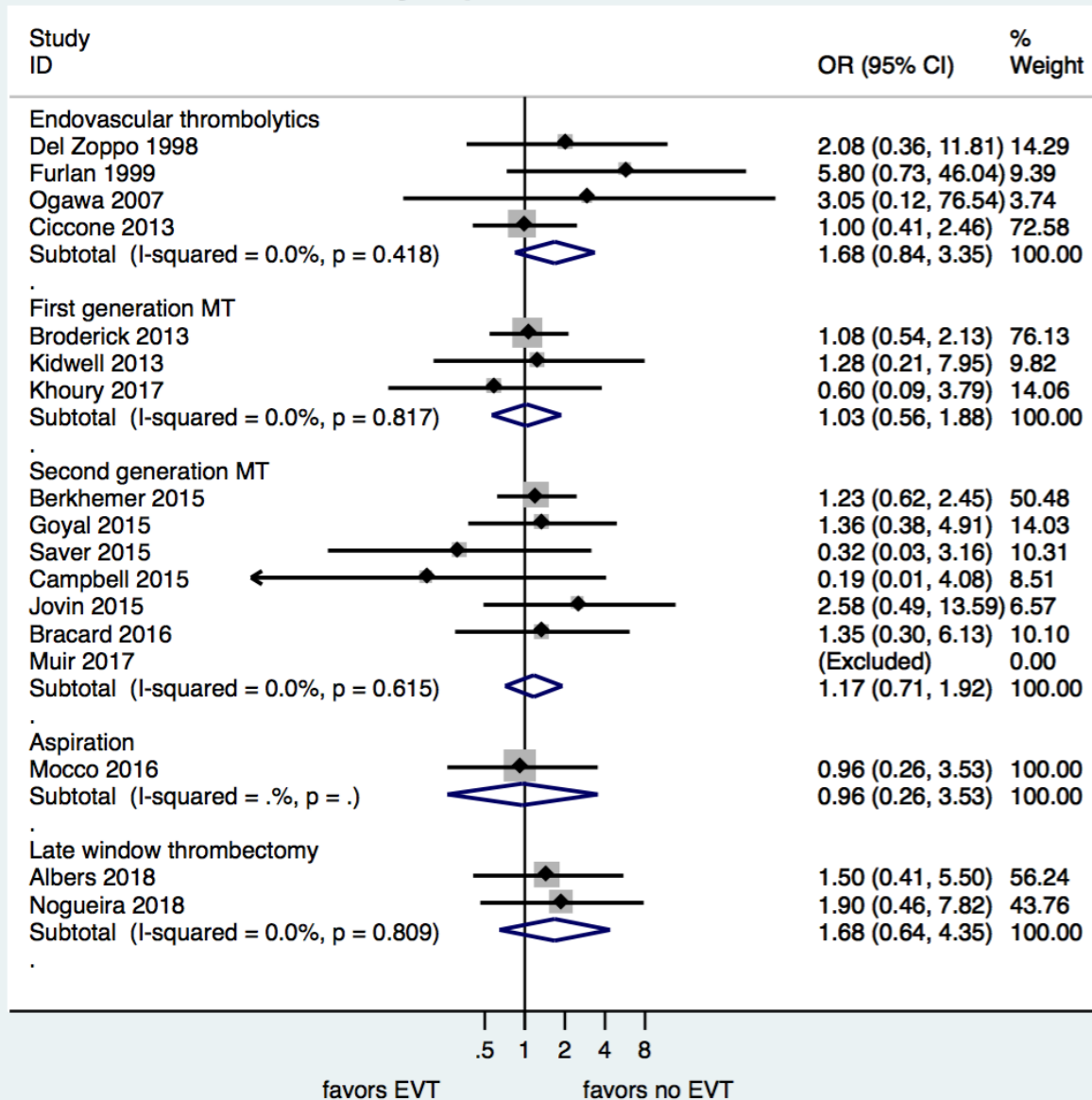


Er is op grond van bovenstaand gegevens geen bewijs dat EVT de kans op overlijden binnen drie maanden na een herseninfect verkleint. In de MR CLEAN trial was een reductie van overlijden binnen twee jaar na inclusie gezien (Van den Berg 2017), maar in de enige andere trial met een langere follow up (één jaar), REVASCAT, was dit niet het geval (Davalos 2017).

Figuur 4. Kans op een symptomatische intracraniele bloeding na EVT versus geen EVT.

Endovascular treatment

Symptomatic ICH



Er zijn geen aanwijzingen dat EVT de kans op een symptomatische intracranieële bloeding na een herseninfarct beïnvloedt.

Bewijskracht

Functioneel herstel

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

verlagen. Voor 16-14 uur werd de bewijskracht verlaagd naar gemiddeld omdat dit slechts op één trial gebaseerd was.

Mortaliteit

GRADE analyse: De waardering start hoog, het gaat om grote multicenter gerandomiseerde trials van goede kwaliteit. Alle recente trials waren te voren geregistreerd, hadden gepubliceerde protocollen en hadden een PROBE-design. Echter de resultaten zijn heterogeen en de betrouwbaarheidsintervallen breed, daarom werd de bewijskracht verlaagd naar gemiddeld.

Symptomatische intracraniale bloeding

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

Zoeken en selecteren

Vraagstelling

De uitgangsvraag of patiënten met een acuut herseninfarct op basis van een occlusie van één van de proximale intracraniale arteriën baat hebben bij een EVT werd vertaald naar de volgende PICO:

P: patiënten met een acuut herseninfarct op basis van een occlusie van één van de proximale intracraniale arteriën;

I: EVT met state-of-the-art technieken;

C: standaard behandeling zonder endovasculaire interventie;

O: functionele uitkomst, sterfte, intracraniale bloedingen.

Belangrijke deelvragen zijn vervolgens welke (combinaties van) patiënt-kenmerken zodanig van invloed zijn op de effectiviteit van de EVT, dat deze niet meer zinvol is. Hierbij moet allereerst worden gedacht aan de (tijdsbepaalde) irreversibiliteit van de ischemische schade, en aan patiënt-kenmerken die geassocieerd zijn met een slecht herstel en complicaties na behandeling. In de overwegingen wordt hierop ingegaan.

Zoeken en selecteren (methode)

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is de literatuur systematisch geanalyseerd. Hiertoe hebben we bestaande systematische reviews en meta-analyses gebruikt, en geactualiseerd met nieuwe RCTs. Deze zijn gezocht in de databases van ISRCTN, Clinicaltrials.gov en de Cochrane collaboration. De literatuurzoekactie leverde 260 treffers op. Alleen trials die de strategie "EVT" met de strategie 'geen EVT' tegen een achtergrond van gebruikelijke zorg met elkaar vergeleken werden geïnccludeerd. Belangrijk uitgangspunten hierbij waren de "individual patient data" meta-analyse van Goyal 2016 en een eerdere meta-analyse (Badhiwala 2015 JAMA), omdat deze volledig en van voldoende methodologische kwaliteit waren. Uiteindelijk werden 17 trials geïnccludeerd in de literatuuranalyse.

Extra aandacht is gegeven aan de gegevens van de MR CLEAN-trial aangezien de MR CLEAN-trial in Nederland is uitgevoerd met brede inclusiecriteria. De resultaten zijn toepasbaar op de Nederlandse situatie.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte 'sterfte of afhankelijkheid' en mortaliteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten en 'symptomatische intracranieële bloedingen' ook een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat. De standaard om een behandelingseffect op een ordinale uitkomstschaal zoals de modified Rankin scale (mRS), uit te drukken is de common odds ratio. Deze kan worden gezien als een gemiddeld effect over alle dichotomiseringen die mogelijk zijn.

Definities

- sterfte of afhankelijkheid: score op de mRS \geq drie op drie maanden;
- symptomatische intracranieële bloeding: intracranieële bloeding die geassocieerd is met een toename van score op de NIHSS van vier of meer punten (hiervoor is geen exacte tijdsdefinitie, maar de waarnemingen betreffen de periode van ziekenhuisopname)
- Sterfte: overlijden binnen drie maanden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 10-05-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):708-718. PubMed PMID: 29364767.
- Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA.* 2015;314:1832-1843.
- Bendszus, M., Thomalla, G., Hacke, W., Knauth, M., Gerloff, C., Bonekamp, S., . . . investigators, T. (2016). Early termination of THRILL, a prospective study of mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke ineligible for i.v. thrombolysis. *Clinical Neuroradiology*, 26(4), 499-500.
- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(1):11-20.
- Berkhemer, Olvert A., et al. Collateral status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation stroke. *Stroke* 47.3 (2016): 768-776.
- Berkhemer OA, Borst J, Kappelhof M, Yoo AJ, van den Berg LA, Fransen PSS, et al. Extracranial carotid disease and effect of intra-arterial treatment in patients with proximal anterior circulation stroke in mr clean. *Ann Intern Med.* 2017;166:867-875
- Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 Oct;15(11):1138-47. Epub 2016 Aug 23. PubMed PMID: 27567239.
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013;368(10):893-903.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372:1009-1018
- Campbell BCV, Majoie C, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G, et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: A meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet neurology.* 2018 (Epub ahead of print)
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368(10):904-

913.

- Coutinho, J. M., Liebeskind, D. S., Slater, L. A., Nogueira, R. G., Clark, W., Davalos, A., . . . Pereira, V. M. (2017). Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies. *JAMA Neurol*, 74(3), 268-274.
- Davalos A, Cobo E, Molina CA, Chamorro A, de Miquel MA, Roman LS, et al. Safety and efficacy of thrombectomy in acute ischaemic stroke (revascat): 1-year follow-up of a randomised open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:369-376
- Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke*. 1998 Jan;29(1):4-11. PubMed PMID: 9445320.
- Fransen, Puck SS, et al. Time to reperfusion and treatment effect for acute ischemic stroke: A randomized clinical trial. *JAMA neurology*. 2016;73(2):190-196.
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA*. 1999 Dec 1;282(21):2003-11. PubMed PMID: 10591382.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015.
- Goyal, Mayank, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016;387(10029):1723-1731.
- Hoving JW, Marquering HA, Majoie C. Endovascular treatment in patients with carotid artery dissection and intracranial occlusion: A systematic review. *Neuroradiology*. 2017;59:641-647
- Jovin, Tudor G., et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2296-2306.
- Khoury, N. N., Darsaut, T. E., Ghostine, J., Deschaintre, Y., Daneault, N., Durocher, A., . . . collaborators, E. t. (2017). Endovascular thrombectomy and medical therapy versus medical therapy alone in acute stroke: A randomized care trial. *J Neuroradiol*, 44(3), 198-202.
- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914-923.
- Kurowski D, Jonczak K, Shah Q, Yaghi S, Marshall RS, Ahmad H, et al. Safety of endovascular intervention for stroke on therapeutic anticoagulation: Multicenter cohort study and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:1104-1109
- Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, Wilder MJ, Lutsep HL, Czartoski TJ, Bernstein RA, Chang CW, Warach S, Fazekas F, Inoue M, Tipirneni A, Hamilton SA, Zaharchuk G, Marks MP, Bammer R, Albers GW; DEFUSE 2 study investigators. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):860-7.
- Liu, X., Xu, G., Liu, Y., Zhu, W., Ma, M., Xiong, Y., . . . Investigators, B. T. (2017). Acute basilar artery occlusion: Endovascular Interventions versus Standard Medical Treatment (BEST) Trial-Design and protocol for a randomized, controlled, multicenter study. *Int J Stroke*, 12(7), 779-785.
- Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson JE, Rosengren L, Leiram B, Sundeman H, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: The ANSTROKE trial (anesthesia during stroke). *Stroke*. 2017;48:1601-1607
- Macleod, M. R., Davis, S. M., Mitchell, P. J., Gerraty, R. P., Fitt, G., Hankey, G. J., . . . Donnan, G. A. (2005). Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 20(1), 12-17
- Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2331-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013372. PubMed PMID: 27486173.
- Muir KW, Ford GA, Messow CM, Ford I, Murray A, Clifton A et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jan;88(1):38-44. PubMed PMID: 2775680.
- Mulder MJJL, Ergezen S, Lingsma HF, Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. Baseline blood pressure effect on the benefit and safety of intra-arterial treatment in mr clean (multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment of

acute ischemic stroke in the netherlands). *Stroke*. 2017;48:1869-1876

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

Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21. PubMed PMID: 29129157.

Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T; MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007 Oct;38(10):2633-9. PubMed PMID: 17702958.

Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, et al. The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned? *Int J Stroke*. 2009;4(5):354-364.

Roman LS, Menon BK, Blasco J, Hernandez-Perez M, Davalos A, Majoie C, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: A meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet neurology*. 2018;17:895-904

Rozeman AD, Wermer MJ, Lycklama a Nijeholt GJ, Dippel DW, Schonewille WJ, Boiten J, et al. Safety of intra-arterial treatment in acute ischaemic stroke patients on oral anticoagulants. A cohort study and systematic review. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2016;23(2):290-6.

Saver, Jeffrey L., et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2285-2295.

Schonenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purrucker JC, et al. Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1986-1996

Simonsen CZ, Yoo AJ, Sorensen LH, Juul N, Johnsen SP, Andersen G, et al. Effect of general anesthesia and conscious sedation during endovascular therapy on infarct growth and clinical outcomes in acute ischemic stroke: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:470-477

Van de Graaf RA, Samuels N, Mulder M, Erulp I, van Es A, Dippel DWJ, et al. Conscious sedation or local anesthesia during endovascular treatment for acute ischemic stroke. *Neurology*. 2018;91:e19-e25

Van den Berg LA, Dijkgraaf MG, Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, Lingsma HF, et al. Two-year outcome after endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2017;376:1341-1349

van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Audebert HJ, Berge E, et al. The basilar artery international cooperation study (basics): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013;14:200

Zinkstok, S. M., & Roos, Y. B. (2012). Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 380(9843), 731-737.

Chirurgische decompressie herseninfarct

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

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

Overwegingen

Chirurgische decompressie wordt in het algemeen erkend als effectieve behandeling voor patiënten met een ruimte-innemend herseninfarct. Er is echter aanhoudende controverse over het nut van de behandeling door meningsverschil over de definitie van een goede uitkomst (Hofmeijer, 2014).

Effecten op QoL en depressie zijn onderzocht in twee trials (Vahedi, 2007; Hofmeijer, 2009; Geurts, 2013). Verreweg de meeste patiënten hebben een voldoende kwaliteit van leven en bij slechts een minderheid bestaan tekenen van depressie.

Massaal ruimte-innemend oedeem treedt bij slechts 1 tot 5% van de patiënten met een supratentorieel herseninfarct op (Hofmeijer, 2003a). Er zijn geen betrouwbare vroege voorspellers en het is onduidelijk welke patiënten moeten worden verwezen naar een neurochirurgisch centrum en wanneer verwijzing het best kan plaatsvinden (Hofmeijer, 2008). De meest betrouwbare geïdentificeerde voorspeller binnen 6 uur is infarctvolume van >82ml op DWI (Thomalla, 2010), maar MRI en DWI worden in Nederland in de acute fase van een herseninfarct nauwelijks toegepast.

Op basis van data uit HAMLET werd berekend dat kosten na chirurgische decompressie veel hoger zijn dan na conservatieve behandeling (gemiddelde toename van kosten €127.000 per gewonnen QALY in de eerste drie jaar) (Hofmeijer, 2013). Langdurige opnames in revalidatiecentra en verpleeghuizen zijn de belangrijkste kostendragers.

Als gekozen wordt voor chirurgische decompressie zijn snelle operatie en een ruime hemicraniëctomie en duraplastiek (>12cm) belangrijk.

Effect van andere behandelingen (osmotherapie, sedatie, corticosteroiden, koeling) is niet goed onderzocht en onzeker (Hofmeijer 2003a). De werkgroep kan over deze behandelingen geen aanbevelingen doen. Er bestaat indirect bewijs dat hyperventilatie schadelijk is (Hofmeijer 2003a) en de werkgroep ontraadt deze behandeling.

Onderbouwing

Achtergrond

Grote infarcten in het stroomgebied van de arteria cerebri media (ACM) gaan gepaard met oedeemvorming, die in ernstige gevallen kan leiden tot cerebrale inklemming. Patiënten met klinische verschijnselen van een groot ruimte-innemend herseninfarct hebben hierdoor een slechte prognose: in een prospectief onderzoek was de mortaliteit 78%, ondanks maximale conservatieve therapie (Hacke, 1996). Overlevenden zijn meestal ernstig gehandicapt. In de jaren '90 suggereerden enkele grote observationele onderzoeken dat chirurgische decompressie, bestaande uit een hemicraniëctomie en een duraplastiek, leidt tot een sterke afname van de kans op overlijden (Rieke, 1995; Schwab, 1998; Gupta, 2004). Of deze ingreep ook de kans op een goed functioneel herstel deed toenemen bleef echter lang onzeker. Vanaf 2001 zijn meerdere gerandomiseerde klinische trials verricht om het effect van chirurgische decompressie op functioneel herstel te bepalen.

Conclusies

Hoog GRADE	Bij patiënten van 60 jaar of jonger met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct, die binnen 48 uur kunnen worden geopereerd, leidt chirurgische decompressie tot afname van sterfte.
Matig GRADE	Bij patiënten van 60 jaar of jonger met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct, die binnen 48 uur kunnen worden geopereerd, leidt chirurgische decompressie tot afname van de kans op een zeer slechte uitkomst (mRS 5 of 6) en afname van de kans op een slechte tot zeer slechte uitkomst (mRS 4, 5 of 6).
Laag GRADE	Er is in deze groep geen verschil in effect van chirurgische decompressie tussen patiënten met en zonder afasie.
Matig GRADE	Bij patiënten van 60 jaar of jonger met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct, die na 48 uur worden geopereerd, is het effect van chirurgische decompressie onzeker.
Hoog GRADE	Bij patiënten ouder dan 60 jaar met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct die binnen 48 uur kunnen worden geopereerd leidt chirurgische decompressie tot afname van sterfte.

Matig GRADE	Bij patiënten ouder dan 60 jaar met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend herseninfarct die binnen 48 uur kunnen worden geopereerd leidt chirurgische decompressie tot afname van de kans op een zeer slechte uitkomst (mRS 5 of 6). Het effect op de kans op een slechte uitkomst (mRS 4, 5 of 6) is onzeker.
--------------------	---

Samenvatting literatuur

In de afgelopen jaren zijn zeven gerandomiseerde klinische trials gepubliceerd waarin is onderzocht of chirurgische decompressie bij patiënten met een ruimte-innemend infarct in het stroomgebied van de ACM het herstel bevordert. De resultaten van de Filipijnse HeMMI-trial en de Turkse DEMITUR-trial zijn nog niet bekend.

De Amerikaanse Hemicraniectomy And Durotomy for deterioration From Infarction-Relating Swelling Trial (Frank, 2014) is in 2004 na de inclusie van 25 patiënten gestaakt. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd van 18 tot 75 jaar, een infarct in het stroomgebied van de ACM met op CT tekenen van infarcering van het volledige stroomgebied en ernstige focale uitval (NIHSS score ≥ 18). Patiënten die voldeden aan deze criteria werden 96 uur gevolgd. Als binnen 96 uur een bewustzijnsdaling en midline shift ontstonden werd gerandomiseerd tussen chirurgische decompressie en voortzetten van medicamenteuze behandeling zonder chirurgische decompressie. De primaire uitkomstmaat was overlijden na 21 dagen. De mediane leeftijd was 56 jaar. Aan vijftien patiënten werd door randomisatie operatieve behandeling toegewezen, waarvan veertien werden geopereerd. Er was afname van de kans op overlijden voor patiënten die werden gerandomiseerd voor operatieve behandeling (21% vs. 40%, verschil 19%, 95% BI -13 tot 50). Er werden geen data met betrekking tot functioneel herstel gerapporteerd.

De Franse Decompressive Craniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction (DECIMAL) trial (Vahedi, 2007) werd in 2006 na inclusie van 38 van de 60 gewenste patiënten gestaakt vanwege een tegenvallende inclusiesnelheid en een geplande analyse van samengevoegde data uit de DECIMAL-, DESTINY- en HAMLET-trials. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd tussen 18 en 55 jaar, een infarct in het stroomgebied van de ACM met zowel ischemische afwijkingen in minimaal 50% van het stroomgebied van de ACM op CT als een lesievolume op diffusie-gewogen MRI van meer dan 145 ml, ernstige focale uitval en een tenminste licht gedaald bewustzijn (gedefinieerd als een score ≥ 1 op onderdeel 1a van de NIH Stroke Scale). De maximale tijd tussen het ontstaan van het infarct en inclusie was 24 uur. Chirurgische decompressie diende binnen zes uur na inclusie te worden verricht. De primaire uitkomstmaat was functioneel herstel na zes maanden, gemeten met de modified Rankin Scale (mRS). Een score van vier of meer werd beschouwd als een slecht herstel. De mediane leeftijd van de geïnccludeerde patiënten was 43 jaar. Aan twintig patiënten werd door randomisatie operatieve behandeling toegewezen. Er waren geen cross-overs. Na chirurgische decompressie was er een kleinere kans op een slechte uitkomst, maar zonder statistische significantie in de primaire analyse (75% vs. 94%; $p=0,18$), en een kleinere kans op overlijden (25% vs. 78%; $p<0,0001$).

De Duitse Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY) trial (Jüttler, 2007) werd in 2006 na inclusie van 32 van de verwachte 68 patiënten gestaakt vanwege een hogere mortaliteit in de conservatief behandelde dan in de chirurgisch behandelde groep. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd tussen 18 en 60 jaar, een infarct in het stroomgebied van de ACM met ischemische afwijkingen in minimaal tweederde van het stroomgebied van de ACM op CT, ernstige

focale uitval en een tenminste licht gedaald bewustzijn (gedefinieerd als een score ≥ 1 op onderdeel 1a van de NIH Stroke Scale). De maximale tijd tussen het ontstaan van het infarct en inclusie was 36 uur. Chirurgische decompressie diende binnen zes uur na inclusie te worden verricht. De primaire uitkomstmaat was dezelfde als in DECIMAL. De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 45 jaar. Aan zeventien patiënten werd door randomisatie operatieve behandeling toegewezen. Deze patiënten werden allen geopereerd. Tevens werd één patiënt uit de controlegroep geopereerd. Er was een kleinere kans op een slechte uitkomst voor patiënten die werden gerandomiseerd voor operatieve behandeling bij analyse van de verdeling van uitkomsten over de mRS ($p=0,04$). Er was een kleinere kans op een slecht herstel (mRS 4 tot 6), maar zonder statistische significantie (53% vs. 73%; $p=0,23$), en een kleinere kans op overlijden (12% vs. 53%; $p<0,02$).

De Nederlandse Hemicraniectomy After Middle cerebral artery infarction with Life-threatening Edema Trial (HAMLET) (Hofmeijer, 2009) werd in 2007 na inclusie van 64 van de beoogde 128 patiënten na een interim-analyse vanwege futiliteit gestaakt. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd tussen 18 en 60 jaar, een infarct in het stroomgebied van de ACM met ischemische afwijkingen in minimaal tweederde van het stroomgebied van de ACM op CT, ernstige focale uitval en een tenminste licht gedaald bewustzijn (gedefinieerd als een score ≤ 13 op de Glasgow Coma Scale of een oog + motor-score ≤ 9 bij afasie). De maximale tijd tussen het ontstaan van het infarct en inclusie was 96 uur. Chirurgische decompressie diende binnen drie uur na inclusie te worden verricht. De primaire uitkomstmaat was functioneel herstel na 12 maanden, gemeten met de mRS. Een score van vier of meer werd beschouwd als een slecht herstel. De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 48 jaar. Aan tweeëndertig patiënten werd door randomisatie operatieve behandeling toegewezen. Er waren geen cross-overs. Chirurgische decompressie had geen effect op de kans op een slechte uitkomst (mRS 4-6, 75% vs. 75%, ARR 0%, 95%BI -21 tot 21), maar was geassocieerd met een afname van sterfte (22% vs. 59%, ARR 38%, 95%BI 15 tot 60).

Een Chinese trial (Zhao, 2012) werd gestaakt na inclusie van 47 patiënten op grond van een interimanalyse die statistisch significant voordeel toonde ten aanzien van de primaire uitkomstmaat. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd van 18 tot en met 80 jaar, mogelijkheid van inclusie en start van de behandeling binnen 48 uur na ontstaan van het infarct, bewustzijnsdaling tot een oog- en motor score van ≤ 9 op de GCS en tekenen van infarctering in minimaal tweederde van het stroomgebied van de ACM met massawerking. De primaire uitkomstmaat was functioneel herstel na zes maanden, gemeten met de mRS. Een score groter dan vier werd beschouwd als een slecht herstel. De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 64 jaar. Aan vierentwintig patiënten werd door randomisatie operatieve behandeling toegewezen. Er waren geen cross-overs. Er was een statistisch significante afname van de kans op een slecht herstel (33% vs. 83%, $p=0,001$) of overlijden (13% vs. 71%, $p=0,001$) na chirurgische decompressie. Deze resultaten waren in essentie gelijk in de subgroep van patiënten van 80 jaar en ouder.

In de Duitse DESTINY-2-trial (Jüttler, 2014) werden 112 patiënten van 61 jaar of ouder geïncludeerd. De overige inclusiecriteria en de uitkomstmaten waren gelijk aan die van de eerste DESTINY-trial. De maximale tijd tussen het ontstaan van het infarct en inclusie was 48 uur. De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 70 jaar. Negenenveertig patiënten werden geopereerd. Er was een statistisch significante afname van de kans op een slecht herstel (62% vs. 82%, OR 2,9, 95%BI 1,1 tot 7,5) of overlijden (33% vs. 70%, $p=0,001$) na chirurgische decompressie.

Van een gerandomiseerde trial uit Letland (Slezins, 2012) werden resultaten van een interimanalyse van de eerste 28 geïncludeerde patiënten gepubliceerd. Het is onduidelijk of de trial nadien is gestaakt. De belangrijkste inclusiecriteria waren leeftijd 18 jaar of ouder, een infarct in het stroomgebied van de ACM met ischemische afwijkingen in minimaal de helft van het stroomgebied van de ACM op CT of MRI, of infarct volume van meer dan 145 cm³, NIHSS score >15 en mogelijkheid van starten met de operatie binnen 48 uur na het herseninfarct. De primaire uitkomstmaat was functioneel herstel na een jaar gemeten met de mRS. Een score groter dan vier werd beschouwd als een slecht herstel. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 62 jaar. Elf patiënten werden geopereerd. Het aantal door randomisatie toegewezen operaties en het aantal cross-overs zijn onduidelijk. De kans op een slecht herstel was kleiner (54% vs. 92%) en sterfte was lager (54% vs. 92%) in de geopereerde groep. Er werd echter geen statistische significantie bereikt.

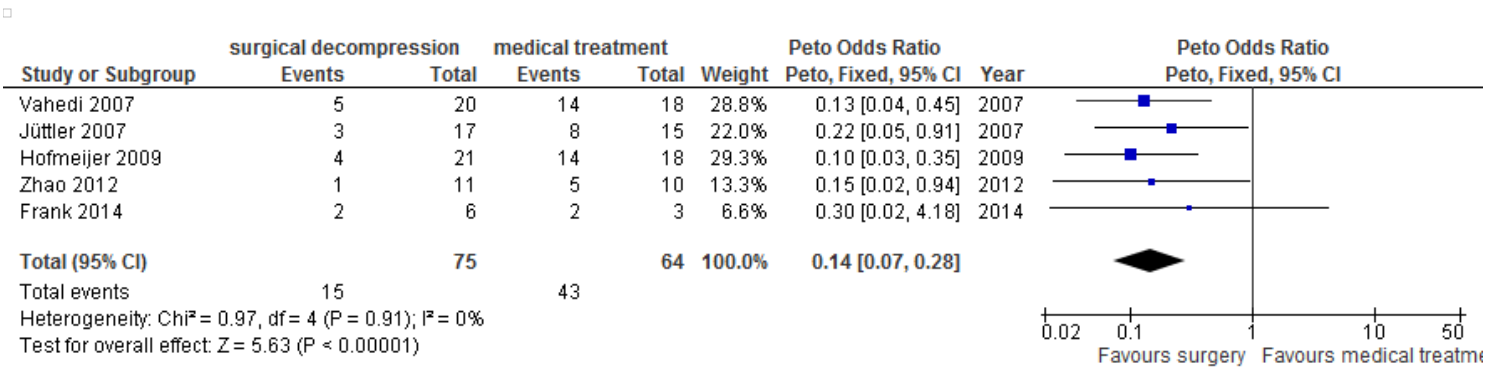
Zes trials werden opgenomen in een meta-analyse (Frank, 2014; Vahedi, 2007; Jüttler, 2007; Hofmeijer, 2009; Zhao, 2012; Jüttler, 2014). Van de trials HEMMI, DEMITUR en Slezins 2012 waren niet onvoldoende gegevens beschikbaar. De follow-up duur van alle geïncludeerde onderzoeken was één jaar, met uitzondering van zes maanden in (Frank, 2014). Er werd een meta-analyse gedaan in drie subgroepen:

1. De eerste subgroep betrof patiënten van 18 tot en met 60 jaar met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend supratentorieel herseninfarct binnen 48 uur na het infarct.
2. De tweede subgroep betrof patiënten van 18 tot en met 60 jaar met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend supratentorieel herseninfarct na 48 uur na het infarct.
3. De derde subgroep betrof patiënten ouder dan 60 met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend supratentorieel herseninfarct binnen 48 uur na het infarct.

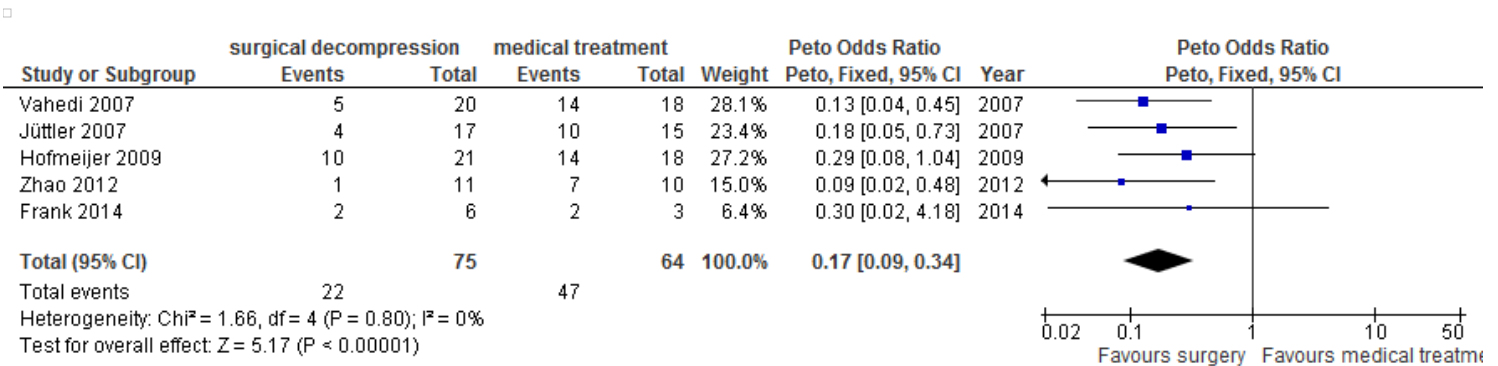
Subgroep 1: patiënten van 18 tot en met 60 jaar met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend supratentorieel herseninfarct binnen 48 uur na het infarct.

Na chirurgische decompressie was er afname van de kans op overlijden (20% vs. 76%; OR 0,14; 95%BI 0,07 tot 0,28; Figuur 1), afname van de kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6: 29% vs. 73%; OR 0,17; 95%BI 0,09 tot 0,34; Figuur 2) en afname van de kans op overlijden, een ernstige of een matig ernstige handicap (mRS 4, 5 of 6: 57% vs. 77%; OR 0,42; 95%BI 0,21 tot 0,86; Figuur 3). In de HAMLET-groep waren de resultaten na drie jaar in essentie gelijk (Geurts, 2013). Voor wat betreft de kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6) was het effect gelijk in de subgroepen van patiënten met en zonder afasie in een analyse van gepoolde data van DECIMAL, DESTINY en HAMLET (Figuur 3; Vahedi, 2007).

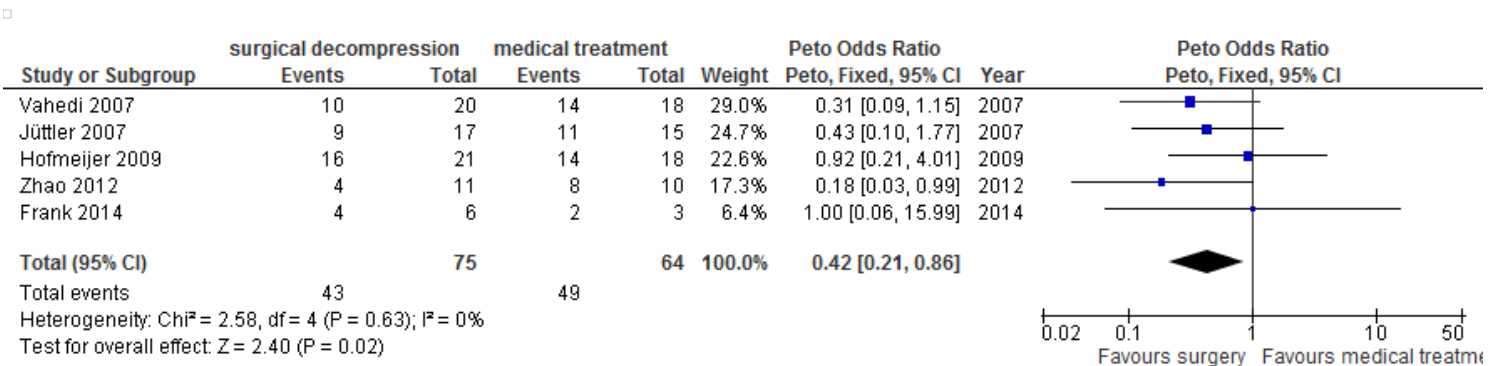
Figuur 1 Meta-analyse van kans op overlijden voor patiënten van 18 tot en met 60 jaar en operatie binnen 48 uur



Figuur 2 Meta-analyse van kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6) voor patiënten van 18 tot en met 60 jaar en operatie binnen 48 uur



Figuur 3 Meta-analyse van kans op overlijden, ernstige handicap of matig ernstige handicap (mRS 4, 5 of 6) voor patiënten van 18 tot en met 60 jaar en operatie binnen 48 uur



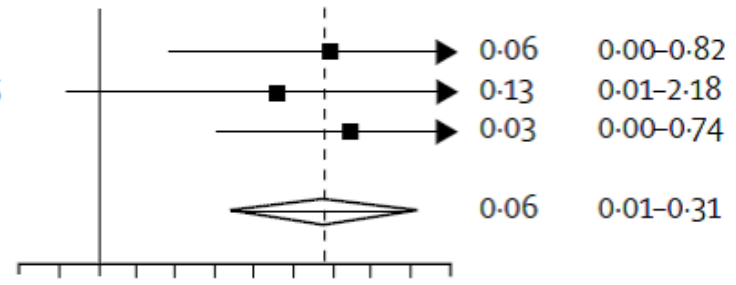
Figuur 4 Meta-analyse van kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6) in subgroepen van patiënten met en zonder afasie van 18 tot en met 60 jaar en operatie binnen 48 uur

□

No aphasia

DECIMAL	5/7	1/8	58.9	18.4 to 99.5
DESTINY	3/4	2/7	46.4	-7.6 to 100.5
HAMLET	6/6	2/8	65.1	30.1 to 100.0
Total	14/17	5/23	58.2	34.1 to 82.3

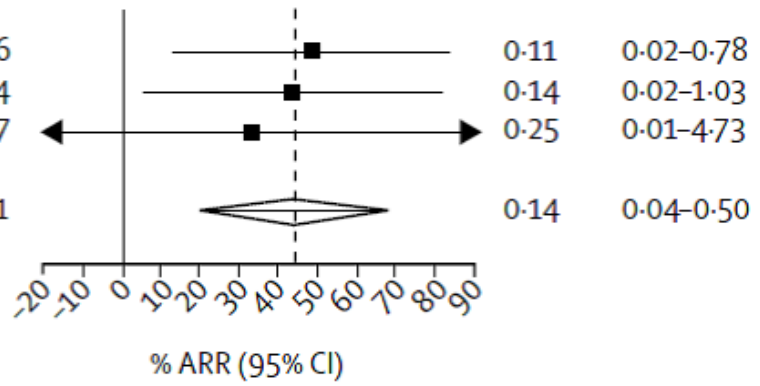
Significance: $p < 0.0001$
Heterogeneity: $p = 0.85$



Aphasia

DECIMAL	9/11	4/12	48.5	13.4 to 83.6
DESTINY	7/11	2/10	43.6	5.9 to 81.4
HAMLET	2/3	2/6	33.3	-32.0 to 98.7
Total	18/25	8/28	44.2	20.2 to 68.1

Significance: $p = 0.0003$
Heterogeneity: $p = 0.92$



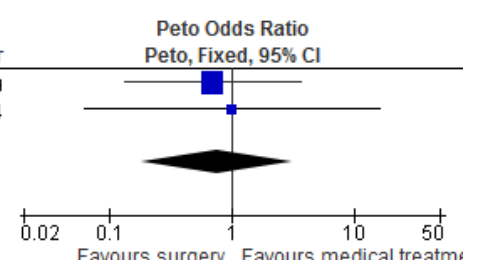
Subgroep 2: patiënten van 18 tot en met 60 jaar met klinische en radiologische tekenen van een ruimtinnemend supratentorieel herseninfarct na 48 na het infarct.

Na chirurgische decompressie was er geen statistisch significante verandering van de kans op overlijden (29% vs. 35%; OR 0,76; 95%BI 0,18 tot 3,16; Figuur 5), de kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6: 29% vs. 35%; OR 0,76; 95%BI 0,18 tot 3,16; Figuur 6) of de kans op overlijden, ernstige handicap of matig ernstige handicap (mRS 4, 5 of 6: 71% vs. 65%; OR 1,50; 95%BI 0,35 tot 6,33; Figuur 7).

Figuur 5 Meta-analyse van kans op overlijden voor patiënten van 18 tot en met 60 jaar en operatie na 48 uur

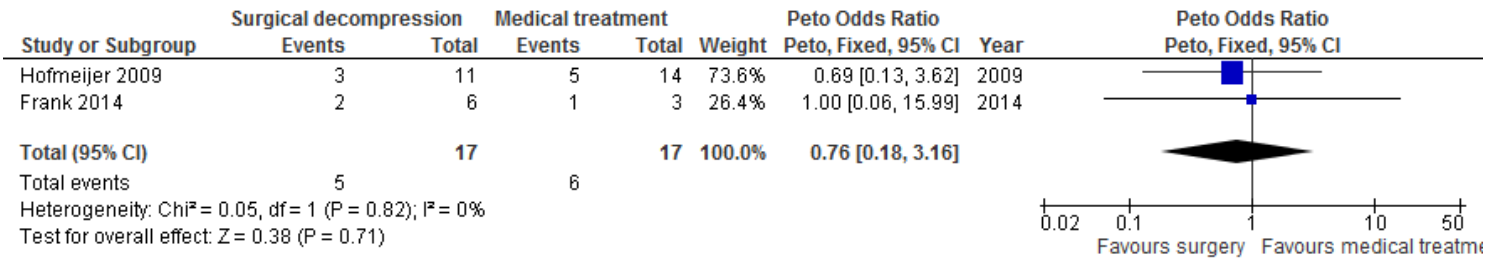
□

Study or Subgroup	Surgical decompression		Medical treatment		Weight	Peto Odds Ratio		Year	Peto Odds Ratio	Peto, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		Peto, Fixed, 95% CI	Peto, Fixed, 95% CI			
Hofmeijer 2009	3	11	5	14	73.6%	0.69 [0.13, 3.62]	2009			
Frank 2014	2	6	1	3	26.4%	1.00 [0.06, 15.99]	2014			
Total (95% CI)		17		17	100.0%	0.76 [0.18, 3.16]				
Total events	5		6							
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.05$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.82$); $I^2 = 0\%$										
Test for overall effect: $Z = 0.38$ ($P = 0.71$)										



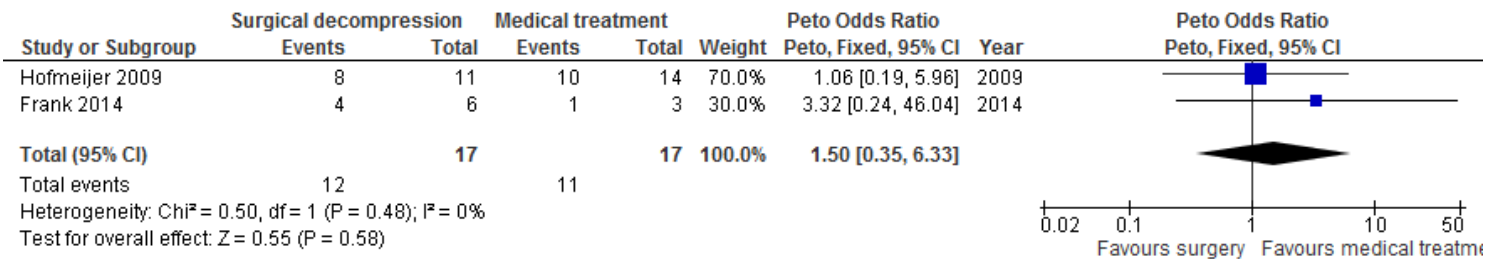
Figuur 6 Meta-analyse van kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6) voor patiënten van 18 tot en met 60 jaar en operatie na 48 uur

□



Figuur 7 Meta-analyse van kans op overlijden, ernstige handicap of matig ernstige handicap (mRS 4, 5 of 6) voor patiënten van 18 tot en met 60 jaar en operatie na 48 uur

□

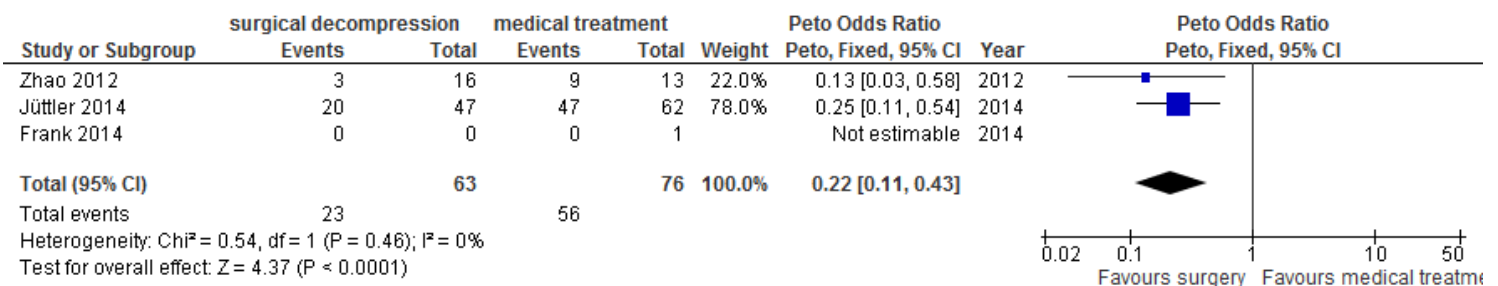


Subgroep 3: patiënten van ouder dan 60 met klinische en radiologische tekenen van een ruimte-innemend supratentorieel herseninfarct binnen 48 uur na het infarct.

Na chirurgische decompressie was er afname van de kans op overlijden (37% vs. 74%; OR 0,22; 95%BI 0,11 tot 0,43; Figuur 8) en afname van de kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6: 54% vs. 86%; OR 0,21; 95%BI 0,10 tot 0,44; Figuur 9). Er was geen statistisch significante afname van de kans op overlijden, ernstige handicap of matig ernstige handicap (mRS 4, 5 of 6; 92% vs. 96%; OR 0,50; 95%BI 0,12 tot 2,08; Figuur 10).

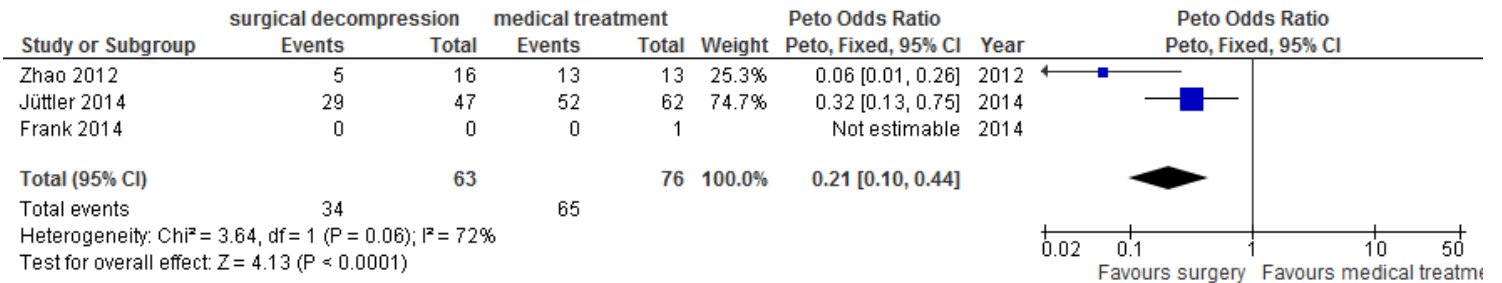
Figuur 8 Meta-analyse van kans op overlijden voor patiënten ouder dan 60 jaar en operatie binnen 48 uur

□



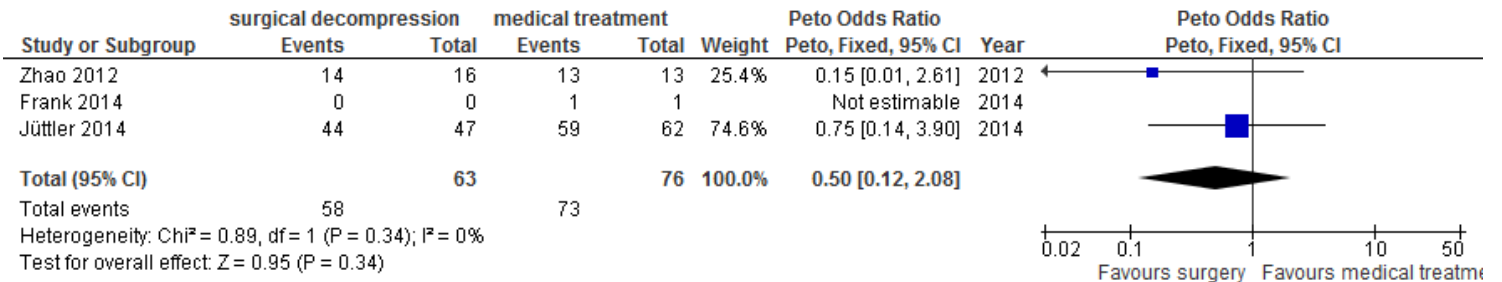
Figuur 9 Meta-analyse van kans op overlijden of ernstige handicap (mRS 5 of 6) voor patiënten ouder dan 60 jaar en operatie binnen 48 uur.

□



Figuur 10 Meta-analyse van kans op overlijden, ernstige handicap of matig ernstige handicap (mRS 4, 5 of 6) voor patiënten ouder dan 60 jaar en operatie binnen 48 uur

□



Bewijskracht van de literatuur

Uitkomstmaten: functioneel herstel en sterfte

De bewijskracht van een systematische review van gerandomiseerd onderzoek start hoog. Het niveau van bewijs werd voor de uitkomstmaat functioneel herstel verlaagd op grond van ongeblindeerde uitkomstmetingen in alle behalve één trial (kans op bias).

Zoeken en selecteren

Deze vraag werd vertaald in de volgend PICO's:

P patiënten met een ruimte-innemend herseninfarct (een groot, supratentorieel herseninfarct met klinische (bewustzijnsdaling) en radiologische (verplaatsing van hersenweefsel) tekenen van massawerking;

I chirurgische decompressie;

C geen chirurgische decompressie;

O mortaliteit, functioneel herstel.

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar artikelen over chirurgische decompressie bij patiënten met een ruimte-innemend herseninfarct. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur: patiënten met een ruimte-innemend herseninfarct in het stroomgebied van de ACM, RCT naar chirurgische decompressie vs conservatieve behandeling en uitkomsten gerapporteerd als functioneel herstel en/of sterfte.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Frank JI, Schumm LP, Wroblewski K, et al. Hemicraniectomy and durotomy upon deterioration from infarction related swelling trial. *Stroke*. 2014;45:781-87.
- Geurts M, Van der Worp HB, Kappelle J, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction: outcomes at three years in the randomized HAMLET trial. *Stroke*. 2013;44:2506-8.
- Gupta R, Connolly ES, Mayer S, et al. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke*. 2004;35:539-43.
- Hacke W, Schwab S, Horn M, et al. 'Malignant' middle cerebral artery infarction. Clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996;53:309-15.
- Hofmeijer J, Algra A, Kappelle LJ, et al. Predictors of Life-Threatening Brain Edema in Middle Cerebral Artery Infarction. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:176-184.
- Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After MCA infarction with Life-threatening Edema Trial (HAMLET): a multicentre, open, randomized trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:326-33.
- Hofmeijer J, van der Worp HB, Amelink GJ, et al. Chirurgische decompressie bij het ruimte-innemende herseninfarct. Aanmelding voor een gerandomiseerde trial. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2003a;147:2594-2596.
- Hofmeijer J, van der Worp HB, Kappelle LJ, et al. Cost-effectiveness of surgical decompression for space-occupying hemispheric infarction. *Stroke*. 2013;44:2923-5.
- Hofmeijer J, Van der Worp HB, Kappelle LJ. Treatment of space-occupying hemispheric infarction. *Crit Care Med*. 2003b;31:617-25.
- Hofmeijer J. Evidence based medical knowledge: the neglected role of expert opinion. *J Eval Clin Pract* 2014;20:803-8.
- Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2007;38:2518-25.
- Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle cerebral artery stroke. *New Engl J Med*. 2014;370:1091-100.
- Rieke K, Schwab S, Krieger D, et al. Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: Results of an open, prospective trial. *Crit Care Med*. 1995;23:1576-87.
- Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1998;29:1888-93.
- Šlezins J, Keris V, Bricis R, et al. Preliminary results of randomized controlled study on decompressive craniectomy in treatment of malignant middle cerebral artery stroke. *Medicina (Kaunas)*. 2012;48:521-4.
- Thomalla G, Hartmann F, Juettler E, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by MRI within 6 hours of symptom onset: a prospective multicenter observational study. *Ann Neurol*. 2010;68:435-45.
- Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. on behalf of the DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6:215-22.
- Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke*. 2007;38:2506-17.
- Zhao J, Su YY, Zhang Y, et al. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. *Neurocrit care*. 2012;17:161-71.

Behandeling op de Stroke Unit

Uitgangsvraag

1. Moeten patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding op een stroke unit worden opgenomen en waar moet een stroke unit aan voldoen?
2. Zijn monitoring en strikt reguleren (dat wil zeggen, binnen fysiologische grenzen houden) van parameters zoals serumglucose, zuurstofsaturatie en lichaamstemperatuur zinvol bij patiënten met een acuut herseninfarct of hersenbloeding?
3. Wat is de effectiviteit van maatregelen om verslikpneumonieën te voorkomen door systematisch monitoren van de slikfunctie en behandelen van dysfagie?
4. Wat is de effectiviteit van maatregelen om diepe veneuze trombose te voorkomen?

Aanbeveling

Stroke unit behandeling algemeen

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

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

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

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

Glucose, temperatuur

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

Slikproblemen

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

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

Trombose profylaxe (direct overgenomen uit richtlijn antitrombotisch beleid, 2016)

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

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

Overwegingen

Een stroke unit zal een bepaalde minimale omvang moeten hebben om een stroke-team te kunnen laten functioneren en expertise te laten opdoen en behouden. De acute stroke units in de meta-analyse hadden typisch een instroom van patiënten van minimaal 200 per jaar (Stroke Unit Trialists Collaboration, 2013). Bij een ligduur van gemiddeld 1 week is dan een gemiddelde grootte van 4 bedden nodig, maar het is verstandig om de stroke unit de mogelijkheid te geven te krimpen of te groeien, al naar gelang de fluctuatie in het aanbod van patiënten. Stroke units in Scandinavische en Angelsaksische landen bestaan niet zelden uit een gecombineerde unit voor acute opvang en revalidatie. Patiënten verbleven gedurende de gehele opnameperiode in de stroke unit.

In Nederland vindt in het algemeen de acute opvang in het ziekenhuis plaats, alwaar ook de een aanvang wordt gemaakt met de revalidatie. Na enkele dagen kan al overplaatsing naar een geriatrische revalidatie-unit of centrum voor medisch specialistische revalidatie voor een langduriger revalidatietraject plaatsvinden. Hieruit volgt dat patiënten gedurende de gehele ziekenhuisperiode in de stroke unit dienen te verblijven, om het effect in de meta-analyse te kunnen benaderen.

De werkgroep is van mening dat de communicatie tussen de verschillende instellingen en hulpverleners die met de zorg voor de patiënt met een beroerte te maken hebben volgens vaste afspraken gestructureerd en tijdig dient te verlopen. Een mogelijkheid is om het transmuraal zorgdossier, dat met de patiënt meegaat, binnen de stroke service te hanteren. Op termijn kan een transmuraal elektronisch zorgdossier de ideale oplossing zijn. Binnen een stroke service moeten mogelijkheden voor vlotte transmurale consultatie worden gerealiseerd.

Het multidisciplinaire overleg binnen een stroke-team is een wezenlijk onderdeel van de werkwijze van een stroke unit en medebepalend voor het effect van de zorg voor de patiënt met een beroerte. Er is geen onderzoek bekend naar het effect van bepaalde vormen van transmurale communicatie of het effect van een zorgcoördinator of transferverpleegkundige.

Zoals uit het bovenstaande reeds duidelijk werd, ontbreekt het bewijs voor de effectiviteit van specifieke maatregelen op het gebied van monitoren en reguleren van fysiologische parameters. Dit neemt niet weg dat correctie van grote afwijkingen toch geïndiceerd kan zijn.

Op dit moment zijn geen andere onderzoeken dan die van Middleton bekend die het effect van implementatie van strikte verpleegkundige protocollen voor het behandelen van koorts, hyperglykemie en slikproblemen hebben onderzocht bij opname op een stroke unit in een ziekenhuis. Van de genoemde interventies op deze parameters is niet aangetoond dat zij effect hebben op sterfte of functioneel herstel. Wel is aangetoond dat met de toepassing van de slikscreening en dysfagiebehandeling pneumonieën en luchtweginfecties kunnen worden voorkomen. Vanwege de plausibiliteit van een effect van de maatregelen en het algemene effect dat uitgaat van een goed georganiseerde en geprotocolleerde stroke unit, doet de werkgroep toch enige aanbevelingen. De werkgroep beveelt acupunctuur niet als therapie voor dysfagie aan, omdat het werkingsmechanisme achter deze behandeling niet duidelijk is, en de interventie te summier beschreven is.

Onderbouwing

Achtergrond

Al sinds de jaren 90 is op grond van systematische reviews duidelijk geworden dat opname en behandeling van patiënten in stroke units leidt tot minder sterfte en minder afhankelijkheid dan opname en behandeling op een algemene verpleegafdeling en in een ziekenhuis. Alhoewel er veel gediscussieerd is over het behandelcontrast in deze systematische reviews, bestaat nu consensus dat deze conclusie ook naar de Nederlandse situatie generaliseerbaar is.

Nog steeds is het niet helemaal duidelijk waarom stroke units effectiever zijn dan algemene zorg. Stroke units verschillen van algemene ziekenhuisafdelingen door meer gespecialiseerde verpleegkundigen en artsen, meer protocollen en actievere vroege revalidatie. De vraag is of monitoring en regulering van fysiologische parameters hierbij een rol speelt. Daarbij moet men bedenken dat tijdens de eerste dagen na een acuut herseninfarct of hersenbloeding 20 tot 50% van de patiënten koorts heeft (>37,5 graden Celsius), ongeveer 50% een gestoorde glucosetolerantie (hyperglycemie) heeft en 37% tot 78% slikproblemen (dysfagie) heeft. Dit betekent dat kleine effecten op patiëntniveau, toch grote gezondheidseffecten op groepsniveau kunnen betekenen.

Conclusies

Matig GRADE	Stroke unit behandeling van patiënten met een acuut herseninfarct of hersenbloeding leidt tot lagere sterfte en beter herstel op middellange termijn. Het effect van de behandeling is onafhankelijk van ernst van de neurologische uitval en leeftijd van de patiënt.
------------------------	--

Laag GRADE	Strikte toepassing van verpleegkundige protocollen voor screening op dysfagie en voor temperatuur- en glucosemanagement met bijbehorende training en controle van opvolgen van protocollen kan leiden tot lagere sterfte en afhankelijkheid van patiënten met een hersenbloeding of herseninfarct (Middleton, 2011).
-------------------	--

Matig GRADE	Er zijn aanwijzingen dat screenen op dysfagie middels een watersliktest, al of niet met O ₂ -saturatiemeting, gevolgd door sliktraining en vloeibare voeding via neus-maagsonde of percutane gastroscopische gastrostomie leidt tot minder slikstoornissen en minder pneumonieën bij patiënten met een hersenbloeding of herseninfarct (Geeganage, 2012).
--------------------	--

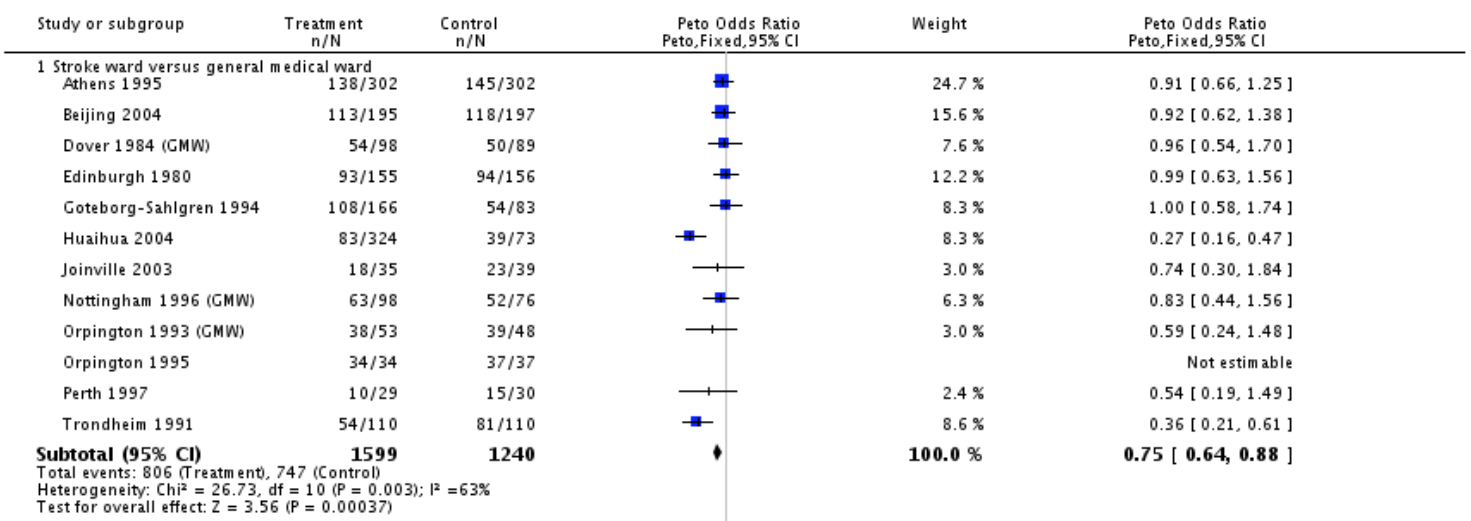
Samenvatting literatuur

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

Stroke units

Uit een meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken blijkt dat niet alleen de mortaliteit na een beroerte, maar ook het aantal opgenomen patiënten in instellingen voor chronische zorg en de gemiddelde verpleegduur, afnemen door behandeling in zogenaamde stroke units, in vergelijking met opname op een algemene neurologische of interne afdeling (Stroke Unit Trialists Collaboration, 2013). Het positieve effect van een stroke unit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een samenspel van verschillende factoren, zoals goed geprotocolleerde zorg, betere en snellere diagnostiek en sneller ingrijpen bij complicaties, een technisch betere verpleging (verslikken, decubitus en incontinentie) en intensievere revalidatie (Govan, 2007).

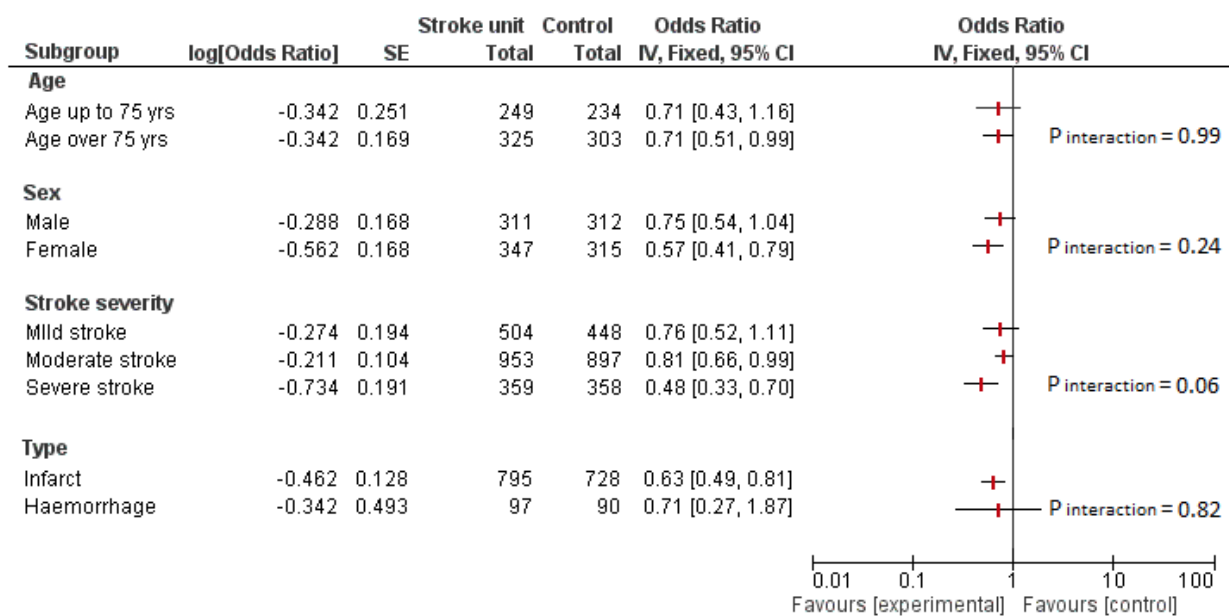
Figuur 1 Meta-analyse van effect van stroke unit behandeling versus behandeling op algemene afdeling: sterfte of afhankelijkheid bij einde follow-up (Stroke Unit Trialists Collaboration, 2013)



Een probleem bij de interpretatie van de meta-analyse is dat zowel het begrip stroke unit als de controlebehandeling niet zeer scherp zijn omschreven. Alle studies hadden in elk geval als gemeenschappelijk kenmerk een multidisciplinaire aanpak door een team van professionele gezondheidswerkers met speciale interesse voor en kennis van de behandeling van beroertes. De voordelen van stroke unit behandeling waren het meest duidelijk in units die bestonden uit een plaatsgebonden eenheid. Vanwege de slecht omschreven interventie noemen we de bewijskracht niet hoog maar matig.

In de meta-analyse was de duur van de behandeling op de stroke units niet verschillend van de duur van het verblijf op een algemene afdeling. Er zijn geen aanwijzingen dat het effect van behandeling op een stroke unit beperkt is tot bepaalde subgroepen van patiënten met een beroerte. Dit betekent dat in principe iedere patiënt met een beroerte, ook een patiënt ouder dan 75 jaar, en de patiënt met zeer ernstige uitval, in aanmerking komt voor opname en behandeling op een stroke unit (Stroke Unit Trialists Collaboration, 2013).

Figuur 2 Meta-analyse in subgroepen van effect van stroke unit behandeling versus behandeling op algemene afdeling: sterfte of chronische intramurale zorg bij einde follow-up (Stroke Unit Trialists Collaboration, 2013)



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

Een cluster-gerandomiseerd onderzoek over 19 stroke units (N=1696) suggereert dat wanneer multidisciplinaire teams zich houden aan behandelprotocollen voor management van koorts, hyperglykemie en slikstoornissen, de kans op afhankelijkheid (volgens de modified Rankin Scale ≥ 2) of overlijden binnen 90 dagen na het herseninfarct of de hersenbloeding met ongeveer 16% doet verminderen (NNT 6,4; Adjusted Absolute Difference: 15,7%; 95%BI 5,8 tot 25,4) (Middleton, 2011). Verpleegkundigen kregen via een instructie-DVD en een klinische les van een logopediste informatie over screening op en omgaan met slikklachten na herseninfarct of hersenbloeding. Waterslikttest werd bij opname afgenomen. Patiënten met verdenking op slikproblemen werden verwezen naar een logopediste. Deelnemende afdelingen werden gedurende het onderzoek regelmatig gecontroleerd op het naleven van de protocollen.

Vervolgonderzoek naar de individuele componenten (behandelen van koorts, gestoorde glucosetolerantie en het tijdig signaleren en behandelen van slikproblemen) blijkt achteraf de meerwaarde hiervan niet te kunnen verklaren (Drury, 2014).

Echter in een retrospectief (geblindeerd) onderzoek van medische dossiers binnen de QASC-trial (N=1804) van Middleton kon men niet aantonen dat het gunstige resultaat in de experimentele clusters tot stand kwam door een frequenter en beter behandelingsbeleid met betrekking tot koorts, slikken en/of hyperglycemie (Drury, 2014a). Een goede verklaring voor het effect in de QASC-trial ontbreekt derhalve, en een interventie die verantwoordelijk is voor het verschil in uitkomst tussen de beide armen van de trial kan niet worden geïdentificeerd. De bewijsgraad van deze studie voor het effect van monitoren van fysiologische parameters moet daarom als laag worden benoemd.

3. Wat is de effectiviteit van maatregelen om verslikpneumonieën te voorkomen door systematisch monitoren van de slikfunctie en behandelen van dysfagie?

In het algemeen kan gesteld worden dat de waterslikmethode (de 3 OZ of 90 ml watersliktest) een gevoelige en voldoende specifieke test is om slikstoornissen op te sporen. De sliktest is positief indien het niet lukt of de patiënt moet hoesten. De test is negatief indien het in een keer lukt zonder hoesten. In een systematische review gepubliceerd in 2014 worden zes van de 19 evaluatiestudies van voldoende kwaliteit bevonden. De meeste studies gebruiken als onafhankelijke gouden standaard het oordeel van een ervaren logopedist. Van de studies die alleen een watersliktest gebruikten varieerde de sensitiviteit tussen 70 en 100% en de specificiteit tussen 65% en 71%. De interobserver variatie was goed (Kappa >0,7). In de enkele studie die gebruik maakte van zuurstofsaturatiemeting werd een zeer hoge sensitiviteit (100%) met goede specificiteit bereikt (70%) (Poorjavad, 2014). Patiënten met een hersenbloeding of herseninfarct in de hersenstam hebben een verhoogd risico op slikstoornissen.

Voor de effectiviteit van de behandeling van slikstoornissen kort na een acuut herseninfarct of hersenbloeding is het bewijs beperkt. Een Cochrane systematische review uit 2012 suggereert dat acupunctuur leidt tot minder slikproblemen en minder afhankelijkheid. Er zijn geringe aanwijzingen dat behandeling met maagsondes en PEG-sondes leidt tot een betere voedingstoestand van de patiënt (Geeganage, 2012). De behandeling van de gegevens van twee trials waarin twee intensiteiten van behavioral therapy worden vergeleken met usual care is controversieel. De groep met interventie van matige intensiteit is in tweeën gedeeld en fungeert deels als controle en deels als interventiegroep. De meer voor de hand liggende tweedeling waarbij any intensity wordt vergeleken met usual care leidt tot een significant effect op de uitkomst chest infection or pneumonia. De aangepaste meta-analyse is in figuur 3 weergegeven.

Figuur 3 Meta-analyse van effect van sliktherapie op het voorkomen van chest-infections and pneumonie

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% Weight
Carnaby 2006	0.405	0.246	0.666	91.36
Song 2004	0.250	0.024	2.577	6.15
Yuan 2003	2.927	0.340	25.225	2.49
M-H pooled OR	0.458	0.289	0.726	100.00

Heterogeneity chi-squared = 3.34 (d.f. = 2) p = 0.188
 I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 40.2%

Test of OR=1 : z= 3.32 p = 0.001

4. Wat is de effectiviteit van maatregelen om diepe veneuze trombose te voorkomen?

Voor de beantwoording van deze vraag, en de daarbij behorende analyse van het wetenschappelijk bewijs, verwijzen we naar de richtlijn antitrombotisch beleid, hoofdstuk preventie van VTE: trombose profylaxe bij patiënten met een acute beroerte (herseninfarct/hersenbloeding).

Zoeken en selecteren

Voor de beantwoording van de eerste vraag is de betreffende tekst uit de richtlijn beroerte 2000 geactualiseerd en ingekort.

Voor de beantwoording van de tweede vraag werd uitgegaan van de cluster-gerandomiseerde trial van Middleton (2011) en commentaren daarop. Er werd geen aanvullend literatuuronderzoek verricht.

Voor de beantwoording van de derde vraag werd gebruik gemaakt van de Cochrane systematische review van Geeganage waarin interventies voor de behandeling van dysfagie worden onderzocht (Geeganage, 2012).

Voor de beantwoording van de vierde vraag verwijzen we naar het hoofdstuk Tromboseprofylaxe bij patiënten met een acute beroerte (herseninfarct/hersenbloeding) van de Richtlijn Antitrombotisch beleid 2016.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Drury P, Levi C, D'Este C, et al. Quality in Acute Stroke Care (QASC): process evaluation of an intervention to improve the management of fever, hyperglycemia, and swallowing dysfunction following acute stroke. *Int J Stroke*. 2014;9(6):766-76.
- Drury P, Levi C, McInnes E, et al. Management of fever, hyperglycemia, and swallowing dysfunction following hospital admission for acute stroke in New South Wales, Australia. *Int J Stroke*. 2014;9(1):23-31.
- Geeganage C, Beavan J, Ellender S, et al. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000323. doi: 10.1002/14651858.CD000323.pub2.
- Govan L, Langhorne P, Weir CJ, for the Stroke Unit Trialists Collaboration. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: Further analysis of a systematic review. *Stroke*. 2007;38:2536-2540.
- Middleton S, McElduff P, Ward J, et al. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9804):1699-706.
- Poorjavad M, Jalaie S. Systemic review on highly qualified screening tests for swallowing disorders following stroke: Validity and reliability issues. *J Res Med Sci*. 2014;19(8):776-85.
- Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD000197.
- Wade DT, Rivermead Specialty Team. Services for people with stroke. *Quality in Health Care* 1993; 2: 263-6.

Carotisendarteriëctomie bij herseninfarct

Deze hoofdmodule is opgedeeld in de volgende vijf submodules:

- Indicaties voor carotisendarteriëctomie
- Carotisendarteriëctomie bij CABG
- Behandelinterval na TIA of herseninfarct
- Asymptomatische stenose
- Stenten van een carotisstenose (CAS)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Indicaties voor carotisendarteriëctomie

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

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

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

Overwegingen

Uit een economische evaluatie van de National Health Service (NHS) blijkt dat een carotisendarteriëctomie bij een >50% stenose kosteneffectief is: ICER (incremental cost effectiveness ratio) \$4462 per QALY (Patel, 1999).

De onderstaande aanbeveling is gebaseerd op studies uit de jaren 1980 en 1990. In die tijd werden patiënten niet altijd met plaatjesremmers, nooit met statines, en vaak onvoldoende met bloeddrukverlagende middelen behandeld. Het effect van de interventie kan in de huidige tijd daarom minder groot zijn dan in de tijd dat de trials werden uitgevoerd. Los daarvan is een geïndividualiseerde besluitvorming, gezien de vele aspecten die samenhangen met het behandel-effect, aanbevelenswaardig.

Na de ingreep hebben patiënten nog steeds een jaarlijks risico op een ipsilateraal herseninfarct van van 1-2% per jaar. Het effect van de ingreep wordt ook verminderd door de per-operatieve complicaties. Verder wordt het effect vooral bepaald door de grootte van het risico op een ipsilateraal herseninfarct. Het is zo dat het effect bij vrouwen kleiner is dan bij mannen, maar voor beide geslachten geldt dat ook bij behandeling na de periode van 2 weken, tot minstens 3 maanden na de index event een effect van endarteriectomie kan worden verwacht bij patiënten met een voldoende hoog risico (Rothwell, 2005; Rothwell, 2006)

Het is eigenlijk onmogelijk om de vele factoren die het risico op een recidief ipsilateraal herseninfarct beïnvloeden goed mee te wegen in de besluitvorming. Daarom is het verstandig om gebruik te maken van de risicotabellen die op grond van de samengevoegde trialdata zijn gemaakt, maar nog beter baseert men zijn

besluit mede op het algoritme, ook wel CAR-score genoemd, dat hiervoor is ontworpen. Zie hiervoor de aparte inzet. Omdat deze algoritmes op de oudere trialdata zijn gebaseerd, is de schatting van het behandel-effect aangepast aan onze huidige inzichten over het effect van medische preventieve maatregelen.

Onderbouwing

Achtergrond

Onderstaande tekst is met enkele belangrijke toevoegingen (patch type, CAR score) overgenomen uit de richtlijn Beroerte (2008) (hoofdstuk 2.3).

Conclusies

Niveau 1	<p>Bij patiënten met een herseninfarct, TIA of retinale ischemie en een carotisstenose van 70 tot 99% is een carotis endarteriëctomie effectief ter voorkoming van een (recidief) infarct.</p> <p><i>Bronnen (A1: Goldstein, 1995; Cina, 1999; Rothwell, 2003; A2: NASCET, 1991; ECST, 1998)</i></p>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

De symptomatische stenose en endarteriëctomie

In meerdere trials, samengevat in meta-analyses en evidence based richtlijnen, is aangetoond dat het zinvol is om ter voorkoming van een invaliderend herseninfarct of overlijden een carotisendarteriëctomie (CEA) te verrichten bij patiënten die een carotisstenose van 70 tot 99% (gemeten met de NASCET methode) hebben met neurologische symptomen. De symptomen kunnen zijn: een TIA, een herseninfarct (niet invaliderend) of retinale ischemie, die niet langer dan 6 maanden tevoren zijn opgetreden (NASCET, 1991; ECST, 1998; Goldstein, 1995; Cina, 1999; Rothwell, 2003).

De analyse van alle individuele patient data uit de trials tezamen met een follow-up van 2 (NASCET) tot 5 jaar (ECST) levert de volgende puntschatters op (Cina, 1999): een absolute risicoreductie (ARR) van 6,7% (95% BI 3,2 tot 10), een relatieve risicoreductie (RRR) van 48% (na vijf tot zes jaar), en een number needed to treat (NNT) van 15 (95% BI 10 tot 31). Met number needed to treat wordt bedoeld het aantal patiënten dat behandeld moet worden om één invaliderend herseninfarct of overlijden te voorkomen. Pooling van data van de drie grote trials in de meta-analyse van Goldstein et al. resulteert in een ARR van 5 tot 12% per jaar voor het gecombineerde eindpunt herseninfarct /overlijden/ myocardinfaarct na een carotisendarteriëctomie ten opzichte van optimale medicamenteuze therapie (Goldstein, 1995). Langere follow-up leidt tot grotere cumulatieve risico's en daarmee vaak ook tot grotere absolute risico reducties. Uit een meta-analyse blijkt de gepoolde ARR over een periode van vijf jaar voor het optreden van een herseninfarct 16%, met een NNT van 6 (Rothwell, 2003).

De ernst van de stenose is een belangrijke factor: uit andere meta-analyses blijkt dat bij een 99% stenose ('near occlusion') en een zogenaamde 'slow flow' een operatie niet significant beter is dan een conservatief beleid (Rothwell, 2003; Rothwell, 2004). Bij stenosen van minder dan 50% is in het algemeen een conservatieve behandeling geïndiceerd (Chaturvedi, 2005).

Ook leeftijd en geslacht spelen een rol: uit een meta-analyse blijkt dat vrouwen en patiënten ouder dan 75

jaar gemiddeld een hoger operatierisico hebben (Bond, 2005). Bij mannen met een stenose van 50 tot 70% (bij een TIA of herseninfarct of hersenbloeding) is er een positief effect (echter kleiner) van een interventie (Barnett, 1998; Rothwell, 2003). Echter, het perioperatieve risico op een invaliderend herseninfarct of overlijden dient dan kleiner dan 3% te zijn (Chaturvedi, 2005). Bij patiënten met alleen retinale ischemie is een effect van operatie niet zeker (Cina, 1999). Of er bij een lager natuurlijk risico wel een positief effect van operatie bestaat moet nog bewezen worden. Deze vraagstelling is opgenomen in de European Carotid surgery trial – 2 (ECST-2 trial).

Uit een studie van Rothwell (2004) blijkt ook dat tijd een cruciale factor is: een vroege operatie (lieft binnen twee weken) sorteert het grootste effect, zie verder ook de module 'Behandelinterval na TIA of herseninfarct'.

Uit de diverse trials en meta-analyses blijkt dat de kans op restenoserig na een carotisendarteriëctomie middels longitudinale arteriotomie het kleinst is wanneer de carotis wordt gesloten door middel van een patch (Mannheim, 2005). Wat dit voor een eventueel recidief herseninfarct betekent, is onbekend. Hoewel er dus een evident voordeel bestaat van patchplastiek boven primair sluiten, is er geen verschil aangetoond tussen eversie-endarteriëctomie en longitudinale endarteriëctomie. De soort patch is controversieel, en in de Cochrane analyse werd geen voordeel van het ene type patch boven het andere aangetoond. Het aantal studies was echter beperkt (Borst, 2014).

Uit een Cochrane meta-analyse blijkt dat de vorm van anesthesie (locaal, locoregionaal, algeheel) geen invloed heeft op het perioperatief resultaat (Rerkasem, 2004).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1991;325:445-453.

Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351:1379-1387.

Abrahim AF, Hopkins ES, Robinson PA, et al. Prospective randomized trial of carotid endarterectomy with polytetrafluoroethylene versus collagen-impregnated Dacron (Hemashield) patching: late follow-up. *Ann Surg.* 2003;237:885-992.

Anonymous. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet.* 2001;357:1729-1737.

Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998;339:1415-1425.

Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *BMJ.* 1998;317:1477-1480.

Beroerte, diagnostiek en behandeling © 2012 - 2014 Richtlijndatabase is een product ontwikkeld door IKNL en KiMS 41/156.

- Bond R, Rerkasem K, Cuffe R, et al. A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:69-77.
- Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke.* 2003;34:2290-2301.
- Borger MA, Fremes SE, Weisel RD, et al. Coronary bypass and carotid endarterectomy: does a combined approach increase risk? A metaanalysis. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:14-21.
- Brooks WH, McClure RR, Jones MR, et al. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery.* 2004;54:318-324.
- Brown KR, Kresowik TF, Chin MH, et al. Multistate population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *J Vasc Surg.* 2003;37:32-39.
- CaRESS steering committee. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg.* 2005;42:213-219.
- Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:x-
- Chaturvedi S, Bruna A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy an evidence-based review. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neu. 2005;65:794-801.
- Cina CS, Clase CM, Hayes BR. Refining the indications for carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: a systematic review. *J Vasc Surg.* 1999;30:606-617.
- Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane database syst rev.* 2004;2:x-
- Cronenwett JL, Birkmeyer JD, Nackman GB, et al. Cost-effectiveness of carotid endarterectomy in asymptomatic patients. *J Vasc Surg.* 1997;25:298-309.
- Goldstein LB, Hasselblad V, Matchar DB, et al. Comparison and meta-analysis of randomized trials of endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis. *Neurology.* 1995;45:1965-1970.
- Golledge J, Mitchell A, Greenhalgh RM, et al. Systematic comparison of the early outcome of angioplasty and endarterectomy for symptomatic carotid artery disease. *Stroke.* 2000;31:1439-1443.
- Gray WA, White HJ, Barrett DM, et al. Carotid stenting and endarterectomy: a clinical and cost comparison of revascularization strategies. *Stroke.* 2002;33:1063-1070.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1491-1502.
- Hayes PD, Allroggen H, Steel S, et al. Randomized trial of vein versus Dacron Patching during carotid endarterectomy: influence of patch type on postoperative embolization. *J Vasc Surg.* 2001;33:994-1000.
- Hertzer NR, Loop FD, Beven EG, et al. Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: a study including prospective randomization. *J Vasc Surg.* 1989;9:455-463.
- Kilaru S, Korn P, Kasirajan K, et al. Is carotid angioplasty and stenting more cost effective than carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2003;37:331-338.
- Lee TT, MD, Solomon NA, et al. Cost-Effectiveness of Screening for Carotid Stenosis in Asymptomatic Persons. *Ann Intern Med.* 1997;126:337-346.
- Mannheim D, Weller B, Vahadim E, et al. Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. *J Vasc Surg.* 2004;41:403-407.
- Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke.* 2004;35:e18-20.
- Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006;355:1660-1729.
- Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg.* 1998;28:326-334.
- Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, et al. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25:380-389.
- Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, et al. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and

- coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26:230-241.
- Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, et al. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23:283-294.
- Naylor AR. A critical review of the role of carotid disease and the outcomes of staged and synchronous carotid surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;8:37-42.
- Palerme LP, Hill AB, Obrand D, et al. Is Canadian cardiac surgeons management of asymptomatic carotid artery stenosis at coronary artery bypass supported by the literature? A survey and a critical appraisal of the literature. *Can J Surg.* 2002;43(2):93-103.
- Patel ST, Haser PB, Korn P, et al. Is carotid endarterectomy cost-effective in symptomatic patients with moderate (50-69%) stenosis?. *J Vasc Surg.* 1999;30:1024-1031.
- Qureshi AI, Kirmani JF, Divani AA, et al. Carotid angioplasty with or without stent placement versus carotid endarterectomy for treatment of carotid stenosis: a meta-analysis. *Neurosurgery.* 2005;56:1171-1179.
- Rerkasem K, Bond R, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2:x-.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet.* 2003;361:107-116.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet.* 2004;363:915-924.
- Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC, Gutnikov SA, Warlow CP: From subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy. *Lancet* 2005; 365:25665.
- Rothwell PM. Medical and surgical management of symptomatic carotid stenosis. *Int J Stroke.* 2006;1:140-149
- The SPACE collaborative group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial.. *Lancet.* 2006;368:1239-1247.
- Van der Worp HB, Kappelle LJ. Stentplaatsing bij een symptomatische stenose van de a. carotis interna voorlopig niet te verkiezen boven endarteriectomie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:2582-2584.
- Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004;351:1493-1501.

Carotisendarteriëctomie bij CABG

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

Het risico op een beroerte bij een patiënt met een carotisstenose die CABG moet ondergaan is verhoogd ten opzichte van de patiënt die deze ingreep moet ondergaan zonder carotisstenose. Een perioperatief herseninfarct hoeft niet per se te ontstaan aan de zijde van de carotisstenose. Het ontstaan is derhalve multifactorieel. Al eerder is gebleken dat acute carotisangioplastiek met stentplaatsing, ook wel carotid artery stenting (CAS) genoemd, geen voordeel heeft ten opzichte van carotisendarteriëctomie. Om die reden lijkt het ook niet aannemelijk dat een CAS, voorafgaand aan een CABG, wel een effect zou hebben in het voorkomen van perioperatieve beroerte.

Onderbouwing

Achtergrond

Onderstaande tekst is ongewijzigd overgenomen uit de richtlijn Beroerte (2008) (tekst 2.3) en reeds geautoriseerd door de wetenschappelijke verenigingen.

De verantwoording behorende bij de richtlijn Beroerte uit 2008 is opgenomen onder aanverwant. [Bijlage nog toevoegen]

Conclusies

Niveau 2	<p>Er is geen bewijs voor een gecombineerde carotisendarteriëctomie/CABG ter preventie van perioperatieve herseninfarcten bij patiënten die een CABG ondergaan bij zowel de symptomatische als de asymptomatische stenose.</p> <p><i>Bronnen (B: Palerme, 2000; Borger, 1999)</i></p>
Niveau 2	<p>Er is geen bewijs dat een carotisendarteriëctomie bij een (a)symptomatische stenose zinvol is ter preventie van perioperatieve sterfte of beroerte voor, tijdens of na een CABG.</p> <p><i>Bronnen (B: Naylor, 2003)</i></p>

Samenvatting literatuur

Het risico op een beroerte bij CABG en een carotisstenose

In een kritische review van studies naar gecombineerde en gestageerde carotisendarteriëctomie en CABG-operaties worden percentages beroerte/overlijden gemeld van 6 tot 9%, waarvan 40% aan de ipsilaterale zijde (=kant van de carotisstenose) (Naylor, 2004). In een systematische review waarbij gekeken is naar het risico op een beroerte bij het hebben van een asymptomatische carotisstenose bleek dat 5,5% van de CABG-patiënten een ipsilaterale significante (>50%) stenose had. Het postoperatieve percentage beroertes bleek 3,2% (95%BI 0 tot 6,5) (Naylor, 2002). Een carotisocclusie kende een operatierisico van 7 tot 12% (enkelzijdige-dubbelzijdige occlusie) en een niet-significante stenose een risico van 1,8% (95%BI 1,4 tot 2,1). Meer dan 50% van de gebeurtenissen had geen relatie met de ipsilaterale stenose.

Er zijn geen gerandomiseerde trials waarin is onderzocht of een carotisendarteriëctomie zinvol is bij, voor of na een CABG, ook niet wanneer de stenose asymptomatisch is. Een gecontroleerde monocenter studie liet evenwel een licht (niet significant) voordeel zien van een gecombineerde operatie: beroerte/overlijden 4,7 vs. 7,4% (Hertzer, 1989). Dit betreft echter voornamelijk asymptomatische stenosen (80%) waarbij het complicatiepercentage juist weer lager bleek als de carotisendarteriëctomie meer dan twee weken na de CABG werd gedaan. Uit een grote registratie van meer dan 10.000 patiënten en een meta-analyse blijkt het volgende:

- het optreden van een beroerte bij CABG is lang niet altijd aan de kant van de carotisstenose (Brown, 2003);
- bij een gecombineerde carotisendarteriëctomie/CABG is de stroke/death rate 17,7% (Brown, 2003);
- het relatieve risico (RR) is 0,9 (p=0,5) (Palerme, 2000);
- er is geen bewijs van een positief effect, noch van een gestageerde strategie, noch van een gecombineerde procedure (Chaturvedi, 2005).

In de studie van de registratie van Medicare (226 gecombineerde operaties van de 10.561 CABG's; stroke/death rate 17,7%) had het merendeel van de patiënten een asymptomatische carotisstenose (Brown, 2003). In een andere meta-analyse wordt geconcludeerd dat een gecombineerde operatie een groter risico inhoudt (Borger, 1999). Ook levert een carotisendarteriëctomie voorafgaand aan de CABG geen voordeel op, risico 8,1 vs 8,2% (Naylor, 2003). Dit wordt bevestigd in een andere systematische review (Naylor, 2003). Deze percentages steken echter, zoals eerder beschreven, ongunstig af tegen de percentages wanneer geen carotisendarteriëctomie wordt gedaan bij een significante stenose: 3,2% (Naylor, 2002). Gerandomiseerde trials ontbreken echter.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Behandelinterval na TIA of herseninfarct

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

Bij een relatief lange tijdsduur tussen index event en interventie lopen veel patiënten het risico op een tweede ernstiger event in de wachttijd tot operatie. Daarbij gaat de winst van de ingreep in termen van preventie van herseninfarct zowel voor het individu als ook voor het totale cohort verloren. De beste behandeling van deze patiënten is daarom om de wachttijd tussen eerste event en operatie zo kort mogelijk te houden. Probleem bij het nastreven van deze zo kort mogelijke wachttijd is de logistiek (zowel in eerste als tweede lijn). Bovendien suggereren enkele publicaties een hoger risico op een operatiegerelateerd herseninfarct en sterfte in deze zeer vroege fase.

Interventierisico bij zeer vroege desobstructie <1 week

Er is een hoog risico op interventiegerelateerde sterfte en herseninfarct bij een operatie <72 uur beschreven (National Institute for Clinical Excellence, 2012). Ook al is het risico op een procedureel herseninfarct mogelijk hoger, dan moet dit complicatiepercentage worden gewogen tegen het aantal herseninfarcten dat kan worden voorkomen als men consequent in de zeer vroege fase opereert (Naylor, 2007).

Tot op heden is er nooit een gerandomiseerde trial verricht die het effect van vroege ten opzichte van uitgestelde interventie heeft onderzocht.

De literatuur benoemt enkele subgroepen patiënten waarbij zeer vroege operatie wordt afgeraden: a) zeer recente carotisocclusie, b) score op de modified Rankin scale >3, c) herseninfarct dat meer dan 2/3 van het stroomgebied van de arteria cerebri media omvat, d) fluctuerend bewustzijnsniveau en e) bewijs van intracraniale bloeding (haemorrhagische infarcering) op beeldvorming (Naylor, 2008).

Bij patiënten die met spoed geopereerd werden was het gepoolde absolute risico op herseninfarct of overlijden bij patiënten met stroke in evolution 20,2% (95% BI 12 tot 28,4). Het gepoolde absolute risico bedroeg voor patiënten met recidiverende TIA's 11,4% (95% BI 6,1 tot 16,7). De odds ratio van een operatief herseninfarct danwel sterfte ten gevolge van spoed CEA binnen zeven dagen was 4,6 (95% BI 3,4 tot 6,3; $p < 0,001$) vergeleken met niet spoed carotischirurgie.

Acuut, binnen twee weken of uitgesteld?

Het beschikbare tijdswindow voor optimale preventie van een recidief (ernstiger) herseninfarct bij patiënten met een ernstige carotisstenose is erg kort. Voor acute interventie (<24 uur) komen waarschijnlijk alleen patiënten met evidente recidiverende TIA's in aanmerking. Bij deze patiënten met dagelijks één of meerdere events lijkt het natuurlijke risico op een ernstig herseninfarct zeer groot en deze dienen binnen 24 uur geopereerd te worden. Het is niet correct dat een symptomatische patiënt, waarbij het interval van drie weken voorbij is, niet langer in aanmerking zou komen voor desobstructie. De grootste winst in de bescherming van een cohort ligt binnen de geadviseerde termijn, maar voor de individuele patiënt is er nog altijd een indicatie voor operatie na die termijn, met een acceptabele reductie in absoluut risico (grofweg 9% in de periode >12 weken) zeker in een centrum met een bewezen laag complicatierisico.

Number needed to treat (NNT) versus factor tijd

Een Number Needed to Treat (NNT) om één ipsilateraal herseninfarct te voorkomen in vijf jaar bedroeg vijf voor patiënten gerandomiseerd binnen twee weken na hun meest recente event, versus 125 voor patiënten gerandomiseerd na 12 weken, op basis van gepoolde data van ECST en NASCET (Rockman, 2006). Deze analyse is gebaseerd op een post-hoc analyse op basis van RCTs van eind jaren tachtig van de twintigste eeuw onder de toenmalig beschikbare medicatie, uitgaande van de tijdsduur tussen randomisatie (in plaats van event) en interventie.

Definitie index event

De enige tijdsduur die relevant is voor de individuele patiënt met een symptomatische hooggradige carotisstenose is de tijd die verstrijkt vanaf het eerste neurologische event tot aan uiteindelijke interventie. In de beperkte beschikbare literatuur naar het effect van tijd tot operatie blijken grote verschillen te bestaan in de gehanteerde definitie van index event, variërend van eerste event, meest recente event, event waarvoor de patiënt medische hulp heeft gezocht, tot datum van randomisatie. De gebruikte definitie heeft sterke invloed op de uitkomsten van de gerapporteerde tijdsduur (Den Hartog, 2014; Rothwell, 2004).

Timing versus geslacht

Op basis van het beschikbare bewijs is het duidelijk dat de grootste winst van een ingreep te behalen is in de eerste dagen na het index event. Bij mannen, uitgaande van een operatierisico van 5%, is er winst van een operatie te behalen tot drie maanden na het index event, terwijl bij vrouwen dit omslag punt al na vier weken ligt (Naylor, 2007; National Institute for Clinical Excellence, 2012).

Behandeltechniek en timing

Het verschil in effect tussen CAS en CEA lijkt het grootst te zijn wanneer patiënten worden behandeld in de eerste zeven dagen na hun index event (Den Hartog, 2014). In de gepoolde Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC) analyse met 3433 patiënten (1725 in de CAS groep en 1708 in de CEA-groep) trad het eindpunt herseninfarct of overlijden significant vaker op in de CAS-groep (110/1434 [7,7%]) in vergelijking met de CEA groep (54/1405 [3,8%]; risk ratio 2,0; 95% BI 1,5 tot 2,7). Het risico op herseninfarct of overlijden binnen dertig dagen na interventie (het primaire eindpunt) was het laagst in de vroege CEA-groep (behandeling binnen zeven dagen) (3/106 [2,8%]). CAS in deze periode had een incidentie van herseninfarct en overlijden van 9,4% (13/138), wat overeenkomt met een RR van 3,79 (95% BI 1,1 tot 13,1; p=0,03).

Logistiek

Carotisendarteriëctomie dient niet langer als een puur electieve ingreep te worden beschouwd, maar als een semi-spoed interventie waarbij de operatieve behandeling weliswaar niet in de avond en nacht hoeft plaats te vinden maar wel vlot moet kunnen worden gepland. Ook al is binnen Nederlandse centra met in-huis maatregelen een belangrijke verkorting van de tijdsduur tussen event en ingreep bereikt, toch werd in 2012 nog de meerderheid van de patiënten niet binnen twee weken geopereerd (Rantner, 2013). Dit komt overeen met ervaringen in omliggende landen zoals Denemarken waar bij 53% van de patiënten de tijd tussen verwijzing en operatie meer dan twee weken was (Dolmans, 2011). In Engeland was dit percentage 71% met vertraging van meer dan twee weken en maar liefst 42,9% van de patiënten had een vertraging van meer dan acht weken (Purkayastha, 2012; Hauschulz, 2013). Ook in centra met specifieke focus op het carotis-behandeltraject blijkt de mediane vertraging van acht dagen work-up bij uitgebreide TIA-screening moeilijk te verbeteren (Rudarakanchara, 2012). Er dreigt vooral vertraging bij patiënten die eerst naar een perifere neuroloog worden verwezen en vervolgens doorgestuurd worden naar een tertiair centrum, en bij patiënten met oculaire symptomatologie, die vaak in eerste instantie niet herkend is als zijnde amaurosis fugax dan wel oculair ischemisch syndroom, en naar een oogarts worden verwezen in plaats van een neuroloog. Dit resulteert in een relatief groot interval tussen index event en operatieve behandeling voor deze patiëntengroep.

Onderbouwing

Achtergrond

Deze paragraaf beschrijft de indicatiestelling voor behandeling van een symptomatische patiënt met een significante ipsilaterale stenose van de arteria carotis met het oog op de verstreken tijd tussen optreden van de symptomen en gekozen behandeling.

De klassieke parameters die bepalend zijn voor de afweging van het nut van desobstructie zijn enerzijds de aard en presentatie van de symptomatologie, en anderzijds de ernst van de stenose in de arteria carotis. Daarnaast is de tijd tussen het doorgemaakte event en de feitelijke desobstructie de belangrijkste factor om de winst van de ingreep, met betrekking tot het voorkomen van een herseninfarct, in vergelijking met een conservatief beleid te bepalen. Deze tijdsfactor heeft een sterke invloed op het aantal patiënten dat geopereerd moet worden om één ernstig herseninfarct te voorkomen (number needed to treat; NNT). Geldende richtlijnen vanuit de Europese vereniging voor vaatchirurgie (Liapis, 2009) en de European Stroke Organisation (European Stroke Organisation, 2009) adviseren om operatieve behandeling binnen twee weken na verwijzing te laten plaatsvinden. De beschikbare literatuur met betrekking tot de optimale timing van interventie berust met name op post-hoc analyses van gerandomiseerde studies van carotisoperatie, aangevuld met enkele kleine populatiestudies. De uitkomsten van acute carotisangioplastiek met stentplaatsing (CAS) zijn nog niet gerapporteerd.

Samenvatting literatuur

De winst van carotisendarteriëctomie in het voorkomen van een ernstig herseninfarct binnen vijf jaar ten opzichte van best medical treatment werd aangetoond in de NASCET- (North American symptomatic Carotid Endarterectomy Trail Collaborators, 1991) en de ECST-trials (No authors, 1998). Binnen deze gerandomiseerde trials was de gemiddelde tijdsduur tussen het doorgemaakte event dat aanleiding gaf tot

interventie (het zogenaamde index event) meer dan twee maanden (Purkayastha, 2012). Ook in de recenter voltooidde GALA trial, waarin algehele anesthesie werd vergeleken met lokale anesthesie bij carotisendarteriëctomie, was de periode van index event tot ingreep lang, met een mediane tijdsduur van 82 dagen; IQR 38 tot 143 (Lewis, 2008). De planning van de ingreep vond plaats op basis van de gedachte dat enerzijds het risico op een recidief event relatief klein was (2 tot 4% binnen 30 dagen) (Naylor, 2007) en anderzijds vanwege een vermoed hoog risico op het krijgen van een complicatie door een snelle ingreep binnen dagen tot weken na het initieel doorgemaakte herseninfarct (index event).

Risico op een tweede (ernstiger) event

Op basis van een heranalyse van individuele patiëntendata en meta-analyse binnen de NASCET- en ECST-trial werd aangetoond dat het hoogste risico op het krijgen van een recidief event ligt in de eerste weken na het index event (Rerkasem, 2009). Het risico op een recidief event lijkt het hoogst in de eerste paar dagen na het eerste event (Naylor, 2007) met vijf procent risico in de eerste vijf dagen oplopend tot negen procent na 90 dagen na een TIA tot meer dan 17% na een ernstig herseninfarct (Coull, 2004; Wu, 2007). Uit een analyse bij 549 patiënten met een ernstig herseninfarct dat voorafgegaan was door een TIA trad bij een op de zes patiënten (17%) de TIA op dezelfde dag als het herseninfarct op, bij negen procent op de dag voorafgaande aan het herseninfarct en in 43% was de TIA in de voorafgaande zeven dagen (Eliaszew, 2004).

Zoeken en selecteren

Bij deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht aangezien hierbij vooral post-hoc analyses en kleine studies een rol spelen, en omdat naast de analyses van het tijdseffect in de grote endarteriëctomietrials er geen RCTs beschikbaar zijn die vroegtijdige interventie vergeleken met uitgestelde interventie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ali M, Stephenson J, Naylor AR. Delay prior to expedited carotid endarterectomy: a prospective audit of practice. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;46(4):404-410.

Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. Br Med J. 2004;328:326-328.

Den Hartog AG, Moll FL, van der Worp HB, et al. Delay to carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid artery stenosis. Eur J Vasc Endovasc Surgery. 2014;47(3):233-9.

Dolmans DE, De Borst GJ, Te Slaa A, et al. Tijd tussen beroerte en carotis desobstructie. Ned Tijdschrift voor Geneeskunde. 2011;155(32):A3300.

Eliaszew M, Kennedy J, Hill MD, et al. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. CMAJ. 2004;170(7):1105-1109.

European Stroke Organisation(ESO) Executive Committee, ESO writing committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25:457-507.

Hauschulz Witt A, Johnson SP, Jensen LP, et al. Reducing delay of carotid endarterectomy in acute ischemic stroke patients.

Stroke. 2013;44:686-690.

Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al. ESVS guidelines invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009; 37:1-19.

National Institute for Clinical Excellence (NICE) <http://www.nice.org.uk> National clinical guideline for stroke. Fourth edition 2012.

Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient ? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008;35:383-391.

Naylor AR. Time is Brain. The surgeon 2007;5:23-30.

No authors. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet. 1998;351:1379-1387.

North American symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Eng J Med. 1991;325:445-453.

Purkayastha D, Grant SW, Smyth JV, et al. Delayed carotid surgery: what are the causes in the north west of England? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012;43:637-641.

Rantner B, Goebel G, Bonati LH, et al. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. J Vasc Surg. 2013;57(3):625-626.

Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. Stroke. 2009;40:e564-e572.

Rockman CB, Maldonado T, Jacobowitz GR, et al. Early endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. J Vasc Surg. 2006;44:480-487.

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

Rudarakanchara N, Halliday AW, Kamugasha D, et al. Current practice of carotid endarterectomy in the UK. Br J Surg. 2012;99:209-216.

Salem K, Sayers RD, Bown MJ, et al. Rapid access carotid endarterectomy can be performed in the hyperacute period without a significant increase in procedural risks. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;41:222-228.

Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, et al. Early risk of stroke after transient ischemic attack. Arch Intern Med. 2007;167(22):2417-2422.

Asymptomatische stenose

Uitgangsvraag

Is er plaats voor een carotisendarteriëctomie bij een asymptomatische stenose?

Aanbeveling

Een asymptomatische carotisstenose op zich vormt geen indicatie voor een carotisendarteriëctomie.

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

Overwegingen

Om een positief effect voor een asymptomatische stenose te bereiken dient een zeer laag perioperatief risico te worden bereikt. Tevens moet worden bedacht dat vanwege het operatierisico (negatief effect op de uitkomst beroerte of overlijden in de eerste jaren) het nuttige effect pas na een paar jaar wordt bereikt. De eerste jaren is het effect verminderd door de perioperatieve complicatiekans. Er is geen voordeel bij patiënten van 75 jaar en ouder. Ook in de evidence based richtlijn van de American Heart Association is men zeer voorzichtig met het aanbevelen van een carotisendarteriëctomie (www.stroke.ahajournals.org).

Onderbouwing

Achtergrond

Onderstaande tekst is ongewijzigd overgenomen uit de richtlijn Beroerte (2008) (tekst 2.3) en reeds geautoriseerd door de wetenschappelijke verenigingen.

Conclusies

Niveau 2	<p>Carotisendarteriëctomie bij een asymptomatische stenose van >70% leidt tot een zeer kleine reductie van het risico van een toekomstig herseninfarct.</p> <p><i>Bronnen (A1: Benavente, 1998; Chambers, 2005; Chaturvedi, 2005; A2: Halliday, 2004; Halliday, 2010)</i></p>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

De asymptomatische carotisstenose

Uit multicenter trials en meta-analyses, al samengevat in buitenlandse richtlijnen, is gebleken dat het zinvol zou kunnen zijn om bij patiënten tussen de 40 en 75 jaar die een levensverwachting hebben van meer dan vijf jaar een carotisendarteriëctomie te verrichten bij een stenose van >70%. Voorwaarde is dat de operatiemortaliteit <3% is (Halliday, 2004; Benavente, 1998; Chambers, 2005; Chaturvedi, 2005).

Halliday (2004 en 2010) beschrijft een absolute risicoreductie (vijf jaar) van 5,4% en een number needed to treat van 19. Het directe operatierisico bedroeg 3,1%. Na tien jaar werd er een absolute risicoreductie van 6,1% gezien (CEA versus medicatie 10,8% versus 16,9%).

De puntschatters uit de Cochrane meta-analyse (Chambers, 2005) zijn een relatief risico van 0,69, en een absolute risicoreductie van 1% per jaar in de eerste jaren. De effecten zijn groter voor jongere mannen. Het perioperatieve risico is 2,9%.

De carotisendarteriëctomie blijkt in individuele studies kosteneffectief met een ICER (incremental cost effectiveness ratio) van \$8000 per QALY in een grote studie (Cronenwett, 1997). Hier is al een patiëntenselectie aan vooraf gegaan. Bevolkingsonderzoek naar asymptomatische carotisstenose is niet kosten-effectief: \$120.000 per QALY (Lee, 1997).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med. 1991;325:445-453.
- Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet. 1998;351:1379-1387.
- Aburahma AF, Hopkins ES, Robinson PA, et al. Prospective randomized trial of carotid endarterectomy with polytetrafluoroethylene versus collagen-impregnated Dacron (Hemashield) patching: late follow-up. Ann Surg. 2003;237:885-992.
- Anonymous. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. Lancet. 2001;357:1729-1737.
- Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med. 1998;339:1415-1425.
- Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. BMJ. 1998;317:1477-1480.
- Bond R, Rerkasem K, Cuffe R, et al. A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. Cerebrovasc Dis. 2005;20:69-77.
- Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. Stroke. 2003;34:2290-2301.
- Borger MA, Fremes SE, Weisel RD, et al. Coronary bypass and carotid endarterectomy: does a combined approach increase risk? A metaanalysis. Ann Thorac Surg. 1999;68:14-21.
- Brooks WH, McClure RR, Jones MR, et al. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. Neurosurgery. 2004;54:318-324.
- Brown KR, Kresowik TF, Chin MH, et al. Multistate population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. J Vasc Surg. 2003;37:32-39.
- CaRESS steering committee. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. J Vasc Surg. 2005;42:213-219.
- Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;4:x-

- Chaturvedi S, Bruna A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy an evidence-based review. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neu. 2005;65:794-801.
- Cina CS, Clase CM, Hayes BR. Refining the indications for carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: a systematic review. *J Vasc Surg.* 1999;30:606-617.
- Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane database syst rev.* 2004;2:x-.
- Cronenwett JL, Birkmeyer JD, Nackman GB, et al. Cost-effectiveness of carotid endarterectomy in asymptomatic patients. *J Vasc Surg.* 1997;25:298-309.
- Goldstein LB, Hasselblad V, Matchar DB, et al. Comparison and meta-analysis of randomized trials of endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis. *Neurology.* 1995;45:1965-1970.
- Golledge J, Mitchell A, Greenhalgh RM, et al. Systematic comparison of the early outcome of angioplasty and endarterectomy for symptomatic carotid artery disease. *Stroke.* 2000;31:1439-1443.
- Gray WA, White HJ, Barrett DM, et al. Carotid stenting and endarterectomy: a clinical and cost comparison of revascularization strategies. *Stroke.* 2002;33:1063-1070.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1491-1502.
- Hayes PD, Allroggen H, Steel S, et al. Randomized trial of vein versus Dacron Patching during carotid endarterectomy: influence of patch type on postoperative embolization. *J Vasc Surg.* 2001;33:994-1000.
- Hertzer NR, Loop FD, Beven EG, et al. Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: a study including prospective randomization. *J Vasc Surg.* 1989;9:455-463.
- Kilaru S, Korn P, Kasirajan K, et al. Is carotid angioplasty and stenting more cost effective than carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2003;37:331-338.
- Lee TT, MD, Solomon NA, et al. Cost-Effectiveness of Screening for Carotid Stenosis in Asymptomatic Persons. *Ann Intern Med.* 1997;126:337-346.
- Mannheim D, Weller B, Vahadim E, et al. Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. *J Vasc Surg.* 2004;41:403-407.
- Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke.* 2004;35:e18-20.
- Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006;355:1660-1729.
- Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg.* 1998;28:326-334.
- Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, et al. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25:380-389.
- Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, et al. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26:230-241.
- Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, et al. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23:283-294.
- Naylor AR. A critical review of the role of carotid disease and the outcomes of staged and synchronous carotid surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;8:37-42.
- Palermo LP, Hill AB, Obrand D, et al. Is Canadian cardiac surgeons management of asymptomatic carotid artery stenosis at coronary artery bypass supported by the literature? A survey and a critical appraisal of the literature. *Can J Surg.* 2002;43(2):93-103.
- Patel ST, Haser PB, Korn P, et al. Is carotid endarterectomy cost-effective in symptomatic patients with moderate (50-69%) stenosis?. *J Vasc Surg.* 1999;30:1024-1031.
- Qureshi AI, Kirmani JF, Divani AA, et al. Carotid angioplasty with or without stent placement versus carotid endarterectomy for treatment of carotid stenosis: a meta-analysis. *Neurosurgery.* 2005;56:1171-1179.
- Rerkasem K, Bond R, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.*

2004;2:x-

Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet.* 2003;361:107-116.

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

The SPACE collaborative group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial.. *Lancet.* 2006;368:1239-1247.

Van der Worp HB, Kappelle LJ. Stentplaatsing bij een symptomatische stenose van de a. carotis interna voorlopig niet te verkiezen boven endarteriectomie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:2582-2584.

Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004;351:1493-1501.

Stenten van een carotisstenose (CAS)

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

Symptomatische patiënten

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

Asymptomatische patiënten

Pas bij asymptomatische patiënten buiten trialverband geen stenting van de arteria carotis toe.

Overwegingen

Extrapolerbaarheid van de resultaten:

- *Voor leeftijd gecorrigeerde uitkomsten.* In zes RCTs waren individuele patiëntendata beschikbaar en konden de resultaten per leeftijdsgroep worden geanalyseerd. Bij patiënten jonger dan 70 jaar (N=1.994) was de OR voor sterfte of herseninfarct of hersenbloeding na 30 dagen 1,16 (95% BI 0,80 tot 1,67). Voor patiënten van 70 jaar of ouder (N=1.928) was de OR 2,20 (95% BI 1,47 tot 3,29). Bij patiënten van 70 jaar of ouder was de kans op proceduregerelateerde sterfte of herseninfarct of hersenbloeding in de endovasculair behandelde groep dus significant hoger.
- *Aan geslacht gerelateerde uitkomsten.* In zeven RCTs werden de resultaten voor mannen en vrouwen separaat geanalyseerd. De kans op sterfte of herseninfarct of hersenbloeding was niet significant verschillend voor mannen en vrouwen.
- *Letsel van de halszenuw.* Bij stentplaatsing is het risico op perifere zenuwletsel lager dan bij CEA. Hoewel het 30-dagenrisico op perifere zenuwletsel na CEA rond de 5% ligt is deze uitval doorgans van tijdelijke aard en is het risico op permanent zenuwletsel ten gevolge van CEA zeer laag. Om deze reden is het halszenuwletsel geen onderdeel van een samengesteld eindpunt binnen RCTs (De Borst, 2014).
- *Hoog-risico-criteria.* Voor de zogenaamde klassieke hoog-risico-kenmerken (status na radiotherapie, restenose na eerdere CEA, contralaterale stenose) zoals opgenomen in de inclusiecriteria van de Sapphire-trial is nooit aangetoond dat CAS veiliger is dan CEA. CAS kan worden overwogen bij deze patiënten maar er zal in een multidisciplinair team op basis van individuele patiëntkenmerken moeten worden bepaald of behandeling geïndiceerd is en welke behandeling de meeste winst oplevert. Het is zeker niet zo dat stentplaatsing bij patiënten met een restenose na eerdere carotidesobstructie of cervicale radiotherapie per definitie een lager risico heeft op een procedureel herseninfarct of hersenbloeding in vergelijking met CEA (Fokkema, 2012 en 2014). Daarnaast zijn enkele duidelijke anatomische kenmerken gedefinieerd die het risico op herseninfarct of hersenbloeding ten gevolge van stentplaatsing aanzienlijk verhogen: type 3 aortaboog; ernstige tortuositeit van de proximale en distale arteria carotis, en ernstige calcificaties en trombus ter plaatse van de carotisplaque. Deze anatomische criteria worden op dit moment al gehanteerd binnen de lopende RCTs tussen CEA en CAS om patiënten te excluderen voor randomisatie en stentplaatsing (ACST-2; SPACE-2; CREST 2).

- *Tijdsduur.* De tijdsduur tussen symptomatische presentatie en behandeling is relevant voor de totale benefit van revascularisatie. De aanbeveling is om zo snel mogelijk (bij voorkeur binnen twee weken) te behandelen. De gemiddelde vertraging tussen event en interventie in de RCTs lag echter rond de drie maanden, met slechts 15% van de patiënten die hun ingreep binnen twee weken ondergingen. De gegevens uit de beschreven RCTs zijn daardoor niet goed extrapoleerbaar naar de praktijkvoering anno 2014.
- *Procedurele uitkomst bepaalt de techniek.* Het verschil in herseninfarct- of hersenbloedingvrije overleving tussen CEA en CAS wordt bepaald door de procedurele uitkomst (tot 30 dagen). Als de procedure veiliger kan worden gemaakt, dan is de verwachting dat stentplaatsing gelijkwaardig kan worden aan CEA. De langetermijnuitskomsten van de voltooide RCTs bevestigen dit.
- *Surrogaat eindpunt: wittestofafwijkingen.* Buiten de klinische eindpunten werd in een substudie van de ICSS-trial aangetoond dat CAS gepaard gaat met een significant hoger risico op het krijgen van nieuwe cerebrale wittestofafwijkingen in vergelijking met CEA. De klinische betekenis hiervan dient verder geanalyseerd te worden (Bonati, 2010). Eenzelfde substudie wordt op dit moment uitgevoerd binnen de ACST-2 trial.

Onderbouwing

Achtergrond

Stenten van de arteria carotis (carotisangioplastiek met stentplaatsing; CAS) is een alternatief voor chirurgische behandeling van een carotisstenose door middel van carotisendarteriëctomie (CEA). Het voordeel van CAS ten opzichte van CEA is dat de behandeling minder invasief is en halsexploratie vermeden wordt.

CAS kan voordelen hebben bij patiënten met ernstige cardiopulmonale comorbiditeit of als CEA technisch niet haalbaar wordt geacht, bijvoorbeeld als in het verleden aan de hals is geopereerd of in het halsgebied met radiotherapie is behandeld, een zogenaamde 'hostile neck'. De exacte definitie van deze zogenaamde hoog-risico-patiënt dient echter nog nader vastgesteld te worden. Deze module biedt een overzicht van de beschikbare literatuur ten aanzien van de veiligheid en de langetermijneffectiviteit van carotisangioplastiek met en zonder stentplaatsing in de arteria carotis.

Conclusies

A) Symptomatische patiënten

Sterfte of herseninfarct of hersenbloeding

Matig GRADE	<p>De behandeling van symptomatische patiënten met carotisstenose door middel van een endovasculaire behandeling geeft een significant hoger risico op een herseninfarct of hersenbloeding binnen 30 dagen in vergelijking met carotisendarteriëctomie. Er zijn geen aanwijzingen voor een verschil in effect op lange termijn.</p> <p><i>Bronnen (Bonati, 2012)</i></p>
--------------------	--

B) Asymptomatische patiënten

Laag GRADE	<p>Er kon zowel binnen dertig dagen als op langere termijn geen verschil in uitkomst worden aangetoond tussen endovasculaire behandeling en stentplaatsing of chirurgie bij asymptomatische patiënten met betrekking tot het risico op mortaliteit of herseninfarct of hersenbloeding.</p> <p><i>Bronnen(Bonati, 2012)</i></p>
-------------------	--

Samenvatting literatuur

Een Cochrane systematische review van 16 RCT's werd geselecteerd (Bonati, 2012). In deze systematische review werd endovasculaire behandeling vergeleken met CEA (N=7572). Endovasculaire behandeling betreft het plaatsen van een stent en/of transluminale ballondilatatie. De systematische review beschrijft de uitkomsten op korte termijn, in de eerste 30 dagen na randomisatie of behandeling, en de uitkomsten op lange termijn, van randomisatie (behandeling) tot einde follow-up (jaren). In de analyse werd onderscheid gemaakt tussen symptomatische patiënten (met een recente TIA of herseninfarct in het stroomgebied van de betreffende halsslagader) en asymptomatische patiënten. De resultaten worden derhalve gepresenteerd volgens de indeling naar klinische presentatie en follow-up duur:

- a) symptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding binnen 30 dagen;
- b) symptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding binnen 30 dagen of ipsilaterale herseninfarct of hersenbloeding tot het einde van de follow-up;
- c) asymptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding binnen 30 dagen;
- d) asymptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding binnen 30 dagen of ipsilaterale herseninfarct of hersenbloeding tot het einde van de follow-up.

A) Symptomatische patiënten, kortetermijnresultaten

In vergelijking met CEA is endovasculaire behandeling geassocieerd met een hoger risico op een procedureel herseninfarct of procedurele hersenbloeding en op sterfte gerelateerd aan herseninfarct of hersenbloeding. Dit verschil wordt vooral veroorzaakt door het vaker optreden van een niet-invalidierend(e) herseninfarct of hersenbloeding in de endovasculair behandelde groep, en met name bij oudere patiënten (Mas, 2006; The SPACE collaborative group, 2006; International Carotid Stenting Study Investigators, 2010; Brott, 2010; Carotid Stenting Trialists' Collaboration, 2010). De uitkomst sterfte of herseninfarct of hersenbloeding in de eerste 30 dagen na randomisatie werd geanalyseerd in 11 RCTS betreffende 5.778 patiënten. In de endovasculaire groep was de kans op dit eindpunt 8,1% (237/2.897) en in de CEA groep 5,0% (144/2882). De OR was 1,72 (95% BI 1,29 tot 2,31) (zie figuur 1). Voor de uitkomstmaat ernstig(e) /invalidierend(e) herseninfarct of hersenbloeding en sterfte was er geen significant verschil tussen de twee groepen (OR 1,28; 95% BI 0,93 tot 1,77).

Figuur 1 Symptomatische patiënten; 30 dagen uitkomsten herseninfarct of hersenbloeding en mortaliteit

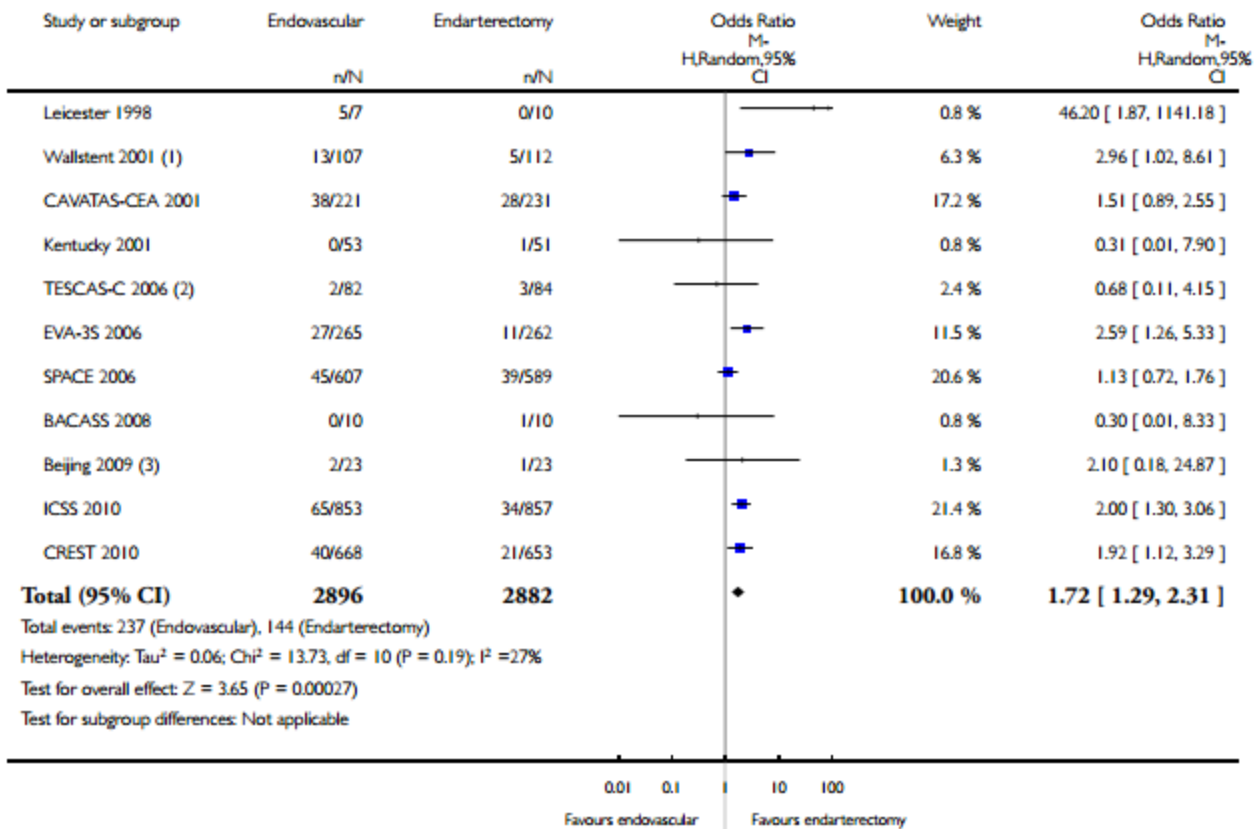
□

Analysis I.1. Comparison I Endovascular treatment or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis, Outcome I Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment.

Review: Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis

Comparison: I Endovascular treatment or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis

Outcome: I Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment



Uitkomsten gecorrigeerd voor leeftijd

In zes RCTs waren individuele patiëntgegevens beschikbaar en konden de resultaten per leeftijdsgroep worden geanalyseerd. Bij patiënten jonger dan 70 jaar (N=1.994) was de kans op sterfte of herseninfarct of hersenbloeding na 30 dagen 6,6% (66/1006) in de endovasculaire groep, en 5,8% (57/988) in de CEA-groep. De OR was 1,16 (95% BI 0,80 tot 1,67).

Voor patiënten van 70 jaar of ouder (N=1.928) was dit 11,9% (114/957) in de endovasculaire groep en 5,8% (56/971) in de CEA-groep. De OR was 2,20 (95% BI 1,47 tot 3,29). Bij patiënten van 70 jaar of ouder was de kans op proceduregerelateerde sterfte of herseninfarct of hersenbloeding in de endovasculair behandelde groep dus significant hoger.

Uitkomsten gerelateerd aan geslacht

In zeven RCTs werden de individuele patiëntdata voor mannen en vrouwen separaat geanalyseerd. Voor 3.657 mannelijke patiënten was de kans op sterfte of herseninfarct of hersenbloeding 8,4% (154/1827) in de endovasculaire groep en 4,9% (90/1830) in de CEA-groep. De OR was 1,86 (95% BI 1,19 tot 2,91). Voor 1.586

vrouwelijke patiënten was de kans op sterfte of herseninfarct of hersenbloeding 8,2% (66/804) in de endovasculaire groep en 5,5% (43/782) in de CEA-groep. De OR was 1,53 (95% BI 1,02 tot 2,29). De kans op sterfte of herseninfarct of hersenbloeding was niet significant verschillend voor mannen en vrouwen.

Myocardinfarct

De kans op een myocardinfarct na 30 dagen werd beschreven in acht RCTs betreffende 5.359 patiënten. In de endovasculaire groep was de kans op een myocardinfarct 0,4% (11/2690) en in de CEA-groep 1,0% (27/2669). De OR was 0,44 (95% BI 0,23 tot 0,87).

De gecombineerde uitkomst: myocardinfarct met any stroke en mortaliteit was echter nog steeds in het nadeel van de endovasculaire groep (OR 1,44; 95% BI 1,15 tot 1,80).

Mortaliteit binnen 30 dagen

De kans op mortaliteit binnen 30 dagen werd beschreven in 11 RCTS betreffende 6.927 patiënten. In de endovasculaire groep was de mortaliteit 1,1% (37/3426) en in de CEA groep 0,6% (24/3501). De OR was 1,59 (95% BI 0,94 tot 2,70).

B) symptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding (<30 dagen) of ipsilaterale herseninfarct of hersenbloeding tot het einde van de follow-up

De gecombineerde uitkomst kwam significant vaker voor bij patiënten die gerandomiseerd waren naar endovasculaire behandeling dan bij degenen die endarteriëctomie toegewezen hadden gekregen (OR 1,39; 95% BI 1,10 tot 1,75; $p = 0,005$; $I^2 = 0\%$) (zie figuur 2). Deze uitkomst werd geanalyseerd in acht RCTs betreffende 3.753 patiënten. In de endovasculaire groep was de kans op dit eindpunt 8,1 % (237/2.897) en in de CEA-groep 5,0% (144/2882).

Binnen de 2012 Cochrane meta-analyse (Bonati, 2012) werd in twee RCTs (CAVATAS en EVA-3S) het risico op een herseninfarct of hersenbloeding na vier jaar geanalyseerd, betreffende 965 patiënten. In de endovasculaire groep was de kans op een herseninfarct of hersenbloeding 10,1% (45/447) en in de CEA groep 6,6% (32/488). De OR was 1,42 (95% BI 0,71 tot 2,86) (zie figuur 2).

Als onderscheid wordt gemaakt tussen studies met alleen ballonangioplastiek en studies met stenting is er geen verschil in grootte en richting van het effect. Dit gold voor alle uitkomstmaten. Studies die angioplastiek en stenting met elkaar vergelijken zijn niet verricht.

Alle RCTs met inclusie van symptomatische patiënten hebben inmiddels hun vooraf gedefinieerde en vastgelegde middellange-termijnuitkomsten gerapporteerd. In de eerste jaren na interventie zijn beide procedures even effectief in het voorkomen van recidief ipsilaterale herseninfarct of hersenbloeding (Brott, 2010; Gurm, 2008; Eckstein, 2008; Mas, 2008), maar na deze termijn zijn er geen data beschikbaar voor de langere termijn na de procedure.

In de Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) (N=504; 90% symptomatisch) was de achtjaars-incidentie en hazard ratio (HR) voor ipsilateraal non-perioperatief herseninfarct of hersenbloeding 11,3% na endovasculaire interventie versus 8,6% (HR 1,22; 95% BI 0,59 tot 2,54) na CEA en voor alle non-perioperatieve herseninfarct of hersenbloeding 21,1% versus 15,4% (HR 1,66; 95% BI 0,99 tot

2,8) (Ederle, 2009). Deze trial was echter underpowered met daarbij passende zeer brede betrouwbaarheidsintervallen. Daarnaast kreeg slechts 23% van de patiënten in de endovasculaire arm een stent; het overige deel kreeg alleen een PTA.

Figuur 2 Symptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding (<30 dagen) of ipsilaterale herseninfarct of hersenbloeding tot het einde van de follow-up.

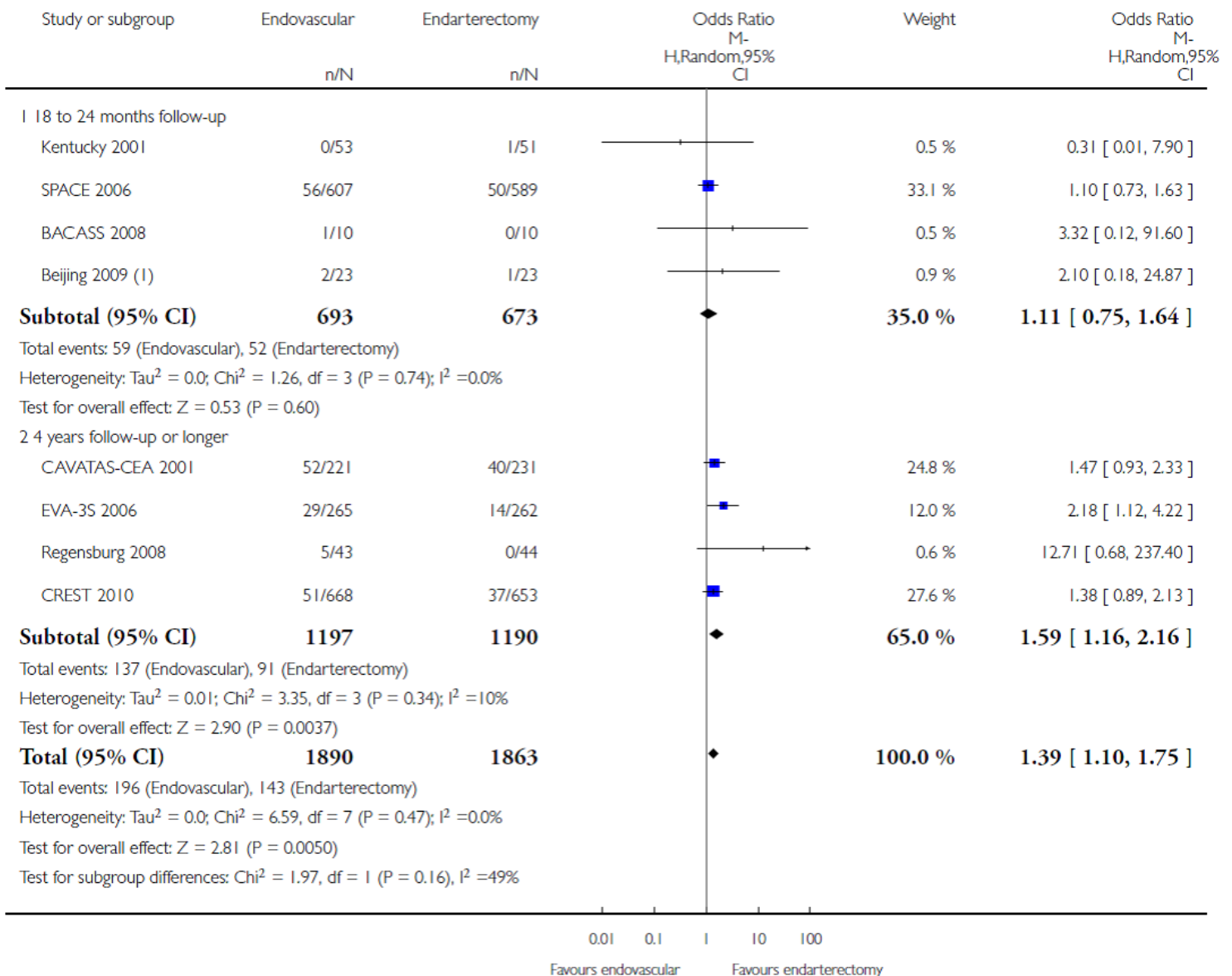
□

Analysis 1.11. Comparison 1 Endovascular treatment or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis, Outcome 11 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment or ipsilateral stroke until the end of follow-up.

Review: Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis

Comparison: 1 Endovascular treatment or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis

Outcome: 11 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment or ipsilateral stroke until the end of follow-up



In de Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients trial (SPACE-trial) werd binnen zowel de intention to treat als de per protocol analyses geen significant verschil in Kaplan Meier schatting gerapporteerd voor een ipsilateraal ischemisch herseninfarct of hersenbloeding of periprocedureel herseninfarct of hersenbloeding en sterfte (9,4% vs. 7,7%; HR 1,23; 95% BI 0,82 to 1,83) twee jaar na interventie (Eckstein, 2008). De SPACE-trial werd echter voortijdig gestaakt en had niet genoeg power om verschillen in langere-termijntkomsten te detecteren.

In de Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis trial (EVA3S-trial) trad, na een mediane follow up van 7,1 jaar (IQR 5,1 tot 8,8 jaar; maximum 12,4 jaar), het primaire eindpunt (samengesteld ipsilateraal herseninfarct of hersenbloeding na randomisatie of procedureel herseninfarct of hersenbloeding en sterfte) op in 30 patiënten in de CAS-groep en in 18 patiënten in de CEA-groep (Mas, 2014). De cumulatieve incidentie was 11,5% (8,2 tot 15,9) versus 7,6% (4,9 tot 11,8; HR 1,70; 95% BI 0,95 tot 3,06) na tien jaar follow-up. Er werd daarmee geen significant verschil gezien tussen de behandelgroepen met betrekking tot ipsilateraal herseninfarct of hersenbloeding na dertig dagen, ernstige restenose (>70%) of occlusie, overlijden, of myocardinfarct.

In de ICSS-trial werd bij analyse van events na 30 dagen geen verschil gezien in de uitkomsten fataal of invaliderend herseninfarct of hersenbloeding na CAS of CEA (vijfjaarsrisico 3,4% vs. 4,3%; HR 0,93; 95% BI 0,53 tot 1,60). Er was ook geen verschil in ipsilateraal herseninfarct of hersenbloeding (4,7% vs. 3,4%; HR 1,29; 95% BI 0,74 tot 2,24). Herseninfarct of hersenbloeding van willekeurige ernst en stroomgebied trad vaker op na CAS (8,9% vs. 5,8%; HR 1,53; 95% BI 1,02 tot 2,31), met name ten gevolge van een niet-invaliderend herseninfarct of hersenbloeding in het stroomgebied van de contralaterale carotis of arteria vertebralis (International Carotid Stenting Study Investigators, 2010).

CAS is mogelijk geassocieerd met een hoger risico op restenose dan CEA. Een meta-analyse van voorgaande RCTs toonde geen significante toename van restenose na primair stenten ten opzichte van endarteriëctomie (Bonati, 2012). Echter, de betrouwbaarheidsintervallen waren zeer breed, en er werden verschillende duplex ultrasound criteria gebruikt voor het vaststellen van de ernst van restenose.

De SPACE-trial toonde een evident hoger cumulatief restenosepercentage in de CAS-groep na twee jaar (10,7%) in vergelijking met de CEA-groep (4,6%) (Eckstein, 2008). Daartegenover staat dat geen significant verschil in ernstige restenose tussen CAS en CEA werd gezien binnen de EVA-3S-trial na drie jaar (3,3% vs. 2,8%), noch in de CREST-trial na twee jaar (6,0% vs. 6,3%) (Lal, 2012). Ook de ICSS-trial toonde geen significant verschil in langetermijnskans op ernstige restenose ($\geq 70\%$) of occlusie: 72 patiënten in de CAS-groep (vijfjaarsrisico 10,8%) en in 62 patiënten in de endarteriëctomiegroep (vijfjaarsrisico 8,6%; HR 1,25; 95% BI 0,89 tot 1,75) (International Carotid Stenting Study Investigators, 2010).

Concluderend levert het optreden van restenose na beide behandelingen een beperking van de duurzaamheid van de revascularisatie met betrekking tot doorgankelijkheid van de arteria carotis, maar er lijkt geen sprake van een significant verschil tussen beide behandelingen op langere termijn. Daarnaast heeft het optreden van restenose >50% beperkte klinische impact omdat het meestal een asymptomatisch beloop heeft en slechts zelden tot een recidief herseninfarct leidt.

C. Asymptomatische patiënten; <30 dagen (Bonati, 2012).

De veiligheid van stentplaatsing bij een asymptomatische patiënt met een hooggradige stenose is onderwerp van studie in drie trials die op dit moment nog patiënten includeren: de Asymptomatic Carotid Surgery Trial 2 (ACST-2); de Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy 2 (SPACE-2) en de Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial 2 (CREST-2).

De beschikbare data over stenten bij asymptomatische patiënten komt voornamelijk uit de CREST-trial en uit de eerste publicatie uit de ACST-2 trial. In de asymptomatische subgroep (1181 patiënten) binnen CREST-1 was het risico op herseninfarct of hersenbloeding en overlijden $2,5\% \pm 0,6\%$ voor CAS en $1,4\% \pm 0,5\%$ voor CEA (hazard ratio 1,88; 95% BI 0,79 tot 4,42) (Silver, 2011).

ACST-2 is de grootste tweearmige trial (CAS versus CEA) die wordt uitgevoerd en waarvan recent de baseline-karakteristieken en geblindeerde gecombineerde 30 dagen interimresultaten voor 986 patiënten (geïnccludeerd tot september 2012) zijn gerapporteerd (ACST-2 Collaborative Group, 2013). Bij 691 patiënten met tenminste één maand follow-up en rapportage van de Rankin score trad het gecombineerde eindpunt, bestaande uit ernstig(e) herseninfarct of hersenbloeding, fataal myocardinfarct of overlijden, op bij 1% van de patiënten.

In de hier gebruikte Cochrane review zijn ook 1318 asymptomatische patiënten uit drie trials (CAVATAS, 2009) vergeleken (herseninfarct of hersenbloeding en sterfte in eerste 30 dagen). Er was geen statistisch significant verschil tussen endovasculaire behandeling en chirurgie (OR 1,71; 95% BI 0,78 tot 3,76; $p=0,18$). Deze puntschatting was vergelijkbaar met de Odds Ratio bij symptomatische patiënten (OR 1,72; 95% BI 1,29 tot 2,31). Bij het vaststellen van de optimale techniek voor behandeling van een asymptomatische patiënt met een hooggradige carotisstenose dient men zich te realiseren dat de winst van interventie boven de best beschikbare medicatie in het voorkomen van herseninfarct of hersenbloeding zeer gering is. In de ACST-1-trial werd alleen voor mannen jonger dan 75 jaar een voordeel van CEA boven medicatie gezien bij een periprocedureel risico op sterfte of herseninfarct of hersenbloeding van 3%. Dit maakt dat de meeste patiënten met een asymptomatische carotisstenose mogelijk geen baat hebben enige vorm van revascularisatie. Bij asymptomatische patiënten is er buiten trialverband op dit moment dan ook geen indicatie voor stenting van de arteria carotis (noch voor carotisendarteriëctomie).

Figuur 3

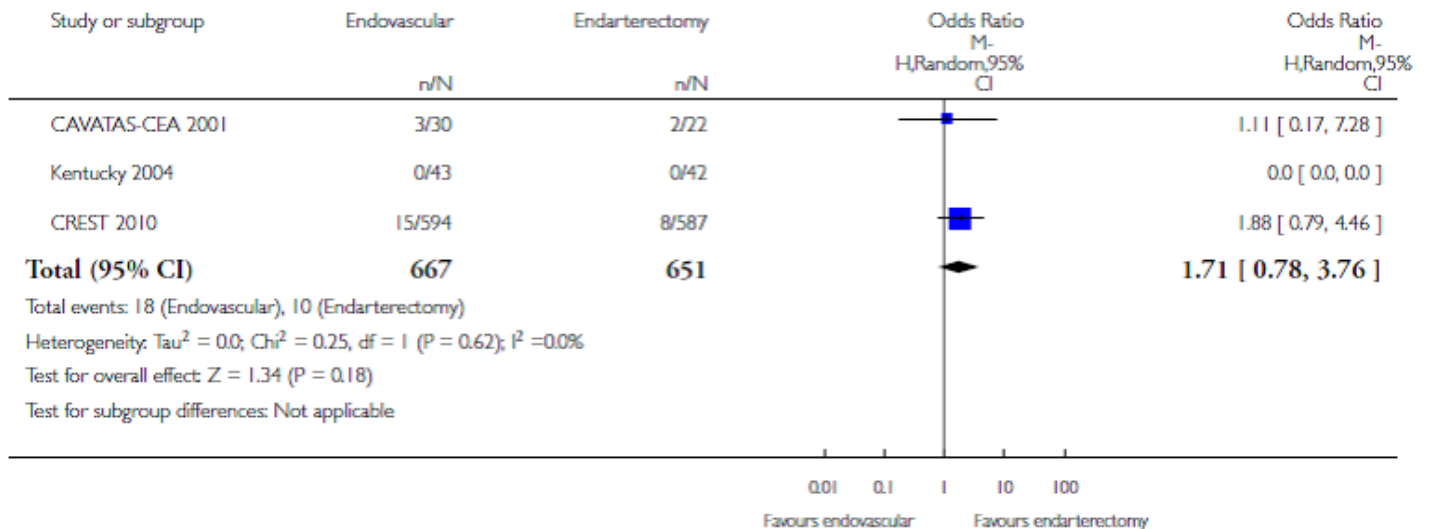
□

Analysis 3.1. Comparison 3 Endovascular treatment or endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis, Outcome 1 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment.

Review: Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis

Comparison: 3 Endovascular treatment or endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis

Outcome: 1 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment



D. Asymptomatische patiënten; sterfte of herseninfarct of hersenbloeding (<30 dagen) of ipsilateraal herseninfarct of hersenbloeding tot het einde van de follow-up (Bonati, 2012)

In de Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at high risk for Endarterectomy (Sapphire) trial werd geen significant verschil gezien in langetermijntoekomst tussen patiënten die CAS ondergingen en diegenen die CEA kregen. Binnen deze studie was 71% van de patiënten asymptomatisch. Sapphire evalueerde CAS met een protectie-device ten opzichte van CEA in 334 patiënten met een theoretisch verhoogd risico op complicaties ten gevolge van CEA. Tussen 31 en 1080 dagen (drie jaar) was de incidentie van ipsilateraal herseninfarct of hersenbloeding 10,0% (12 van 117 patiënten) in de CAS-groep en 9,3% (11 van 120 patiënten) in de CEA-groep. Gezien de comorbiditeit kunnen de uitkomsten van deze trial niet eenvoudig geëxtrapoleerd worden naar de interpretatie van behandeling van asymptomatische patiënten op de langere termijn.

De Cochrane review, met dezelfde drie trials als onder C. (1318 patiënten), liet geen statistisch significant verschil zien in gecombineerde uitkomst herseninfarct of hersenbloeding en sterfte in eerste 30 dagen met ipsilaterale herseninfarct of hersenbloeding tussen 30 dagen en einde follow up (OR 1,75; 95% BI 0,92 tot 3,33).

Figuur 4

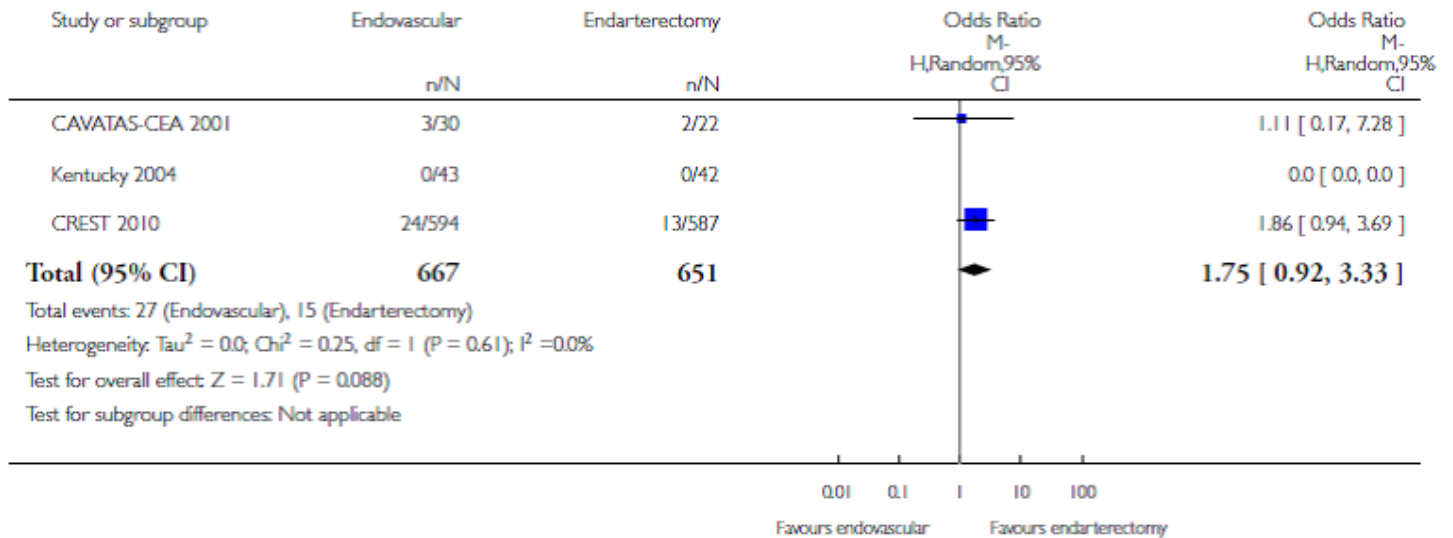
□

Analysis 3.2. Comparison 3 Endovascular treatment or endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis, Outcome 2 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment or ipsilateral stroke until the end of follow-up.

Review: Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis

Comparison: 3 Endovascular treatment or endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis

Outcome: 2 Death or any stroke between randomisation and 30 days after treatment or ipsilateral stroke until the end of follow-up



Bewijskracht van de literatuur

Symptomatische patiënten: sterfte of herseninfarct of hersenbloeding tussen randomisatie en einde follow-up

De conclusie is gebaseerd op acht RCTs, deze hebben een hoge bewijskracht in de GRADE-methodologie. Bij twee studies is er sprake van beperkingen in de studieopzet, de methode van randomisatie is niet duidelijk (Kentucky, 2001 en TESCAC-C, 2006). Er is sprake van indirectheid, doordat twee RCTs (Beijing, 2009 en TESCAC-C, 2006) ook asymptomatische patiënten includeerden, voor deze twee factoren dient de bewijskracht te worden verlaagd met één punt. De bewijskracht van deze conclusie is daarom matig.

Asymptomatische patiënten

De conclusie is gebaseerd op vier RCTs, RCTs hebben een hoge bewijskracht in de GRADE-methodologie. De RCTs van CAVATAS en CREST waren van goede kwaliteit. Er is sprake van beperkingen in de studieopzet bij de Kentucky-trial, er is geen informatie over randomisatie, allocation concealment en de patiëntenaantallen tijdens de follow-up zijn niet beschreven.

Er is sprake van indirectheid, doordat de SAPPHERE-RCT ook symptomatische patiënten includeerde en omdat deze trial patiënten includeerde die een groter risico op complicaties liepen dan de gemiddelde patiënt, voor deze beide aspecten dient te worden verlaagd.

In de hier gebruikte Cochrane review zijn ook de asymptomatische patiënten uit drie trials (CAVATAS, CREST en Kentucky 2009) vergeleken (herseninfarct of hersenbloeding en sterfte in eerste 30 dagen), waarbij geen statistisch significant verschil werd gevonden (OR 1,71; 95% BI 0,78 tot 3,76; $p=0,18$). Deze puntschatting was vergelijkbaar met de Odds Ratio bij symptomatische patiënten (OR 1,72; 95% BI 1,29 tot 2,31). Het totale aantal events is klein (<3%). De totale bewijskracht voor deze uitkomst wordt daarom als laag beoordeeld.

Zoeken en selecteren

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar endarteriëctomie, carotisstenose, stents, mortaliteit, herseninfarct, hersenbloeding en myocardinfarct. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 636 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (systematische review van) vergelijkend onderzoek; betreffende vergelijking stentplaatsing versus carotisendarteriëctomie. Minimaal één van de volgende uitkomstmaten werd beschreven: 1) herseninfarct, 2) hersenbloeding, 3) myocardinfarct en 4) mortaliteit. In totaal werden 20 studies opgevraagd en uiteindelijk werd één Cochrane review geselecteerd.

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraagstelling: Wat is het effect van CAS op het voorkomen van herseninfarct en hersenbloeding, myocardinfarct en mortaliteit, in vergelijking met CEA bij patiënten met (a)symptomatische carotisstenose; en samenstellingen van deze drie uitkomstmaten, op de lange termijn, en binnen dertig dagen. Is er effectmodificatie door klinische kenmerken als leeftijd en geslacht en comorbiditeit?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte herseninfarct en hersenbloeding, myocardinfarct en mortaliteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, et al. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9.

Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Eng J Med. 2006;355:1660-1671.

The SPACE Collaborative group. 30 day results from the SPACE trial of stent protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. Lancet. 2006;368:1239-1247.

International Carotid Stenting Study Investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (ICSS): an interim analysis of a randomized controlled trial. Lancet. 2010;375:985-997.

Brott TG, Hobson RW II, Howard G, et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. N Eng J Med. 2010;363:11-23.

Carotid Stenting Trialists Collaboration. Short term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid

stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2010;376:1062-1073.

Calvet D, Mas JL, Algra A, et al. Carotid Stenting Trialists Collaboration. Carotid stenting: is there an operator effect? A pooled analysis from the carotid stenting trialistscollaboration. *Stroke*. 2014;45:527-532.

Brott TG, Hobson RW II, Howard G, et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *N Eng J Med*. 2010;363:11-23.

Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high risk patients. *N Eng J Med*. 2008;358:1572-9.

Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent-Protected angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomized trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:893-902.

Mas JL, trinquart L, Leys d, et al. Endarterectomy versus Angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:885-892.

Ederle J, Bonati LH, Dobson J, et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long term follow-up of a randomized trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):898-907.

Mas J-L, Arquizan C, Calvet D, et al. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. *Stroke*. 2014;45:2750-2756.

Lal BK, Beach KW, Roubin GS, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST. *Lancet neurology*. 2012;11:755-763.

Silver FL, Mackey A, Clark WM, et al. Safety of Stenting and Endarterectomy by Symptomatic Status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke*. 2011;42:675-680.

ACST-2 Collaborative Group, Halliday A, Bulbulia R, et al. Status update and interim results from the asymptomatic carotid surgery trial-2 (ACST-2). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46(5):510-8.

De Borst GJ. Cranial nerve palsy should not be included within a primary composite endpoint in carotid surgery trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;47(6):583-4.

Fokkema M, Vrijenhoek JE, Den Ruijter HM, et al. Stenting versus Endarterectomy for restenosis following prior ipsilateral carotid endarterectomy : an individual patient data meta-analysis. *Ann Surg*. 2014; Epub ahead of print.

Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML, et al. Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(3):793-801.

Bonati LH, Jongen LM, Haller S, et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting study (ICSS). *Lancet Neurol*. 2010;9(4):353-62.

Secundaire preventie na een TIA of herseninfarct

Dit hoofdstuk behandelt alleen de medicamenteuze behandeling van patiënten na een TIA of herseninfarct. Voor leefstijladviezen na een TIA of herseninfarct wordt verwezen naar de richtlijnen Cardiovasculair risicomanagement (CBO, 2012), Tabaksverslaving (CBO, 2009) en naar zowel de NHG-standaard CVRM en Beroerte als de Zorgstandaard Cardiovasculair Risicomanagement 2013 van het platform Vitale Vaten. Voor leefstijlinterventies en medicamenteuze interventies geldt dat slechts beperkt bewijs beschikbaar is voor jonge patiënten (<50 jaar) en patiënten ouder dan 80 jaar. Daarnaast geldt uiteraard dat de in de onderzoeken geïnccludeerde ouderen door de gehanteerde in- en exclusiecriteria een geselecteerde populatie vertegenwoordigen. De beschreven studies vinden een onverminderd effect van secundaire preventie bij ouderen, waarbij de absolute risicoreductie veelal hoger is door het hogere a priori risico in deze groep, terwijl bij jongere patiënten de relatieve risicoreductie iets groter lijkt. Door de relatief korte follow-up (enkele jaren) kan het absolute effect voor jongeren weer zijn onderschat. Voor veel interventies is berekend dat de risicoreductie reeds binnen één tot twee jaar wordt bereikt met name voor het risico op herseninfarct. Bij de overweging om secundaire preventie te starten bij ouderen is in het algemeen het hanteren van een leeftijdsgrens niet zinvol. Een goede inschatting van individuele karakteristieken, waaronder functionele status, kwetsbaarheid ('frailty') en levensverwachting dient de keuze en de gehanteerde streefwaarden te sturen. Bij het formuleren van richtlijnen voor medicamenteuze secundaire preventie gaan we uit van de aanbevelingen uit de richtlijn cardiovasculair risicomanagement, met enkele uitweidingen en aanpassingen speciaal gericht op patiënten met een TIA of herseninfarct.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Risico op een nieuwe manifestatie van cardiovasculaire aandoeningen na een TIA of herseninfarct

Uitgangsvraag

1. Wat is het risico op een nieuwe manifestatie van cardiovasculaire aandoeningen nadat patiënten een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt?
2. Welke medicamenteuze interventies zijn na een TIA of herseninfarct geïndiceerd om de kans op een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis te verkleinen?

Subuitgangsvragen

Bloeddrukverlaging

- 2.1 Hoe kan hypertensie het beste worden vastgesteld?
- 2.2 Welk antihypertensivum verdient de voorkeur na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding?
- 2.3 Naar welke waarden dient bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij patiënten met een TIA, herseninfarct of hersenbloeding te worden gestreefd?
- 2.4 Wanneer dient gestart te worden met bloeddrukverlagende therapie na een TIA of herseninfarct?

Cholesterolverlaging

- 2.5 Wanneer is er een indicatie voor cholesterolverlagende medicatie na een TIA of herseninfarct?
- 2.6 Welke cholesterolverlagers kunnen worden voorgeschreven na een TIA of herseninfarct?
- 2.7 Welke streefwaarden moeten worden bereikt voor het (LDL-)cholesterolgehalte?

Aanbeveling

1. Wat is het risico op een nieuwe manifestatie van cardiovasculaire aandoeningen nadat patiënten een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt?

Er zijn voor deze uitgangsvraag geen aanbevelingen opgesteld.

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

Bloeddrukverlaging

2.1 Hoe kan hypertensie het beste worden vastgesteld?

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

2.2 Welk antihypertensivum verdient de voorkeur na een herseninfarct?

Bepaal de aard van de antihypertensieve behandeling na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding op grond van individuele patiëntkarakteristieken (zoals etnische afkomst, comorbiditeit en leeftijd). Voor combinatietherapie is er het meeste bewijs van effectiviteit voor een combinatie van een thiazidediureticum

en een ACE-remmer (of angiotensine-receptorblokkers (ARB)). Een combinatie van een calciumantagonist en ACE-remmer (of ARB) lijkt daarbij een goed alternatief.

2.3 Naar welke waarden dient bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij patiënten met een TIA of herseninfarct te worden gestreefd?

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

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

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

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

Cholesterolverlaging

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

[Placeholder]

2.6 Welke cholesterolverlagers kunnen worden voorgeschreven na een TIA of herseninfarct?

Aanbevelingen over de keuze van het cholesterolverlagende middel worden gedaan in paragraaf 2.7.

2.7 Welke streefwaarden moeten worden bereikt voor het (LDL-)cholesterolgehalte?

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

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

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

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

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

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

Overwegingen

2.3 Naar welke waarden dient bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij patiënten met een TIA of herseninfarct te worden gestreefd?

Kenmerkend voor alle studies is dat het belangrijkste risicoreducerende effect bepaald wordt door verlaging van de bloeddruk: indien meer bloeddrukdaling wordt bereikt, wordt een grotere risicoreductie waargenomen met betrekking tot recidief herseninfarct en overige vasculaire aandoeningen. Vooralsnog is er geen bewijs dat bloeddrukbehandeling tot waarden lager dan 130/80 mmHg het risico op een recidief herseninfarct of overige vasculaire aandoening verder verlaagt. Hoewel er geen J-curve lijkt voor het optreden van (recidief) herseninfarct bij verdere bloeddrukverlaging zijn er uit andere grote onderzoeken aanwijzingen dat een lagere bloeddruk geassocieerd is met een grotere kans op cardiovasculaire complicaties.

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

Omdat er geen gegevens bekend zijn over het beste moment om te starten met de behandeling van hypertensie na een TIA, is de werkgroep van mening dat het redelijk is om antihypertensieve medicatie pas te starten als patiënten medisch en neurologisch stabiel zijn, en orale of enterale toediening mogelijk is. Meer studies zijn nodig om te bepalen welke patiënten meest waarschijnlijk baat hebben bij vroege behandeling, en vooral of behandeling binnen 6 uur leidt tot betere uitkomsten.

Er lijken echter wel bovengrenzen aan de bloeddruk in de acute fase te bestaan. In de richtlijn Hypertensieve crisis wordt het herseninfarct met een bloeddruk $> 220/120$ mmHg expliciet als zogenaamd hypertensief noodgeval genoemd. In deze richtlijn wordt geadviseerd om dan wel te starten met behandeling om het risico op hypertensieve complicaties in de acute fase van een herseninfarct te beperken. Bij deze behandeling wordt geadviseerd te streven naar een verlaging van de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) met 15%, bij voorkeur met labetalol (Jauch, 2013). Hierbij moet wel opgemerkt worden dat deze grenswaarde voor de bloeddruk tot stand is gekomen op basis van consensus van een panel en dus expert opinion. Dit advies komt overigens overeen met het streven naar een maximale bloeddruk van 185/110 mmHg zoals ook als bovengrens bij de indicatiestelling voor de behandeling met intraveneuze trombolitica wordt aangehouden.

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

[Placeholder]

2.7

De werkgroep stelt een streefwaarde-gerichte aanpak voor bij patiënten na een TIA of herseninfarct met een hoog risico op cardiovasculaire events. Bij patiënten met een aangetoonde atherosclerose (atherosclerose van de grote vaten of coronairlijden of perifere arterieel vaatlijden in de voorgeschiedenis) of een vermoede

relatie van de TIA/het herseninfarct met atherosclerose (bij patiënten met een lacunair infarct) bestaat er indicatie om met behulp van statines van hoge intensiteit te streven naar een LDL-cholesterolgehalte lager dan 1,8 mmol/l. Dit omdat het onderscheid tussen zogenaamde 'large vessel' en 'small vessel disease' in de verschillende trials niet altijd gemaakt is, naast het gegeven dat patiënten met een lacunair infarct vaak ook een hoog cardiovasculair risico hebben. Bij patiënten met vasculaire risicofactoren maar zonder bewezen atherosclerose van de grote vaten is het advies te behandelen met statines van matige intensiteit met een streefwaarde van een LDL-cholesterolgehalte <2,5 mmol/l. Bij overige oorzaken van een herseninfarct, zoals een dissectie, is er geen indicatie voor het behandelen met een statine.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met een cerebrovasculaire aandoening hebben een sterk verhoogd risico op een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis of overlijden. Dit risico is vergelijkbaar met patiënten die een coronaire hartziekte hebben (Amarencu, 2006; LaRosa, 2006). In het meest recente systematische onderzoek was het 1-jaars risico 11,1% (95% BI 9,0 tot 13,3) en het 5-jaars risico op een recidief herseninfarct of hersenbloeding 26,4% (95% BI 20,1 tot 32,8). Hierbij leek het cumulatieve risico na één respectievelijk vijf jaar in de loop van de jaren af te nemen (Mohan, 2011). Dit laatste zou wijzen op een afname door betere secundaire preventie in de laatste jaren. Nederlands onderzoek suggereerde echter dat tot 10 jaar na een TIA of licht herseninfarct het risico constant blijft (Van Wijk, 2005). Na een TIA is de incidentie van een herseninfarct binnen 90 dagen gemiddeld tussen de 7 en 14%; dit risico kan nauwkeuriger worden ingeschat door de ABCD2-score (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, Diabetes) (Johnston, 2007). Het relatieve risico blijkt groter bij een leeftijd >60 jaar (RR 1,5), een bloeddruk >140/90 mmHg (RR 1,6), en de aanwezigheid van diabetes (RR 1,7); voor ieder van deze drie factoren is het 95% BI ongeveer 1,2 tot 2,0 (Johnston, 2007). Deze cijfers suggereren dat het terugdringen van modificeerbare risicofactoren de recidiefkans op een herseninfarct kan verlagen.

Conclusies

1. Wat is het risico op een nieuwe manifestatie van cardiovasculaire aandoeningen nadat patiënten een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt?

	Patiënten hebben na een TIA of herseninfarct een vergelijkbaar risico om te overlijden als patiënten met een coronaire hartziekte.
--	--

	Na een TIA zijn leeftijd, hypertensie en diabetes sterk geassocieerd met het risico om opnieuw een herseninfarct te krijgen.
--	--

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

Bloeddrukverlaging

2.1 Hoe kan hypertensie het beste worden vastgesteld?

	Ambulante of thuis gemeten bloeddrukwaarden voorspellen het cardiovasculaire risico beter dan de bloeddruk die wordt gemeten in de spreekkamer.
--	---

2.2 Welk antihypertensivum verdient de voorkeur na een herseninfarct?

	De keuze uit de diverse klassen antihypertensiva kan worden gemaakt op grond van individuele patiëntkarakteristieken (zoals etnische afkomst, comorbiditeit en leeftijd). Indien gekozen wordt voor combinatietherapie is er het meeste bewijs voor een combinatie van een thiazidediureticum met een ACE-remmer (of ARB); een combinatie van een calciumantagonist en ACE-remmer (of ARB) lijkt daarbij een goed alternatief.
--	--

2.3 Naar welke waarden dient bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij patiënten met een TIA of herseninfarct te worden gestreefd?

	Voor patiënten die een TIA, herseninfarct of hersenbloeding hebben doorgemaakt is bewezen dat verlaging van de bloeddruk tot minstens 140/90 mmHg het risico op cardiovasculaire uitkomsten verlaagt. Er is onvoldoende bewijs dat verdere verlaging tot onder 130/80 mmHg het risico verder vermindert.
--	--

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

	Het is niet aangetoond dat verlaging van de bloeddruk in de acute fase van het herseninfarct leidt tot een vermindering van het risico op een recidief herseninfarct of vermindering van hart- en vaatziekten of verbetering van de functionele uitkomst.
--	---

	Er is geen aanwijzing dat vroege behandeling met antihypertensiva leidt tot slechtere uitkomsten
--	--

	Er zijn consistente aanwijzingen dat behandeling van hypertensie binnen 6 uur is geassocieerd met verbeterde functionele uitkomst.
--	--

	Er zijn geen gegevens bekend over het beste moment om te starten met de behandeling van hypertensie na een TIA.
--	---

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

[Placeholder]

2.6 Welke cholesterolverlagers kunnen worden voorgeschreven na een TIA of herseninfarct?

	Ezetimibe geeft een 15-20% extra vermindering van het LDL-cholesterol, maar er is geen bewijs dat toevoeging van ezetimibe bij patiënten na een TIA of herseninfarct de recidiefkans of het risico op overige cardiovasculaire aandoeningen vermindert, terwijl dit bij patiënten met coronaire hartziekten wel recent is aangetoond.
--	---

2.7

	<p>Behandeling van patiënten na een TIA of herseninfarct met een statine van matige tot hoge intensiteit verlaagt het risico op overige cardiovasculaire aandoeningen met 20% (simvastatine 40 mg) tot 26% (atorvastatine 80 mg).</p> <p><i>Bronnen (Amarenco, 2006)</i></p>
	<p>Voor oudere patiënten is er beperkt bewijs dat intensieve behandeling met statines leidt tot risicoreductie op cardiovasculaire eindpunten, inclusief mortaliteit.</p>

Samenvatting literatuur

1. Wat is het risico op een nieuwe manifestatie van cardiovasculaire aandoeningen nadat patiënten een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt?

Patiënten met een cerebrovasculaire aandoening hebben een 45% verhoogd risico op een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis of overlijden. Dit risico is vergelijkbaar met patiënten die een coronaire hartziekte hebben doorgemaakt (Xu, 2015). In het meest recente systematische onderzoek was het 1-jaars risico 11,1% (95% BI 9,0 tot 13,3) en het 5-jaars risico op recidief stroke 26,4% (95% BI 20,1 tot 32,8). Hierbij leek het cumulatieve risico na één respectievelijk vijf jaar in de loop van de jaren af te nemen (Mohan, 2011). Dit laatste zou wijzen op een afname door betere secundaire preventie in de laatste jaren. Nederlands onderzoek suggereerde echter dat tot 10 jaar na een TIA of licht herseninfarct het risico constant blijft (Van Wijk, 2005). Na een TIA is de incidentie van een herseninfarct binnen 90 dagen gemiddeld tussen de 7 en 14%; dit risico kan nauwkeuriger worden ingeschat door de ABCD2-score (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, Diabetes) (Johnston, 2007). Het relatieve risico blijkt groter bij een leeftijd >60 jaar (RR 1,5), een bloeddruk >140/90 mmHg (RR 1,6), en de aanwezigheid van diabetes (RR 1,7); voor ieder van deze drie factoren is het 95% BI ongeveer 1,2 tot 2,0 (Johnston, 2007). Deze cijfers suggereren dat het terugdringen van modificeerbare risicofactoren de recidiefkans op een herseninfarct kan verlagen.

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

Bloeddrukverlaging

2.1 Hoe kan hypertensie het beste worden vastgesteld?

Hypertensie is de belangrijkste risicofactor voor zowel een eerste als een recidief herseninfarct of hersenbloeding (O'Donnell, 2010; PROGRESS Collaborative Group, 2001). Vanwege de variabiliteit van de bloeddruk moet de diagnose hypertensie gebaseerd zijn op tenminste twee metingen, die afhankelijk van de hoogte van de bloeddruk, verspreid zijn over meerdere visites: bij hoge bloeddrukwaarden dient dit interval kort te zijn (dagen), bij lagere bloeddrukwaarden kan een langer interval (weken tot maanden) gehanteerd worden (CBO, 2011). Intervallen langer dan twee tot drie maanden bij het controleren van de bloeddruk zijn geassocieerd met een hoger risico op hart- en vaatziekten en overlijden (Xu, 2015).

Het meten van de bloeddruk in de spreekkamer komt matig overeen met de 24-uurs ambulante bloeddrukmeting of thuisgemeten bloeddruk (Little BMJ, 2002). Vergeleken met de spreekkamermeting geven zowel de ambulante bloeddrukmeting als thuis gemeten bloeddruk een betere voorspelling van het

risico op hart- en vaatziekten (Dolan, 2005; Kario, 2014). Daarbij is het verschil tussen tijdens het spreekuur en ambulante of thuis gemeten bloeddrukwaarden niet voorspellend voor cardiovasculaire uitkomsten (onder andere Verdecchia, 1997; Kario, 2014). Bovendien zijn er aanwijzingen dat overbehandeling kan worden beperkt omdat het witte-jas-effect ontbreekt. In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek onder 419 patiënten was bloeddrukbehandeling op basis van ambulante meting geassocieerd met een even grote vermindering van linkerventrikelhypertrofie als behandeling op basis van de spreekuurbloeddruk, maar met minder bloeddrukverlagende medicatie. Vanwege de additionele kosten was behandeling op basis van 24-uurs bloeddrukmeting echter niet goedkoper (Staessen, 1997). Twee latere onderzoeken lieten zien dat behandeling van bloeddruk op basis van thuisgemeten waarden leidt tot minder medicatie zonder verschil in hypertensieve orgaanschade in vergelijking met spreekuurbloeddruk en bovendien kosteneffectief is (Staessen, 2004; Verberk, 2007).

Als alternatief voor het gebruik van ambulant en thuis gemeten bloeddrukwaarden kan een automatische bloeddrukmeting in de spreekkamer worden overwogen: een 30-minuten meting van de bloeddruk met een interval van vijf minuten en weglaten van de 1ste meting lijkt goed te correleren met het ambulante daggemiddelde (Van der Wel, 2011). Belangrijk is dat de normaalwaarden voor zowel de ambulante bloeddrukmeting als thuis gemeten bloeddruk lager liggen. Bij een streefwaarde voor de spreekuurbloeddruk van <140/90 mm Hg is voor zowel het ambulante daggemiddelde als de thuis gemeten bloeddruk de normaalwaarde <135/85 mmHg (CBO, 2011). Voor aanvullende informatie over de indicaties van thuis- en ambulante bloeddrukmeting zie ook noot 14 van de CBO-richtlijn cardiovasculair risicomangement.

2.2 Welk antihypertensivum verdient de voorkeur na een herseninfarct?

Onder de antihypertensiva die in gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met een herseninfarct zijn onderzocht vallen beta-blokkers, renine-angiotensine-systeem(RAS)-blokkers (bestaande uit twee groepen antihypertensiva, namelijk de angiotensine-converterend-enzym(ACE)-remmers en angiotensine-receptorblokkers (ARB's)), diuretica en calciumantagonisten. Het effect van bloeddrukverlaging op cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten na een TIA of herseninfarct is in vijf studies onderzocht, waarvan één studie bij uitsluitend Chinese patiënten werd verricht (Post Stroke Antihypertensive Treatment Study; PATS). Deze laatste studie wordt verder buiten beschouwing gelaten.

Beta-blokkers: In de Dutch TIA trial werden in totaal 1473 patiënten met een TIA of niet-invaliderend herseninfarct gerandomiseerd tussen atenolol 50 mg of placebo (Dutch TIA trial, 1993). Na een gemiddelde follow-up duur van 2,6 jaar was het risico op recidief herseninfarct niet significant verschillend (RR 0,82; 95% BI 0,57 tot 1,19) tussen atenolol en placebo. Ook het risico op gecombineerde cardiovasculaire uitkomsten was niet verschillend (RR 1,00; 95% BI 0,76 tot 1,33). In de groep die atenolol kreeg daalde de gemiddelde bloeddruk met 6/3 mmHg ten opzichte van placebo. In de met atenolol behandelde groep traden meer bijwerkingen op dan in de groep die placebo kreeg. In een multi-center studie in Zweden (TEST-studie) werden 720 hypertensieve patiënten binnen drie weken na een herseninfarct gerandomiseerd tussen atenolol 50 mg en placebo (Eriksson, 1995). Na een follow-up duur van 2,5 jaar was er geen verschil in het primaire eindpunt, overlijden door recidief herseninfarct (RR 1,80; 95% BI 0,54 tot 2,16) of (niet-fataal) recidief herseninfarct (RR 0,98; 95% BI 0,68 tot 1,40). Het verschil in bloeddruk tussen de twee groepen was 4/3 mmHg ten voordele van de met atenolol behandelde groep. De studie werd voortijdig afgebroken omdat de beoogde inclusie niet werd gehaald. Een meta-analyse van deze twee studies liet evenmin een verschil tussen

atenolol en placebo zien met een RR van 0,95 (95% BI 0,76 tot 1,18) voor het risico op recidief herseninfarct en een RR van 1,01 (95% BI 0,84 tot 1,21) voor het risico op andere belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen (Lee, 2012).

RAS-blokkers en diuretica: In de Perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS), werden 6105 patiënten gerandomiseerd die in de afgelopen vijf jaar een herseninfarct, TIA of hersenbloeding hadden doorgemaakt naar behandeling met perindopril met of zonder indapamide versus placebo. Behandeling met perindopril met of zonder indapamide leidde tot een gemiddelde bloeddrukverlaging van 9/4 mmHg bij een uitgangsbloeddruk van 147/86 mmHg in de actief behandelde groep vergeleken met placebo en resulteerde in een 28% risicoreductie op het primaire eindpunt recidief herseninfarct (95% BI 17 tot 38%). De absolute risicoreductie was 4%, de NNT voor vier jaar om een herseninfarct te voorkomen bedroeg 25 (PROGRESS Collaborative Group, 2001). Daarnaast daalde het risico op alle belangrijke vasculaire uitkomsten (naast herseninfarct, myocardinfarct en overlijden door een vasculaire oorzaak) met 26% (95% BI 16 tot 34%, NNT voor vier jaar: 20). Er was geen significant verschil in sterfte tussen de twee groepen, met een risicoreductie van 4% (95% BI -12 tot 18%) tussen de behandelde groep en placebo. Uit de subanalyse bleek dat alleen de gecombineerde behandeling van perindopril en indapamide effectief was met een relatieve risicoreductie van 43% (95% BI 30 tot 54%), terwijl de risicoreductie bij monotherapie met perindopril niet significant verschillend was ten opzichte van placebo (RR 5%; 95% BI -19% tot 23%).

RAS-blokkers: In de PROFESS-studie (Yusuf, 2008) werden 20.332 patiënten met een herseninfarct gerandomiseerd tussen de angiotensine-receptorblokker (ARB) telmisartan of placebo. Gedurende een gemiddelde follow-up duur van 30 maanden was de systolische bloeddruk 4 mmHg lager in de telmisartangroep in vergelijking met de met placebo behandelde groep. Behandeling met telmisartan leidde niet tot een significante vermindering van het risico op recidief herseninfarct (8,7% in de telmisartangroep en 9,2% in de placebogroep; RR 0,95; 95% BI 0,86 tot 1,04). Ook was er geen verschil in andere cardiovasculaire uitkomsten of sterfte. Op basis van een eerdere meta-analyse vóór het uitkomen van de PROFESS-studie naar secundaire preventie door bloeddrukverlaging bij in totaal 15.527 patiënten in totaal zeven studies was de reductie van het risico op een recidief herseninfarct 24% (relatief risico: 0,76; 95% BI 0,63 tot 0,92) (Zhang, 2006). Als een diureticum het hoofdbestanddeel vormde van de behandeling, was het RR op een recidief herseninfarct 0,63 (95% BI 0,55 tot 0,73). Voor RAS-blokkers werd geen risicoreductie aangetoond (RR 0,92; 95% BI 0,79 tot 1,09). In een recentere meta-analyse is het effect van ACE-remmers en ARB's op het recidief risico en cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een herseninfarct opnieuw onderzocht (Lee, 2012). Naast de hier besproken studies werden in de meta-analyse vijf andere grote onderzoeken geïnccludeerd waaruit de subgroepen die een herseninfarct hadden doorgemaakt waren geselecteerd. De geaggregeerde data lieten ditmaal een bescheiden winst zien voor ACE-remmers en ARB's bij het voorkomen van een recidief herseninfarct (RR 0,93; 95% BI 0,86 tot 0,99) en belangrijke cardiovasculaire aandoeningen (RR 0,91; 95% BI 0,87 tot 0,97).

Calciumantagonisten: De MOSES-studie vergeleek het effect van de calciumblokker nitrendipine en de ARB eprosartan bij 1405 hypertensieve patiënten die in de laatste 24 maanden een TIA of herseninfarct hadden doorgemaakt (Schrader, 2005). Eindpunt was een aggregaat van cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen. Behandeling met eprosartan leidde tot een lager risico op het gecombineerde eindpunt, wat vooral werd gedreven door het verschil in cardiovasculaire gebeurtenissen (RR 0,69; 95% BI 0,50 tot 0,97). De

bereikte bloeddruk daling was niet verschillend tussen beide groepen. De deelnemers en artsen waren op de hoogte van de studiemedicatie, maar de eindpunten van de studie werden geblindeerd onderzocht (PROBE-design). Tijdens het onderzoek kregen meer patiënten in de nitrendipine groep een ACE remmer of ARB, terwijl in de eprosartan groep meer patiënten een calciumantagonist kregen. Zowel het PROBE-design als de medicatieverschillen tijdens het onderzoek kunnen van invloed zijn geweest op de uitkomsten. Daarnaast beperkt de verstreken tijd tussen het optreden van een TIA of herseninfarct en de start van de studie de toepasbaarheid van de onderzoeksuitkomsten.

Besluit

De studies naar het meest optimale bloeddrukverlagende geneesmiddel bij patiënten met een TIA of herseninfarct laten zien dat er geen bewijs is dat beta-blokkers het recidief risico op een herseninfarct of andere cardiovasculaire gebeurtenis bij deze patiënten gunstig beïnvloeden. Voor ACE-remmers en ARB's is een significante, maar bescheiden vermindering van het risico op een recidief herseninfarct of belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis aantoonbaar. Alleen voor diuretica in combinatie met een ACE-remmer of ARB is een belangrijke reductie van het recidief risico op een herseninfarct aangetoond. Voor calciumantagonisten is slechts beperkt bewijs beschikbaar: vergeleken met een ARB was geen verschil waarneembaar in het recidief risico in een onderzoek van matige kwaliteit. Daarnaast dient vermeld te worden dat bij de primaire preventie van een hersenbloeding of herseninfarct bij patiënten met hypertensie calciumantagonisten een iets betere bescherming lijken te geven met betrekking tot het risico op een herseninfarct dan ACE-remmers (Law, 2009; Verdecchia, 2005).

Hieruit wordt geconcludeerd dat behandeling met middelen die aangrijpen op het renine-angiotensine-systeem, de zogenaamde RAS-blokkers, een significante vermindering geven van de kans op recidief herseninfarct (Lee, 2012; PROGRESS collaborative group, 2001; Yusuf, 2008; Arima, 2006).

Verlaging van de bloeddruk na een herseninfarct vermindert de kans op een recidief TIA of herseninfarct vooral indien een diureticum onderdeel is van de behandeling (Zhang 2006; PROGRESS Collaborative Group, 2001).

Het is niet aangetoond dat behandeling met beta-blokkers na een TIA of herseninfarct leidt tot een vermindering van het risico op een recidief herseninfarct of andere cardiovasculaire gebeurtenis bij patiënten met een herseninfarct (Eriksson, 1995).

Na een TIA of herseninfarct geeft alleen het starten van een diureticum een bewezen reductie van de kans op een nieuw herseninfarct. Het behandelen met een ACE-remmer in combinatie met een diureticum geeft reductie van het risico op een recidief herseninfarct maar ook op vasculaire eindpunten. Voor calciumantagonisten bestaan onvoldoende gegevens met betrekking tot secundaire preventie na herseninfarct. Betablokkers lijken minder effectief voor het verlagen van de bloeddruk.

2.3 Naar welke waarden dient bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij patiënten met een TIA of herseninfarct te worden gestreefd?

In zowel de Dutch TIA trial als de TEST-studie was de bloeddruk voor aanvang van de studie relatief hoog met een uitgangswaarde van gemiddeld 158/91 mmHg voor de Dutch TIA trial en een uitgangsbloeddruk van

161/88 mmHg voor de TEST-studie. In beide studies was de bereikte bloeddrukdaling relatief gering en het uiteindelijke effect op uitkomsten niet significant. In PROFESS was de gemiddelde bloeddruk bij aanvang 144 mmHg in zowel de met telmisartan behandelde groep als in de placebogroep en werd gedurende het onderzoek een bloeddruk bereikt van gemiddeld 138 mmHg in de telmisartangroep en 141 mmHg in de placebogroep. In PROGRESS was de gemiddelde bloeddruk 147/86 mmHg bij aanvang van de studie. Deze daalde in de actief behandelde groep met 9/4 mmHg ten opzichte van placebo naar een waarde van ongeveer 132/79 mmHg in de behandelde groep tegen 141/83 mmHg in de placebogroep. In de MOSES-studie werden twee actieve behandelarmen vergeleken, die niet verschilden in effect op de bloeddruk. In deze studies, waarin specifiek gekeken is naar patiënten met een TIA of herseninfarct is een streefwaarde tussen de 130 en 140 mmHg voor de systolische bloeddruk en tussen de 80 en 90 mmHg voor de diastolische bloeddruk geassocieerd met positieve uitkomsten.

Overige overwegingen: grote observationele studies in hoog-risico-patiënten – waaronder een TIA of herseninfarct - laten zien dat er geen aanwijzingen zijn voor een toename van het risico op een herseninfarct bij lagere bloeddrukwaarden (de zogenaamde J-curve) (Arima, 2006). Voor het risico op coronaire hartziekten lijkt een J-curve echter wel te bestaan (Messerli, 2006; Bangalore, 2010). Daarnaast hebben enkele grote gerandomiseerde studies laten zien dat bij patiënten met een hoog risico op hart- en vaatziekten of diabetes mellitus bloeddrukbehandeling bij waarden onder de 140/90 mmHg niet leidt tot een verdere vermindering van cardiovasculaire gebeurtenissen en mogelijk schadelijk is (Yusuf, 2008; Haller, 2011; Parving, 2012). Voor patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt is dit niet uitgezocht, en ontbreekt specifiek bewijs dat bloeddrukbehandeling tot waarden <130/80 mmHg het risico op een recidief herseninfarct of andere hart- en vaatziekten vermindert.

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

In de literatuur zijn tegenstrijdige resultaten van vroege antihypertensive behandeling van patiënten met een herseninfarct beschreven.

Behandeling van hypertensie in de eerste vijf tot zeven dagen na een acuut herseninfarct lijkt geassocieerd met een slechtere neurologische uitkomst in een oudere studie met hoge doses intraveneuze nimodipine. De behandeling was niet primair gericht op bloeddrukverlaging, maar op neuroprotectie. In deze Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) werd onderzocht of behandeling met intraveneus nimodipine in hoge dosering (nimodipine 1 mg/uur, 2 mg/uur of placebo gedurende vijf dagen) de functionele neurologische uitkomst zou verbeteren bij patiënten met een acuut herseninfarct. Het onderzoek werd vroegtijdig afgebroken na inclusie van 295 van de 600 patiënten vanwege aanwijzingen voor neurologische verslechtering in de groep die nimodipine kreeg toegediend (Ahmed, 2003). Dalingen van 10 tot 20% en $\geq 20\%$ van de diastolische bloeddruk waren geassocieerd met een slechtere neurologische uitkomst of overlijden in de groep die de hoge dosis nimodipine kreeg, met odds ratio's van 2,97 (95% BI 1,16 tot 7,63) en 4,36 (95% BI 1,63 tot 11,7). Voor lagere doseringen nimodipine en bloeddrukdalingen <10% was het verschil niet significant (INWEST, 2000).

In de Scandinavian Acute Stroke Trial (SCAST) werden 2029 patiënten met een acuut herseninfarct gerandomiseerd tussen behandeling met candesartan of placebo (Sandset, 2011). Gedurende de

behandelperiode van zeven dagen was de bloeddruk bij patiënten die candesartan kregen 147/82 mmHg versus 152/84 mmHg in de placebogroep. Na zes maanden was het risico op het samengestelde eindpunt (vasculair overlijden, hartinfarct en herseninfarct of hersenbloeding) niet verschillend tussen beide groepen (gecorrigeerde hazard ratio 1,09; 95% BI 0,84 tot 1,41; $p=0,52$). Het hogere risico op een slechte functionele uitkomst (mRS, gecorrigeerde common odds ratio 1,17; 95% BI 1,00 tot 1,38) in de interventiegroep kan niet goed verklaard worden door een toename in vasculaire eindpunten of door bloeddrukverschil tussen beide groepen (Sandset, 2011). In een secundaire analyse leek het effect van de behandeling binnen 6 uur juist gunstig (Jusofic, 2016).

In de gerandomiseerde multicenter ENOS-studie werd behandeling met transcutaan glyceryl-trinitraat vergeleken met placebo bij 4011 patiënten. De helft van hen continueerde de antihypertensieve behandeling met orale medicatie, de andere helft niet. Er werd geen effect van de acute interventie op de functionele uitkomst (mRS na 3 maanden) gevonden (geadjusteerde common odds ratio 1,01; 95% BI 0,91 tot 1,13; $p=0,83$). Ook hier waren aanwijzingen dat in de vooraf gedefinieerde subgroep van patiënten die binnen 6 uur werden behandeld, een gunstig effect van de behandeling op de primaire uitkomst bestond (geadjusteerde common odds ratio 0,55; 95% BI 0,36 tot 0,84; $p=0,03$).

In een Cochrane analyse van alle studies die acute antihypertensieve behandeling vergeleken met standaardbehandeling werd eveneens geen effect gevonden (OR 0,98; 95% BI 0,92 tot 1,05), maar wel in de groep die binnen zes uur werd behandeld (OR 0,86; 95% BI 0,76 tot 0,99).

Terzijde noemen we de de Express-studie (Rothwell, 2007). Hierin werd in twee opeenvolgende periodes gekeken naar het effect van snelle preventieve maatregelen (fase 2) - bestaande uit plaatjesremming, een statine en bloeddrukverlaging - vergeleken met standaardbehandeling (fase 1) bij patiënten na een TIA of klein herseninfarct. Het primaire eindpunt was het risico op een herseninfarct na 90 dagen. In fase 2 werd binnen één dag (interquartile range (IQR) nul tot drie dagen) gestart met secundaire preventie terwijl in fase 1 gemiddeld na 20 (IQR acht tot 53 dagen) met medicatie werd gestart. In de groep die snel behandeld werd was de kans op een herseninfarct 2,1% na 90 dagen, terwijl in de groep die minder snel behandeld werd het recidief risico 10,3% was (hazard ratio 0,20; 95% BI 0,08 tot 0,49). Deze studie laat zien dat een snelle, geïntegreerde aanpak bij patiënten na een TIA of klein herseninfarct geassocieerd is met betere uitkomsten. In de groep die snelle preventieve maatregelen kreeg had 60% minder dan 5 dagen additionele anti-hypertensiva in vergelijking met minder dan 10% in de conservatief behandelde groep. Voor het starten van plaatjesremming en cholesterolverlagende therapie waren de percentages vergelijkbaar.

Voor de behandeling van hypertensie bij patiënten met een hersenbloeding wordt verwezen naar de module 'Bloeddrukverlaging bij hersenbloeding'.

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

[Placeholder]

2.6 Welke cholesterolverlagers kunnen worden voorgeschreven na een TIA of herseninfarct?

De effectiviteit van HMG co-A reductase remmers (statines) bij patiënten met hart- en vaatziekten is aangetoond, ongeacht de initiële hoogte van het cholesterolgehalte. Gericht op patiënten die een TIA of

herseninfarct hebben doorgemaakt heeft een meta-analyse van 90.000 patiënten aangetoond dat hoe groter de LDL-cholesterolverlaging bereikt met statines, hoe lager het risico op een recidief herseninfarct (Baigent, 2005). Ook is aangetoond dat de opbrengst van behandeling met statines groter is naarmate er ernstigere atherosclerose is of het 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door een cardiovasculaire aandoening hoger is. Tot op heden is in de relevante onderzoeken geen voordeel van behandeling met andere cholesterolverlagende therapie (fibraten, nicotinezuur, omega-3-vetzuren, 'cholesterol ester transfer protein' (CETP-)remmers) aangetoond en het voorschrijven hiervan wordt in de huidige richtlijnen dan ook niet geadviseerd. De IMPROVE-IT studie onderzocht bij meer dan 15.000 patiënten die een acuut coronair syndroom hadden doorgemaakt of ezetimibe 10 mg plus simvastatine 40 mg effectiever is in het voorkomen van een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis in vergelijking met simvastatine 40 mg alleen (Eisen, 2016). Behandeling met ezetimibe als comedicaatie naast simvastatine gaf na zeven jaar een extra 15 tot 20% verlaging van het LDL-cholesterol met een bescheiden relatieve risicoreductie van 6,4% vergeleken met simvastatine alleen ($p=0,016$). Hierbij was er een significante reductie van het aantal primaire eindpunten (met name myocardinfarcten en herseninfarcten) en uit recentere publicaties ook een reductie van het aantal vervolg vasculaire events. In totaal moesten 50 hoogrisico-patiënten gedurende die periode met ezetimibe behandeld worden om één cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen.

2.7

In de Europese richtlijn voor cardiovasculair risicomanagement uit 2016 (2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice opgesteld door The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) wordt met zeer hoog-risico patiënten bedoeld: patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen, zoals patiënten met een acuut coronair syndroom, een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, (in)stabile angina pectoris, een percutane coronaire interventie (PCI) of andere arteriële revascularisatie, perifere arterieel vaatlijden of een TIA of herseninfarct waarbij een atherosclerotische oorzaak waarschijnlijk is (Piepoli, 2016). Deze laatste groep is wellicht gemakkelijker te omschrijven als die patiënten wiens TIA of herseninfarct ingedeeld kan worden in de large-vessel disease-categorie van de TOAST-criteria en waarbij bij aanvullende diagnostiek een significante (>50%) stenose of occlusie van één van de cerebropetale vaten gevonden is. Dit overziend geeft de werkgroep de voorkeur aan het verleggen van de streefwaarde van voorheen <2,5 mmol/l naar 1,8 mmol/l in deze goed gedefinieerde subgroepen.

Bij patiënten na een TIA of herseninfarct die vasculaire risicofactoren hebben, maar zonder bewezen atherosclerose van de grote vaten, blijft conform de Europese richtlijn uit 2016 de streefwaarde van het LDL-cholesterolgehalte 2,5 mmol/l.

De statines zijn in te delen in drie groepen: de statines atorvastatine en rosuvastatine staan in hun hogere doseringen (atorvastatine 40 tot 80 mg of rosuvastatine 20 tot 40 mg) bekend om hun hogere intensiteit, terwijl ze lager gedoseerd (atorvastatine 10 tot 20 mg, rosuvastatine 5 tot 10 mg) een behandeling met matige intensiteit vormen, evenals de simvastatine gedoseerd van 20 tot 40 mg. Behandeling met simvastatine 10 mg of pravastatine 10 tot 20 mg staat bekend als een behandeling van lage intensiteit. Voor de weergave van de gemiddelde daling van het LDL-cholesterol per statine, zie tabel 1. Helaas lukt het ondanks inspanningen van patiënten en zorgverleners niet altijd de geadviseerde streefwaarden te bereiken.

Tabel 1 Gemiddelde procentuele daling in het LDL-cholesterol bij het gebruik van verschillende statines (Besseling, 2014).

Klasse Geneesmiddel	Statine	Gemiddelde LDL-c daling
HMG-coA-reductaseremmers (statine)	pravastatine 20 mg 1dd	24 %
	pravastatine 40 mg 1dd	39 %
	simvastatine 20 mg 1dd	32 %
	simvastatine 40 mg 1dd	37 %
	atorvastatine 20 mg 1dd	43 %
	atorvastatine 40 mg 1dd	49 %
	atorvastatine 80 mg 1dd	55 %
	rosuvastatine 10 mg 1dd	43 %
	rosuvastatine 20 mg 1 dd	48 %
	rosuvastatine 40 mg 1 dd	53 %
	ezetemibe 10 mg 1dd	19 %

Intensievere statinebehandeling is geassocieerd met een iets grotere relatieve risicoreductie voor cardiovasculaire eindpunten bij patiënten met een TIA/herseninfarct. Direct vergelijkende studies, waarbij gekeken is naar het effect van intensieve versus minder intensieve statinebehandeling op cardiovasculaire eindpunten bij patiënten met een herseninfarct/TIA ontbreken. In een zogenaamde updated meta-analyse (voortbouwend op de eerdere genoemde grote, gepoolde studie) naar onderzoeken met meer versus minder intensieve statinebehandeling werd gevonden dat additionele verlaging van het LDL-cholesterolgehalte (tot rond 1-2 mmol/l) met statinebehandeling van hogere intensiteit het risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen significant verder verlaagde met een relatieve risicoreductie van 15% (95% BI 11% tot 18%; $p < 0,0001$) (Baigent, 2010; CCT, 2010; CCT, 2012). In deze studie hing de relatieve risicoreductie per 1 mmol/l verlaging ook niet af van de hoogte van de baseline LDL-cholesterolmeting en was deze even hoog bij patiënten met relatief lage LDL-cholesterolgehalten. Bij patiënten met coronaire hartziekten zorgt intensievere statinebehandeling ook voor een grotere risicoreductie op zowel cardiale als cerebrovasculaire eindpunten (Piepoli, 2016).

Of het zinvol is om patiënten na een TIA of herseninfarct en een LDL-cholesterolgehalte lager dan 1,8 mmol/l ook te behandelen is op basis van prospectieve data niet bekend, maar uit de gepoolde analyses blijkt dat zowel in hoog- als laag-risicopatiënten het risico op cardiovasculaire events, inclusief recidief TIA's en herseninfarcten, lager is bij verdere verlaging van het LDL-gehalte. Er is bij patiënten met coronairlijden geen ondergrens van het LDL-cholesterol-gehalte bekend waaronder verdere LDL-verlaging tot geringere

risicoreductie leidt (Baigent, 2005; CCT, 2010; CCT, 2012). De werkgroep kan geen uitspraak doen over het nut van behandelen met een statine van patiënten met een TIA of herseninfarct die geen statine gebruiken en een LDL-cholesterol lager dan 1,8 mmol/l hebben, hetgeen overigens zeldzaam is.

LDL-cholesterolverlaging met statinebehandeling verlaagt het risico op cardiovasculaire aandoeningen, waaronder een recidief herseninfarct, maar lijkt anderzijds te leiden tot een hoger risico op een hersenbloeding. In een prospectieve cohortstudie van bijna 800.000 patiënten werd een associatie tussen lagere LDL-cholesterolgehalten en het risico op een hersenbloeding gevonden (RR 0,91; 95% BI 0,87 tot 0,95 voor elke mmol/l LDL-cholesterolverlaging) (Ebrahim, 2006). Een meta-analyse naar secundaire preventie van hersenbloedingen na een TIA of herseninfarct toonde een RR van 1,73 (95% BI 1,19 tot 2,50) voor een hersenbloeding bij gebruik van statines met een 'number needed to harm' van 108-130 na ongeveer vijf jaar behandeling (Vergouwen, 2008). In een recentere retrospectieve cohortstudie van 18.000 patiënten werd de associatie tussen statinegebruik en hersenbloedingen niet bevestigd (Hackam, 2012). Ook in een recente meta-analyse van alle gerandomiseerde klinische trials met statines voor cardiovasculaire aandoeningen werd geen verhoogd risico op hersenbloedingen gevonden (OR 1,08; 95% BI 0,88 tot 1,32). Echter, deze analyse was niet specifiek gedaan voor statinebehandeling na TIA of herseninfarct (McKinney, 2012). In een post-hoc studie van de bovengenoemde SPARCL-studie was intensieve behandeling met een LDL-cholesterolverlaging tot minder dan 1,8 mmol/l ook niet geassocieerd met een verhoogd risico op een hersenbloeding, vergeleken met niet-intensieve behandeling (Amarenco, 2007). Al met al lijkt het verhoogde risico op hersenbloedingen bij behandeling met statines niet bewezen en zal dit eventuele verhoogde risico teniet worden gedaan door de winst die behaald wordt door reductie van het risico op (fatale) herseninfarcten en coronaire hartziekten.

Over de effectiviteit en veiligheid van behandeling van patiënten ouder dan 80 jaar met matig tot hoge-intensiteit statines kan op grond van de beschikbare studies geen uitspraak worden gedaan. MIRACL (Olsson, 2007) en SAGE (Deedwania, 2007), beide secundaire cardiovasculaire preventiestudies, waarbij behandeld werd met atorvastatine 80 mg, vonden echter dat deze dosering veilig was bij patiënten ouder dan 65 jaar (met een bovengrens van 85 jaar). Ten aanzien van de effectiviteit van statines voor preventie van stroke bij ouderen is alleen bekend dat primaire preventie even effectief is als bij jongeren (Heart Protection Study, leeftijd tot 85 jaar) (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002) waarbij de absolute risicoreductie groter is dan bij jongeren door het hogere uitgangrisico bij ouderen, en het behandel-effect wordt waargenomen vanaf een behandelduur van twee jaar.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ahmed N, Wahlgren NG. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other stroke subtypes. Cerebrovasc Dis. 2003;15(4):235-43.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J

Med. 2006;355:549-559.

- Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke*. 2007;38:31983204.
- Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24:1201-1208.
- Arquiza C, Touze E, Moulin T, et al. Blood Pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20:41-45.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:12671278.
- Bak S, Sindrup SH, Alslev T, et al. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke*. 2002;33:2263-2269.
- Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis*. 2014;233:219-223.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators., Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering ldl cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet*. 2012;380:581-590
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of ldl cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376:1670-1681
- Croquelois A, Bogousslavsky J. Risk awareness and knowledge of patients with stroke: results of a questionnaire survey 3 months after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:726-728.
- Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007;115:700-707.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13.
- Do Lee C, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. *Stroke*. 2003;34:2475-2481.
- Ebrahim S, Sung J, Song Y-M, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:22.
- Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the improve-it trial. *Eur Heart J*. 2016;37:3576-3584.
- ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554-572.
- Eurie, Karen L., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42.1 2011:227-276.
- Girod M, Kowiak-Cordoliani MA, Deplanque D, et al. Secondary prevention after ischemic stroke. Evolution overtime in practice. *J Neurol*. 2005;252:14-20.
- Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study. *Arch Neurol*. 2012;69:3945.
- Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Hillbom M, Juvela S, Numminen H. Alcohol intake and the risk of stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:223-228.
- Jauch, Edward C., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44.3 2013: 870-947.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after

- transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369:283-292.
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002;162:2557-2562.
- Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005;111:1992-1998.
- Kurth T, Moore SC, Gaziano JM, et al. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med*. 2006;166:1403-1409.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2006.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlandse Hartstichting. Richtlijn Beroerte. 2000.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van Tabakverslaving. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2004.
- LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. *Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1793-9.
- Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007;6:953-960.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-1187.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-2156.
- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-94.
- Myint PK, Welch AA, Bingham SA, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med*. 2006;42:128-131.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study). *Am J Cardiol*. 2007;99:632-635.
- Ong HT. Beta-blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ*. 2007;334:946-949.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108(9):710-7.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (eacpr). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041.
- Redfern J, McKevitt C, Dundas R, et al. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke*. 2000;31:1877-1881.
- Richtlijn Hypertensieve Crisis. Nederlandse Vereniging van Internisten.
https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/f4X/f4X_gKOSDhbKSiUhTIPGpg/richtlijn_2010_Hypertensieve-crisis.pdf
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al., on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370: 1432-1442.
- Saposnik G, Fonarow GC, Pan W, et al. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patients with ischemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke 2003 to 2012. *Stroke*. 2014;45(11):3343-51.
- Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke*. 2009;40(4):1417-24.

Sauerbeck LR, Khoury JC, Woo D, et al. Smoking cessation after stroke: education and its effect on behavior. *J Neurosci Nurs.* 2005;37:316-319, 325.

Scholte op Reimer WJ, de Swart E, De Bacquer D, et al. Smoking behaviour in European patiënts with established coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2006;27:35-41.

Scholte op Reimer WJ, Dippel DW, Franke CL, et al. Quality of hospital and outpatiënt care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. *Stroke.* 2006;37:1844-1849.

van Wijk I, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. *Lancet.* 2005;365:2098-2104

Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin Treatment and the Occurrence of Hemorrhagic Stroke in Patiënts With a History of Cerebrovascular Disease. *Stroke.* 2008;39:497502.

Warlow C. Secondary prevention of stroke. *Lancet.* 1992;339:724-727.

Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension.* 2006;48:187-195.

Medicamenteuze interventies na een TIA of herseninfarct

Deze module is opgedeeld in zeven sybmodules met de volgende uitgangsvragen, onderverdeeld in twee categorieën:

Bloeddrukverlaging

1. Hoe kan hypertensie het beste worden vastgesteld?
2. Welk antihypertensivum verdient de voorkeur na een herseninfarct?
3. Naar welke waarden dient bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie bij patienten met een TIA of herseninfarct te worden gestreefd?
4. Wanneer dient gestart te worden met bloeddrukverlagende therapie na een TIA of herseninfarct/-bloeding?

Cholesterolverlaging

5. Wanneer is er een indicatie voor cholesterolverlagende medicatie na een TIA of herseninfarct?
6. Welke cholesterolverlagers kunnen worden voorgeschreven na een TIA of herseninfarct?
7. Welke streefwaarden moeten worden bereikt voor het (LDL-)cholesterolgehalte?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ahmed N, Wahlgren NG. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(4):235-43.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-559.

Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke.* 2007;38:31983204.

Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens.* 2006;24:1201-1208.

Arquiza C, Touze E, Moulin T, et al. Blood Pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:41-45.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-1278.

Bak S, Sindrup SH, Alslev T, et al. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke.* 2002;33:2263-2269.

Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis.* 2014;233:219-223.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators., Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering ldl cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet.* 2012;380:581-590

Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and

- safety of more intensive lowering of ldl cholesterol: A meta-analysis of data from 170?000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376:1670-1681
- Croquelois A, Bogousslavsky J. Risk awareness and knowledge of patiënts with stroke: results of a questionnaire survey 3 months after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:726-728.
- Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patiënts with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007;115:700-707.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13.
- Do Lee C, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. *Stroke*. 2003;34:2475-2481.
- Ebrahim S, Sung J, Song Y-M, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:22.
- Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the improve-it trial. *Eur Heart J*. 2016;37:3576-3584.
- ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patiënts from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554-572.
- Eurie, Karen L., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42.1 2011:227-276.
- Giroit M, Kowiak-Cordoliani MA, Deplanque D, et al. Secondary prevention after ischemic stroke. Evolution overtime in practice. *J Neurol*. 2005;252:14-20.
- Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study. *Arch Neurol*. 2012;69:3945.
- Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Hillbom M, Juvela S, Numminen H. Alcohol intake and the risk of stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:223-228.
- Jauch, Edward C., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44.3 2013: 870-947.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369:283-292.
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002;162:2557-2562.
- Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005;111:1992-1998.
- Kurth T, Moore SC, Gaziano JM, et al. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med*. 2006;166:1403-1409.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2006.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlandse Hartstichting. Richtlijn Beroerte. 2000.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van Tabakverslaving. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2004.
- Kwlaiteitsinsitituut CBO en NHG Richtlijn cardiovasculair risicomanagement (herziening) 2011
- LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. *Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1793-9.
- Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007;6:953-960.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.

- Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-1187.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke.* 2012;43:2149-2156.
- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2011;42(5):1489-94.
- Myint PK, Welch AA, Bingham SA, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med.* 2006;42:128-131.
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie in samenwerking met het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CVO: Herziene richtlijn beroerte 2009.
- NIV (Nederlandse Intensivisten Vereniging. Richtlijn hypertensieve crisis 2010.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study). *Am J Cardiol.* 2007;99:632-635.
- Ong HT. Beta-blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ.* 2007;334:946-949.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995;108(9):710-7.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-2381
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-1041.
- Redfern J, McKevitt C, Dundas R, et al. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke.* 2000;31:1877-1881.
- Richtlijn Hypertensieve Crisis. Nederlandse Vereniging van Internisten.
https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/f4/X_/f4X_gKOSDhbKSiUhTIPGpg/richtlijn_2010_Hypertensieve-crisis.pdf
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al., on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet.* 2007;370: 1432-1442.
- Saposnik G, Fonarow GC, Pan W, et al. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patients with ischemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke 2003 to 2012. *Stroke.* 2014;45(11):3343-51.
- Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke.* 2009;40(4):1417-24.
- Sauerbeck LR, Khoury JC, Woo D, et al. Smoking cessation after stroke: education and its effect on behavior. *J Neurosci Nurs.* 2005;37:316-319, 325.
- Scholte op Reimer WJ, de Swart E, De Bacquer D, et al. Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2006;27:35-41.
- Scholte op Reimer WJ, Dippel DW, Franke CL, et al. Quality of hospital and outpatient care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. *Stroke.* 2006;37:1844-1849.
- van Wijk I, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. *Lancet.* 2005;365:2098-2104
- Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin Treatment and the Occurrence of Hemorrhagic Stroke in Patients With a History of Cerebrovascular Disease. *Stroke.* 2008;39:497502.
- Warlow C. Secondary prevention of stroke. *Lancet.* 1992;339:724-727.
- Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;5:350:h158.

Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. Hypertension. 2006;48:187-195.

Beste manier om hypertensie vast te stellen

Uitgangsvraag

Hoe kan hypertensie het beste worden vastgesteld?

Aanbeveling

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

Onderbouwing

Conclusies

	Ambulante of thuis gemeten bloeddrukwaarden voorspellen het cardiovasculaire risico beter dan de bloeddruk die wordt gemeten in de spreekkamer.
--	---

Samenvatting literatuur

Hypertensie is de belangrijkste risicofactor voor zowel een eerste als een recidief herseninfarct of hersenbloeding (O'Donnell, 2010; PROGRESS Collaborative Group, 2001). Vanwege de variabiliteit van de bloeddruk moet de diagnose hypertensie gebaseerd zijn op tenminste twee metingen, die afhankelijk van de hoogte van de bloeddruk, verspreid zijn over meerdere visites: bij hoge bloeddrukwaarden dient dit interval kort te zijn (dagen), bij lagere bloeddrukwaarden kan een langer interval (weken tot maanden) gehanteerd worden (CBO, 2011). Intervallen langer dan twee tot drie maanden bij het controleren van de bloeddruk zijn geassocieerd met een hoger risico op hart- en vaatziekten en overlijden (Xu, 2015).

Het meten van de bloeddruk in de spreekkamer komt matig overeen met de 24-uurs ambulante bloeddrukmetering of thuisgemeten bloeddruk (Little BMJ, 2002). Vergeleken met de spreekkamermeting geven zowel de ambulante bloeddrukmetering als thuis gemeten bloeddruk een betere voorspelling van het risico op hart- en vaatziekten (Dolan, 2005; Kario, 2014). Daarbij is het verschil tussen tijdens het spreekuur en ambulante of thuis gemeten bloeddrukwaarden niet voorspellend voor cardiovasculaire uitkomsten (onder andere Verdecchia, 1997; Kario, 2014). Bovendien zijn er aanwijzingen dat overbehandeling kan worden beperkt omdat het witte-jas-effect ontbreekt. In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek onder 419 patiënten was bloeddrukbehandeling op basis van ambulante meting geassocieerd met een even grote vermindering van linkerventrikelhypertrofie als behandeling op basis van de spreekuurbloeddruk, maar met minder bloeddrukverlagende medicatie. Vanwege de additionele kosten was behandeling op basis van 24-uurs bloeddrukmetering echter niet goedkoper (Staessen, 1997). Twee latere onderzoeken lieten zien dat behandeling van bloeddruk op basis van thuisgemeten waarden leidt tot minder medicatie zonder verschil in hypertensieve orgaanschade in vergelijking met spreekuurbloeddruk en bovendien kosteneffectief is (Staessen, 2004; Verberk, 2007).

Als alternatief voor het gebruik van ambulant en thuis gemeten bloeddrukwaarden kan een automatische

bloeddrukmeting in de spreekkamer worden overwogen: een 30-minuten meting van de bloeddruk met een interval van vijf minuten en weglaten van de 1ste meting lijkt goed te correleren met het ambulante daggemiddelde (Van der Wel, 2011). Belangrijk is dat de normaalwaarden voor zowel de ambulante bloeddrukmeting als thuis gemeten bloeddruk lager liggen. Bij een streefwaarde voor de spreekuurbloeddruk van <140/90 mm Hg is voor zowel het ambulante daggemiddelde als de thuis gemeten bloeddruk de normaalwaarde <135/85 mmHg (CBO, 2011). Voor aanvullende informatie over de indicaties van thuis- en ambulante bloeddrukmeting zie ook noot 14 van de CBO-richtlijn cardiovasculair risicomanagement.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Ahmed N, Wahlgren NG. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(4):235-43.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-559.
- Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke.* 2007;38:31983204.
- Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens.* 2006;24:1201-1208.
- Arquiza C, Touze E, Moulin T, et al. Blood Pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:41-45.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:12671278.
- Bak S, Sindrup SH, Alslev T, et al. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke.* 2002;33:2263-2269.
- Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis.* 2014;233:219-223.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators., Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering ldl cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet.* 2012;380:581-590
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of ldl cholesterol: A meta-analysis of data from 170?000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* 2010;376:1670-1681
- Croquelois A, Bogousslavsky J. Risk awareness and knowledge of patients with stroke: results of a questionnaire survey 3 months after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:726-728.
- Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation.* 2007;115:700-707.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143:1-13.
- Do Lee C, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. *Stroke.* 2003;34:2475-2481.
- Ebrahim S, Sung J, Song Y-M, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction:

Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:22.

Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the improve-it trial. *Eur Heart J*. 2016;37:3576-3584.

ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.

EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554-572.

Eurie, Karen L., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42.1 2011:227-276.

Giroit M, Kowiak-Cordoliani MA, Deplanque D, et al. Secondary prevention after ischemic stroke. Evolution overtime in practice. *J Neurol*. 2005;252:14-20.

Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study. *Arch Neurol*. 2012;69:3945.

Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.

Hillbom M, Juvela S, Numminen H. Alcohol intake and the risk of stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:223-228.

Jauch, Edward C., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44.3 2013: 870-947.

Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369:283-292.

Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002;162:2557-2562.

Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005;111:1992-1998.

Kurth T, Moore SC, Gaziano JM, et al. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med*. 2006;166:1403-1409.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2006.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlandse Hartstichting. Richtlijn Beroerte. 2000.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van Tabakverslaving. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2004.

Kwaliteitsinstituut CBO en NHG Richtlijn cardiovasculair risicomanagement (herziening) 2011

LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. *Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1793-9.

Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007;6:953-960.

Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.

Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-1187.

McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-2156.

Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-94.

Myint PK, Welch AA, Bingham SA, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med*. 2006;42:128-131.

Nederlandse Vereniging voor Neurologie in samenwerking met het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CVO: Herziene richtlijn beroerte 2009.

NIV (Nederlandse Intensivisten Vereniging. Richtlijn hypertensieve crisis 2010.

Ojsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering ([MIRACL] study). *Am J Cardiol.* 2007;99:632-635.

Ong HT. Beta-blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ.* 2007;334:946-949.

PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995;108(9):710-7.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (eacpr). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-2381

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-1041.

Redfern J, McKevitt C, Dundas R, et al. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke.* 2000;31:1877-1881.

Richtlijn Hypertensieve Crisis. Nederlandse Vereniging van Internisten.

https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/f4/X_/f4X_gKOSDhbKSiUhTIPGpg/richtlijn_2010_Hypertensieve-crisis.pdf

Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al., on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet.* 2007;370: 1432-1442.

Saposnik G, Fonarow GC, Pan W, et al. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patients with ischemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke 2003 to 2012. *Stroke.* 2014;45(11):3343-51.

Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke.* 2009;40(4):1417-24.

Sauerbeck LR, Khoury JC, Woo D, et al. Smoking cessation after stroke: education and its effect on behavior. *J Neurosci Nurs.* 2005;37:316-319, 325.

Scholte op Reimer WJ, de Swart E, De Bacquer D, et al. Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2006;27:35-41.

Scholte op Reimer WJ, Dippel DW, Franke CL, et al. Quality of hospital and outpatient care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. *Stroke.* 2006;37:1844-1849.

van Wijk I, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. *Lancet.* 2005;365:2098-2104

Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin Treatment and the Occurrence of Hemorrhagic Stroke in Patients With a History of Cerebrovascular Disease. *Stroke.* 2008;39:497502.

Warlow C. Secondary prevention of stroke. *Lancet.* 1992;339:724-727.

Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;5:350:h158.

Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension.* 2006;48:187-195.

Voorkeur antihypertensivum na een herseninfarct

Uitgangsvraag

Welk antihypertensivum verdient de voorkeur na een herseninfarct?

Aanbeveling

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

Onderbouwing

Conclusies

	<p>De keuze uit de diverse klassen antihypertensiva kan worden gemaakt op grond van individuele patiëntkarakteristieken (zoals etnische afkomst, comorbiditeit en leeftijd). Indien gekozen wordt voor combinatietherapie is er het meeste bewijs voor een combinatie van een thiazidediureticum met een ACE-remmer (of ARB); een combinatie van een calciumantagonist en ACE-remmer (of ARB) lijkt daarbij een goed alternatief.</p>
--	---

Samenvatting literatuur

Onder de antihypertensiva die in gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met een herseninfarct zijn onderzocht vallen beta-blokkers, renine-angiotensine-systeem(RAS)-blokkers (bestaande uit twee groepen antihypertensiva, namelijk de angiotensine-converterend-enzym(ACE)-remmers en angiotensine-receptorblokkers (ARB's)), diuretica en calciumantagonisten. Het effect van bloeddrukverlaging op cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten na een TIA of herseninfarct is in vijf studies onderzocht, waarvan één studie bij uitsluitend Chinese patiënten werd verricht (Post Stroke Antihypertensive Treatment Study; PATS). Deze laatste studie wordt verder buiten beschouwing gelaten.

Beta-blokkers: In de Dutch TIA trial werden in totaal 1473 patiënten met een TIA of niet-invalidiserend herseninfarct gerandomiseerd tussen atenolol 50 mg of placebo (Dutch TIA trial, 1993). Na een gemiddelde follow-up duur van 2,6 jaar was het risico op recidief herseninfarct niet significant verschillend (RR 0,82; 95% BI 0,57 tot 1,19) tussen atenolol en placebo. Ook het risico op gecombineerde cardiovasculaire uitkomsten was niet verschillend (RR 1,00; 95% BI 0,76 tot 1,33). In de groep die atenolol kreeg daalde de gemiddelde bloeddruk met 6/3 mmHg ten opzichte van placebo. In de met atenolol behandelde groep traden meer bijwerkingen op dan in de groep die placebo kreeg. In een multi-center studie in Zweden (TEST-studie) werden 720 hypertensive patiënten binnen drie weken na een herseninfarct gerandomiseerd tussen atenolol 50 mg en placebo (Eriksson, 1995). Na een follow-up duur van 2,5 jaar was er geen verschil in het primaire eindpunt, overlijden door recidief herseninfarct (RR 1,80; 95% BI 0,54 tot 2,16) of (niet-fataal) recidief herseninfarct (RR 0,98; 95% BI 0,68 tot 1,40). Het verschil in bloeddruk tussen de twee groepen was 4/3 mmHg ten voordele van de met atenolol behandelde groep. De studie werd voortijdig afgebroken omdat de

beoogde inclusie niet werd gehaald. Een meta-analyse van deze twee studies liet evenmin een verschil tussen atenolol en placebo zien met een RR van 0,95 (95% BI 0,76 tot 1,18) voor het risico op recidief herseninfarct en een RR van 1,01 (95% BI 0,84 tot 1,21) voor het risico op andere belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen (Lee, 2012).

RAS-blokkers en diuretica: In de Perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS), werden 6105 patiënten gerandomiseerd die in de afgelopen vijf jaar een herseninfarct, TIA of hersenbloeding hadden doorgemaakt naar behandeling met perindopril met of zonder indapamide versus placebo. Behandeling met perindopril met of zonder indapamide leidde tot een gemiddelde bloeddrukverlaging van 9/4 mmHg bij een uitgangsbloeddruk van 147/86 mmHg in de actief behandelde groep vergeleken met placebo en resulteerde in een 28% risicoreductie op het primaire eindpunt recidief herseninfarct (95% BI 17 tot 38%). De absolute risicoreductie was 4%, de NNT voor vier jaar om een herseninfarct te voorkomen bedroeg 25 (PROGRESS Collaborative Group, 2001). Daarnaast daalde het risico op alle belangrijke vasculaire uitkomsten (naast herseninfarct, myocardinfaarct en overlijden door een vasculaire oorzaak) met 26% (95% BI 16 tot 34%, NNT voor vier jaar: 20). Er was geen significant verschil in sterfte tussen de twee groepen, met een risicoreductie van 4% (95% BI -12 tot 18%) tussen de behandelde groep en placebo. Uit de subanalyse bleek dat alleen de gecombineerde behandeling van perindopril en indapamide effectief was met een relatieve risicoreductie van 43% (95% BI 30 tot 54%), terwijl de risicoreductie bij monotherapie met perindopril niet significant verschillend was ten opzichte van placebo (RR 5%; 95% BI -19% tot 23%).

RAS-blokkers: In de PROFESS-studie (Yusuf, 2008) werden 20.332 patiënten met een herseninfarct gerandomiseerd tussen de angiotensine-receptorblokker (ARB) telmisartan of placebo. Gedurende een gemiddelde follow-up duur van 30 maanden was de systolische bloeddruk 4 mmHg lager in de telmisartangroep in vergelijking met de met placebo behandelde groep. Behandeling met telmisartan leidde niet tot een significante vermindering van het risico op recidief herseninfarct (8,7% in de telmisartangroep en 9,2% in de placebogroep; RR 0,95; 95% BI 0,86 tot 1,04). Ook was er geen verschil in andere cardiovasculaire uitkomsten of sterfte. Op basis van een eerdere meta-analyse vóór het uitkomen van de PROFESS-studie naar secundaire preventie door bloeddrukverlaging bij in totaal 15.527 patiënten in totaal zeven studies was de reductie van het risico op een recidief herseninfarct 24% (relatief risico: 0,76; 95% BI 0,63 tot 0,92) (Zhang, 2006). Als een diureticum het hoofdbestanddeel vormde van de behandeling, was het RR op een recidief herseninfarct 0,63 (95% BI 0,55 tot 0,73). Voor RAS-blokkers werd geen risicoreductie aangetoond (RR 0,92; 95% BI 0,79 tot 1,09). In een recentere meta-analyse is het effect van ACE-remmers en ARB's op het recidief risico en cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een herseninfarct opnieuw onderzocht (Lee, 2012). Naast de hier besproken studies werden in de meta-analyse vijf andere grote onderzoeken geïnccludeerd waaruit de subgroepen die een herseninfarct hadden doorgemaakt waren geselecteerd. De geaggregeerde data lieten ditmaal een bescheiden winst zien voor ACE-remmers en ARB's bij het voorkomen van een recidief herseninfarct (RR 0,93; 95% BI 0,86 tot 0,99) en belangrijke cardiovasculaire aandoeningen (RR 0,91; 95% BI 0,87 tot 0,97).

Calciumantagonisten: De MOSES-studie vergeleek het effect van de calciumblokker nitrendipine en de ARB eprosartan bij 1405 hypertensieve patiënten die in de laatste 24 maanden een TIA of herseninfarct hadden doorgemaakt (Schrader, 2005). Eindpunt was een aggregaat van cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen. Behandeling met eprosartan leidde tot een lager risico op het gecombineerde eindpunt, wat

vooral werd gedreven door het verschil in cardiovasculaire gebeurtenissen (RR 0,69; 95% BI 0,50 tot 0,97). De bereikte bloeddruk daling was niet verschillend tussen beide groepen. De deelnemers en artsen waren op de hoogte van de studiemedicatie, maar de eindpunten van de studie werden geblindeerd onderzocht (PROBE-design). Tijdens het onderzoek kregen meer patiënten in de nitrendipine groep een ACE remmer of ARB, terwijl in de eprosartan groep meer patiënten een calciumantagonist kregen. Zowel het PROBE-design als de medicatieverschillen tijdens het onderzoek kunnen van invloed zijn geweest op de uitkomsten. Daarnaast beperkt de verstreken tijd tussen het optreden van een TIA of herseninfarct en de start van de studie de toepasbaarheid van de onderzoeksuitkomsten.

Samenvatting

De studies naar het meest optimale bloeddrukverlagende geneesmiddel bij patiënten met een TIA of herseninfarct laten zien dat er geen bewijs is dat beta-blokkers het recidief risico op een herseninfarct of andere cardiovasculaire gebeurtenis bij deze patiënten gunstig beïnvloeden. Voor ACE-remmers en ARB's is een significante, maar bescheiden vermindering van het risico op een recidief herseninfarct of belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis aantoonbaar. Alleen voor diuretica in combinatie met een ACE-remmer of ARB is een belangrijke reductie van het recidief risico op een herseninfarct aangetoond. Voor calciumantagonisten is slechts beperkt bewijs beschikbaar: vergeleken met een ARB was geen verschil waarneembaar in het recidief risico in een onderzoek van matige kwaliteit. Daarnaast dient vermeld te worden dat bij de primaire preventie van een hersenbloeding of herseninfarct bij patiënten met hypertensie calciumantagonisten een iets betere bescherming lijken te geven met betrekking tot het risico op een herseninfarct dan ACE-remmers (Law, 2009; Verdecchia, 2005). Hieruit wordt geconcludeerd dat behandeling met middelen die aangrijpen op het renine-angiotensine-systeem, de zogenaamde RAS-blokkers, een significante vermindering geven van de kans op recidief herseninfarct (Lee, 2012; PROGRESS collaborative group, 2001; Yusuf, 2008; Arima, 2006). Met andere woorden: verlaging van de bloeddruk na een herseninfarct lijkt de kans op een recidief TIA of herseninfarct vooral te verminderen indien een diureticum onderdeel is van de behandeling (Zhang 2006; PROGRESS Collaborative Group, 2001).

Het is niet aangetoond dat behandeling met beta-blokkers na een TIA of herseninfarct leidt tot een vermindering van het risico op een recidief herseninfarct of andere cardiovasculaire gebeurtenis bij patiënten met een herseninfarct (Eriksson, 1995).

Na een TIA of herseninfarct geeft alleen het starten van een diureticum een bewezen reductie van de kans op een nieuw herseninfarct. Het behandelen met een ACE-remmer in combinatie met een diureticum geeft reductie van het risico op een recidief herseninfarct maar ook op vasculaire eindpunten. Voor calciumantagonisten bestaan onvoldoende gegevens met betrekking tot secundaire preventie na herseninfarct. Betablokkers lijken minder effectief voor het verlagen van de bloeddruk.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Ahmed N, Wahlgren NG. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(4):235-43.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-559.
- Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke.* 2007;38:31983204.
- Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens.* 2006;24:1201-1208.
- Arquiza C, Touze E, Moulin T, et al. Blood Pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:41-45.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-1278.
- Bak S, Sindrup SH, Alslev T, et al. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke.* 2002;33:2263-2269.
- Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis.* 2014;233:219-223.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators., Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering ldl cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet.* 2012;380:581-590
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of ldl cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* 2010;376:1670-1681
- Croquelois A, Bogousslavsky J. Risk awareness and knowledge of patients with stroke: results of a questionnaire survey 3 months after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:726-728.
- Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation.* 2007;115:700-707.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143:1-13.
- Do Lee C, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. *Stroke.* 2003;34:2475-2481.
- Ebrahim S, Sung J, Song Y-M, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:22.
- Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the improve-it trial. *Eur Heart J.* 2016;37:3576-3584.
- ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665-1673.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* 2001;22:554-572.
- Furie, Karen L., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42.1 2011:227-276.
- Girod M, Kowiak-Cordoliani MA, Deplanque D, et al. Secondary prevention after ischemic stroke. Evolution overtime in practice. *J Neurol.* 2005;252:14-20.
- Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study. *Arch Neurol.* 2012;69:3945.
- Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665-1673.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in

- 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Hillbom M, Juvela S, Numminen H. Alcohol intake and the risk of stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:223-228.
- Jauch, Edward C., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44.3 2013: 870-947.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369:283-292.
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002;162:2557-2562.
- Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005;111:1992-1998.
- Kurth T, Moore SC, Gaziano JM, et al. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med*. 2006;166:1403-1409.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2006.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlandse Hartstichting. Richtlijn Beroerte. 2000.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van Tabakverslaving. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2004.
- Kwaliteitsinstituut CBO en NHG Richtlijn cardiovasculair risicomanagement (herziening) 2011
- LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. *Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1793-9.
- Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007;6:953-960.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-1187.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-2156.
- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-94.
- Myint PK, Welch AA, Bingham SA, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med*. 2006;42:128-131.
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie in samenwerking met het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CVO: Herziene richtlijn beroerte 2009.
- NIV (Nederlandse Intensivisten Vereniging. Richtlijn hypertensieve crisis 2010.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study). *Am J Cardiol*. 2007;99:632-635.
- Ong HT. Beta-blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ*. 2007;334:946-949.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108(9):710-7.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (eacpr). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041.
- Redfern J, McKevitt C, Dundas R, et al. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke*. 2000;31:1877-1881.
- Richtlijn Hypertensieve Crisis. Nederlandse Vereniging van Internisten.

https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/f4/X_/f4X_gKOSDhbKSiUhTIPGpg/richtlijn_2010_Hypertensieve-crisis.pdf

Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al., on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370: 1432-1442.

Saposnik G, Fonarow GC, Pan W, et al. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patients with ischemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke 2003 to 2012. *Stroke*. 2014;45(11):3343-51.

Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke*. 2009;40(4):1417-24.

Sauerbeck LR, Khoury JC, Woo D, et al. Smoking cessation after stroke: education and its effect on behavior. *J Neurosci Nurs*. 2005;37:316-319, 325.

Scholte op Reimer WJ, de Swart E, De Bacquer D, et al. Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2006;27:35-41.

Scholte op Reimer WJ, Dippel DW, Franke CL, et al. Quality of hospital and outpatient care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. *Stroke*. 2006;37:1844-1849.

van Wijk I, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. *Lancet*. 2005;365:2098-2104

Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin Treatment and the Occurrence of Hemorrhagic Stroke in Patients With a History of Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2008;39:497502.

Warlow C. Secondary prevention of stroke. *Lancet*. 1992;339:724-727.

Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;5:350:h158.

Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension*. 2006;48:187-195.

Streefwaarden bij de medicamenteuze behandeling van een TIA of herseninfarct

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

Overwegingen

Kenmerkend voor alle studies is dat het belangrijkste risicoreducerende effect bepaald wordt door verlaging van de bloeddruk: indien meer bloeddrukdaling wordt bereikt, wordt een grotere risicoreductie waargenomen met betrekking tot recidief herseninfarct en overige vasculaire aandoeningen. Vooralsnog is er geen bewijs dat bloeddrukbehandeling tot waarden lager dan 130/80 mmHg het risico op een recidief herseninfarct of overige vasculaire aandoening verder verlaagt. Hoewel er geen J-curve lijkt voor het optreden van (recidief) herseninfarct bij verdere bloeddrukverlaging zijn er uit andere grote onderzoeken aanwijzingen dat een lagere bloeddruk geassocieerd is met een grotere kans op cardiovasculaire complicaties.

Onderbouwing

Conclusies

	<p>Voor patiënten die een TIA, herseninfarct of hersenbloeding hebben doorgemaakt is bewezen dat verlaging van de bloeddruk tot minstens 140/90 mmHg het risico op cardiovasculaire uitkomsten verlaagt. Er is onvoldoende bewijs dat verdere verlaging tot onder 130/80 mmHg het risico verder vermindert.</p>
--	---

Samenvatting literatuur

In zowel de Dutch TIA trial als de TEST-studie was de bloeddruk voor aanvang van de studie relatief hoog met een uitgangswaarde van gemiddeld 158/91 mmHg voor de Dutch TIA trial en een uitgangsbloeddruk van 161/88 mmHg voor de TEST-studie. In beide studies was de bereikte bloeddrukdaling relatief gering en het uiteindelijke effect op uitkomsten niet significant. In PROFESS was de gemiddelde bloeddruk bij aanvang 144 mmHg in zowel de met telmisartan behandelde groep als in de placebogroep en werd gedurende het onderzoek een bloeddruk bereikt van gemiddeld 138 mmHg in de telmisartangroep en 141 mmHg in de placebogroep. In PROGRESS was de gemiddelde bloeddruk 147/86 mmHg bij aanvang van de studie. Deze daalde in de actief behandelde groep met 9/4 mmHg ten opzichte van placebo naar een waarde van ongeveer 132/79 mmHg in de behandelde groep tegen 141/83 mmHg in de placebogroep. In de MOSES-studie werden twee actieve behandelarmen vergeleken, die niet verschilden in effect op de bloeddruk. In

deze studies, waarin specifiek gekeken is naar patiënten met een TIA of herseninfarct is een streefwaarde tussen de 130 en 140 mmHg voor de systolische bloeddruk en tussen de 80 en 90 mmHg voor de diastolische bloeddruk geassocieerd met positieve uitkomsten.

Grote observationele studies in hoog-risico-patiënten – waaronder een TIA of herseninfarct - laten zien dat er geen aanwijzingen zijn voor een toename van het risico op een herseninfarct bij lagere bloeddrukwaarden (de zogenaamde J-curve) (Arima, 2006), waarvoor bij coronaire hartziekten wel aanwijzingen zijn. (Messerli, 2006; Bangalore, 2010). Daarnaast hebben enkele grote gerandomiseerde studies laten zien dat bij patiënten met een hoog risico op hart- en vaatziekten of diabetes mellitus bloeddrukbehandeling bij waarden onder de 140/90 mmHg niet leidt tot een verdere vermindering van cardiovasculaire gebeurtenissen en mogelijk schadelijk is (Yusuf, 2008; Haller, 2011; Parving, 2012). Voor patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt is dit niet uitgezocht, en ontbreekt specifiek bewijs dat bloeddrukbehandeling tot waarden <130/80 mmHg het risico op een recidief herseninfarct of andere hart- en vaatziekten vermindert.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ahmed N, Wahlgren NG. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(4):235-43.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-559.

Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke.* 2007;38:3198-3204.

Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens.* 2006;24:1201-1208.

Arquiza C, Touze E, Moulin T, et al. Blood Pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:41-45.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-1278.

Bak S, Sindrup SH, Alslev T, et al. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke.* 2002;33:2263-2269.

Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis.* 2014;233:219-223.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators., Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering ldl cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet.* 2012;380:581-590

Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of ldl cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* 2010;376:1670-1681

Croquelois A, Bogousslavsky J. Risk awareness and knowledge of patients with stroke: results of a questionnaire survey 3 months after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:726-728.

- Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007;115:700-707.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13.
- Do Lee C, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. *Stroke*. 2003;34:2475-2481.
- Ebrahim S, Sung J, Song Y-M, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:22.
- Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the improve-it trial. *Eur Heart J*. 2016;37:3576-3584.
- ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554-572.
- Ernie, Karen L., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42.1 2011:227-276.
- Girod M, Kowiak-Cordoliani MA, Deplanque D, et al. Secondary prevention after ischemic stroke. Evolution overtime in practice. *J Neurol*. 2005;252:14-20.
- Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study. *Arch Neurol*. 2012;69:3945.
- Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Hillbom M, Juvela S, Numminen H. Alcohol intake and the risk of stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:223-228.
- Jauch, Edward C., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44.3 2013: 870-947.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369:283-292.
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002;162:2557-2562.
- Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005;111:1992-1998.
- Kurth T, Moore SC, Gaziano JM, et al. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med*. 2006;166:1403-1409.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2006.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlandse Hartstichting. Richtlijn Beroerte. 2000.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van Tabakverslaving. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2004.
- Kwaliteitsinstituut CBO en NHG Richtlijn cardiovasculair risicomanagement (herziening) 2011
- LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. *Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1793-9.
- Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007;6:953-960.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-1187.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled

trials. *Stroke*. 2012;43:21492156.

Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-94.

Myint PK, Welch AA, Bingham SA, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med*. 2006;42:128-131.

Nederlandse Vereniging voor Neurologie in samenwerking met het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CVO: Herzene richtlijn beroerte 2009.

NIV (Nederlandse Intensivisten Vereniging. Richtlijn hypertensieve crisis 2010.

Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering ([MIRACL] study). *Am J Cardiol*. 2007;99:632-635.

Ong HT. Beta-blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ*. 2007;334:946-949.

PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108(9):710-7.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (eacpr). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041.

Redfern J, McKeivitt C, Dundas R, et al. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke*. 2000;31:1877-1881.

Richtlijn Hypertensieve Crisis. Nederlandse Vereniging van Internisten.

https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/f4/X_/f4X_gKOSDhbKSiUhTIPGpg/richtlijn_2010_Hypertensieve-crisis.pdf

Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al., on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370: 1432-1442.

Saposnik G, Fonarow GC, Pan W, et al. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patients with ischemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke 2003 to 2012. *Stroke*. 2014;45(11):3343-51.

Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke*. 2009;40(4):1417-24.

Sauerbeck LR, Khoury JC, Woo D, et al. Smoking cessation after stroke: education and its effect on behavior. *J Neurosci Nurs*. 2005;37:316-319, 325.

Scholte op Reimer WJ, de Swart E, De Bacquer D, et al. Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2006;27:35-41.

Scholte op Reimer WJ, Dippel DW, Franke CL, et al. Quality of hospital and outpatient care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. *Stroke*. 2006;37:1844-1849.

van Wijk I, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. *Lancet*. 2005;365:2098-2104

Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin Treatment and the Occurrence of Hemorrhagic Stroke in Patients With a History of Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2008;39:497502.

Warlow C. Secondary prevention of stroke. *Lancet*. 1992;339:724-727.

Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;5:350:h158.

Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension*. 2006;48:187-195.

Starttijd bloeddrukverlagende therapie na een TIA of herseninfarct/-bloeding

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

Omdat er geen gegevens bekend zijn over het beste moment om te starten met de behandeling van hypertensie na een TIA, is de werkgroep van mening dat het redelijk is om antihypertensieve medicatie pas te starten als patiënten medisch en neurologisch stabiel zijn, en orale of enterale toediening mogelijk is. Meer studies zijn nodig om te bepalen welke patiënten meest waarschijnlijk baat hebben bij vroege behandeling, en vooral of behandeling binnen 6 uur leidt tot betere uitkomsten.

Er lijken echter wel bovengrenzen aan de bloeddruk in de acute fase te bestaan. In de richtlijn Hypertensieve crisis wordt het herseninfarct met een bloeddruk >220/120 mmHg expliciet als zogenaamd hypertensief noodgeval genoemd (NIV, 2010). In deze richtlijn wordt geadviseerd om dan wel te starten met behandeling om het risico op hypertensieve complicaties in de acute fase van een herseninfarct te beperken. Bij deze behandeling wordt geadviseerd te streven naar een verlaging van de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) met 15%, bij voorkeur met labetalol (Jauch, 2013). Hierbij moet wel opgemerkt worden dat deze grenswaarde voor de bloeddruk tot stand is gekomen op basis van consensus van een panel en dus expert opinion. Dit advies komt overigens overeen met het streven naar een maximale bloeddruk van 185/110 mmHg zoals ook als bovengrens bij de indicatiestelling voor de behandeling met intraveneuze trombolitica wordt aangehouden.

Onderbouwing

Conclusies

	Het is niet aangetoond dat verlaging van de bloeddruk in de acute fase van het herseninfarct leidt tot een vermindering van het risico op een recidief herseninfarct of vermindering van hart- en vaatziekten of verbetering van de functionele uitkomst.
--	---

	Er is geen aanwijzing dat vroege behandeling met antihypertensiva leidt tot slechtere uitkomsten.
--	---

Samenvatting literatuur

In de literatuur zijn tegenstrijdige resultaten van vroege antihypertensieve behandeling van patiënten met een herseninfarct beschreven.

Behandeling van hypertensie in de eerste vijf tot zeven dagen na een acuut herseninfarct lijkt geassocieerd met een slechtere neurologische uitkomst in een oudere studie met hoge doses intraveneuze nimodipine. De behandeling was niet primair gericht op bloeddrukverlaging, maar op neuroprotectie. In deze Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) werd onderzocht of behandeling met intraveneus nimodipine in hoge dosering (nimodipine 1 mg/uur, 2 mg/uur of placebo gedurende vijf dagen) de functionele neurologische uitkomst zou verbeteren bij patiënten met een acuut herseninfarct. Het onderzoek werd vroegtijdig afgebroken na inclusie van 295 van de 600 patiënten vanwege aanwijzingen voor neurologische verslechtering in de groep die nimodipine kreeg toegediend (Ahmed, 2003). Dalingen van 10 tot 20% en $\geq 20\%$ van de diastolische bloeddruk waren geassocieerd met een slechtere neurologische uitkomst of overlijden in de groep die de hoge dosis nimodipine kreeg, met odds ratio's van 2,97 (95% BI 1,16 tot 7,63) en 4,36 (95% BI 1,63 tot 11,7). Voor lagere doseringen nimodipine en bloeddrukdalingen $< 10\%$ was het verschil niet significant (INWEST, 2000).

In de Scandinavian Acute Stroke Trial (SCAST) werden 2029 patiënten met een acuut herseninfarct gerandomiseerd tussen behandeling met candesartan of placebo (Sandset, 2011). Gedurende de behandelperiode van zeven dagen was de bloeddruk bij patiënten die candesartan kregen 147/82 mmHg versus 152/84 mmHg in de placebogroep. Na zes maanden was het risico op het samengestelde eindpunt (vasculair overlijden, hartinfarct en herseninfarct of hersenbloeding) niet verschillend tussen beide groepen (gecorrigeerde hazard ratio 1,09; 95% BI 0,84 tot 1,41; $p=0,52$). Het hogere risico op een slechte functionele uitkomst (mRS, gecorrigeerde common odds ratio 1,17; 95% BI 1,00 tot 1,38) in de interventiegroep kan niet goed verklaard worden door een toename in vasculaire eindpunten of door een bloeddrukverschil tussen beide groepen (Sandset, 2011). In een secundaire analyse leek het effect van de behandeling binnen 6 uur juist gunstig (Jusofic, 2016).

In de gerandomiseerde multicenter ENOS-studie werd behandeling met transcutaan glyceryl-trinitraat vergeleken met placebo bij 4011 patiënten. De helft van hen continueerde de antihypertensieve behandeling met orale medicatie, de andere helft niet. Er werd geen effect van de acute interventie op de functionele uitkomst (mRS na 3 maanden) gevonden (geadjusteerde common odds ratio 1,01; 95% BI 0,91 tot 1,13; $p=0,83$). Ook hier waren aanwijzingen dat in de vooraf gedefinieerde subgroep van patiënten die binnen 6 uur werden behandeld, een gunstig effect van de behandeling op de primaire uitkomst bestond (geadjusteerde common odds ratio 0,55; 95% BI 0,36 tot 0,84; $p=0,03$).

In een Cochrane analyse van alle studies die acute antihypertensieve behandeling vergeleken met standaardbehandeling werd eveneens geen effect gevonden (OR 0,98; 95% BI 0,92 tot 1,05), maar wel in de groep die binnen zes uur werd behandeld (OR 0,86; 95% BI 0,76 tot 0,99).

Terzijde noemen we de de Express-studie (Rothwell, 2007). Hierin werd in twee opeenvolgende periodes gekeken naar het effect van snelle preventieve maatregelen (fase 2) - bestaande uit plaatjesremming, een statine en bloeddrukverlaging - vergeleken met standaardbehandeling (fase 1) bij patiënten na een TIA of klein herseninfarct. Het primaire eindpunt was het risico op een herseninfarct na 90 dagen. In fase 2 werd

binnen één dag (interquartile range (IQR) nul tot drie dagen) gestart met secundaire preventie terwijl in fase 1 gemiddeld na 20 (IQR acht tot 53 dagen) met medicatie werd gestart. In de groep die snel behandeld werd was de kans op een herseninfarct 2,1% na 90 dagen, terwijl in de groep die minder snel behandeld werd het recidief risico 10,3% was (hazard ratio 0,20; 95% BI 0,08 tot 0,49). Deze studie laat zien dat een snelle, geïntegreerde aanpak bij patiënten na een TIA of klein herseninfarct geassocieerd is met betere uitkomsten. In de groep die snelle preventieve maatregelen kreeg had 60% minder dan 5 dagen additionele anti-hypertensiva in vergelijking met minder dan 10% in de conservatief behandelde groep. Voor het starten van plaatjesremming en cholesterolverlagende therapie waren de percentages vergelijkbaar.

Voor de behandeling van hypertensie bij patiënten met een hersenbloeding wordt verwezen naar de module 'Bloeddrukverlaging bij hersenbloeding'.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Ahmed N, Wahlgren NG. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other stroke subtypes. Cerebrovasc Dis. 2003;15(4):235-43.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355:549-559.

Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. Stroke. 2007;38:3198-3204.

Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens. 2006;24:1201-1208.

Arquizaan C, Touze E, Moulin T, et al. Blood Pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study. Cerebrovasc Dis. 2005;20:41-45.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267-1278.

Bak S, Sindrup SH, Alslev T, et al. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. Stroke. 2002;33:2263-2269.

Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. Atherosclerosis. 2014;233:219-223.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators., Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering ldl cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. The Lancet. 2012;380:581-590

Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of ldl cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. The Lancet. 2010;376:1670-1681

Croquelois A, Bogousslavsky J. Risk awareness and knowledge of patients with stroke: results of a questionnaire survey 3 months after stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:726-728.

Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). Circulation. 2007;115:700-707.

- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143:1-13.
- Do Lee C, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. *Stroke.* 2003;34:2475-2481.
- Ebrahim S, Sung J, Song Y-M, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:22.
- Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the improve-it trial. *Eur Heart J.* 2016;37:3576-3584.
- ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665-1673.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* 2001;22:554-572.
- Furie, Karen L., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42.1 2011:227-276.
- Giroit M, Kowiak-Cordoliani MA, Deplanque D, et al. Secondary prevention after ischemic stroke. Evolution overtime in practice. *J Neurol.* 2005;252:14-20.
- Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study. *Arch Neurol.* 2012;69:3945.
- Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665-1673.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
- Hillbom M, Juvela S, Numminen H. Alcohol intake and the risk of stroke. *J Cardiovasc Risk.* 1999;6:223-228.
- Jauch, Edward C., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44.3 2013: 870-947.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet.* 2007;369:283-292.
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med.* 2002;162:2557-2562.
- Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation.* 2005;111:1992-1998.
- Kurth T, Moore SC, Gaziano JM, et al. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med.* 2006;166:1403-1409.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2006.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlandse Hartstichting. Richtlijn Beroerte. 2000.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van Tabakverslaving. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2004.
- Kwaliteitsinstituut CBO en NHG Richtlijn cardiovasculair risicomanagement (herziening) 2011
- LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. *Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):1793-9.
- Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol.* 2007;6:953-960.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665.
- Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-1187.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke.* 2012;43:2149-2156.
- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2011;42(5):1489-94.

- Myint PK, Welch AA, Bingham SA, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med.* 2006;42:128-131.
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie in samenwerking met het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CVO: Herziene richtlijn beroerte 2009.
- NIV (Nederlandse Intensivisten Vereniging. Richtlijn hypertensieve crisis 2010.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering ([MIRACL] study). *Am J Cardiol.* 2007;99:632-635.
- Ong HT. Beta-blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ.* 2007;334:946-949.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995;108(9):710-7.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotans C, Catapano AL, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (eacpr). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-2381
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-1041.
- Redfern J, McKevitt C, Dundas R, et al. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke.* 2000;31:1877-1881.
- Richtlijn Hypertensieve Crisis. Nederlandse Vereniging van Internisten.
https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/f4/X_/f4X_gKOSDhbKSiUhTIPGpg/richtlijn_2010_Hypertensieve-crisis.pdf
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al., on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet.* 2007;370: 1432-1442.
- Saposnik G, Fonarow GC, Pan W, et al. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patients with ischemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke 2003 to 2012. *Stroke.* 2014;45(11):3343-51.
- Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke.* 2009;40(4):1417-24.
- Sauerbeck LR, Khoury JC, Woo D, et al. Smoking cessation after stroke: education and its effect on behavior. *J Neurosci Nurs.* 2005;37:316-319, 325.
- Scholte op Reimer WJ, de Swart E, De Bacquer D, et al. Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2006;27:35-41.
- Scholte op Reimer WJ, Dippel DW, Franke CL, et al. Quality of hospital and outpatient care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. *Stroke.* 2006;37:1844-1849.
- van Wijk I, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. *Lancet.* 2005;365:2098-2104
- Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin Treatment and the Occurrence of Hemorrhagic Stroke in Patients With a History of Cerebrovascular Disease. *Stroke.* 2008;39:497502.
- Warlow C. Secondary prevention of stroke. *Lancet.* 1992;339:724-727.
- Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;5:350:h158.
- Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension.* 2006;48:187-195.

Indicatie cholesterolverlagende medicatie na een TIA of herseninfarct

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

Overwegingen

Na een TIA of herseninfarct is er een indicatie voor cholesterolverlagende medicatie ter reductie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen. Voor patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt wordt behandeling met een statine geadviseerd, ter voorkoming van recidief herseninfarct en met name van nieuwe cardiovasculaire aandoeningen. Welk type statine de voorkeur heeft na een TIA/herseninfarct is niet duidelijk omdat er weinig direct vergelijkende studies zijn gedaan, waarbij in de verrichte studies vaak andere in- en exclusiecriteria toegepast zijn.

Onderbouwing

Conclusies

	Behandeling van patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt met statines verlaagt de kans op een recidief herseninfarct of nieuwe cardiovasculaire events.
--	--

Samenvatting literatuur

In de richtlijn cardiovasculair risicomanagement (CVRM) (CBO 2011) en Zorgstandaard CVRM (2013) wordt voor alle patiënten met hart- en vaatziekten en een LDL-cholesterolgehalte hoger dan 2,5 mmol/L (100 mg/dl) behandeling met een cholesterolverlager (statine) geadviseerd. De Europese richtlijn voor cardiovasculair risicomanagement uit 2016 (2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice opgesteld door The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) houdt bij zeer hoog-risico patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen een bovengrens voor het LDL-cholesterol van 1,8 mmol/L (70 mg/dl in internationale literatuur) aan vanwege het in een meta-analyse aangetoonde lagere risico op recidief cardiovasculaire gebeurtenissen bij een behandeld LDL-cholesterol lager dan 1,8 mmol/L (Piepoli, 2016). In de genoemde richtlijn worden met hoog-risico-patiënten bedoeld patiënten die vasculaire risicofactoren hebben. In de richtlijn CVRM, die binnenkort wordt herzien, zijn de aanbevelingen met betrekking tot TIA- en herseninfarct-patiënten (begrijpelijk) summier. Er wordt vermeld dat bij een zeer sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten (bijvoorbeeld bij een recidief hartvaatziekte ondanks adequate behandeling, of bij zeer premature hart- en vaatziekten in de familie) een lagere LDL-streefwaarde kan worden gehanteerd. Hieronder wordt uiteengezet dat door inzichten uit recente studies/richtlijnen bij een deel van de TIA- en herseninfarct-patiënten, namelijk die met een hoog risico op recidief cardiovasculaire gebeurtenissen, deze bovengrens volgens de werkgroep verschoven dient te worden naar 1,8 mmol/L en dat

bij patiënten met vasculaire risicofactoren maar zonder bewezen atherosclerose van de grote vaten de streefwaarde onder de 2,5 mmol/L blijft. Dit nieuwe advies zal na verschijnen naast de binnenkort verwachte tweede revisie van de richtlijn CVRM gelegd en zo nodig aangepast worden.

De Heart Protection Study (Collins, 2004) vergeleek behandeling met simvastatine 40 mg versus placebo bij 3280 patiënten met een cerebrovasculaire aandoening (herseninfarct, TIA, carotisendarteriëctomie) en 17.256 patiënten met een andere vasculaire aandoening of diabetes. Patiënten waren in de leeftijd tussen de 40 en 80 jaar en hadden voor aanvang van de studie een totaal cholesterol van 3,5 mmol/L of hoger. Patiënten met een hersenbloeding werden in deze studie van deelname uitgesloten. Behandeling met simvastatine 40 mg leidde tot een 20% lager risico op een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis (RR 0,80; 95% BI 0,71 tot 0,92), gedefinieerd als fatale of niet-fatale coronaire hartziekte, recidief herseninfarct of revascularisatie, met een absolute risicoreductie van 5,1% in vijf jaar en een number needed to treat (NNT) van 20. Daarentegen was er geen effect op het risico van een recidief herseninfarct (RR 0,98; 95% BI 0,79 tot 1,22). In totaal 21 patiënten (1,3%) kregen een hersenbloeding in de groep die behandeld werd met simvastatine, terwijl 11 patiënten (0,7%) een hersenbloeding kregen in de met placebo behandelde groep. Dit verschil was niet statistisch significant.

De SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) studie (Amarenco, 2006) was opgezet om de effectiviteit van statines na TIA of herseninfarct te onderzoeken. In totaal 4731 patiënten werden gerandomiseerd en dubbelblind behandeld met placebo of hoge dosis atorvastatine (80 mg), met als primaire einduitkomst fataal of niet-fataal herseninfarct. Patiënten waren gemiddeld 63 (SD 0,2) jaar oud en hadden één tot zes maanden tevoren een TIA of herseninfarct doorgemaakt, met een gemodificeerde Rankin score van 3 of minder en een cholesterol van 2,6–4,9 mmol/L (gemiddeld 3,5 mmol/L). Patiënten met cardiale embolieën (zoals atriumfibrilleren) werden uitgesloten. Van de deelnemers rookte 60% (of had gerookt), was 60% hypertensief, en had 20% diabetes mellitus. De mediane follow-up duur was 4,9 jaar. In de atorvastatinegroep daalde het LDL-cholesterol tot 1,6 mmol/L, in de placebogroep tot 3,3 mmol/L. De primaire uitkomstmaat - fataal en niet-fataal herseninfarct of hersenbloeding - werd behaald bij 265 (11,2%) patiënten die actieve behandeling hadden ontvangen, versus 311 (13,1%) in de placebogroep, oftewel een absolute 5-jaars risicoreductie van 2,2% met een RR van 0,84 (95% BI 0,71 tot 0,99; $p=0,03$). Bij opsplitsing van dit eindpunt bleek met name de reductie in fataal herseninfarct verlaagd in de groep die behandeld werd met atorvastatine (RR 0,57; 95% BI 0,35 tot 0,95). Daarentegen was het risico op een hersenbloeding toegenomen bij patiënten die met atorvastatine werden behandeld: RR 1,66 (95% BI 1,08 tot 2,55). In de atorvastatinegroep kregen 55 patiënten een niet-fatale hersenbloeding, versus 33 in de placebogroep, RR 1,66 (95% BI 1,08 tot 2,55), met een 'number needed to harm' (de kans dat behandeling schade oplevert voor de patiënt) van 108. De NNT om een herseninfarct te voorkomen was 46 in vijf jaar en voor een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis 29. Er was geen verschil in totale mortaliteit. De cardiovasculaire risicoreductie door atorvastatine was groter voor andere cardiovasculaire aandoeningen dan voor stroke, met een RR voor myocardinfarct, acuut coronair event, en revascularisatie tussen 0,51 en 0,58. De NNT was hierbij rond de 30. In de placebogroep gebruikte 25% in de loop van de studie een open label statine (meestal atorvastatine), versus 11% in de atorvastatinegroep, wat de uitkomst waarschijnlijk verdund heeft.

In een gerandomiseerde studie onder 10.000 patiënten met een coronaire hartziekte leverde de vergelijking tussen gebruik van atorvastatine 80 vergeleken met atorvastatine 10 mg niet alleen een reductie van ernstige

cardiovasculaire gebeurtenissen op (hazard ratio 0,78; 95% BI 0,69 tot 0,89), maar ook van specifiek cerebrovasculaire accidenten (TIA's, herseninfarcten en hersenbloedingen) (HR 0,77; 95% BI 0,64 tot 0,93) (LaRosa, 2006). In de groep die atorvastatine 80 mg kreeg daalde het LDL-cholesterol tot 2,0 mmol/L, in de groep die met atorvastatine 10 mg werd behandeld daalde het LDL-cholesterol tot 2,6 mmol/L.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Ahmed N, Wahlgren NG. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(4):235-43.
- Amarengo P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-559.
- Amarengo P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke.* 2007;38:31983204.
- Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens.* 2006;24:1201-1208.
- Arquizan C, Touze E, Moulin T, et al. Blood Pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:41-45.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:12671278.
- Bak S, Sindrup SH, Alslev T, et al. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke.* 2002;33:2263-2269.
- Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis.* 2014;233:219-223.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators., Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering ldl cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet.* 2012;380:581-590
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of ldl cholesterol: A meta-analysis of data from 170?000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* 2010;376:1670-1681
- Croquelois A, Bogousslavsky J. Risk awareness and knowledge of patients with stroke: results of a questionnaire survey 3 months after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:726-728.
- Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation.* 2007;115:700-707.
- Dienner HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143:1-13.
- Do Lee C, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. *Stroke.* 2003;34:2475-2481.
- Ebrahim S, Sung J, Song Y-M, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:22.
- Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the improve-it trial. *Eur Heart J.* 2016;37:3576-3584.

- ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554-572.
- Furie, Karen L., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42.1 2011:227-276.
- Griot M, Kowiak-Cordoliani MA, Deplanque D, et al. Secondary prevention after ischemic stroke. Evolution overtime in practice. *J Neurol*. 2005;252:14-20.
- Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study. *Arch Neurol*. 2012;69:3945.
- Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Hillbom M, Juvela S, Numminen H. Alcohol intake and the risk of stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:223-228.
- Jauch, Edward C., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44.3 2013: 870-947.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369:283-292.
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002;162:2557-2562.
- Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005;111:1992-1998.
- Kurth T, Moore SC, Gaziano JM, et al. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med*. 2006;166:1403-1409.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2006.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlandse Hartstichting. Richtlijn Beroerte. 2000.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van Tabakverslaving. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2004.
- Kwlaiteitsinsitituut CBO en NHG Richtlijn cardiovasculair risicomanagement (herziening) 2011
- LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. *Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1793-9.
- Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007;6:953-960.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-1187.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-2156.
- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-94.
- Myint PK, Welch AA, Bingham SA, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med*. 2006;42:128-131.
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie in samenwerking met het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CVO: Herziene richtlijn beroerte 2009.
- NIV (Nederlandse Intensivisten Vereniging). Richtlijn hypertensieve crisis 2010.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering ([MIRACL] study). *Am J Cardiol*. 2007;99:632-635.

- Ong HT. Beta-blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ*. 2007;334:946-949.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108(9):710-7.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (eacpr). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041.
- Redfern J, McKeivitt C, Dundas R, et al. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke*. 2000;31:1877-1881.
- Richtlijn Hypertensieve Crisis. Nederlandse Vereniging van Internisten.
https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/f4/X_/f4X_gKOSDhbKSiUhTIPGpg/richtlijn_2010_Hypertensieve-crisis.pdf
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al., on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370: 1432-1442.
- Saposnik G, Fonarow GC, Pan W, et al. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patients with ischemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke 2003 to 2012. *Stroke*. 2014;45(11):3343-51.
- Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke*. 2009;40(4):1417-24.
- Sauerbeck LR, Khoury JC, Woo D, et al. Smoking cessation after stroke: education and its effect on behavior. *J Neurosci Nurs*. 2005;37:316-319, 325.
- Scholte op Reimer WJ, de Swart E, De Bacquer D, et al. Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2006;27:35-41.
- Scholte op Reimer WJ, Dippel DW, Franke CL, et al. Quality of hospital and outpatient care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. *Stroke*. 2006;37:1844-1849.
- van Wijk I, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. *Lancet*. 2005;365:2098-2104
- Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin Treatment and the Occurrence of Hemorrhagic Stroke in Patients With a History of Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2008;39:497502.
- Warlow C. Secondary prevention of stroke. *Lancet*. 1992;339:724-727.
- Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;5:350:h158.
- Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension*. 2006;48:187-195.

Cholesterolverlagers na een TIA of herseninfarct

Uitgangsvraag

Welke cholesterolverlagers kunnen worden voorgeschreven na een TIA of herseninfarct?

Aanbeveling

Kies voor een statine bij patiënten met een TIA/herseninfarct en atherosclerose van de slagaders in de hals of intracranieel, of reeds bekende atherosclerose van de coronairvaten of andere lichaamsslagaders.

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

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

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

In de praktijk kan het moeilijk zijn de streefwaarde van $< 1,8$ mmol/L, respectievelijk $<2,5$ mmol/L te halen. Intensiveer de behandeling alleen bij gedocumenteerde therapietrouw en overweeg terugverwijzing naar de behandelend specialist.

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

Onderbouwing

Conclusies

	Ezetimibe geeft een 15-20% extra vermindering van het LDL-cholesterol, maar er is geen bewijs dat toevoeging van ezetimibe bij patiënten na een TIA of herseninfarct de recidiefkans of het risico op overige cardiovasculaire aandoeningen vermindert, terwijl dit bij patiënten met coronaire hartziekten wel recent is aangetoond.
--	---

Samenvatting literatuur

De effectiviteit van HMG co-A reductase remmers (statines) bij patiënten met hart- en vaatziekten is aangetoond, ongeacht de initiële hoogte van het cholesterolgehalte. Gericht op patiënten die een TIA of herseninfarct hebben doorgemaakt heeft een meta-analyse van 90.000 patiënten aangetoond dat hoe groter de LDL-cholesterolverlaging bereikt met statines, hoe lager het risico op een recidief herseninfarct (Baigent,

2005). Ook is aangetoond dat de opbrengst van behandeling met statines groter is naarmate er ernstigere atherosclerose is of het 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door een cardiovasculaire aandoening hoger is. Tot op heden is in de relevante onderzoeken geen voordeel van behandeling met andere cholesterolverlagende therapie (fibraten, nicotinezuur, omega-3-vetzuren, 'cholesterol ester transfer proteïn' (CETP-)remmers) aangetoond en het voorschrijven hiervan wordt in de huidige richtlijnen dan ook niet geadviseerd. De IMPROVE-IT studie onderzocht bij meer dan 15.000 patiënten die een acuut coronair syndroom hadden doorgemaakt of ezetimibe 10 mg plus simvastatine 40 mg effectiever is in het voorkomen van een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis in vergelijking met simvastatine 40 mg alleen (Eisen, 2016). Behandeling met ezetimibe als comedicaatie naast simvastatine gaf na zeven jaar een extra 15 tot 20% verlaging van het LDL-cholesterol met een bescheiden relatieve risicoreductie van 6,4% vergeleken met simvastatine alleen ($p=0,016$) Hierbij was er een significante reductie van het aantal primaire eindpunten (met name myocardininfarcten en herseninfarcten) en uit recentere publicaties ook een reductie van het aantal vervolg vasculaire events. In totaal moesten 50 hoogrisico-patiënten gedurende die periode met ezetimibe behandeld worden om één cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ahmed N, Wahlgren NG. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(4):235-43.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-559.

Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patiënten With Stroke or Transient Ischemic Attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke.* 2007;38:31983204.

Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens.* 2006;24:1201-1208.

Arquizan C, Touze E, Moulin T, et al. Blood Pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:41-45.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:12671278.

Bak S, Sindrup SH, Alslev T, et al. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke.* 2002;33:2263-2269.

Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis.* 2014;233:219-223.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators., Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering ldl cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet.* 2012;380:581-590

Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of ldl cholesterol: A meta-analysis of data from 170?000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* 2010;376:1670-1681

Croquelois A, Bogousslavsky J. Risk awareness and knowledge of patiënten with stroke: results of a questionnaire survey 3

- months after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:726-728.
- Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007;115:700-707.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13.
- Do Lee C, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. *Stroke*. 2003;34:2475-2481.
- Ebrahim S, Sung J, Song Y-M, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:22.
- Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the improve-it trial. *Eur Heart J*. 2016;37:3576-3584.
- ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554-572.
- Eurie, Karen L., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42.1 2011:227-276.
- Giroit M, Kowiak-Cordoliani MA, Deplanque D, et al. Secondary prevention after ischemic stroke. Evolution overtime in practice. *J Neurol*. 2005;252:14-20.
- Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study. *Arch Neurol*. 2012;69:3945.
- Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Hillbom M, Juvela S, Numminen H. Alcohol intake and the risk of stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:223-228.
- Jauch, Edward C., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44.3 2013: 870-947.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369:283-292.
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002;162:2557-2562.
- Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005;111:1992-1998.
- Kurth T, Moore SC, Gaziano JM, et al. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med*. 2006;166:1403-1409.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2006.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlandse Hartstichting. Richtlijn Beroerte. 2000.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van Tabakverslaving. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2004.
- Kwaliteitsinstituut CBO en NHG Richtlijn cardiovasculair risicomanagement (herziening) 2011
- LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. *Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1793-9.
- Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007;6:953-960.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-1187.

- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-2156.
- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-94.
- Myint PK, Welch AA, Bingham SA, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med*. 2006;42:128-131.
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie in samenwerking met het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CVO: Herziene richtlijn beroerte 2009.
- NIV (Nederlandse Intensivisten Vereniging. Richtlijn hypertensieve crisis 2010.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study). *Am J Cardiol*. 2007;99:632-635.
- Ong HT. Beta-blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ*. 2007;334:946-949.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108(9):710-7.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (eacpr). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041.
- Redfern J, McKevitt C, Dundas R, et al. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke*. 2000;31:1877-1881.
- Richtlijn Hypertensieve Crisis. Nederlandse Vereniging van Internisten.
https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/f4/X_/f4X_gKOSDhbKSiUhTIPGpg/richtlijn_2010_Hypertensieve-crisis.pdf
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al., on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370: 1432-1442.
- Saposnik G, Fonarow GC, Pan W, et al. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patients with ischemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke 2003 to 2012. *Stroke*. 2014;45(11):3343-51.
- Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke*. 2009;40(4):1417-24.
- Sauerbeck LR, Khoury JC, Woo D, et al. Smoking cessation after stroke: education and its effect on behavior. *J Neurosci Nurs*. 2005;37:316-319, 325.
- Scholte op Reimer WJ, de Swart E, De Bacquer D, et al. Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2006;27:35-41.
- Scholte op Reimer WJ, Dippel DW, Franke CL, et al. Quality of hospital and outpatient care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. *Stroke*. 2006;37:1844-1849.
- van Wijk I, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. *Lancet*. 2005;365:2098-2104
- Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin Treatment and the Occurrence of Hemorrhagic Stroke in Patients With a History of Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2008;39:497-502.
- Warlow C. Secondary prevention of stroke. *Lancet*. 1992;339:724-727.
- Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;5:350:h158.
- Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension*. 2006;48:187-195.

Streefwaarden voor het (LDL-)cholesterolgehalte

Uitgangsvraag

Welke streefwaarden moeten worden bereikt voor het (LDL-)cholesterolgehalte?

Aanbeveling

Kies voor een statine bij patiënten met een TIA/herseninfarct en atherosclerose van de slagaders in de hals of intracranieel, of reeds bekende atherosclerose van de coronairvaten of andere lichaamsslagaders.

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

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

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

In de praktijk kan het moeilijk zijn de streefwaarde van $< 1,8$ mmol/L, respectievelijk $<2,5$ mmol/L te halen. Intensiveer de behandeling alleen bij gedocumenteerde therapietrouw en overweeg terugverwijzing naar de behandelend specialist.

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

Overwegingen

De werkgroep stelt een streefwaarde-gerichte aanpak voor bij patiënten na een TIA of herseninfarct met een hoog risico op cardiovasculaire events. Bij patiënten met een aangetoonde atherosclerose (atherosclerose van de grote vaten of coronairlijden of perifeer arterieel vaatlijden in de voorgeschiedenis) of een vermoede relatie van de TIA/het herseninfarct met atherosclerose (bij patiënten met een lacunair infarct) bestaat er indicatie om met behulp van statines van hoge intensiteit te streven naar een LDL-cholesterolgehalte lager dan 1,8 mmol/L. Dit omdat het onderscheid tussen zogenaamde 'large vessel' en 'small vessel disease' in de verschillende trials niet altijd gemaakt is, naast het gegeven dat patiënten met een lacunair infarct vaak ook een hoog cardiovasculair risico hebben. Bij patiënten met vasculaire risicofactoren maar zonder bewezen atherosclerose van de grote vaten is het advies te behandelen met statines van matige intensiteit met een streefwaarde van een LDL-cholesterolgehalte $<2,5$ mmol/L. Bij overige oorzaken van een herseninfarct, zoals een dissectie, is er geen indicatie voor het behandelen met een statine.

Onderbouwing

Conclusies

	<p>Behandeling van patiënten na een TIA of herseninfarct met een statine van matige tot hoge intensiteit verlaagt het risico op cerebro- en cardio-vasculaire complicaties met 20%-tot 30%.</p> <p><i>Bronnen (Amarenco, 2006, CTT 2010)</i></p>
	<p>Voor oudere patiënten is er beperkt bewijs dat intensieve behandeling met statines leidt tot risicoreductie op cardiovasculaire eindpunten, inclusief mortaliteit.</p>

Samenvatting literatuur

In de Europese richtlijn voor cardiovasculair risicomanagement uit 2016 (2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice opgesteld door The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) wordt met zeer hoog-risico patiënten bedoeld: patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen, zoals patiënten met een acuut coronair syndroom, een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, (in)stabile angina pectoris, een percutane coronaire interventie (PCI) of andere arteriële revascularisatie, perifere arterieel vaatlijden of een TIA of herseninfarct waarbij een atherosclerotische oorzaak waarschijnlijk is (Piepoli, 2016). Deze laatste groep kan worden gekarakteriseerd als die patiënten waarbij de TIA of herseninfarct ingedeeld waarschijnlijk het gevolg is van 'large-vessel disease' volgens de TOAST-criteria, waarbij met aanvullende diagnostiek een significante (>50%) stenose of occlusie van één van de cerebropetale vaten gevonden is. Deze selectie komt overeen met de in- en exclusie criteria van de SPARCL studie (Amarenco, 2006) waarin intensieve behandeling met een statine tot een LDL-cholesterol van 1.6 mmol/L bij patiënten met een TIA of herseninfarct zonder duidelijke andere oorzaak dan atherosclerose leidde tot een significante vermindering van het aantal vasculaire gebeurtenissen.

Dit overziend geeft de werkgroep, in navolging van de Europese richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement, de voorkeur aan het verleggen van de streefwaarde van voorheen <2,5 mmol/L naar 1,8 mmol/L in deze goed gedefinieerde subgroepen.

Bij patiënten na een TIA of herseninfarct die vasculaire risicofactoren hebben, maar zonder bewezen atherosclerose van de grote vaten, blijft conform de Europese richtlijn uit 2016 de streefwaarde van het LDL-cholesterolgehalte 2,5 mmol/L.

De statines zijn in te delen in drie groepen: de statines atorvastatine en rosuvastatine staan in hun hogere doseringen (atorvastatine 40 tot 80 mg of rosuvastatine 20 tot 40 mg) bekend om hun hogere intensiteit, terwijl ze lager gedoseerd (atorvastatine 10 tot 20 mg, rosuvastatine 5 tot 10 mg) een behandeling met matige intensiteit vormen, evenals de simvastatine gedoseerd van 20 tot 40 mg. Behandeling met simvastatine 10 mg of pravastatine 10 tot 20 mg staat bekend als een behandeling van lage intensiteit. Voor de weergave van de gemiddelde daling van het LDL-cholesterol per statine, zie tabel 1. Helaas lukt het ondanks inspanningen van patiënten en zorgverleners niet altijd de geadviseerde streefwaarden te bereiken.

Tabel 1 Gemiddelde procentuele daling in het LDL-cholesterol bij het gebruik van verschillende statines (Besseling, 2014).

Klasse Geneesmiddel	Statine	Gemiddelde LDL-c daling
HMG-coA-reductaseremmers (statine)	pravastatine 20 mg 1dd	24 %
	pravastatine 40 mg 1dd	39 %
	simvastatine 20 mg 1dd	32 %
	simvastatine 40 mg 1dd	37 %
	atorvastatine 20 mg 1dd	43 %
	atorvastatine 40 mg 1dd	49 %
	atorvastatine 80 mg 1dd	55 %
	rosuvastatine 10 mg 1dd	43 %
	rosuvastatine 20 mg 1 dd	48 %
	rosuvastatine 40 mg 1 dd	53 %
Cholesterol absorptie-remmers	ezetemibe 10 mg 1dd	19 %

Intensievere statinebehandeling is geassocieerd met een iets grotere relatieve risicoreductie voor cardiovasculaire eindpunten bij patiënten met een TIA/herseninfarct. Direct vergelijkende studies, waarbij gekeken is naar het effect van intensieve versus minder intensieve statinebehandeling op cardiovasculaire eindpunten bij patiënten met een herseninfarct/TIA ontbreken. In een zogenaamde updated meta-analyse (voortbouwend op de eerdere genoemde grote, gepoolde studie) naar onderzoeken met meer versus minder intensieve statinebehandeling werd gevonden dat additionele verlaging van het LDL-cholesterolgehalte (tot rond 1-2 mmol/L) met statinebehandeling van hogere intensiteit het risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen significant verder verlaagde met een relatieve risicoreductie van 15% (95% BI 11% tot 18%; $p < 0,0001$) (Baigent, 2010; CCT, 2010; CCT, 2012). In deze studie hing de relatieve risicoreductie per 1 mmol/L verlaging ook niet af van de hoogte van de baseline LDL-cholesterolmeting en was deze even hoog bij patiënten met relatief lage LDL-cholesterolgehalten. Bij patiënten met coronaire hartziekten zorgt intensievere statinebehandeling ook voor een grotere risicoreductie op zowel cardiale als cerebrovasculaire eindpunten (Piepoli, 2016).

Of het zinvol is om patiënten na een TIA of herseninfarct en een LDL-cholesterolgehalte lager dan 1,8 mmol/L ook te behandelen is op basis van prospectieve data niet bekend, maar uit de gepoolde analyses blijkt dat zowel in hoog- als laag-risicopatiënten het risico op cardiovasculaire events, inclusief recidief TIA's en herseninfarcten, lager is bij verdere verlaging van het LDL-gehalte. Er is bij patiënten met coronairlijden geen

ondergrens van het LDL-cholesterol-gehalte bekend waaronder verdere LDL-verlaging tot geringere risicoreductie leidt (Baigent, 2005; CCT, 2010; CCT, 2012). De werkgroep kan geen uitspraak doen over het nut van behandelen met een statine van patiënten met een TIA of herseninfarct die geen statine gebruiken en een LDL-cholesterol lager dan 1,8 mmol/L hebben, hetgeen overigens zeldzaam is.

LDL-cholesterolverlaging met statinebehandeling verlaagt het risico op cardiovasculaire aandoeningen, waaronder een recidief herseninfarct, maar lijkt anderzijds te leiden tot een hoger risico op een hersenbloeding. In een prospectieve cohortstudie van bijna 800.000 patiënten werd een associatie tussen lagere LDL-cholesterolgehalten en het risico op een hersenbloeding gevonden (RR 0,91; 95% BI 0,87 tot 0,95 voor elke mmol/L LDL-cholesterolverlaging) (Ebrahim, 2006). Een meta-analyse naar secundaire preventie van hersenbloedingen na een TIA of herseninfarct toonde een RR van 1,73 (95% BI 1,19 tot 2,50) voor een hersenbloeding bij gebruik van statines met een 'number needed to harm' van 108-130 na ongeveer vijf jaar behandeling (Vergouwen, 2008). In een recentere retrospectieve cohortstudie van 18.000 patiënten werd de associatie tussen statinegebruik en hersenbloedingen niet bevestigd (Hackam, 2012). Ook in een recente meta-analyse van alle gerandomiseerde klinische trials met statines voor cardiovasculaire aandoeningen werd geen verhoogd risico op hersenbloedingen gevonden (OR 1,08; 95% BI 0,88 tot 1,32). Echter, deze analyse was niet specifiek gedaan voor statinebehandeling na TIA of herseninfarct (McKinney, 2012). In een post-hoc studie van de bovengenoemde SPARCL-studie was intensieve behandeling met een LDL-cholesterolverlaging tot minder dan 1,8 mmol/L ook niet geassocieerd met een verhoogd risico op een hersenbloeding, vergeleken met niet-intensieve behandeling (Amarenco, 2007). Al met al lijkt het verhoogde risico op hersenbloedingen bij behandeling met statines niet bewezen en zal dit eventuele verhoogde risico teniet worden gedaan door de winst die behaald wordt door reductie van het risico op (fatale) herseninfarcten en coronaire hartziekten.

Over de effectiviteit en veiligheid van behandeling van patiënten ouder dan 80 jaar met matig tot hoge-intensiteit statines kan op grond van de beschikbare studies geen uitspraak worden gedaan. MIRACL (Olsson, 2007) en SAGE (Deedwania, 2007), beide secundaire cardiovasculaire preventiestudies, waarbij behandeld werd met atorvastatine 80 mg, vonden echter dat deze dosering veilig was bij patiënten ouder dan 65 jaar (met een bovengrens van 85 jaar). Ten aanzien van de effectiviteit van statines voor preventie van stroke bij ouderen is alleen bekend dat primaire preventie even effectief is als bij jongeren (Heart Protection Study, leeftijd tot 85 jaar) (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002) waarbij de absolute risicoreductie groter is dan bij jongeren door het hogere uitgangrisico bij ouderen, en het behandel-effect wordt waargenomen vanaf een behandelduur van twee jaar.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ahmed N, Wahlgren NG. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other

stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(4):235-43.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-559.

Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke.* 2007;38:31983204.

Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens.* 2006;24:1201-1208.

Arquiza C, Touze E, Moulin T, et al. Blood Pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:41-45.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-1278.

Bak S, Sindrup SH, Alslev T, et al. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke.* 2002;33:2263-2269.

Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis.* 2014;233:219-223.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators., Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering ldl cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet.* 2012;380:581-590

Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of ldl cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* 2010;376:1670-1681

Croquelois A, Bogousslavsky J. Risk awareness and knowledge of patients with stroke: results of a questionnaire survey 3 months after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:726-728.

Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation.* 2007;115:700-707.

Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143:1-13.

Do Lee C, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. *Stroke.* 2003;34:2475-2481.

Ebrahim S, Sung J, Song Y-M, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:22.

Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, Bohula EA, Park JG, Murphy SA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the improve-it trial. *Eur Heart J.* 2016;37:3576-3584.

ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665-1673.

EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* 2001;22:554-572.

Furie, Karen L., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42.1 2011:227-276.

Giroit M, Kowiak-Cordoliani MA, Deplanque D, et al. Secondary prevention after ischemic stroke. Evolution overtime in practice. *J Neurol.* 2005;252:14-20.

Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study. *Arch Neurol.* 2012;69:3945.

Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665-1673.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.

Hillbom M, Juvela S, Numminen H. Alcohol intake and the risk of stroke. *J Cardiovasc Risk.* 1999;6:223-228.

Jauch, Edward C., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare

- professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44.3 2013: 870-947.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369:283-292.
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002;162:2557-2562.
- Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005;111:1992-1998.
- Kurth T, Moore SC, Gaziano JM, et al. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med*. 2006;166:1403-1409.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomangement. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2006.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlandse Hartstichting. Richtlijn Beroerte. 2000.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van Tabakverslaving. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2004.
- Kwaliteitsinstituut CBO en NHG Richtlijn cardiovasculair risicomangement (herziening) 2011
- LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. *Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1793-9.
- Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007;6:953-960.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-1187.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-2156.
- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-94.
- Myint PK, Welch AA, Bingham SA, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med*. 2006;42:128-131.
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie in samenwerking met het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CVO: Herziene richtlijn beroerte 2009.
- NIV (Nederlandse Intensivisten Vereniging). Richtlijn hypertensieve crisis 2010.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study). *Am J Cardiol*. 2007;99:632-635.
- Ong HT. Beta-blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ*. 2007;334:946-949.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108(9):710-7.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (eacpr). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041.
- Redfern J, McKevitt C, Dundas R, et al. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke*. 2000;31:1877-1881.
- Richtlijn Hypertensieve Crisis. Nederlandse Vereniging van Internisten.
https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/f4/X_/f4X_gKOSDhbKSiUhTIPGpg/richtlijn_2010_Hypertensieve-crisis.pdf
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al., on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke

- (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370: 1432-1442.
- Saposnik G, Fonarow GC, Pan W, et al. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patients with ischemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke 2003 to 2012. *Stroke*. 2014;45(11):3343-51.
- Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke*. 2009;40(4):1417-24.
- Sauerbeck LR, Khoury JC, Woo D, et al. Smoking cessation after stroke: education and its effect on behavior. *J Neurosci Nurs*. 2005;37:316-319, 325.
- Scholte op Reimer WJ, de Swart E, De Bacquer D, et al. Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2006;27:35-41.
- Scholte op Reimer WJ, Dippel DW, Franke CL, et al. Quality of hospital and outpatient care after stroke or transient ischemic attack: insights from a stroke survey in the Netherlands. *Stroke*. 2006;37:1844-1849.
- van Wijk I, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. *Lancet*. 2005;365:2098-2104
- Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin Treatment and the Occurrence of Hemorrhagic Stroke in Patients With a History of Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2008;39:497502.
- Warlow C. Secondary prevention of stroke. *Lancet*. 1992;339:724-727.
- Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;5:350:h158.
- Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension*. 2006;48:187-195.

Plaatjesaggregatieremmers na TIA of herseninfarct

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

Voor patiënten met een licht, niet-invalidiserend herseninfarct of een TIA, kan duale plaatjesremming (clopidogrel plus aspirine) gedurende niet langer dan 3 weken worden overwogen. Uiterlijk na drie weken dient te worden overgegaan op de gebruikelijke plaatjesremmers.

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

Behandel patiënten NIET standaard met een protonpompremmer naast clopidogrel.

In het geval dat acetylsalicylzuur als trombocytenuitremmer wordt voorgeschreven is maagbescherming met een protonpompremmer geïndiceerd bij:

- een leeftijd van 80 jaar of hoger;
- een leeftijd vanaf 70 jaar en co-medicatie met een verhoogd risico op maagcomplicaties:
 - cumarinederivaat, DOAC, P2Y12-remmer (clopidogrel, prasugrel of ticagrelor), systemisch
 - werkend glucocorticoïd, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon of spironolacton;
- een leeftijd vanaf 60 jaar in combinatie met een ulcus of complicatie daarvan in de voorgeschiedenis.

Als er een indicatie voor een protonpompremmer bestaat, is er voorkeur voor pantoprazol boven omeprazol en esomeprazol bij patiënten die clopidogrel gebruiken.

Bepaal de plaatjesfunctie bij gebruik van clopidogrel niet routinematig.

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

Overwegingen

Behandeling in de acute fase

Acetylsalicylzuur is de enige plaatjesaggregatieremmer waarvan de effectiviteit onderzocht is in de acute fase na een herseninfarct. Een korte behandeling met een hogere dosering acetylsalicylzuur (300 mg gedurende twee weken (IST 1997) of 160 mg gedurende vier weken (CAST, 1997) blijkt effectief in het voorkomen van een recidief herseninfarct of overlijden. Er is geen onderzoek gedaan naar de optimale dosering acetylsalicylzuur in de acute fase. Ook de optimale duur van deze dosering in de acute fase is niet onderzocht. Op basis van farmacokinetiek kan gesteld worden dat met een eenmalige oplaaddosering van 160 mg de plaatjesaggregatieremming maximaal is (Patrignani, 1982).

Er is geen onderzoek naar de effectiviteit van clopidogrel in de acute fase na een TIA of herseninfarct. In PROFESS werd de behandeling met clopidogrel of acetylsalicylzuur in combinatie met dipyridamol over het algemeen niet in de acute fase na een infarct gestart: de mediane tijd tussen het infarct en het starten van de plaatjesaggregatieremmer was 15 dagen.

Ook de optimale dosering clopidogrel in de acute fase en de optimale duur van deze dosering is niet onderzocht.

Over het gebruik van clopidogrel in de acute fase na een herseninfarct zijn wel farmacokinetische gegevens beschikbaar: met een eenmalige oplaaddosering van 300 mg is de plaatjesaggregatieremming meteen maximaal (Muller, 2001). Bij cardiovasculaire patiënten verbeteren de uitkomsten niet bij een verdubbeling van 300 naar 600 mg oplaaddosis clopidogrel, en ook niet bij een verdubbeling van de dagelijkse dosis van 75 naar 150 mg, terwijl het aantal bloedingscomplicaties groter wordt (CURRENT-OASIS 7 Investigators et al. 2010). Analoog hieraan lijkt het raadzaam om bij het starten van clopidogrel monotherapie na een TIA of herseninfarct een oplaaddosis van 300 mg aan te houden alvorens te starten met de dagelijkse dosis van 1 dd 75 mg. Secundaire preventie dient zo snel mogelijk na het incident te starten (Rothwell, 2007). Echter na behandeling met alteplase dient pas 24 uur na de gift alteplase gestart te worden in verband met een verhoogd bloedingsrisico (Zinkstok, 2012).

Clopidogrel versus acetylsalicylzuur monotherapie

In de gerandomiseerde CAPRIE-studie (CAPRIE, 1996) wordt een vergelijking tussen clopidogrel en acetylsalicylzuur gemaakt. Hier blijkt in de subgroep van patiënten met een herseninfarct of TIA clopidogrel net zo effectief als acetylsalicylzuur monotherapie als secundaire preventie (relatieve risicoreductie 7%, 95% BI -5,7 tot 18,7). Het verschil tussen deze relatieve risicoreductie en de relatieve risicoreductie van 18% uit de vergelijking van acetylsalicylzuur met acetylsalicylzuur en dipyridamol (Halkes, 2008), suggereert een relatieve risicoreductie in het voordeel van de combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol ten opzichte van clopidogrel van 11% (18% minus 7%) (Algra, 2009). De 1% relatieve risicoreductie vanuit de resultaten van PROFESS hebben echter meer overtuigingskracht omdat dit een directe vergelijking is.

Bijwerkingen en therapietrouw

In PROFESS hadden patiënten die nieuw startten met acetylsalicylzuur en dipyridamol een hogere kans op bijwerkingen die leidden tot het stoppen van de medicatie dan patiënten die nieuw startten met clopidogrel.

Hoofdpijn was de belangrijkste bijwerking die leidde tot stoppen van de medicatie: in de acetylsalicylzuur en dipyridamolgroep bij 6% van de patiënten en in de clopidogrelgroep bij 1%. Ook de therapietrouw was in PRoFESS hoger in patiënten die clopidogrel gebruikten dan in patiënten die acetylsalicylzuur en dipyridamol gebruikten, mogelijk omdat het nemen van één pil clopidogrel per dag minder problemen gaf dan het nemen van één pil acetylsalicylzuur en twee pillen dipyridamol per dag. De voordelen van clopidogrel boven de combinatie van acetylsalicylzuur en dipyridamol wat betreft therapietrouw en bijwerkingenprofiel gelden enkel bij patiënten die nieuw starten met een plaatjesaggregatieremmer. Bij patiënten die reeds worden behandeld met acetylsalicylzuur en dipyridamol, en daarbij geen problemen hebben met bijwerkingen of therapietrouw, is er op het gebied van bijwerkingen en therapietrouw geen voordeel te verwachten van clopidogrel.

Clopidogrel en preventie van maagbloedingen door een protonpompremmer.

Clopidogrelgebruik heeft een verhoogd risico op maagbloedingen doordat het net zoals laaggedoseerd acetylsalicylzuur een trombocytenuitremmend effect heeft. Clopidogrel verschilt echter van laaggedoseerd acetylsalicylzuur: het direct eroderende effect door remming van COX 1-receptoren ontbreekt bij clopidogrel. Waarschijnlijk is daarom het bloedingsrisico bij clopidogrelgebruik lager dan bij laaggedoseerd acetylsalicylzuurgebruik. Daarmee samenhangend hoeft een protonpompremmer ter preventie van maagbloedingen bij clopidogrelgebruikers waarschijnlijk minder snel gegeven te worden dan bij laaggedoseerd acetylsalicylzuurgebruikers. Dit advies is gebaseerd op de NHG-Standaard Maagklachten. Deze is momenteel in herziening. Bij duale therapie (ASA en clopidogrel) is er een verhoogd risico t.o.v. therapie met ASA alleen. Ook dan is er een indicatie voor een protonpompremmer.

Clopidogrel en de keus van een protonpompremmer bij preventie van maagbloedingen

Uit farmacokinetisch onderzoek blijkt dat de protonpompremmers omeprazol en esomeprazol de CYP2C19-activiteit meer remmen dan pantoprazol. Door remming van dit enzym wordt de plasmaspiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel verlaagd. De klinische consequentie daarvan is echter discutabel: er werd bij cardiovasculaire patiënten geen effect op het preventieve effect van clopidogrel gevonden bij gelijktijdig gebruik van omeprazol (Bhatt, 2010). Omdat er wel een farmacokinetisch effect is aangetoond heeft pantoprazol de voorkeur boven omeprazol en esomeprazol bij gebruik naast clopidogrel.

Variatie in metabolisme

Patiënten met een verminderd CYP2C19-metabolisme door een genetische variatie vertonen een verminderde respons op clopidogrel. Uit een systematisch review (Holmes, 2011) blijkt dat een CYP2C19-genotype niet is geassocieerd met cardiovasculaire events. Alhoewel enkele meta-analyses anders suggereren (Bennett, 2013; Jia, 2013; Mao, 2013; Wei, 2015), wordt in een belangwekkend review en critical assessment van meta-analyses in Genetics in Medicine uiteindelijk geconcludeerd dat de heterogeniteit en publicatiebias (in voorgaande analyses) betekenen dat personalized plaatjesremmende behandeling niet wordt ondersteund door het momenteel beschikbare wetenschappelijk bewijs (Osnabrugge, 2016). Dit betekent dat genetische variatie geen klinische consequenties heeft. Daarom wordt routinematige controle van plaatjesfunctie of genotypering niet geadviseerd.

Tijdelijk staken bij ingrepen

Het risico op een herseninfarct na het staken van plaatjesaggregatieremmers wordt geschat op minimaal drie

per 10.000 per week, waarmee bij de meeste ingrepen, hieronder valt ook de lumbale punctie, het stoppen een hoger risico lijkt te hebben dan continueren. Uitzonderingen zijn intracraniële neurochirurgische ingrepen en mogelijk prostaatbiopsieën, omdat de gevolgen van hemorragische complicaties bij deze ingrepen fataal of ernstig invaliderend kunnen zijn (Dielemans, 2009). In twee retrospectieve studies (Kou, 2002; Nuttall, 2000) bleek preoperatief gebruik van acetylsalicylzuur bij wervelkolomchirurgie geen risicofactor voor een postoperatief epiduraal hematoom.

TIA

In de PRoFESS-studie zijn geen patiënten met een TIA geïncludeerd. Omdat een herseninfarct en een TIA op dit moment als één entiteit worden gezien, zijn bovenstaande overwegingen ook van toepassing op patiënten die een TIA hebben doorgemaakt.

Prasugrel en andere plaatjesaggregatieremmers

In een studie bij patiënten met een recente TIA of herseninfarct werd de effectiviteit van ticagrelor vergeleken met acetylsalicylzuur in het voorkómen van nieuwe vasculaire events. Deze studie leverde geen aanwijzingen voor superioriteit van dit middel ten opzichte van acetylsalicylzuur (Johnston, 2016). De werkgroep kent geen gerandomiseerde klinische trials van prasugrel of andere plaatjesremmers voor secundaire preventie bij patiënten met een TIA of herseninfarct.

Duale therapie

De combinatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur is op de lange termijn niet effectiever dan clopidogrel monotherapie (Diener, 2004) of acetylsalicylzuur monotherapie (Bhatt, 2006) voor secundaire preventie na een TIA of herseninfarct, en geeft een verhoogd risico op bloedingen (Diener, 2004; Bhatt, 2006).

In de CHANCE trial, die voornamelijk Aziatische patiënten betrof, bleek kortdurende combinatietherapie met dagelijkse doseringen clopidogrel 75 mg en acetylsalicylzuur 75 mg, gestart binnen 24 uur na een niet invaliderend herseninfarct of TIA, effectiever in het voorkomen van herseninfarcten en hersenbloedingen (HR 0.68, 95% CI-.57 tot 0.81) - voor een absoluut risicoverschil van 3.5% in 90 dagen-, dan alleen een enkele dagelijkse dosering van acetylsalicylzuur 75 mg. De combinatie therapie bestond uit clopidogrel 75 gedurende de gehele studieperiode en acetylsalicylzuur gedurende 21 dagen (Wang, 2013). De studie was gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd. Er was geen toename in matige of ernstige bloedingen met de combinatietherapie.

In de dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde POINT studie, die voornamelijk patiënten uit de Verenigde staten betrof, werd de combinatie van een dagelijkse dosering clopidogrel 75 mg en 50 tot 325 mg acetylsalicylzuur vergeleken met een dagelijkse dosering acetylsalicylzuur alleen, zo snel mogelijk na de verschijnselen gestart (Johnston, 2018). De primaire uitkomst bestond uit herseninfarct, hartinfarct of sterfte ten gevolge van een ischemische complicatie. De primaire veiligheidsuitkomst bestond uit een ernstige bloeding, dit kon een symptomatische hersenbloeding, intra-oculaire bloeding of welke andere bloeding dan ook betreffend die leidde tot transfusie van 2 of meer units, of ziekenhuisopname (verlenging) of overlijden. In de groep met de combinatietherapie ondervond 5.0% de primaire uitkomst binnen 90 dagen en in de controlegroep 6.5%, wat leidde tot een hazard ratio van 0.75 (95%CI: 0.59 tot 0.95). Aan de andere kant ondervond groep met de combinatietherapie in 0.9% een ernstige bloeding, en in de controlegroep 0.5%,

met een hazard ratio van 2.3 (1.1 tot 4.9). De sterfte was hoger in de groep met combinatietherapie, maar dit was niet statistisch significant (HR 1.5 (0.7 tot 3.1)).

Omdat de duur van de interventie en het behandelcontrast verschilden tussen de 4 studies die hier zijn beschreven, is het niet zinvol om ze te combineren in een kwantitatieve meta-analyse. Toch zijn er enkele belangrijke gevolgtrekkingen mogelijk. Allereerst lijkt het langer dan 90 dagen gebruik van clopidogrel en aspirine niet tot een effect op de incidentie van recidief ischemische complicaties te leiden dat opweegt tegen de verhoogde kans op ernstige bloedingen. In de CHANCE trial werd slechts gedurende 21 dagen duale therapie toegepast, waarna werd overgegaan op clopidogrel alleen. In deze trial was geen verhoogd risico op bloedingen waargenomen. In de POINT trial werd in de eerste week bijna het gehele effect op de incidentie van ischemische complicaties bereikt, terwijl meer dan de helft van de bloedingscomplicaties in de periode na 21 dagen optrad. Dit is plausibel, omdat het recidief risico op herseninfarct hoog is in de eerste dagen direct na een TIA of licht herseninfarct. Het bloedingsrisico blijft ook op de langere termijn verhoogd. (Grotta, 2018) Belangrijk is verder nog dat het behandelcontrast in de eerste 3 weken in alle trials bestond uit acetyl-salicylzuur + clopidogrel versus acetyl-salicylzuur alleen. Er is geen direct informatie over het effect van clopidogrel versus acetyl-salicylzuur in de eerste weken na een herseninfarct. De studies betroffen alleen patiënten met een licht, dus niet-invalidiserend herseninfarct met een NIHSS van 3 of minder, of een TIA, met een ABCD2 score van 4 of meer, die binnen 12 uur konden worden behandeld. Alleen voor deze groep is een voordeel van duale therapie ten opzichte van ASA aangetoond.

Secundaire preventie bij ouderen

In de PRoFESS-studie is geen maximale leeftijdsgrens aangehouden. Voor de samengevoegde uitkomst recidief TIA, herseninfarct of hersenbloeding waren in de subgroepanalyse van patiënten ≥ 75 jaar de uitkomsten in essentie gelijk aan de hele groep. Echter, de geïncludeerde ouderen zullen door de gehanteerde in- en exclusiecriteria een geselecteerde populatie vertegenwoordigen. Bij de overweging om secundaire preventie te starten bij ouderen is het hanteren van een leeftijdsgrens niet zinvol, conform de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (Burgers, 2007). Een goede inschatting van individuele karakteristieken, waaronder functionele status, kwetsbaarheid ('frailty') en levensverwachting dient de keuze te sturen.

Conclusie

Gezien de niet-inferieure effectiviteit van clopidogrel en de voordelen ten aanzien van bijwerkingen, therapietrouw en kosten, adviseert de werkgroep bij patiënten die starten met het gebruik van plaatjesaggregatieremmers clopidogrel voor te schrijven. Er is geen reden om bij patiënten die succesvol en zonder bijwerkingen of problemen van therapietrouw worden behandeld met acetylsalicylzuur en dipyridamol over te stappen naar clopidogrel.

Onderbouwing

Achtergrond

Na een TIA of herseninfarct is het jaarlijkse risico op een nieuw herseninfarct, een hartinfarct of overlijden door een vasculaire oorzaak 4 tot 11% per jaar (Van Gijn, 1996). De plaatjesaggregatieremmer acetylsalicylzuur geeft hierop een relatieve risicoreductie van 13%. (Sandercock, 2014) De combinatie

acetylsalicylzuur en dipyridamol is effectiever dan acetylsalicylzuur monotherapie (Hazard Ratio 0,82; 95% BI 0,72 tot 0,92) (Halkes, 2008) en wordt aanbevolen in de richtlijn 'Beroerte' van de NVN uit 2008.

Andere plaatjesaggregatieremmers zijn zogenaamde ADP-receptorremmers, hiertoe behoren clopidogrel en prasugrel. In de Amerikaanse en de Europese richtlijnen voor secundaire preventie na een TIA of herseninfarct wordt zowel acetylsalicylzuur in combinatie met dipyridamol, als clopidogrel monotherapie aanbevolen, waarbij er geen voorkeur wordt uitgesproken (Kernan, 2014; European Stroke Organisation, 2008). Ook in de klinische praktijk wordt clopidogrel steeds vaker voorgeschreven als secundaire preventie na een TIA of herseninfarct. Hieronder worden de effectiviteit en voor- en nadelen van het gebruik van clopidogrel in vergelijking met de combinatie van acetylsalicylzuur en dipyridamol bij patiënten met een herseninfarct beschreven. Voor secundaire preventie na een herseninfarct op basis van een cardiale emboliebron of bijzondere oorzaak wordt verwezen naar de betreffende modules in deze richtlijn.

Conclusies

Recidief herseninfarct of hersenbloeding

Matig GRADE	<p>Clopidogrel is niet inferieur aan acetylsalicylzuur en dipyridamol in het voorkomen van de gecombineerde uitkomst recidief herseninfarct of hersenbloeding. Clopidogrel is niet inferieur aan acetylsalicylzuur en dipyridamol in het voorkomen van een herseninfarct, maar geeft waarschijnlijk een kleinere kans op hersenbloeding.</p> <p><i>Bronnen (Sacco, 2008)</i></p>
------------------------	--

Overlijden

Matig GRADE	<p>Clopidogrel is niet inferieur aan acetylsalicylzuur en dipyridamol in het voorkomen van totale mortaliteit en mortaliteit door een vasculaire oorzaak.</p> <p><i>Bronnen (Sacco, 2008)</i></p>
------------------------	---

Ernstige bloeding

Matig GRADE	<p>Patiënten behandeld met clopidogrel hebben waarschijnlijk minder ernstige bloedingscomplicaties dan patiënten behandeld met acetylsalicylzuur en dipyridamol.</p> <p><i>Bronnen (Sacco, 2008)</i></p>
------------------------	--

Functionele uitkomst

Matig GRADE	<p>Clopidogrel is niet inferieur aan acetylsalicylzuur en dipyridamol in het voorkomen van een slechte functionele uitkomst.</p> <p><i>Bronnen (Diener 2008)</i></p>
------------------------	--

Bijwerkingen

Matig GRADE	<p>Patiënten behandeld met clopidogrel hebben minder bijwerkingen die leiden tot stoppen met de medicatie dan patiënten behandeld met acetylsalicylzuur plus dipyridamol.</p> <p><i>Bronnen (Sacco, 2008)</i></p>
------------------------	---

Samenvatting literatuur

De PRoFESS studie (Sacco, 2008; Diener, 2008) is uitgevoerd door middel van een twee keer twee 'factorial' dubbelblinde placebo-gecontroleerde opzet waarbij de combinatie acetylsalicylzuur 25 mg en dipyridamol 2 dd 200 mg vergeleken wordt met clopidogrel monotherapie 75 mg, en het antihypertensivum telmisartan 80 mg met placebo. In deze studie werden 20.332 patiënten, vanaf 50 jaar (gemiddelde leeftijd 66 jaar (standaarddeviatie 8,1)) met een recent herseninfarct gerandomiseerd. De follow-up duur was gemiddeld 2,5 jaar met een range van 1,5 tot 4,4 jaar. Het betrof een zogenaamde 'non-inferiority' studie, met als doel te onderzoeken of clopidogrel niet inferieur is aan de standaardbehandeling acetylsalicylzuur en dipyridamol. De non-inferiority marge is gesteld op 1,07.

Recidief herseninfarct of hersenbloeding

De primaire uitkomstmaat was recidief herseninfarct of hersenbloeding. In de clopidogrel-interventiegroep kreeg 8,8% (898/10.151) van de patiënten opnieuw een herseninfarct of hersenbloeding vergeleken met 9% (916/10.181) in de met acetylsalicylzuur en dipyridamol behandelde groep, (HR 1,01; 95% BI 0,92 tot 1,11). De uiterste waarde van het betrouwbaarheidsinterval ligt boven de vooraf bepaalde non-inferiority marge, maar er is, gezien de HR van 1,01, geen aanwijzing voor betere effectiviteit voor één van beide middelen.

Een recidief herseninfarct kwam in beide groepen evenveel voor (HR 0,97; 95% BI 0,88 tot 1,07), en een hersenbloeding kwam vaker voor in de met acetylsalicylzuur en dipyridamol behandelde groep (HR 1,42; 95% BI 1,11 tot 1,83). De uitkomsten voor TIA zijn niet vermeld in de studie.

Overlijden

De totale mortaliteit was niet verschillend tussen beide groepen (HR 0,97; 95% BI 0,87 tot 1,07). Hetzelfde gold voor overlijden door een vasculaire oorzaak (HR 0,94; 95% BI 0,82 tot 1,07).

Myocardinfarct

Een hartinfarct kwam in beide groepen evenveel voor (HR 0,90; 95% BI 0,70 tot 1,10).

Ernstige bloeding elders

Van de patiënten behandeld met clopidogrel kreeg 3,6% (365/10.151) een ernstige bloeding, vergeleken met 4,1% (419/10.181) in de met acetylsalicylzuur en dipyridamol behandelde groep (HR 1,15; 95% BI 1,00 tot 1,32).

Functionele uitkomst

De functionele uitkomst werd gemeten met de modified Rankin Scale (mRS). Een goede uitkomst was gedefinieerd als een mRS ≤ 3 . In de clopidogrel-interventiegroep had 67% (549/817) een goede uitkomst, vergeleken met 67% (549/816) in de met acetylsalicylzuur en dipyridamol behandelde groep (HR 1,05; 95% BI 0,95 tot 1,16).

Bijwerkingen en therapietrouw

Meer patiënten stakten de combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol (29,1%) dan clopidogrel (22,6%) (6,5% verschil; 95% BI 5,3% tot 7,7%). Hoofdpijn was de belangrijkste bijwerking die leidde tot stoppen van de medicatie: in de acetylsalicylzuur en dipyridamol groep gold dit voor 593 (5,9%) patiënten en in de clopidogrelgroep 87 (0,9%) (5,0% verschil; 95% BI 4,5 tot 5,5%). Ook andere bijwerkingen, vooral duizeligheid, misselijkheid en braken, kwamen vaker voor bij de combinatie met acetylsalicylzuur en dipyridamol dan bij het gebruik van clopidogrel (4,4% versus 1,5%).

De zeldzame, ernstige complicatie trombotische trombocytopenische purpura kwam in beide groepen evenveel voor (HR 0,89; 95% BI 0,32 tot 2,44).

Therapietrouw, gedefinieerd als het nemen van de medicatie meer dan 75% van de tijd, was hoger in de clopidogrelgroep (77%) dan in de acetylsalicylzuur en dipyridamolgroep (70%).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de PRoFESS studie is hoog. Aangezien er slechts één studie voorhanden was werd de totale bewijskracht als matig beoordeeld.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de effectiviteit van clopidogrel ten opzichte van de combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol. Voor deze uitgangsvraag zijn de volgende uitkomstmaten van belang: vasculaire mortaliteit en totale mortaliteit, recidief herseninfarct of hersenbloeding, ernstige bloeding elders, hartinfarct, functionele uitkomst, bijwerkingen en therapietrouw.

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar de verschillende behandelingen met plaatjesaggregatieremmers na een TIA of herseninfarct. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 397 treffers op. Studies die een vergelijking maken tussen de combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol aan de ene kant en clopidogrel monotherapie, clopidogrel en acetylsalicylzuur, of prasugrel monotherapie aan de andere kant zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur.

De systematische literatuuranalyse leverde één review op (Geeganage, 2012). Deze review omvatte ruimere inclusiecriteria dan gehanteerd werden voor de uitgangsvraag, daarom werd slechts één randomized controlled trial uit deze review geselecteerd voor de beantwoording van deze uitgangsvraag: de PRoFESS studie (Sacco, 2008). Dit onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 10-05-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group. CAST:andomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997;349(9066):1641-1649.
- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997;349(9065):1569-1581.
- Algra A. Digestion of the antiplatelets comparison of PROFESS: 18-7=1? *Stroke.* 2009;40(5):1932-1935.
- Algra A, Van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1996;60(2):197-199.
- Bennett D, Yan B. Suboptimal response to clopidogrel: A genetic risk factor for recurrent ischaemic stroke. *J Clin Neurosci.* 2013;20:767-770
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *The New England journal of medicine.* 2010;363(20):1909-1917.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England journal of medicine.* 2006;354(16):1706-1717.
- Burgers JS, Simoons ML, Hoes AW, et al. Guideline 'Cardiovascular Risk Management'. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde.* 2007;151(19).1068-1074.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038)1329-1339.
- Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine.* 2010;363(10):930-942.
- Dielemans JCM, Brouwers PJAM, Kappelle LJ, et al. Perioperatief staken van antitrombotica; laveren tussen Scylla en Charybdis zonder wetenschappelijk bewijs. *Tijdschr Neurol Neurochir.* 2009;110:231-237.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9431):331-337.
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet neurology.* 2008;7(10):875-884.
- European Stroke Organisation (ESO), Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland).* 2008;25(5):457-507.
- Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2012;43(4)1058-1066.
- Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2008;79(11):1218-1223.
- Holmes MV, Perel P, Shah T, et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2011;306(24)2704-2714.
- Jia DM, Chen ZB, Zhang MJ, Yang WJ, Jin JL, Xia YQ, et al. Cyp2c19 polymorphisms and antiplatelet effects of clopidogrel in acute ischemic stroke in china. *Stroke.* 2013;44:1717-1719.
- Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016;375:35-43.
- Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk tia. *N Engl J Med.* 2018;379:215-225.
- Grotta JC. Antiplatelet therapy after ischemic stroke or tia. *N Engl J Med.* 2018;379:291-292
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic

- attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke, a journal of cerebral circulation*. 2011;45(7):2160-2236.
- Kou J, Fischgrund J, Biddinger A, et al. Risk factors for spinal epidural hematoma after spinal surgery. *Spine*. 2002;27(15):1670-1673.
- Mao L, Jian C, Changzhi L, Dan H, Suihua H, Wenyi T, et al. Cytochrome cyp2c19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: A meta-analysis based on 23,035 subjects. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:517-527
- Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;85(1):92-93.
- Nuttall GA, Horlocker TT, Santrach PJ, et al. Predictors of blood transfusions in spinal instrumentation and fusion surgery. *Spine*. 2000;25(5):596-601.
- Osnabrugge RL, Head SJ, Zijlstra F, ten Berg JM, Hunink MG, Kappetein AP, et al. A systematic review and critical assessment of 11 discordant meta-analyses on reduced-function cyp2c19 genotype and risk of adverse clinical outcomes in clopidogrel users. *Genet Med*. 2015;17:3-11
- Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1982;69(6):1366-1372.
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370(9596):1432-1442.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *The New England journal of medicine*. 2008;359(12):1238-1251.
- Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;3:CD000029.
- Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2013;369(1):11-19.
- Wei YQ, Wang DG, Yang H, Cao H. Cytochrome p450 cyp 2c19*2 associated with adverse 1-year cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2015;10:e0132561
- Zinkstok SM, Roos YB, ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9843):731-737.

Antitrombotische therapie na herseninfarct

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

Randvoorwaarden secundaire preventie met orale anticoagulantia

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

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

Overwegingen

In vooraf bepaalde subgroep-analyses is gekeken naar patiënten die reeds eerder een TIA of herseninfarct doormaakten (Diener, 2010; Diener, 2012; Easton, 2012; Hankey, 2012). De relatieve risicoreductie voor zowel herseninfarcten en systemische embolieën als het optreden van ernstige bloedingen verschilde niet tussen deelnemers met en zonder voorgeschiedenis van een herseninfarct of TIA en tussen patiënten jonger en ouder dan 75 jaar. Een uitzondering is het optreden van relatief meer gastro-intestinale bloedingen bij oudere patiënten (Eikelboom, 2011).

De belangrijkste onbekenden voor de effectiviteit en veiligheid voor het gebruik van DOACs in de dagelijkse praktijk (buiten de trials) zijn het effect van medicatiecompliance (zonder trombosediensten en trialorganisatie), verslechterende nierfunctie en het starten van interfererende comedicaatie. Registraties van patiënten die DOACs gebruiken voor de indicatie AF geven vergelijkbare resultaten als binnen de trials (Larsen, 2013; Southworth, 2013; Tran, 2014). Het risico op gastro-intestinale bloedingen lijkt niet verhoogd bij gebruik van dabigatran of rivaroxaban ten opzichte van VKA-gebruikers voor de indicatie AF. Wel is bij patiënten ouder dan 75 jaar het risico van gastro-intestinale bloedingen zowel met DOACs als met VKA verhoogd (Abraham, 2015; Chang, 2015).

De European Society of Cardiology adviseert het gebruik van DOACs boven VKA voor patiënten met non-valvulair AF met een CHA₂DS₂-VASc score groter dan één mits gebruikt zoals in de bovenstaande RCTs (Camm, 2012). De door de beroepsgroepen opgestelde leidraad is terughoudender waarbij middelen meer gelijkwaardig worden beschouwd en er additionele restricties zijn (FMS, 2012). Daarnaast wordt gesteld dat bij patiënten die goed ingesteld zijn op een VKA er geen noodzaak is deze om te zetten in een DOAC.

De terughoudendheid ondanks de eenduidige positieve studieresultaten wordt met name veroorzaakt door de vraag in hoeverre behandeling binnen de RCTs overeenkomt met onze dagelijkse praktijk en als zodanig generaliseerbaar is. Beter gebruik van VKA, slechter gebruik van DOACs en gebruik bij andere patiënten dan in de RCT kunnen tot andere afwegingen leiden.

Indien warfarine voor >72,6% van de tijd binnen de therapeutische marge (INR 2 tot 3) was ingesteld was er geen superioriteit van dabigatran (2 dd 150 mg) meer ten opzichte van warfarine in het voorkomen van herseninfarcten (Wallentin, 2010). De deelnemende Nederlandse patiënten haalden dit gemiddeld genomen niet (70% binnen de marge). Het aantal intracranieële bloedingen onder dabigatran was nog steeds significant minder dan onder warfarine.

Inmiddels zijn er naast een meta-analyse ook nieuwe data bekend (Ruff, 2014). Gebruik van dabigatran in de dagelijkse praktijk werd door de FDA onderzocht en vergelijkbare veiligheid bevonden als in de trials (Southworth, 2013). Ook de langere termijn follow-up van patiënten die aan de dabigatranstudie meededen wijst in deze richting (Connolly, 2013). Er zijn ondertussen ook van de andere DOACS enkele grote fase-4-studies gerapporteerd met resultaten die vergelijkbaar zijn aan de besproken trials (Beyer-Westendorf, 2014; Camm, 2016; Graham, 2015; Korenstra, 2016; Lauffenburger, 2015; Seeger, 2015; Tamayo, 2015; Villines, 2015).

Bloedingscomplicaties treden met name op bij onjuist gebruik van DOACS en bij gebruik in combinatie met bloedplaatjesremmers, zoals dat overigens ook bij VKA het geval is (Hart, 2012; Pfeilschifter, 2013; Southworth, 2013). Aangezien trombosediensten de controles die gebruikelijk zijn voor VKAs niet (standaard) uitvoeren voor DOACS, valt het medicatiemanagement nu volledig onder de verantwoordelijkheid van voorschrijver en apotheker. Regionale transmurale afspraken over taken en verantwoordelijkheden in de keten antistolling zijn daarom voorwaarde voor veilig gebruik van DOACS (FMS, 2012; FMS, 2014).

Patiënten met een recent herseninfarct of TIA waarbij de novo AF wordt ontdekt hebben een indicatie voor een DOAC. Hierbij mag er, indien er geen voorgeschiedenis is van kleplijden, vanuit gegaan worden dat het om niet-valvulair atriumfibrilleren gaat en moet voor bevestiging daarvan patiënt naar de cardioloog verwezen worden. De keuze tussen VKAs en DOACS is een individuele afweging en moet met elke patiënt afzonderlijk worden gemaakt (tabel 1 en 2). Indien er geen contra-indicaties zijn voor VKA en DOAC is er op basis van de RCTs, meta-analyses en recente follow-up literatuur een voorkeur om een DOAC voor te schrijven.

Het is niet aannemelijk dat DOACS onveiliger zijn dan VKA in de eerste weken na een herseninfarct. Klinisch bewijs hiervoor ontbreekt echter nagenoeg. Advies is om DOACS te gebruiken conform VKA: dus na een groot herseninfarct starten na twee weken, voor lichtere herseninfarcten na vijf tot zeven dagen en voor een TIA direct (Hankey, 2013). Er is geen voorkeur voor een specifieke DOAC, wel voor de hogere ten opzichte van de lagere doseringen. Bij patiënten met een contra-indicatie voor VKA is apixaban effectiever dan ASA (Connolly, 2011). Dat de overige DOACS in dat geval een vergelijkbaar effect hebben is aannemelijk, maar niet aangetoond. Advies is om ook bij alle patiënten die reeds een VKA gebruiken een switch naar een DOAC te bespreken op basis van voor- en nadelen. Bij zowel VKA als DOAC is ketenzorg belangrijk voor de effectiviteit en veiligheid van de behandeling. De richtlijn van de Landelijke stuurgroep keten antistolling (LSKA; versie 2) geeft hier handvatten voor (FMS, 2012).

Tabel 1 Checklist voor starten en gebruik van DOACS na TIA of herseninfarct

Checklist	
-----------	--

Indicatie	Non-valvulair Atrium Fibrilleren
Leeftijd	<p><18 jaar: niet vergoed; off-label gebruik</p> <p>19 tot 80jaar: regulier gebruik</p> <p>>80 jaar: met name kwetsbare ouderen (VMS criteria); aangepaste (lagere) dosering. Deze aanwijzing voor doseringsaanpassing geldt uitsluitend voor dabigatran.</p> <p>Voor de Factor Xa remmers (rivaroxaban en edoxaban) behoeft de dosering niet op geleide van leeftijd te worden verminderd. Voor apixaban geldt dat de dosering aangepast moet worden indien ook sprake is van een laag lichaamsgewicht (≤ 60kg) of nierinsufficiëntie (serum creatinine ≥ 133 micromol/l).</p>
Vrouwen	Over gebruik tijdens zwangerschap en lactatie is onvoldoende bekend en wordt afgeraden. Geen bekende interactie met orale anticonceptie
Comorbiditeit (zie ook nierfunctiestoornis)	<p>Absolute contra-indicatie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aandoeningen met dwingende indicatie VKA (zoals mechanische hartklep) • Recente intracranieële bloeding en intracerebrale bloeding in kader van Cerebrale Amyloid Angiopathie (CAA) • Eerste één tot twee weken na een herseninfarct • Leverfunctiestoornis of leverziekte met een afgenomen levensverwachting. <p>Relatieve contra-indicatie (overweeg lagere dosering):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eerdere hersenbloeding, niet in kader van CAA; subdurale bloeding • Eerdere extracranieële bloeding (met name gastro-intestinale bloedingen) • Maligne neoplasmata met meer kans op bloedingen • Ongecontroleerde hypertensie • Chronisch overmatig alcohol gebruik • Trombopenie (trombocyten $< 50 \times 10^9/l$) en Anemie (Hb $< 6,2$ mmol/l) • Leverfunctiestoornis ($> 2x$ normaal waarde leverenzymen) • HAS-BLED score > 3
Nierfunctiestoornis	<p>Alle DOACs worden deels nefrogeen geklaard (dabigatran voor 80% en de Xa remmers voor 20 tot 35%). Voor starten de creatinineklaring bepalen (en op recept noteren). Indien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDRD > 50ml/min: check nierfunctie één tot twee keer per jaar • MDRD 30-50ml/min: gebruik lage dosis en check nierfunctie twee tot drie keer per jaar • MDRD < 30ml/min: DOAC gebruik ontraden met een absolute contra-indicatie voor dabigatran. Xa remmers zijn gecontraïndiceerd bij MDRD < 15 ml/min • Controle nierfunctie bij: dehydratie, koorts, na start diuretica / ACE-inhibitie

Comedicatie	<ul style="list-style-type: none"> • >1 trombocytenuitremmers of VKA of LMWH of heparine <p>Relatieve contra-indicaties (overleg met apotheker bij): De prodrug dabigatran etexilaat wordt volledig gemetaboliseerd door P-glycoproteïne (P-GP) en de Xa-remmers apixaban en rivaroxaban (niet edoxaban) worden daarnaast ook via CYP3A4 en CYP2J2 gemetaboliseerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • P-GP en/of CYP3A/CYP2J2 inducers: onder andere fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital • P-GP en/of CYP3A/CYP2J2 remmers: onder andere amiodarone, kinidine, verapamil, HIV protease remmers, ciclosporine, tacrolimus, azolen (flu-, itra-, keto-, voriconazol; mn Systemisch ketoconazol en rifampicine >4 dagen) , erytromycine, claritromycine • Alleen voor ciclosporine, ketoconazol, erytromycine en dronedarone is een dosisverlaging vereist o.b.v. het effect gezien op de plasmaspiegels. Niet nodig gebleken voor amiodarone, kinidine, claritromycine en verapamil.
Switch	Switch van VKA naar DOAC: stop VKA en start DOAC nadat INR<2
Organisatie	Regionaal protocol over samenwerkingsafspraken (sluitende zorgketen), (contra-indicatie, omgaan met bloedingen en chirurgische ingrepen)
Communicatie	Voor- en nadelen en afwegingen bespreken met patiënt en communiceren naar overige betrokken professionals (huisarts, apotheek, overige specialisten) Bespreek potentiële bijwerkingen en omgaan met calamiteiten
Therapietrouw	<ul style="list-style-type: none"> • Aanwijzingen voor slechte therapietrouw (zoals variabele INR in afwezigheid van interacties) zijn in combinatie met de korte halfwaardetijd een relatieve contra-indicatie • Voer een medicatie gesprek • Begin met geleidelijke uitgifte (vanaf derde uitgifte pas voor langere duur) • Alleen stop in overleg (15 tot 20% stopte medicatie in RCT, vaak door dyspepsie)
Vergoeding	Vul naast recept ook vergoedingsformulier in (inleveren bij apotheek)

Tabel 2 voor en nadelen DOACs versus VKA

DOAC versus VKA

Voordeel	Nadeel
<ul style="list-style-type: none"> • Effectiever of gelijk in preventie herseninfarct • Lager risico op intracranieële bloedingen • Vaste dosis: geen (INR) controle nodig • Werkt snel en kort: geen overbrugging nodig • Weinig interactie met medicatie en voeding (breder inzetbaar) 	<ul style="list-style-type: none"> • Minder (lange termijn) ervaring • Korte werkingsduur (samen met therapieontrouw) • Monitoring beperkt mogelijk • Geen passend antidotum[1] • Therapietrouw minder goed te monitoren • Niet gebruiken bij slechte nierfunctie • Kosten (directe)(Farmacotherapeutisch_kompas, 2013)

[1] voor dabigatran is er een specifiek antidotum idaricizumab, voor de Xa-remmers wordt er een middel onderzocht (Andexanet alpha)

Onderbouwing

Achtergrond

Zowel chronisch als paroxysmaal atriumfibrilleren (AF) geeft gemiddeld een drie tot vijf maal verhoogd risico op een herseninfarct. Hiermee is AF verantwoordelijk voor 15 tot 25% van alle herseninfarcten (Marini, 2005). Klassieke orale anticoagulantia (vitamine-K-antagonisten (VKA) of coumarinederivaten) geven een risicoreductie van ongeveer tweederde en zijn daarmee de afgelopen decennia de eerste keuze preventieve medicatie na een TIA of herseninfarct bij AF geweest. Het nadeel van deze medicatie is de kans op ernstige bloedingen, interacties met diverse medicamenten en de noodzakelijke controles van de INR. Een nieuwe generatie antistollingsmedicijnen, de (niet-vitamine-K-afhankelijke) Directe Orale Anti-Coagulantia (DOACs), geven een nieuwe behandelmogelijkheid.

VKA zijn zeer effectief in het voorkomen van een herseninfarct bij patiënten met AF met een relatieve risicoreductie ten opzichte van placebo van 60 tot 70%, terwijl dit voor acetylsalicylzuur slechts 20 tot 25% is (Hart, 2007b; EAFT, 1993). Gebruik van VKA gaat gepaard met een jaarlijks risico op ernstige bloedingen van twee tot vijf procent, terwijl dit bij lage dosis acetylsalicylzuur gemiddeld minder dan één procent is, maar kan oplopen tot meer dan drie procent bij oudere patiënten (Baigent, 2009; Mant, 2007; Schulman, 2008). Het jaarlijkse risico op een intracranieële bloeding bij VKA-gebruik is gemiddeld een half tot één procent (Loewen, 2011). Een methode om een inschatting te maken is de HAS-BLED score (Hypertension=1, Abnormal renal/liver function=1-2, Stroke=1, Bleeding history or predisposition=1, Labile international normalized ratio=1, Elderly (>65 y)=1, Drugs (antiplatelet agents)/alcohol=1), waarbij een score hoger dan drie overeenkomt met een risico op een ernstige bloedingscomplicatie van meer dan vijf procent per jaar (Pisters, 2010).

Ondanks de superieure effectiviteit van VKA boven plaatjesremmers voor deze indicatie gebruikt slechts de helft van de patiënten met een indicatie deze middelen (Ogilvie, 2010; Willemsen, 2011). Mogelijk spelen

noodzakelijke intensieve controles, interacties met medicatie en voeding en geschatte risico's van kwetsbaarheid van oudere patiënten, welke niet in de risicoscores zijn meegenomen, daarin een rol.

Conclusies

Effectiviteit secundaire preventie herseneninfarct bij nv-AF: VKA vs DOAC

Laag GRADE	DOACs geven ten opzichte van VKA een vergelijkbare of betere preventie tegen herseneninfarcten en systemische embolieën bij een geselecteerde groep patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren.
-------------------	--

Veiligheid secundaire preventie herseneninfarct bij nv-AF: VKA vs DOAC

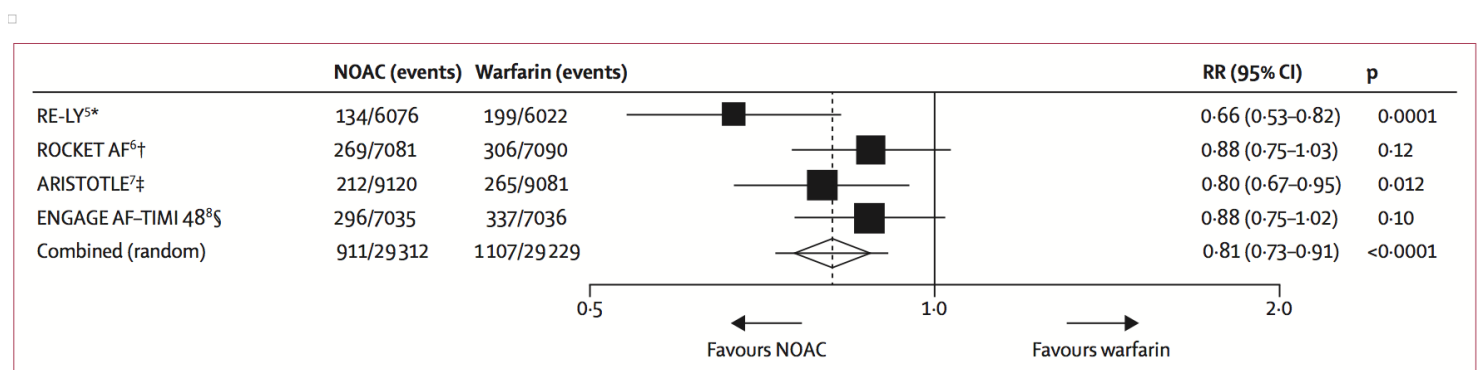
Laag GRADE	DOACs geven minder intracraniele bloedingen dan VKA bij een geselecteerde groep patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren.
-------------------	--

Samenvatting literatuur

Met name de universeel forse afname van intracraniele bloedingen is opvallend. Er werd geen onderling vergelijkend onderzoek gedaan. De vier RCTs waren redelijk vergelijkbaar qua opzet, behoudens het open-label design van de studie naar dabigatran en de hoger risico populatie (gemiddelde CHADS2 = 3,5) in de studie naar rivaroxaban. In deze laatste studie hadden patiënten een hogere baseline CHADS2-score en was er een veel groter aandeel patiënten met een eerdere TIA of herseneninfarct. Patiënten met een recent herseneninfarct (varierend van minder dan zeven dagen tot meer dan zes maanden) of een eerdere hersenbloeding werden geëxcludeerd in de RCTs.

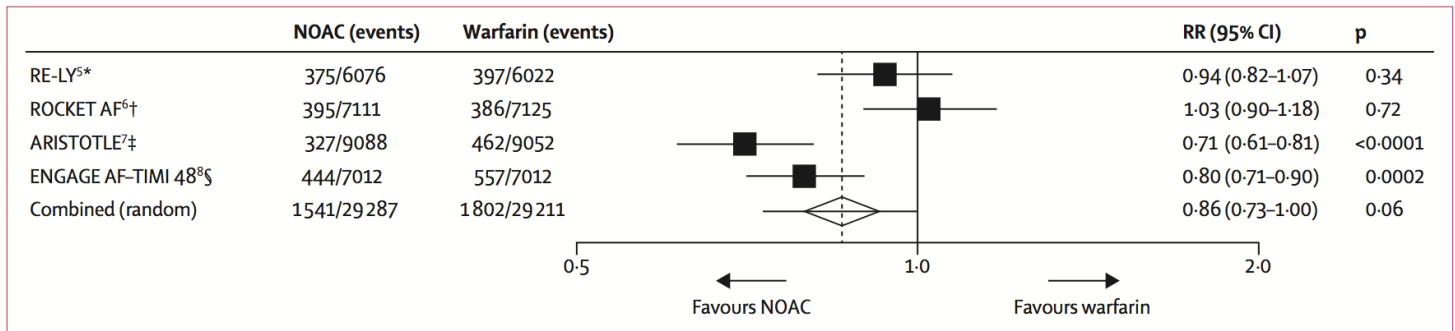
Een meta-analyse van de vier RCTs die patiënten met atriumfibrilleren includeerden (Connolly, 2009; Giugliano, 2013; Granger, 2011; Patel, 2011) toont een relatieve risicoreductie van DOACs ten opzichte van warfarine voor herseneninfarcten of systemische embolie van 19% (RR 0,81; 95% BI 0,73 tot 0,91) (figuur 1), voor ernstige bloedingen van 14% (RR 0,86; 95% BI 0,73 tot 1,00) (figuur 2), voor intracraniele bloedingen van 52% (RR 0,48; 95% BI 0,39 tot 0,59) (figuur 3) en voor overlijden van 10% (RR 0,90; 95% BI 0,85 tot 0,95) (figuur 3) (Ruff, 2014). Er was een toegenomen risico op gastro-intestinale bloedingen van 25% (RR 1,25; 95% BI 1,01 tot 1,55) (figuur 3).

Figuur 1 Herseneninfarct of hersenbloeding of andere systemische embolische events



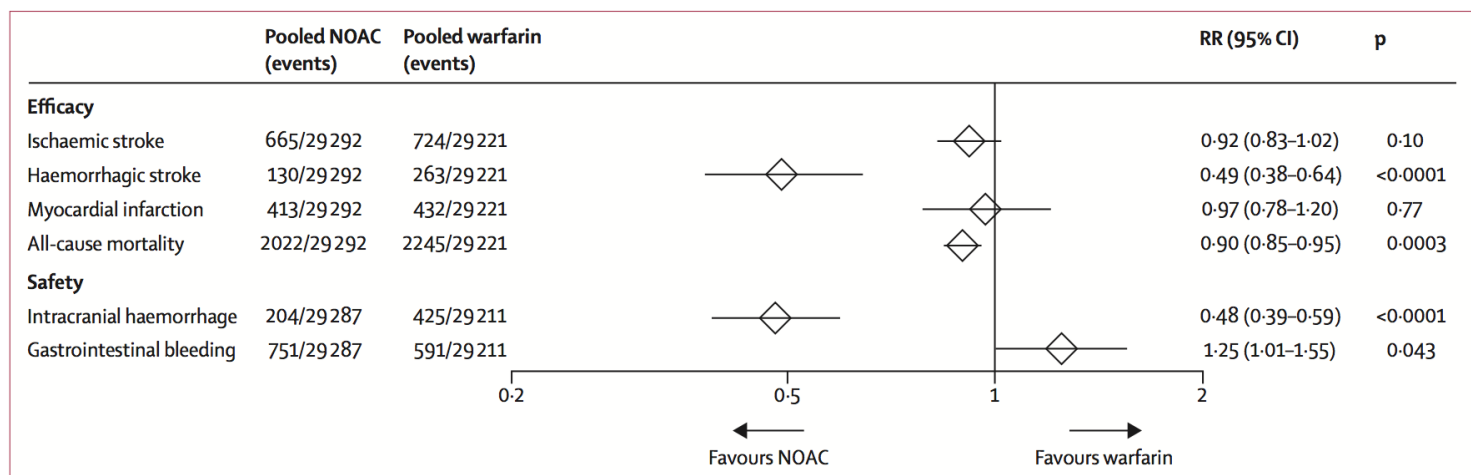
Data zijn n/N, tenzij anders aangegeven. Heterogeniteit: $I^2=47\%$; $p=0,13$. NOAC=DOAC (direct werkende orale anticoagulantia). RR=risk ratio. *Dabigatran 150 mg tweemaal daags. †Rivaroxaban 20 mg eenmaal daags. ‡Apixaban 5 mg tweemaal daags. §Edoxaban 60 mg eenmaal daags.

Figuur 2 Ernstige bloedingen



Data zijn n/N, tenzij anders aangegeven. Heterogeniteit: $I^2=83\%$; $p=0.001$. NOAC=DOAC (direct werkende orale anticoagulantia). RR=risk ratio. *Dabigatran 150 mg tweemaal daags. †Rivaroxaban 20 mg eenmaal daags. ‡Apixaban 5 mg tweemaal daags. §Edoxaban 60 mg eenmaal daags.

Figuur 3 Secundaire uitkomsten: bloedingen en ischemische events



Data zijn n/N, tenzij anders aangegeven. Heterogeniteit herseninfarct: $I^2=32\%$, $p=0,22$; hersenbloeding: $I^2=34\%$, $p=0,21$; myocardinfarct $I^2=48\%$, $p=0,13$; mortaliteit $I^2=0\%$, $p=0,81$; intracranieële bloeding $I^2=32\%$, $p=0,22$; maag-darmbloedingen $I^2=74\%$, $p=0,009$. NOAC=DOAC (direct werkende orale anticoagulantia). RR=risk ratio.

Bewijskracht

Voor deze meta-analyse werd gebruik gemaakt van vier RCTs. De bewijskracht van RCTs is hoog, deze werd verlaagd vanwege onvolledige blindering in de RE-LY studie en sponsoring door de industrie.

Zoeken en selecteren

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ernstige bloedingen, herseninfarcten en sterfte voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en methode

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag werd uitgegaan van een meta-analyse gepubliceerd in de Lancet (Ruff, 2014) die vier RCTs includeerde.

In de databases Medline (OVID) werd gezocht van 1 januari 2009 tot november 2013. Zoektermen waren atrial fibrillation, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, oral factor Xa inhibitor, oral thrombin inhibitor, and warfarin. Daarnaast werd in Clinical Trials.gov gezocht naar lopende klinische studies. De analyses werden beperkt tot fase 3 gerandomiseerde studies die patiënten met atriumfibrilleren includeerden en die werden gerandomiseerd om DOACs te krijgen of warfarine waarbij de effectiviteit en veiligheid werd gerapporteerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. BMJ. 2015;350:h1857.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.
- Bauer, Kenneth A. Targeted anti-anticoagulants. N Engl J Med. 2015;373:569-71.
- Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: Results from the dresden noac registry. Blood. 2014;124:955-962
- Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. Xantus: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016;37:1145-1153
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33(21):2719-2747.
- Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. BMJ 2015;350:h1585.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;364(9):806-817.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.
- Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. Circulation. 2013;128(3):237-243.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol. 2010;9(12):1157-1163.
- Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. Lancet Neurol. 2012;11(3):225-231.

- Diener HC, Foerch C, Riess H, et al. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. *Lancet Neurol.* 2013;12(7):677-688.
- EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet.* 1993;342(8882):1255-1262.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123(21):2363-2372.
- Epple C, Steiner T. Acute stroke in patients on new direct oral anticoagulants: how to manage, how to treat? *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(14):1991-2001.
- Farmacotherapeutisch_kompas. <http://www.medicijnkosten.nl>. doi: 10.1053/j.seminhematol. 2013.
- FMS. Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling voor de eerste- en tweedelijnszorg, versie 2. <http://www.knmp.nl/patientenzorg/samenwerking/landelijke-standaard-keten-antistolling-2-0-lska>. 2014.
- FMS. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. <http://www.knmp.nl/downloads/samenwerken-kennis-delen/ketenzorg/LeidraadNOAC.pdf>. doi: 08010021 [pii]. 2012.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864-2870.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131:157-164
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11(4):315-322.
- Hankey GJ. Unanswered questions and research priorities to optimise stroke prevention in atrial fibrillation with the new oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2013;111(3).
- Hankey GJ. Unanswered questions and research priorities to optimise stroke prevention in atrial fibrillation with the new oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):808-816.
- Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke.* 2012;43(6):1511-1517.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007a;147(8):590-592.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007b;146(12):857-867.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam2006;27(8):949-953.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(3):870-947.
- Kate M, Szkotak A, Witt A, et al. Proposed approach to thrombolysis in dabigatran-treated patients presenting with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(6):1351-1355.
- Korenstra J, Wijtvliet EP, Veeger NJ, Geluk CA, Bartels GL, Posma JL, et al. Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in 'real-world' patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18:1319-1327.
- Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in real-world patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2264-2273.
- Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world us patients with non-valvular atrial fibrillation: A retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4

- Lip GY, Halperin JL et al. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2010;123(6):484-488.
- Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol.* 2011;90(10):1191-1200.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9586):493-503.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005;36(6):1115-1119.
- Matute MC, Masjuan J, Egido JA, et al. Safety and Outcomes following Thrombolytic Treatment in Stroke Patients Who Had Received Prior Treatment with Anticoagulants. *Cerebrovascular Diseases.* 2012;33(3):231-239.
- Miedema I, Luijckx GJ, De Keyser J, et al. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(5):537-540.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123(7):638-645.
- Opstelten W, Boode BS, Heeringa J, et al. Samenvatting van de standaard Atriumfibrilleren (eerste herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1570.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.
- Pfeilschifter W, Luger S, Brunkhorst R, et al. The gap between trial data and clinical practice -- an analysis of case reports on bleeding complications occurring under dabigatran and rivaroxaban anticoagulation. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(2):115-119.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (has-bled) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest.* 2010;138:1093-1100.
- Ruff C, Giugliano R, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet, Epub.* 2014.
- Rybinnik I, Mullen MT, Messe S, et al. Treatment of acute stroke in patients on dabigatran: a survey of US stroke specialists. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(8):1312-1316.
- Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):257S-298S.
- Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, Huybrechts K, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015;114:1277-1289
- Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1272-1274.
- Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol.* 2015;38:63-68
- Tran TH, Nguyen C, Lam T, et al. Bleeding incidence and real-life prescribing practices with dabigatran use in an acute care setting. *Consult Pharm.* 2014;29(11):735-740.
- Villines TC, Schnee J, Fraeman K, Siu K, Reynolds MW, Collins J, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost.* 2015;114:1290-1298
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376(9745):975-983.
- Willemsen RTA, Pisters R, Crijns HJGM, et al. Implementatie van antitrombotische behandeling bij atriumfibrilleren. *Huisarts Wet.* 2011;54(4):192-196.

Revalidatie na herseninfarct of hersenbloeding

Deze hoofdmodule is opgedeeld in de volgende negen submodules:

- Oefentherapie na herseninfarct/-bloeding
- Vroeg mobiliseren na herseninfarct/-bloeding
- Vervroegd ontslag na herseninfarct/-bloeding
- Diagnose afasie na herseninfarct/-bloeding
- Behandeling afasie na herseninfarct/-bloeding
- Cognitieve problemen na herseninfarct
- Cognitieve revalidatie na herseninfarct
- Reduceren angst&depressie na herseninfarct
- Mantelzorg na na herseninfarct/-bloeding

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Non-invasieve hersenstimulatie met tDCS

Uitgangsvraag

Wat is het effect van non-invasieve hersenstimulatie met tDCS op functioneel herstel na een herseninfarct of hersenbloeding?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het effect van tDCS op functies van de bovenste extremiteit?
2. Wat is het effect van tDCS op functies van de onderste extremiteit?
3. Wat is het effect van tDCS op taalvaardigheid?
4. Wat is het effect van tDCS op neglect en andere cognitieve functiestoornissen?

Inleiding

Na een herseninfarct of hersenbloeding herstellen vaak niet alle functies volledig en blijven bij veel patiënten beperkingen bestaan. Verscheidene onderzoeken suggereren dat non-invasieve hersenstimulatie (NIBS) het herstel kan bevorderen. NIBS kan bestaan uit repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) of transcraniële anodale en/of cathodale stimulatie met gelijk- of wisselstroom (tDCS). Beide vormen van NIBS zijn onderzocht ter verbetering van uiteenlopende functies, waaronder arm-handvaardigheid, stabalans, loopvaardigheid, taalvaardigheid, neglect en andere cognitieve functiestoornissen. In deze module wordt bewijs voor effect van tDCS op functioneel herstel van de bovenste extremiteit, onderste extremiteit, taalvaardigheid, neglect en andere cognitieve functiestoornissen op basis van de literatuur samengevat.

Er zijn diverse vormen van tDCS op herstel van patiënten na een herseninfarct of hersenbloeding getest. De kleine gelijkstroompjes die door de hersenen worden gestuurd zouden de exciteerbaarheid van de cortex beïnvloeden, mogelijk door beïnvloeding van de membraanpotentialiaal. De resulterende verandering van corticale exciteerbaarheid kan echter niet altijd daadwerkelijk gemeten worden en feitelijk is het werkingsmechanisme nog grotendeels onduidelijk.

Anodale tDCS heeft een verondersteld exciterend (activerend) effect op gestimuleerde hersengebieden. Deze vorm van tDCS wordt toegepast op de aangedane hemisfeer vanuit de hypothese dat milde activatie het herstel van perilesionale hersengebieden bevordert. Cathodale tDCS heeft een verondersteld inhiberend (remmend) effect op gestimuleerde hersengebieden. Deze vorm van tDCS wordt toegepast op de gezonde hemisfeer. Inhibitie van de gezonde hemisfeer zou dan de balans in excitatie en inhibitie tussen de beide hemisferen herstellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 28-12-2022

Laatst geautoriseerd : 28-12-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Alisar DC, Ozen S, Sozay S. Effects of Bihemispheric Transcranial Direct Current Stimulation on Upper Extremity Function in Stroke Patients: A randomized Double-Blind Sham-Controlled Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Jan;29(1):104454. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104454. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31699572.
- Allman C, Amadi U, Winkler AM, Wilkins L, Filippini N, Kischka U, Stagg CJ, Johansen-Berg H. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke. *Sci Transl Med.* 2016 Mar 16;8(330):330re1. doi: 10.1126/scitranslmed.aad5651. Epub 2016 Mar 16. PMID: 27089207; PMCID: PMC5388180.
- Bai X, Guo Z, He L, Ren L, McClure MA, Mu Q. Different Therapeutic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Upper and Lower Limb Recovery of Stroke Patients with Motor Dysfunction: A Meta-Analysis. *Neural Plast.* 2019 Nov 16;2019:1372138. doi: 10.1155/2019/1372138. PMID: 31827495; PMCID: PMC6881758.
- Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, Krakauer JW, Boyd LA, Carmichael ST, Corbett D, Cramer SC. Agreed Definitions and a Shared Vision for New Standards in Stroke Recovery Research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017 Sep;31(9):793-799. doi: 10.1177/1545968317732668. PMID: 28934920.
- Edwards DJ, Cortes M, Rykman-Peltz A, Chang J, Elder J, Thickbroom G, Mariman JJ, Gerber LM, Oromendia C, Krebs HI, Fregni F, Volpe BT, Pascual-Leone A. Clinical improvement with intensive robot-assisted arm training in chronic stroke is unchanged by supplementary tDCS. *Restor Neurol Neurosci.* 2019;37(2):167-180. doi: 10.3233/RNN-180869. PMID: 30932903.
- Egilewski K, Blicher JU, Mortensen J, Severinsen KE, Nielsen JF, Andersen H. Transcranial Direct Current Stimulation Potentiates Improvements in Functional Ability in Patients With Chronic Stroke Receiving Constraint-Induced Movement Therapy. *Stroke.* 2017 Jan;48(1):229-232. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014988. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27899754.
- Hamoudi M, Schambra HM, Fritsch B, Schoechlin-Marx A, Weiller C, Cohen LG, Reis J. Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Motor Skill Learning but Not Generalization in Chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2018 Apr-May;32(4-5):295-308. doi: 10.1177/1545968318769164. Epub 2018 Apr 22. PMID: 29683030; PMCID: PMC6350256.
- Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011 Nov-Dec;25(9):838-46. doi: 10.1177/1545968311413906. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21825004.
- Mazzoleni S, Tran VD, Iardella L, Dario P, Posteraro F. Randomized, sham-controlled trial based on transcranial direct current stimulation and wrist robot-assisted integrated treatment on subacute stroke patients: Intermediate results. *IEEE Int Conf Rehabil Robot.* 2017 Jul;2017:555-560. doi: 10.1109/ICORR.2017.8009306. PMID: 28813878.
- Nicolo P, Magnin C, Pedrazzini E, Plomp G, Mottaz A, Schnider A, Guggisberg AG. Comparison of Neuroplastic Responses to Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation and Continuous Theta Burst Stimulation in Subacute Stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018 May;99(5):862-872.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2017.10.026. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29223708.
- Saeyns W, Vereeck L, Lafosse C, Truijens S, Wuyts FL, Van De Heyning P. Transcranial direct current stimulation in the recovery of postural control after stroke: a pilot study. *Disabil Rehabil.* 2015;37(20):1857-63. doi: 10.3109/09638288.2014.982834. Epub 2015 Jul 9. PMID: 25401406.
- Salazar AP, Cimolin V, Schifino GP, Rech KD, Marchese RR, Pagnussat AS. Bi-cephalic transcranial direct current stimulation combined with functional electrical stimulation for upper-limb stroke rehabilitation: A double-blind randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020 Jan;63(1):4-11. doi: 10.1016/j.rehab.2019.05.004. Epub 2019 May 31. PMID: 31158553.
- Shaheiwola N, Zhang B, Jia J, Zhang D. Using tDCS as an Add-On Treatment Prior to FES Therapy in Improving Upper Limb Function in Severe Chronic Stroke Patients: A Randomized Controlled Study. *Front Hum Neurosci.* 2018 Jun 19;12:233. doi: 10.3389/fnhum.2018.00233. PMID: 29970994; PMCID: PMC6018756.
- Şik, B.Y., Dursun, N., Sade, I., Sahln, E. (2015). Transcranial Direct Current Stimulation: The Effects on Plegic Upper Extremity Motor Function of Patients With Stroke. *Journal of Neurological Sciences*, 2015, 32: 320 – 224.
- Straudi S, Fregni F, Martinuzzi C, Pavarelli C, Salvioli S, Basaglia N. tDCS and Robotics on Upper Limb Stroke Rehabilitation: Effect Modification by Stroke Duration and Type of Stroke. *Biomed Res Int.* 2016;2016:5068127. doi: 10.1155/2016/5068127. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27123448; PMCID: PMC4830702.
- Weir CJ, Butcher I, Assi V, Lewis SC, Murray GD, Langhorne P, Brady MC. Dealing with missing standard deviation and mean values in meta-analysis of continuous outcomes: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2018 Mar 7;18(1):25. doi: 10.1186/s12874-018-0483-0. PMID: 29514597; PMCID: PMC5842611.
- Yao X, Cui L, Wang J, Feng W, Bao Y, Xie Q. Effects of transcranial direct current stimulation with virtual reality on upper limb

- function in patients with ischaemic stroke: a randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil.* 2020 Jun 15;17(1):73. doi: 10.1186/s12984-020-00699-x. PMID: 32539812; PMCID: PMC7296643.
- Andrade SM, Ferreira JJA, Rufino TS, Medeiros G, Brito JD, da Silva MA, Moreira RN. Effects of different montages of transcranial direct current stimulation on the risk of falls and lower limb function after stroke. *Neurol Res.* 2017 Dec;39(12):1037-1043. doi: 10.1080/01616412.2017.1371473. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885111.
- Cattagni T, Geiger M, Supiot A, de Mazancourt P, Pradon D, Zory R, Roche N. A single session of anodal transcranial direct current stimulation applied over the affected primary motor cortex does not alter gait parameters in chronic stroke survivors. *Neurophysiol Clin.* 2019 Sep;49(4):283-293. doi: 10.1016/j.neucli.2019.07.012. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31375380.
- Chang MC, Kim DY, Park DH. Enhancement of Cortical Excitability and Lower Limb Motor Function in Patients With Stroke by Transcranial Direct Current Stimulation. *Brain Stimul.* 2015 May-Jun;8(3):561-6. doi: 10.1016/j.brs.2015.01.411. Epub 2015 Jan 31. PMID: 25736569.
- Manji A, Amimoto K, Matsuda T, Wada Y, Inaba A, Ko S. Effects of transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area body weight-supported treadmill gait training in hemiparetic patients after stroke. *Neurosci Lett.* 2018 Jan 1;662:302-305. doi: 10.1016/j.neulet.2017.10.049. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29107706.
- Tien HH, Liu WY, Chen YL, Wu YC, Lien HY. Transcranial direct current stimulation for improving ambulation after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rehabil Res.* 2020 Dec;43(4):299-309. doi: 10.1097/MRR.0000000000000427. PMID: 32675686; PMCID: PMC7643800.
- Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in adults with aphasia after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May 21;5(5):CD009760. doi: 10.1002/14651858.CD009760.pub4. PMID: 31111960; PMCID: PMC6528187.
- Fridriksson J, Elm J, Stark BC, Basilakos A, Rorden C, Sen S, George MS, Gottfried M, Bonilha L. BDNF genotype and tDCS interaction in aphasia treatment. *Brain Stimul.* 2018 Nov-Dec;11(6):1276-1281. doi: 10.1016/j.brs.2018.08.009. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30150003; PMCID: PMC6293970.
- Meinzer M, Darkow R, Lindenberg R, Flöel A. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain.* 2016 Apr;139(Pt 4):1152-63. doi: 10.1093/brain/aww002. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26912641.
- Spielmann, K., van de Sandt-Koenderman, W., Heijnenbroek-Kal, M. H., & Ribbers, G. M. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation Does Not Improve Language Outcome in Subacute Poststroke Aphasia. *Stroke*, 49(4), 1018–1020.
- Wang J, Wu D, Cheng Y, Song W, Yuan Y, Zhang X, Zhang D, Zhang T, Wang Z, Tang J, Yin L. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Apraxia of Speech and Cortical Activation in Patients With Stroke: A Randomized Sham-Controlled Study. *Am J Speech Lang Pathol.* 2019 Nov 19;28(4):1625-1637. doi: 10.1044/2019_AJSLP-19-0069. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31618056.
- Zumbansen A, Black SE, Chen JL, J Edwards D, Hartmann A, Heiss WD, Lanthier S, Lesperance P, Mochizuki G, Paquette C, Rochon EA, Rubi-Fessen I, Valles J, Kneifel H, Wortman-Jutt S, Thiel A; NORTHSTAR-study group. Non-invasive brain stimulation as add-on therapy for subacute post-stroke aphasia: a randomized trial (NORTHSTAR). *Eur Stroke J.* 2020 Dec;5(4):402-413. doi: 10.1177/2396987320934935. Epub 2020 Jun 30. PMID: 33598559; PMCID: PMC7856587.
- Hosseinzadeh, S. A., Mazhari, S., Najafi, K., Ahmadi, M., Aghaei, I., & Khaksarian, M. (2018). Anodal transcranial direct current stimulation enhances positive changes in movement functions, visual attention and depression of patients with chronic ischaemic stroke: A clinical trial. *Biomedical Research and Therapy*, 5(11), 2841-2849.
<https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i11.503>
- Làdavas E, Giulietti S, Avenanti A, Bertini C, Lorenzini E, Quinquinio C, Serino A. a-tDCS on the ipsilesional parietal cortex boosts the effects of prism adaptation treatment in neglect. *Restor Neurol Neurosci.* 2015;33(5):647-62. doi: 10.3233/RNN-140464. PMID: 25855132.
- van Lieshout ECC, van Hooijdonk RF, Dijkhuizen RM, Visser-Meily JMA, Nijboer TCW. The Effect of Noninvasive Brain Stimulation on Poststroke Cognitive Function: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019 May;33(5):355-374. doi: 10.1177/1545968319834900. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021702.
- Shaker HA, Sawan SAE, Fahmy EM, Ismail RS, Elrahman SAEA. Effect of transcranial direct current stimulation on cognitive function in stroke patients. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018;54(1):32. doi: 10.1186/s41983-018-0037-8. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30459505; PMCID: PMC6223736.
- Yun GJ, Chun MH, Kim BR. The Effects of Transcranial Direct-Current Stimulation on Cognition in Stroke Patients. *J Stroke.* 2015 Sep;17(3):354-8. doi: 10.5853/jos.2015.17.3.354. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26438001; PMCID: PMC4635724.

tDCS Bovenste extremiteit

Uitgangsvraag

Wat is het effect van tDCS op functies van de bovenste extremiteit?

Aanbeveling

Pas geen tDCS toe ter bevordering van herstel van arm-handvaardigheid na een herseninfarct of hersenbloeding.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor effectiviteit van tDCS in welke vorm en op welk moment dan ook ter bevordering van de arm-handvaardigheid bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Slechts 1 trial met 32 patiënten, suggereert een gunstig effect van bihemisferale tDCS toegepast > 3 maanden na herseninfarct of hersenbloeding op dagelijkse activiteiten gemeten met de Barthel Index. Omdat deze kleine trial niet in overeenstemming is met de andere onderzoeken, en omdat arm-hand functie slechts weinig bijdraagt aan de scores van de Barthel Index, trekt de werkgroep deze resultaten in twijfel.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk dat de behandeling met tDCS veilig is en een positief resultaat oplevert. Echter op dit moment lijkt het bewijs voor de effectiviteit van de behandeling met tDCS nog zeer gering. Ook zijn er geen afzonderlijke subgroepen bekend waarbij meer effect te verwachten is. Als er toch vragen zijn van patiënten over deze behandeling dan moet duidelijk aangegeven worden dat het effect van deze behandeling op dit moment nog onduidelijk is en dat er meer onderzoek nodig is.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is voor effect van tDCS ter bevordering van herstel van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Kwalitatief hoogwaardige fase 3 trials ontbreken.

Onderbouwing

Conclusies

1. Conclusions rTMS ≤ 3 months after stroke onset

1.1 Upper limb capacity (crucial)

Low GRADE	<p>Anodal tDCS may result in little to no difference in patients' upper limb capacity within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Mazzoleni, 2017)</i></p>
----------------------	--

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of cathodal tDCS on patients' upper limb capacity within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Nicolo, 2018; Yao, 2020)</i></p>
---------------------------	---

Very low GRADE	<p>The evidence is veryis uncertain about the overall effect of tDCS on patients' upper limb capacity within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Mazzoleni, 2017; Nicolo, 2018; Yao, 2020)</i></p>
---------------------------	---

1.2 Upper limb muscle synergies (important)

Low GRADE	<p>Anodal tDCS may result in little to no difference in patients' upper limb muscle synergies within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: Hesse, 2011; Mazzoleni, 2017</i></p>
----------------------	---

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of cathodal tDCS on patients' upper limb muscle synergies within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Hesse, 2011; Nicolo, 2018)</i></p>
---------------------------	---

Low GRADE	<p>Overall, tDCS results may result in little to no difference in patients' upper limb muscle synergies within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Hesse, 2011; Mazzoleni, 2017; Nicolo, 2018)</i></p>
----------------------	---

1.3 Muscle Strength (important)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of cathodal tDCS on patients' muscle strength within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Nicolo, 2018)</i></p>
---------------------------	--

1.4 Activities of daily living (important)

Low GRADE	<p>Anodal tDCS may result in little to no clinical difference in patients' activities of daily living within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Hesse, 2011)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>Cathodal tDCS may result in little to no difference in patients' activities of daily living within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Hesse, 2011)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>Overall, tDCS may result in little to no difference in patients' activities of daily living within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Hesse, 2011)</i></p>
----------------------	---

2. Conclusions tDCS >3 months after stroke onset

2.1 Upper limb capacity (crucial)

Low GRADE	<p>Anodal tDCS may result in little to no difference in patients' upper limb capacity beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Allman, 2016; Edwards, 2019; Sik, 2015)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>Cathodal tDCS may result in little to no difference in patients' upper limb capacity beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Figlewski, 2017)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>Bihemispheric tDCS may result in little to no difference in patients' upper limb capacity beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Sik, 2015; Straudi, 2016)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>Overall, tDCS may result in little to no difference in patients' upper limb capacity beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Allman, 2016; Edwards, 2019, Figlewski, 2017; Sik, 2015; Straudi, 2016)</i></p>
----------------------	---

2.2. Upper limb muscle synergies (important)

Low GRADE	<p>Anodal tDCS may result in little to no difference in patients' upper limb upper limb muscle synergies beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Allman, 2016)</i></p>
----------------------	--

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of tDCS on patients' upper limb upper limb muscle synergies beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Alisar, 2020; Shahweiwola, 2018; Salazar, 2020)</i></p>
-----------------------	--

2.3 Muscle Strength (important)

Low GRADE	<p>Anodal tDCS may result in little to no difference in patients' muscle strength beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Figlewski, 2017)</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>Cathodal tDCS may result in little to no difference in patients' muscle strength beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Salazar, 2020)</i></p>
------------------	--

2.4 Activities of daily living (important)

Low GRADE	<p>Bihemispheric tDCS may improve patients' activities of daily living beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Alisar, 2020)</i></p>
------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

As a starting point, we included studies from the review from Bai (2019). This systematic review and meta-analysis describes the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on upper and lower limb recovery of stroke patients with motor dysfunction. In total, 29 RCTs including those with a crossover design, comprising 664 participants, were included in a meta-analysis. To answer our clinical question, and based on our inclusion criteria, data from six RCTs (Mazzoleni, 2017; Figlewski, 2017; Straudi, 2016; Hesse, 2011; Allman, 2016; Hamoudi, 2018) were extracted from this review. 17 studies did not include enough participants, three studies did not describe the upper limb motor function as an outcome measure and one study was not referenced correctly. The type of intervention (polarity, density and treatment sessions) varied between studies. The effects were evaluated on upper limb motor function and motor dysfunction, using the following outcomes: finger acceleration, upper extremity Fugl-Meyer Motor (FM-UE) score, action research arm test (ARAT), Wolf motor function test-functional ability scale (WMFT-FAS), Jebsen Taylor test (JTT), motor assessment scale (MAS), Jebsen Taylor hand function test (JHFT) and 9-hole peg test (9HPT). Funnel plots in the review showed a very small publication bias.

1. Start of treatment ≤ 3 months after stroke onset

Two RCTs included in the review (Bai, 2019) and two additional RCTs described the effect of tDCS treatment in patients who were treated ≤ 3 months after stroke onset. Mazzoleni (2017) assessed upper limb capacity by the BBT score and upper limb synergy by the Fugl Meyer Assessment of the Upper Extremity (FM-UE) (n=24).

Hesse (2011) assessed upper limb synergy with the FM-UE and activities of daily living by the Barthel Index (BI) (n=84).

Apart from the studies included in the review, two separate RCTs described the effects of rTMS treatment in patients who were treated within 3 months after stroke onset (Nicolo, 2018; Yao, 2020).

Nicolo (2018) performed a double-blinded, randomized, placebo-controlled study and evaluates the effects of cathodal tDCS and continuous theta burst stimulation (cTBS) on neural network connectivity and motor recovery in individuals with subacute stroke. A total of 41 adult ischaemic or haemorrhagic stroke patients, aged 28 to 85 years (mean, 65y; 18 women; 12 with left hemispheric stroke), were allocated to three groups. The cathodal tDCS group (n=14) received 25 minutes stimulation (1mA) to the C3-C4 area of the ipsilesional supraorbital region and the contralesional M1. The rTMS group (n=14) received two spaced neuronavigated cTBS applications, separated by 15 minutes. In the sham group (n=13) the current was ramped up for 30 seconds and then slowly tapered down to zero (sham tDCS) or the coil produced no magnetic field (sham rTMS). After five minutes, physical therapy was started in all groups. To answer our clinical question, only the cathodal tDCS group and the sham group were compared. All groups received three sessions per week over three weeks and all sessions were combined with 30 minutes of active functional motor practice. The effects were evaluated on patients' upper limb capacity, assessed by the box and block test (BBT), upper limb synergy (FM-UE) and Strength (Jamar dynamometer). The study was limited by the small sample size, the fact that not all participants of the sham group received sham tDCS, but some received sham rTMS. Furthermore, the researchers administering the treatment were not blinded.

Yao (2020) described a single-blind randomized controlled trial and evaluated the effect of cathodal tDCS, combined with virtual reality (VR) on patients with ischaemic stroke. A total of 42 adult subjects, aged 18 to 80 years (mean, 65y; 9 women; 22 left hemispheric stroke), were allocated to two groups. The intervention group (n=22) received a cathodal tDCS (2mA) for 20 minutes. Two patients in this group discontinued intervention and were not included in the analyses. The control group (n=20) received a sham tDCS (current increase to 2 mA and ramp-down to 0 mA). Both groups were simultaneously treated in virtual reality, with a powerful feedback sensing manipulator and large screen providing VR scenes showing different game forms aiming to help patients with exercise control training. The duration of the therapy was 20 minutes and was performed five times a week for two weeks. Effects were evaluated on patients' upper limb capacity, assessed by the Action Research Arm Test (ARAT), upper limb synergy (FM-UE) and activities of daily living (BI). The study was limited by the small sample size and the inability to blind the researchers administering the treatment.

2. Start of treatment beyond three months after stroke onset

Four RCTs included in the review (Bai, 2019) and five additional RCTs described the effect of tDCS treatment in patients who were treated > 3 months after stroke onset. Figlewski (2017) assessed upper limb capacity by the WMFT score and strength by the handgrip force (n=44). Straudi (2016) assessed upper limb capacity by the BBT score and upper limb synergy by the FM-UE score (n=23). Allman (2016) assessed upper limb capacity by the ARAT and upper limb synergy by the FM-UE score (n=26). Hamoudi (2018) assessed upper limb capacity by the JTT and upper limb synergy by the FM-UE score (n=36).

Apart from the studies included in the review, four separate RCTs described the effects of rTMS treatment in patients who were treated > 3 months after stroke onset (Alisar, 2020; Edwards, 2019; Sik, 2015; Salazar, 2020).

Alisar (2020) described a double-blind sham-controlled study of bihemispheric tDCS combined with conventional rehabilitation techniques in stroke patients on upper extremity motor function and activities of daily living. A total of 38 adult stroke patient, aged 18 to 75 years (mean, 64y; 19 women; 16 with left hemispheric stroke) were allocated in two groups. All patients received conventional upper extremity rehabilitation (three weeks, five days a week, 15 sessions total). The intervention group (n=18) received 30 minutes of tDCS simultaneously to occupational therapy. The control group (n=20) received 30 minutes of sham tDCS simultaneously to occupational therapy. The effects were evaluated on patients' upper limb upper limb synergy (FM-UE) and activities of daily living (FIM). The study was limited by the small sample size and presence of heterogeneity in lesion location.

Edwards (2019) describes a dual-site, randomized controlled trial of anodal tDCS and robotic upper-limb training in chronic ischaemic stroke patients. A total of 82 adult stroke patients, aged 42 to 90 (mean, 68y; 32 women) were allocated in two groups: The anodal tDCS group (n=41) received 20 minutes of anodal tDCS. The sham ticks group (n=41) received 20 minutes of sham tDCS, comprising a 30 sec current ramp to 2 mA, then 30 sec ramp down to 0 mA. Both groups received 36 sessions of shoulder-elbow robot or wrist robot therapy in 12 weeks. The effects were evaluated on patients' upper limb capacity (WMFT) and upper limb synergy (FM-UE). The study was limited by the small sample size.

Sik (2015) describes a prospective, randomized, sham-controlled study and evaluates the effectiveness of anodal or bihemispheric tDCS applications on the upper extremity motor functions of patients with stroke. A total of 36 adult stroke patients, aged 55 to 67 (mean, 60y; 16 women; 15 with left hemispheric stroke) were allocated in three groups: The anodal tDCS group (n=12) received 20 minutes of tDCS stimulation to the C3-C4 area of the affected hemisphere and the reference electrode to the opposite supraorbital region. The bihemispheric tDCS group (n=12) received 40 minutes of tDCS stimulation to the C3-C4 area of the unaffected hemisphere in addition to its anodal application. In the sham tDCS group (n=12), electrodes were placed as in the anodal group, with the first tingling sensation for one minute. All groups received occupational therapy simultaneously with the tDCS application, which included a total of 15 sessions for three weeks. This therapy included range of motion exercises, strengthening, exercises, outreach activities, activities to increase supination and grip-release activities. The effects were evaluated on patients' upper limb capacity (WMFT) and upper limb synergy (FM-UE) after the final treatment session and after six months follow-up. The study was limited by the small sample size.

Shahweiwola (2018) describes a randomized controlled study and evaluates the effect of bilateral tDCS combined with functional electrical stimulation (FES) therapy on patients with severe chronic stroke. A total of 30 adult subjects, aged 35 to 70 (mean, 51y; 3 women; 14 left hemispheric stroke) were allocated in two groups. The intervention group (n=15) received 20 minutes of active anodal tDCS followed by one hour of FES therapy, using a bio-feedback Neuromuscular Stimulator. Five sessions per week on workdays and a total of 20 sessions were carried out on four weeks. The control group (n=15) received sham tDCS combined with

FES. The effects were evaluated on patients' upper limb capacity (WMFT), and upper limb synergy (FM-UE) after overall therapy. The study was limited by the skewed population towards males at baseline and small sample size.

Salazar (2020) describes a double-blind randomized controlled trial and evaluated the effect of concurrent bi-cephalic tDCS and FES therapy on chronic post-stroke subjects with moderate and severe compromise. A total of 30 adult subjects, aged 18 to 80 (mean, 58y; 10 women; 16 with left hemispheric stroke) were allocated in two groups. The intervention group (n=15) received 10 sessions of concurrent tDCS and FES. The control group received 10 sessions of concurrent sham tDCS and FES at the same time. Both groups were treated for 30 minutes, 5 times a week for 2 weeks (excluding weekends). The effects were evaluated on patients' strength (handgrip force) after treatment. The study was limited by the small sample size.

Results

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

1.1 Upper Limb Capacity

Three RCT's described upper limb capacity in patients who were treated within three months after stroke onset (Mazzoleni, 2017; Nicolo, 2018; Yao, 2020).

1.1.1 Anodal tDCS

Mazzoleni (2017) assessed upper limb capacity by using the BBT score (a higher score means better outcome) in patients who received anodal tDCS (n=44). The intervention group showed a mean score of 27.67 (SD 15.89) and the control group 25.58 (SD 5.99). This corresponds to a standardized mean difference (SMD) of 0.17 (95% CI -0.63 to 0.97). This effect was neither statistically different nor clinically relevant. Results are shown in figure 1.1.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb capacity started at high because it was based on a RCT, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of anodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb capacity is low.

1.1.2 Cathodal tDCS

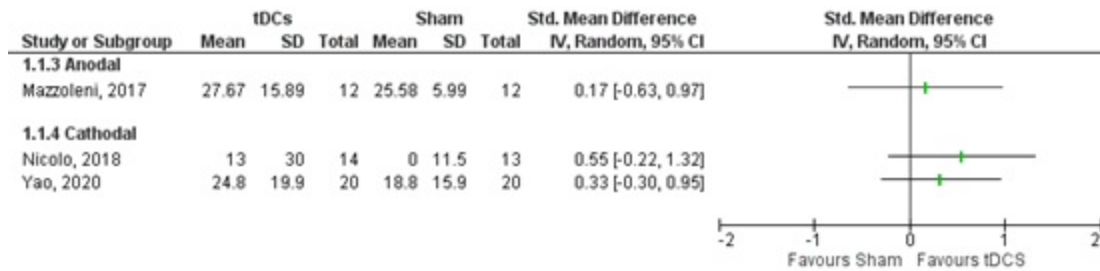
Nicolo (2018) and Yao (2020) assessed upper limb capacity in patients who received cathodal tDCS (n=67). Nicolo (2018) presented results by using BBT ratio (%), resulting in a mean ratio of 13% (SD 30) in the tDCS group (n=14) and 0% (SD 11.5%) in the sham group (n=13). Yao (2020) presented the ARAT scale score (0 to 57, a higher score means better outcome), resulting in a mean score of 24.8 (SD 19.9) in the tDCS group (n=20) and 18.8 (SD 15.9) in the sham group (n=20). These effects were neither statistically different nor clinically relevant. Standardized results are shown in figure 1.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb capacity started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by three levels due to inadequate blinding of healthcare providers (risk of bias, -1) and limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of

evidence of efficacy of cathodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb capacity is very low.

Figure 1. Forest plot summarizing the effect of anodal and cathodal tDCS on upper limb capacity in stroke patients who were treated within 3 months after stroke onset



1.2 Upper limb muscle synergies

Three RCT's described upper limb muscle synergies in patients who were treated within three months of stroke onset (Hesse, 2011; Mazzoleni, 2017; Nicolo, 2018).

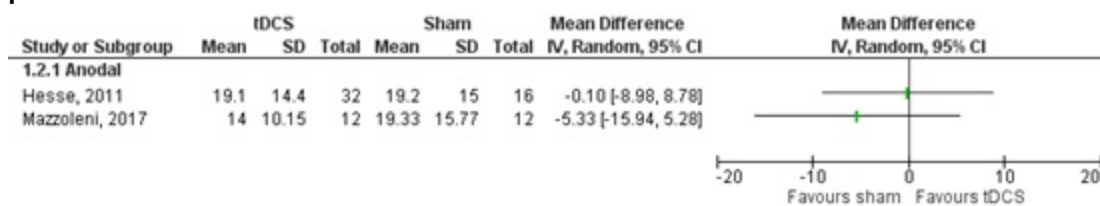
1.2.1 Anodal tDCS

Hesse (2011) and Mazzoleni (2017) assessed upper limb muscle synergies by using the FM-UE score (scale 0 to 66, a higher score means better outcome) in patients who received anodal tDCS (n=72). Hesse (2011) reported a MD of -0.10 (95% CI -8.98 to 8.78) in favour of sham tDCS. Mazzoleni (2017) reported a MD of -5.33 (95% CI -15.94 to 5.28) in favour of sham tDCS. These effects were neither statistically different nor clinically relevant. Results are shown in figure 2.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of anodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is low.

Figure 2 Forest plot summarizing the effect of anodal tDCS on upper limb muscle synergies in stroke patients who were treated within 3 months after stroke onset



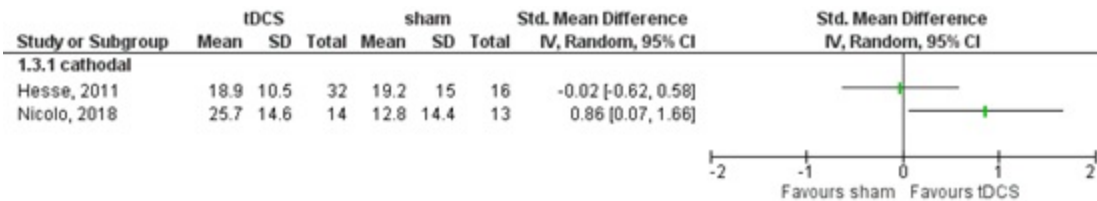
1.2.2 Cathodal tDCS

Hesse (2011) and Nicolo (2018) assessed upper limb muscle synergies by using the FM-UE score and the FM-UE ratio (%) respectively in patients who received cathodal tDCS (n=75). Hesse (2011) reported a mean score 18.9 (SD 10.5) in the tDCS group (n=32) compared to 19.2 (SD 15.0) in the sham tDCS group (n=16). Nicolo (2018) reported a mean ratio of 15.7% (SD 14.6%) in the tDCS group (n=14) and 12.8% (SD 14.4%) in the sham group (n=13). Both effects were neither statistically different nor clinically relevant. Standardized results are shown in figure 3.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by three levels due to inadequate blinding of healthcare providers (risk of bias, -1) and limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of cathodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is very low.

Figure 3 Forest plot summarizing the effect of cathodal tDCS on upper limb muscle synergies in stroke patients who were treated within 3 months after stroke onset



1.3 Muscle strength

One RCT described muscle strength in patients who were treated within three months of stroke onset (Nicolo, 2018). Strength was measured with the Jamar dynamometer and presented as ratio between the affected and unaffected limb.

1.3.1 Cathodal tDCS

Nicolo (2018) assessed muscle strength by the Jamar dynamometer test ratio (%) in patients who were treated with cathodal tDCS (n=41). Data resulted in no difference between the two groups, corresponding to a MD of 0.0% (95% CI: -4.99% to 4.99%).

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome muscle strength started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by three levels due to, inadequate blinding of healthcare providers (risk of bias, -1) and limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of cathodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome muscle strength is very low.

1.4 Activities of Daily Living

One RCT described activities of daily living in patients who were treated within three months of stroke onset (Hesse, 2011).

1.4.1 Anodal tDCS

Hesse (2011) assessed activities of daily living by using the BI (0 to 100, a higher score means better outcome) in patients who were treated with anodal tDCS (n=49). Data resulted in a MD of -2.70 (95% CI: -10.05 to 4.65), favouring sham treatment. This effect was neither statistically different nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome activities of daily living started at high because it was based on a randomised controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of anodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome activities of daily living is low.

1.4.2 Cathodal tDCS

Hesse (2011) assessed activities of daily living by using the BI in patients who were treated with cathodal tDCS (n=49). Data resulted in a MD of 2.90 (95% CI: -3.98 to 9.78), favouring tDCS treatment. This effect was neither statistically different nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome activities of daily living started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of cathodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome is low.

2. Start of treatment > 3 months after stroke onset

2.1 Upper limb capacity

Seven RCTs described upper limb capacity in patients who were treated after three months of stroke onset (Figlewski, 2017; Allman, 2016; Hamoudi, 2018; Sik, 2015; Shahweiwola, 2018; Straudi, 2016; Edwards, 2009).

2.1.1 Anodal tDCS

Allman (2016) and Edwards (2019) assessed upper limb capacity by the WMFT(-FAS) score (0 to 75, a higher score means better outcome) in patients who received anodal tDCS (n=93). Both effects were neither statistically different nor clinically relevant. Results are shown in figure 4 Furthermore, Sik (2015) assessed upper limb capacity by the WMFT performance time of each domain of the test (median 25. to 75. Percentile). After summing up the performance times of each domain, data resulted in a median time of 126 seconds (IQR 5 to 10,25) in the tDCS group, compared to 162.8 (IQR 6.5 to 12.38) seconds in the sham tDCS group. Hamoudi (2018) also assessed upper limb capacity by the percentage of improved speed during the JTT (n=37). Data (estimated from figure 4) resulted in a MD of 2.0% (95% CI: 0.39 to 3.61), also favouring tDCS. All effects were neither statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb capacity started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of anodal tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome upper limb capacity is low.

2.1.2 Cathodal tDCS

Figlewski (2017) assessed upper limb capacity by the WMFT-FAS (0 to 75) in patients who received cathodal tDCS (n=22). Data resulted in a MD of 0.70 (95% CI -5.24 to 6.64), favouring tDCS. This effect was neither statistically different nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb capacity started at high because it was based on a randomised controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of cathodal tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome upper limb capacity is low.

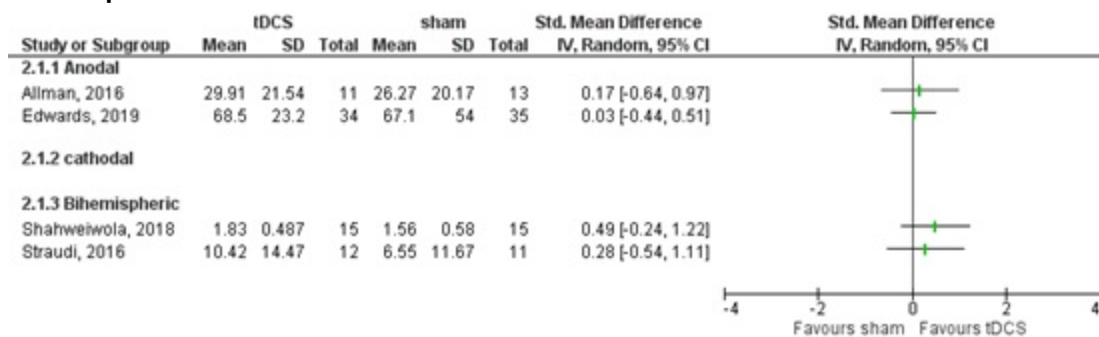
2.1.3 Bihemispheric tDCS

Shahweiwola (2018) and Straudi (2016) assessed upper limb capacity respectively by the WMFT-FAS (0 to 75, a higher score means better outcome) and the BBT (a higher score means better outcome) respectively in patients who received bihemispheric tDCS (n=53). Both effects were neither statistically different nor relevant. Results are shown in figure 4. Furthermore, Sik (2015) assessed upper limb capacity by the WMFT performance time of each domain of the test (median 25. to 75. Percentile) (n=36). After summing up the performance times of each domain, data resulted in a median time of 125 seconds (IQR 4.5 to 4.75) in the tDCS group, compared to 162.8 seconds (IQR 5.1 to 6.5) in the sham tDCS group. This effect was neither statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb capacity started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of bihemispheric tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome upper limb capacity is low.

Figure 4 Forest plot summarizing the effect of anodal and bihemispheric tDCS on upper limb capacity in stroke patients who were treated > 3 months after stroke onset



2.2 Upper limb muscle synergies

Four RCTs described upper limb upper limb muscle synergies in patients who were treated after three months of stroke onset (Allman, 2016; Alisar, 2020; Shahweiwola, 2018; Salazar, 2020).

2.2.1 Anodal tDCS

Allman (2016) assessed upper limb upper limb muscle synergies by the FM-UE score (0 to 66) in patients who received anodal tDCS (n=24). The tDCS group showed a mean score of 50.26 (SD 11.16), compared to 45.53 in the sham tDCS group. This effect was neither statistically different nor clinically relevant. Standardized results are shown in figure 5.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of anodal tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is low.

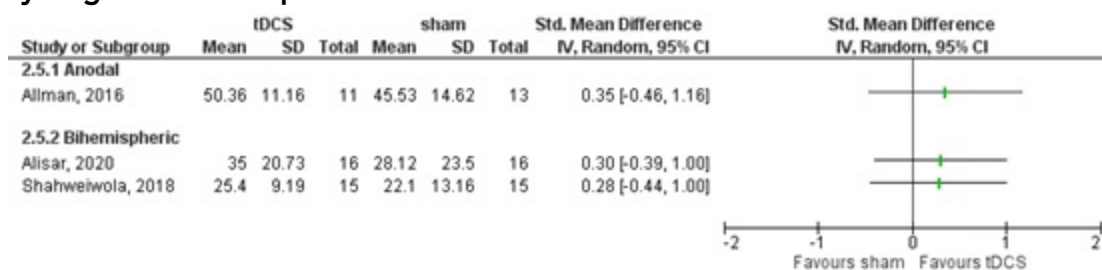
2.2.2 Bihemispheric tDCS

Alisar (2020) and Shahweiwola (2018) assessed upper limb upper limb muscle synergies by the FM-UE (0-66) in patients who received bihemispheric tDCS (n=92). Alisar (2020) showed a mean score of 35 (SD 20.73) in the tDCS group (n=16) and 28.12 (SD 23.5) in the sham group (n=16). Shahweiwola showed a mean score of 25.4 (SD 9.19) in the tDCS group (n=15) and 22.1 (SD 13.16) in the sham group (n=15). These effects were neither statistically different nor clinically relevant. Standardized results are shown in figure 5. Furthermore, Salazar (2020) showed a median FM-UE score of 26.66 (IQR 22.23 to 31.97) in the tDCS group (n=15) and 31.21 (IQR 26.58 to 36.65) in the control group (n=15). This difference was neither statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by three levels due to inconsistent results (inconsistency, -1) and limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of bihemispheric tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is very low.

Figure 5 Forest plot summarizing the effects of anodal and bihemispheric tDCS on upper limb muscle synergies in stroke patients who were treated >3 months after stroke onset.



2.3 Muscle Strength

Two RCTs described muscle strength in patients who were treated after three months of stroke onset (Figlewski, 2017; Salazar, 2020).

2.3.1 Cathodal tDCS

Figlewski (2017) assessed muscle strength by grip strength (kg) in patients who were treated with cathodal tDCS (n=44), showing a mean score of 21.1 kg (SD 10.8 kg) in the tDCS group (n=22) and 19.7 kg (SD 9.3 kg) in the sham group. This data resulted in a MD of 1.4 kg (95% CI: -4.56 to 7.36), favouring tDCS treatment. This difference was neither statistically different nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome muscle strength started at high because it was based on

randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of cathodal tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome muscle strength is low.

2.3.2 Bihemispheric tDCS

Salazar (2020) assessed muscle strength by grip strength (kg.) in patients who were treated with bilateral tDCS (n=30). Data resulted in a median grip strength of 6 kg (IQR: 9 to 56) in the tDCS group and 10 kg (IQR: 0 to 20) in the sham group (p=0.134). This effect was neither statistically different nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome muscle strength started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of bihemispheric tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome muscle strength is low.

2.4 Activities of daily living

One RCT described activities of daily living in patients who were treated after three months of stroke onset (Alisar, 2020).

2.4.1 Bihemispheric tDCS

Alisar (2020) assessed activities of daily living by the FIM (18 to 126, a higher score means better outcome) in patients who were treated with bihemispheric tDCS (n=32). The tDCS group (n=16) showed a mean score of 88.19 (SD 24.61) and the control group (n=16) of 58.37 (SD 27.24). This data resulted in a MD of 29.82 points (95% CI: 11.83 to 47.81), favouring tDCS treatment. This effect was statistically significant and clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome activities of daily living started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of bihemispheric tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome activities of daily living is low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of tDCS on upper limb capacity in patients after stroke?

- P:** patients with ischaemic/haemorrhagic stroke with persisting upper limb dysfunction;
- I:** non-invasive brain stimulation with transcranial direct-current stimulation (tDCS);
- C:** sham tDCS;
- O:** upper limb capacity, upper limb muscle synergies, muscle strength and activities of daily living (ADL).

In the literature, tDCS treatment was applied at different time points after stroke onset. On the basis of a critical time window of spontaneous neurological recovery of maximal 3 months (Bernhardt, 2017), we

decided to distinguish between treatment ≤ 3 months after stroke onset and treatment > 3 months after stroke onset. Within this distinguishment, the effects were evaluated per intervention type. This resulted in the following (sub-)groups:

- a. Start of treatment at or within three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:
 - Anodal tDCS;
 - Cathodal tDCS;
 - Bihemispheric tDCS.

- b. Start of treatment beyond three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:
 - Anodal tDCS;
 - Cathodal tDCS;
 - Bihemispheric tDCS.

Relevant outcome measures

The working group considered 'upper limb capacity' as a critical outcome measure for decision-making; and 'upper limb muscle synergies', 'strength' and 'activities of daily living' as important outcome measures for decision-making.

Definitions

The working group classified the used outcome measures following the codes of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in the following groups: (Steiner, 2002):

1. **Upper limb capacity** (d430, d440, d445): Jebsen Taylor Hand Function Test (JTT), Wolf Motor Function Test (WMFT), Box and Block Test (BBT), 9-Hole Peg Test (9HPT), Action Research Arm Test (ARAT).
2. **Upper limb muscle synergies** (b760): Fugl-Meyer Upper Extremity (FM-UE) and Brunnstrom Stages of Stroke Recovery (BSSR).
3. **Strength** (b739): Jamar Dynamometer Test and Handgrip Force.
4. **Activities of daily living**: Functional Independence Measure (FIM) and Barthel Index (BI).

The working group defined a difference of 10% on each test scale as a clinically important difference. For standardized mean differences (SMD), results were clinically relevant if they were smaller than -0.5 or higher than 0.5.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 22-10-2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 798 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Patients with ischaemic/haemorrhagic stroke.
- RCTs and SRs about non-invasive brain stimulation with tDCS.
- Subgroups with anodal, cathodal or bihemispheric tDCS.
- A control group receiving sham tDCS.

- More than 10 patients per treatment arm.
- For cross-over studies: a baseline measurement and at the first cross-over point.
- A description of at least one outcome measure, as described in the PICO.

14 studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full-text, six studies were excluded (see table with reasons for exclusion under the tab Methods) and seven studies were included, including one systematic review and six RCTs.

Results

Seven studies were included in the analysis of the literature, including one SR and six RCTs. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 28-12-2022

Laatst geautoriseerd : 28-12-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Alisar DC, Ozen S, Sozay S. Effects of Bihemispheric Transcranial Direct Current Stimulation on Upper Extremity Function in Stroke Patients: A randomized Double-Blind Sham-Controlled Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Jan;29(1):104454. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104454. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31699572.

Allman C, Amadi U, Winkler AM, Wilkins L, Filippini N, Kischka U, Stagg CJ, Johansen-Berg H. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke. *Sci Transl Med.* 2016 Mar 16;8(330):330re1. doi: 10.1126/scitranslmed.aad5651. Epub 2016 Mar 16. PMID: 27089207; PMCID: PMC5388180.

Bai X, Guo Z, He L, Ren L, McClure MA, Mu Q. Different Therapeutic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Upper and Lower Limb Recovery of Stroke Patients with Motor Dysfunction: A Meta-Analysis. *Neural Plast.* 2019 Nov 16;2019:1372138. doi: 10.1155/2019/1372138. PMID: 31827495; PMCID: PMC6881758.

Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, Krakauer JW, Boyd LA, Carmichael ST, Corbett D, Cramer SC. Agreed Definitions and a Shared Vision for New Standards in Stroke Recovery Research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017 Sep;31(9):793-799. doi: 10.1177/1545968317732668. PMID: 28934920.

Edwards DJ, Cortes M, Rykman-Peltz A, Chang J, Elder J, Thickbroom G, Mariman JJ, Gerber LM, Oromendia C, Krebs HI, Fregni F, Volpe BT, Pascual-Leone A. Clinical improvement with intensive robot-assisted arm training in chronic stroke is unchanged by supplementary tDCS. *Restor Neurol Neurosci.* 2019;37(2):167-180. doi: 10.3233/RNN-180869. PMID: 30932903.

Eiglewski K, Blicher JU, Mortensen J, Severinsen KE, Nielsen JF, Andersen H. Transcranial Direct Current Stimulation Potentiates Improvements in Functional Ability in Patients With Chronic Stroke Receiving Constraint-Induced Movement Therapy. *Stroke.* 2017 Jan;48(1):229-232. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014988. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27899754.

Hamoudi M, Schambra HM, Fritsch B, Schoechlin-Marx A, Weiller C, Cohen LG, Reis J. Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Motor Skill Learning but Not Generalization in Chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2018 Apr-May;32(4-5):295-308. doi: 10.1177/1545968318769164. Epub 2018 Apr 22. PMID: 29683030; PMCID: PMC6350256.

Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011 Nov-Dec;25(9):838-46. doi: 10.1177/1545968311413906. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21825004.

- Mazzoleni S, Tran VD, Iardella L, Dario P, Posteraro F. Randomized, sham-controlled trial based on transcranial direct current stimulation and wrist robot-assisted integrated treatment on subacute stroke patients: Intermediate results. *IEEE Int Conf Rehabil Robot.* 2017 Jul;2017:555-560. doi: 10.1109/ICORR.2017.8009306. PMID: 28813878.
- Nicolo P, Magnin C, Pedrazzini E, Plomp G, Mottaz A, Schnider A, Guggisberg AG. Comparison of Neuroplastic Responses to Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation and Continuous Theta Burst Stimulation in Subacute Stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018 May;99(5):862-872.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2017.10.026. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29223708.
- Saeyns W, Vereeck L, Lafosse C, Truijien S, Wuyts FL, Van De Heyning P. Transcranial direct current stimulation in the recovery of postural control after stroke: a pilot study. *Disabil Rehabil.* 2015;37(20):1857-63. doi: 10.3109/09638288.2014.982834. Epub 2015 Jul 9. PMID: 25401406.
- Salazar AP, Cimolin V, Schifino GP, Rech KD, Marchese RR, Pagnussat AS. Bi-cephalic transcranial direct current stimulation combined with functional electrical stimulation for upper-limb stroke rehabilitation: A double-blind randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020 Jan;63(1):4-11. doi: 10.1016/j.rehab.2019.05.004. Epub 2019 May 31. PMID: 31158553.
- Shaheiwola N, Zhang B, Jia J, Zhang D. Using tDCS as an Add-On Treatment Prior to FES Therapy in Improving Upper Limb Function in Severe Chronic Stroke Patients: A Randomized Controlled Study. *Front Hum Neurosci.* 2018 Jun 19;12:233. doi: 10.3389/fnhum.2018.00233. PMID: 29970994; PMCID: PMC6018756.
- Sik, B.Y., Dursun, N., Sade, I., Sahl, E. (2015). Transcranial Direct Current Stimulation: The Effects on Plegic Upper Extremity Motor Function of Patients With Stroke. *Journal of Neurological Sciences*, 2015, 32: 320-224.
- Straudi S, Fregni F, Martinuzzi C, Pavarelli C, Salvioli S, Basaglia N. tDCS and Robotics on Upper Limb Stroke Rehabilitation: Effect Modification by Stroke Duration and Type of Stroke. *Biomed Res Int.* 2016;2016:5068127. doi: 10.1155/2016/5068127. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27123448; PMCID: PMC4830702.
- Weir CJ, Butcher I, Assi V, Lewis SC, Murray GD, Langhorne P, Brady MC. Dealing with missing standard deviation and mean values in meta-analysis of continuous outcomes: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2018 Mar 7;18(1):25. doi: 10.1186/s12874-018-0483-0. PMID: 29514597; PMCID: PMC5842611.
- Yao X, Cui L, Wang J, Feng W, Bao Y, Xie Q. Effects of transcranial direct current stimulation with virtual reality on upper limb function in patients with ischaemic stroke: a randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil.* 2020 Jun 15;17(1):73. doi: 10.1186/s12984-020-00699-x. PMID: 32539812; PMCID: PMC7296643.

tDCS Onderste extremiteit

Uitgangsvraag

Wat is het effect van tDCS op functies van de onderste extremiteit?

Aanbeveling

Pas geen tDCS toe ter bevordering van herstel van beenfunctie, loopvaardigheid of stabilans na een herseninfarct of hersenbloeding.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Enkele onderzoeken suggereren een gunstig effect van tDCS op diverse functies van de onderste extremiteit. Deze zijn echter alle klein (n=5-15 per behandelgroep) en worden gekenmerkt door methodologische zwaktes. Dit geldt voor anodale, cathodale en bihemisferale tDCS, en voor behandeling binnen drie maanden en na drie maanden na ontstaan van herseninfarct of -bloeding. De bewijskracht voor alle bevindingen is laag tot zeer laag. De werkgroep is van mening dat er onvoldoende wetenschappelijke bewijs is voor effectiviteit van tDCS in welke vorm en op welk moment dan ook ter bevordering van de loopvaardigheid, stabilans en andere functies van de onderste extremiteit.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk dat de behandeling met tDCS veilig is en een positief resultaat oplevert. Echter op dit moment lijkt het bewijs voor de effectiviteit van de behandeling met tDCS nog zeer gering. Ook zijn er geen afzonderlijke subgroepen bekend waarbij meer effect te verwachten is. Als er toch vragen zijn van patiënten over deze behandeling dan moet duidelijk aangegeven worden dat het effect van deze behandeling op dit moment nog onduidelijk is en dat er meer onderzoek nodig is.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is voor effect van tDCS ter bevordering van herstel van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Kwalitatief hoogwaardige fase 3 trials ontbreken.

Onderbouwing

Conclusies

1. Conclusions rTMS \leq 3 months after stroke onset

1.1 Walking ability (crucial)

-	There were no studies describing the effect of tDCS on walking ability when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.
GRADE	

1.2 Maintaining standing balance (crucial)

Very low GRADE	<p>We are uncertain about the effect of anodal tDCS on maintaining standing balance in patients within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Andrade, 2017; Chang, 2015)</i></p>
-----------------------	---

Low GRADE	<p>Cathodal tDCS results in little to no difference in maintaining standing balance in patients within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Andrade, 2017)</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>Bihemispheric tDCS may improve maintaining standing balance in patients within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Andrade, 2017)</i></p>
------------------	---

1.3 Muscle power/synergies (important)

Low GRADE	<p>Anodal tDCS results in little to no difference in patients' muscle power/synergies within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Chang, 2015)</i></p>
------------------	--

1.4 Sitting balance (important)

- GRADE	<p>There were no studies describing the effect of tDCS on sitting balance when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.</p>
----------------	---

1.5 Transferring oneself (important)

Low GRADE	<p>Anodal tDCS may improve patients' transferring within three months after stroke</p> <p><i>Sources: (Andrade, 2017)</i></p>
------------------	---

Low GRADE	<p>Cathodal tDCS may improve patients' transferring within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Andrade, 2017)</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>Bihemispheric tDCS may improve patients' transferring within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Andrade, 2017)</i></p>
------------------	---

1.6 Walking distance (important)

Low GRADE	Anodal tDCS may improve walking distance in patients within three months after stroke. <i>Sources: (Andrade, 2017)</i>
Low GRADE	Cathodal tDCS may improve walking long distances in patients within three months after stroke. <i>Sources: (Andrade, 2017)</i>
Low GRADE	Bihemispheric tDCS may improve walking long distances in patients within three months after stroke. <i>Sources: (Andrade, 2017)</i>

1.7 Walking speed (important)

Low GRADE	Anodal tDCS results in little to no difference in patients' walking speed within three months after stroke. <i>Sources: (Chang, 2015)</i>
------------------	--

1.8 Falling (important)

Low GRADE	Anodal tDCS results in little to no difference in falling occurrence within three months after stroke. <i>Sources: (Andrade, 2017)</i>
Low GRADE	Cathodal tDCS results in little to no difference in falling occurrence within three months after stroke. <i>Sources: (Andrade, 2017)</i>
Low GRADE	Bihemispheric tDCS may reduce falling incidence in patients after stroke. <i>Sources: (Andrade, 2017)</i>

Conclusions tDCS > 3 months after stroke onset

2.1 Walking ability (crucial)

- GRADE	No evidence was found regarding the effect of tDCS on walking ability when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.
----------------	---

2.2 Maintaining standing balance (crucial)

- GRADE	There were no studies describing the effect of tDCS on maintaining standing balance when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.
-------------------	---

2.3 Muscle power/synergies (important)

- GRADE	There were no studies describing the effect of tDCS on muscle power/synergies when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.
-------------------	---

2.4 Sitting balance (important)

- GRADE	There were no studies describing the effect of tDCS on sitting balance when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.
-------------------	--

2.5 Transferring oneself (important)

Low GRADE	<p>Anodal tDCS results in little to no difference in transferring oneself in patients beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Manji, 2018)</i></p>
----------------------	--

2.6 Walking distance (important)

Low GRADE	<p>Anodal tDCS results in little to no difference in walking distance in patients beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Manji, 2018)</i></p>
----------------------	--

2.7 Walking speed (important)

Low GRADE	<p>Anodal tDCS results in little to no difference in patients' walking speed beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Cattagni, 2019)</i></p>
----------------------	--

2.8 Falling (important)

- GRADE	There were no studies describing the effect of tDCS on falling when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.
-------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

As a starting point, we included studies from the review from Tien (2020). This systematic review and meta-analysis investigates the effects of tDCS for improving ambulation ability following ischaemic or haemorrhagic stroke. In total, 12 RCTs, including those with a crossover design, comprising 248 patients, were included in the meta-analysis. To answer our clinical question, and based on the selection criteria for this module, the data from one RCT and two crossover studies were extracted from this review (Chang, 2015; Saeys, 2015; Manji, 2018).

In addition, two RCTs were included in the analysis of the literature (Andrade, 2017; Cattagni, 2019). tDCS treatment can be performed at different time points after stroke onset. We distinguished between treatment within or at three months after stroke onset and treatment beyond three months after stroke onset.

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

From the review of Tien (2020), one RCT and one crossover study described the effects of tDCS treatment in patients who were treated \leq 3 months after stroke onset (Chang, 2015; Saeys, 2015). Chang (2015) assessed walking ability by the lower limb subscale of the Fugl-Meyer-Assessment (FMA-LE), the lower limb Motricity Index (MI-LE) and the Functional Ambulatory Category (FAC). Standing balance was assessed by the Berg Balance Scale (BBS).

Apart from the studies included in the review, one separate RCTs described the effects of tDCS treatment in patients who were treated $>$ 3 months after stroke onset (Andrade, 2017). This RCT describes a sham-controlled, double-blind, parallel clinical trial and evaluates the effects of anodal, bilateral and cathodal tDCS on falls and lower limb function after stroke. A total of 60 adult stroke patients were randomly allocated in four groups. The anodal tDCS group (n=15), the bilateral tDCS group (n=15), and the cathodal tDCS group (n=15) received 10 sessions of stimulation at 2mA intensity and a density equivalent to 0.05 A/m². In the sham tDCS group (n=15), the current was ramped up over 30 seconds and then turned off. All participants received the same physical rehabilitation program, including individualized motor task training and activities of daily living training. The effects were evaluated on standing balance by the Overall Stability Index (OSI) and the Berg Balance Scale (BBS) the Four Square Step Test (FSST). Also walking speed was assessed by gait analysis. Outcomes were assessed at 10 days, one month and three months post treatment. Apart from the study in the review, one separate RCT described the effects of rTMS treatment in patients who were treated \leq 3 months after stroke onset (Huang, 2018). Huang (2018) evaluates the effects 1-Hz rTMS over the contralesional leg motor area followed by physical therapy on regaining ambulation on the recovery of lower limbs after stroke. A total of 38 adult stroke patients (mean age 62y; 61% male; 55% left side) were randomly allocated into two groups. The experimental group (n=19) received 15 sessions of 15-minute 1Hz rTMS stimulation over the hot spot and 45 minutes of physical therapy. The control group (n=19) received sham rTMS for 15 minutes followed by 45 of physical therapy. The effects were evaluated on muscle power/synergies, assessed by the lower limb subscale of the Fugl-Meyer Assessment (FMA-LE) and transferring oneself, assessed by the Timed Up and Go (TUG) test. Outcomes were assessed at three months follow-up.

2. Start of treatment $>$ 3 months after stroke onset

From the review of Tien (2020), one RCT described the effects of tDCS treatment in patients who were treated more than three months after stroke onset (Manji, 2018). The effects were evaluated on sitting/standing up by the Timed Up and Go Test (TUG) and walking distance by the 10 Minute Walking Test (10MWT) after one and after two weeks of treatment.

Apart from the studies included in the review, one separate RCT described the effects of tDCS treatment in patients who were treated $>$ 3 months after stroke onset (Cattagni, 2019). This study was a randomized, sham-controlled, double-blind study with a crossover design and evaluates the effects of anodal tDCS during

and immediately after application on leg muscle activity during gait, and on spatiotemporal and kinematic gait parameters in patients with chronic stroke. A total of 24 chronic stroke patients underwent one 30-minute session of effective anodal tDCS at 2 mA and a current density of 2MA/35 cm². Also, patients received sham tDCS, which consisted of a 120 second stimulation at the beginning of the application to reproduce the sensation of an increase in current intensity. The effects were evaluated on patients' walking speed and quality by assessing kinematic and spatiotemporal gait parameters.

Results

Results were extracted from the data reported in the studies as means \pm standard deviations (SDs). If data were presented by medians (interquartile ranges), results were converted into means \pm SD by the conversion tool described by Weir (2018). If data were presented in figures only, exact data were estimated. If only baseline data and difference scores were presented, post-intervention scores were calculated.

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

1.1 Walking ability

One RCT described walking ability in patients who were treated within three months after stroke onset (Chang, 2015).

1.1.1 Anodal tDCS

Chang (2015) assessed walking ability by using the FAC (n=24). Data resulted in a mean difference (MD) of 0.42 (95% Confidence Interval (CI) -0.05 to 0.89), favouring tDCS. This effect was not statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome walking ability started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence regarding the outcome walking in stroke patients who received anodal tDCS within three months after stroke onset is low.

1.2 Maintaining standing balance

Two RCTs described maintaining standing balance in patients who were treated within three months after stroke onset (Andrade, 2017; Chang, 2015). Andrade (2017) used anodal, cathodal and bihemispheric tDCS stimulation and Chang (2015) only used anodal tDCS stimulation.

1.2.1 Anodal tDCS

Andrade (2017) and Chang (2015) assessed maintaining standing balance by the difference in BBS (0-56) before and after the intervention (n=45). Andrade (2017) reported a MD of 3.5 (95% CI 3.32 to 3.58), favouring anodal tDCS. Chang (2015) reported a MD of -2.50 (95% CI -6.07 to 1.07), favouring sham tDCS. These effects were not statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 6.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome maintaining standing balance started high because it was based on randomized controlled trials, but was downgraded by three levels due to heterogenous results

(inconsistency, -1) and limited number of included patients (resulting in wide confidence intervals) (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence regarding the outcome maintaining standing balance in stroke patients who received anodal tDCS within three months after stroke onset is very low.

1.2.2 Cathodal tDCS

Andrade (2017) assessed maintaining standing balance by BBS (0-56) (n=20). Data resulted in a MD of 4.7 (95% CI 4.52 to 4.88), favouring tDCS. This effect was not statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 6.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome maintaining standing balance started at high because it was based on randomized controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence regarding the outcome maintaining standing balance in stroke patients who received cathodal tDCS within three months after stroke onset is low.

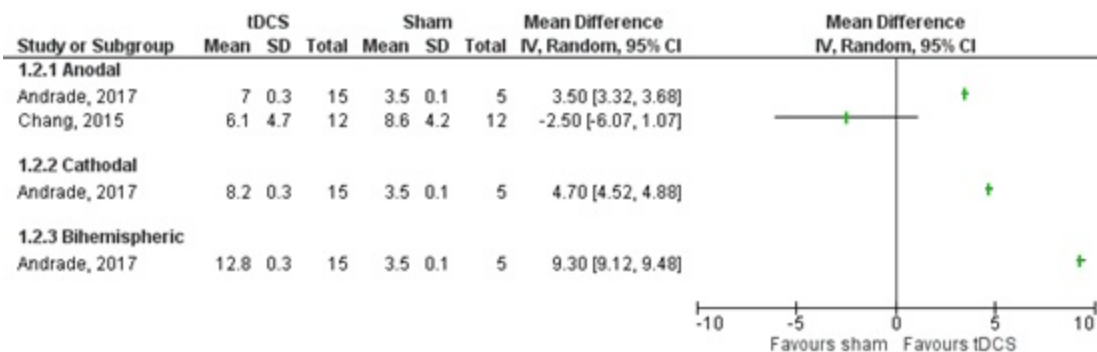
1.2.3 Bihemispheric tDCS

Andrade (2017) assessed maintaining standing balance by the change in BBS (0-56) before and after treatment (n=20). Data resulted in a MD of 9.30 (95% CI 9.12 to 9.48), favouring tDCS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 6.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome maintaining standing balance started at high because it was based on randomized controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence regarding the outcome maintaining standing balance in stroke patients who received bihemispheric tDCS within three months after stroke onset is low.

Figure 6 Forest plot summarizing the effect of anodal, cathodal and bihemispheric tDCS on maintaining standing balance in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who were treated within 3 months after stroke onset



1.3 Muscle power/synergies

One RCT described muscle power/synergies in patients who were treated within three months after stroke onset (Chang, 2015).

1.1.1 Anodal tDCS

Chang (2015) assessed muscle power/synergies by using the FMA-LE (n=24). Data resulted in a MD of 2.20

(95% CI -0.17 to 4.57), favouring tDCS. This effect was not statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome muscle synergy started at high because it was based on randomized controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence regarding the outcome muscle synergy in stroke patients who received anodal tDCS within three months after stroke onset is low.

1.4 Sitting balance

No studies described sitting balance in patients who were treated within three months after stroke onset.

1.5 Transferring oneself

One RCT described transferring oneself in patients who were treated within three months of stroke onset (Andrade, 2017). Results were based on estimations from figure 3D at timepoint post 1 (posttreatment assessment) in the RCT from Andrade (2017).

1.5.1 Anodal tDCS

Andrade (2017) assessed transferring oneself by the change in STS (%) (n=20). Data resulted in a MD of 13.5% (95% CI 12.2 to 14.8), favouring tDCS. This effect was statistically significant and clinically relevant.

-

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome transferring oneself started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of anodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome transferring oneself is low.

1.5.2 Cathodal tDCS

Andrade (2017) assessed transferring oneself by the change in STS (%) (n=20). Data resulted in a MD of 9.5% (95% CI 8.3 to 10.7), favouring tDCS. This effect was statistically significant, but not clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome transferring oneself started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of cathodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome transferring oneself is low.

1.5.3 Bihemispheric tDCS

Andrade (2017) assessed transferring oneself by the change in STS (%) (n=20). Data resulted in a MD of 24.5% (95% CI: 23.0 to 26.0), favouring tDCS. This effect was statistically significant and clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome transferring oneself started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients

(imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of bihemispheric tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome transferring oneself is low.

1.6 Walking distance

One RCT described walking distance in patient who were treated within three months after stroke onset (Andrade, 2017). Results were estimated from figure 3C at timepoint post 1 (posttreatment assessment) in the RCT from Andrade (2017).

1.6.1 Anodal tDCS

Andrade (2017) assessed walking distance by the change in 6MWT (%) (n=20). Data resulted in a MD of 28.3% (95% CI 27.3 to 29.2), favouring tDCS. This effect was statistically significant and clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome walking distance started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of anodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome walking long distances is low.

1.6.2 Cathodal tDCS

Andrade (2017) assessed walking long distances by the change in 6MWT (%) (n=20). Data resulted in a MD of 27.0% (95% CI 26.12 to 27.9), favouring tDCS. This effect was statistically significant and clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome walking long distances started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of cathodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome walking long distances is low.

1.6.3 Bihemispheric

Andrade (2017) assessed walking long distances by the change in 6MWT (%) (n=20). Data resulted in a MD of 33.5% (95% CI 32.5 to 34.5), favouring tDCS. This effect was statistically significant and clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome walking long distances started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of bihemispheric tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome walking long distances is low.

1.7 Walking speed

One RCT described walking speed in patients who were treated within three months after stroke onset (Chang, 2015).

1.7.1 Anodal tDCS

Chang (2015) assessed walking speed by measuring the speed in the gait analysis in meters per second (m/s). Data resulted in a MD of 0.05 m/s (95% CI -0.15 to 0.25). This effect was not statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome walking speed started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of anodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome walking speed is low.

1.8 Falling

One RCT described falling in patients who were treated within three months after stroke onset (Andrade, 2017).

1.8.1 Anodal tDCS

Andrade (2017) assessed falling by the change in the FES-I (%) (n=20). Data resulted in a MD of 8.0% (95% CI 7.3 to 8.7), favouring tDCS. This effect was statistically significant, but not clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome falling started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of anodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome falling is low.

1.8.2 Cathodal tDCS

Andrade (2017) assessed falling by the change in FES-I (%) (n=20). Data resulted in a MD of 6.3% (95% CI 5.7 to 7.0), favouring tDCS. This effect was statistically significant, but not clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome falling started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of cathodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome falling is low.

1.8.3 Bihemispheric tDCS

Andrade (2017) assessed falling by the change in FES-I (%) (n=20). Data resulted in a MD of 20.7% (95% CI 19.8 to 21.5), favouring tDCS. This effect was statistically significant and clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome falling started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of bihemispheric tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome falling is low.

2. Start of treatment > 3 months after stroke onset

2.1 Walking

No studies described walking in patients who were treated beyond three months of stroke onset.

2.2 Maintaining standing balance

No studies described standing balance in patients who were treated beyond three months of stroke onset.

2.3 Muscle power/synergies

No studies described muscle power/synergies in patients who were treated beyond three months of stroke onset.

2.4 Sitting balance

No studies described sitting balance in patients who were treated beyond three months after stroke onset.

2.5 Transferring oneself

One RCT described transferring oneself in patients who were treated beyond three months after stroke onset (Manji, 2018).

2.5.1 Anodal tDCS

Manji (2018) assessed sitting and standing balance up by the TUG time (s) (n=30). Data resulted in a MD of -0.90 seconds (95% CI -6.34 to 4.54), favouring tDCS, after one week of treatment. After another week of treatment, data resulted in a MD of -3.10 seconds (95% CI -8.44 to 2.24), favouring tDCS. Both effects were not statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome sitting/standing up started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence regarding the outcome sitting and standing balance in stroke patients who received anodal tDCS beyond three months after stroke onset is low.

2.6 Walking long distances

One RCT described walking long distances up in patients who were treated beyond three months after stroke onset (Manji, 2018).

2.6.1 Anodal tDCS

Manji (2018) assessed walking long distances by the 10MWT (n=30). Data resulted in a MD of -2.30 seconds (95% CI -6.17 to 1.57), favouring tDCS, after one week of treatment. After another week of treatment, data resulted in a MD of -1.20 seconds (95% CI -4.64 to 2.24), favouring tDCS. Both effects were not statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome walking long distances started at high because it was based on

a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence regarding the outcome walking long distances in stroke patients who received anodal tDCS beyond three months after stroke onset is low.

2.7 Walking speed

One RCT described walking speed in patients who were treated beyond three months after stroke onset (Cattagni, 2019).

2.7.1 Anodal tDCS

Cattagni (2019) assessed walking speed by the gait speed (n=24). Data resulted in a MD of 0.20 cm/second (95% CI -20.88 to 21.28), favouring tDCS. This effect was not statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome walking speed started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence regarding the outcome walking speed in stroke patients who received anodal tDCS beyond three months after stroke onset is low.

2.8 Falling

No studies described falling in patients who were treated beyond three months after stroke onset.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the effect of rTMS on lower limb capacity in patients after stroke?

- P:** patients with ischaemic/haemorrhagic stroke with persisting lower limb dysfunction;
I: non-invasive brain stimulation with transcranial direct current stimulation (tDCS);
C: sham tDCS;
O: walking ability, maintaining standing balance, muscle power/synergies, sitting balance, transferring oneself, walking distance, walking speed and falling.

In the literature, tDCS treatment was applied at different time points after stroke onset. On the basis of a critical time window of spontaneous neurological recovery of maximal 3 months (Bernhardt, 2017), we decided to distinguish between treatment ≤ 3 months after stroke onset and treatment >3 months after stroke onset. Within this distinguishment, the effects were evaluated per intervention type. This resulted in the following (sub-)groups:

- a. Start of treatment at or within three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:
 - Anodal tDCS;
 - Cathodal tDCS;
 - Bihemispheric tDCS.
- b. Start of treatment beyond three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:

- Anodal tDCS;
- Cathodal tDCS;
- Bihemispheric tDCS.

Relevant outcome measures

The working group considered 'walking ability' and 'maintaining standing balance' as critical outcome measure for decision making. 'Muscle power/synergies', 'sitting balance', 'transferring oneself', 'walking distance', 'walking speed' and 'falling' were considered as important outcome measures for decision making.

Definitions

The working group classified the used outcome measures following the codes of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in the following groups: (Steiner, 2002):

1. **Walking ability** (d450): Functional Ambulatory Category (FAC), Rivermead Mobility Index (RMI).
2. **Maintaining standing balance** (d154) : Berg Balance Scale (BBS), Four Square Step Test (FSST), Overall Stability Index (OSI).
3. **Muscle Power** (b730)/synergies: Fugl-Meyer Assessment of the Lower Extremity (FMA-LE), Lower Limb Motricity Index (MI-LE).
4. **Sitting balance** (d4153): Trunk Impairment Scale (TIS), Trunk Control Test (TCT).
5. **Transferring oneself** (d420): Tinetti Test, Timed Up and Go Test (TUG), Sit to Stand Test (STS).
6. **Walking distance** (d4501): 6-Minute Walk Test (6MWT),
7. **Walking speed** (d4500): Gait speed, gait velocity /Walking short distances 10-Metre Walk Test (10MWT).
8. **Falling** (d4403): Incidence of falls.

The working group defined a difference of 10% on each test scale as a clinically important difference. For standardized mean differences (SMD), results were clinically relevant if they were smaller than -0.5 or higher than 0.5.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 22, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 798 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Patients with ischaemic/haemorrhagic stroke.
- RCTs and SRs about non-invasive brain stimulation with rTMS.
- Subgroups with anodal, cathodal or bihemispheric tDCS.
- A control group receiving sham tDCS.
- More than 10 patients per treatment arm.
- For cross-over studies: a baseline measurement and at the first cross-over point.
- A description of at least one outcome measure, as described in the PICO.

11 studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full-text, eight studies were excluded (see table with reasons for exclusion under the tab Methods) and three studies were included.

Results

Three studies were included in the analysis of the literature, including one systematic review and two RCTs. The most important study characteristics and results are included in the evidence tables. The judgement of the individual studies (risk of bias) is included in risk-of-bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 28-12-2022

Laatst geautoriseerd : 28-12-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Andrade SM, Ferreira JJA, Rufino TS, Medeiros G, Brito JD, da Silva MA, Moreira RN. Effects of different montages of transcranial direct current stimulation on the risk of falls and lower limb function after stroke. *Neurol Res.* 2017 Dec;39(12):1037-1043. doi: 10.1080/01616412.2017.1371473. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885111.

Cattagni T, Geiger M, Supiot A, de Mazancourt P, Pradon D, Zory R, Roche N. A single session of anodal transcranial direct current stimulation applied over the affected primary motor cortex does not alter gait parameters in chronic stroke survivors. *Neurophysiol Clin.* 2019 Sep;49(4):283-293. doi: 10.1016/j.neucli.2019.07.012. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31375380.

Chang MC, Kim DY, Park DH. Enhancement of Cortical Excitability and Lower Limb Motor Function in Patients With Stroke by Transcranial Direct Current Stimulation. *Brain Stimul.* 2015 May-Jun;8(3):561-6. doi: 10.1016/j.brs.2015.01.411. Epub 2015 Jan 31. PMID: 25736569.

Manji A, Amimoto K, Matsuda T, Wada Y, Inaba A, Ko S. Effects of transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area body weight-supported treadmill gait training in hemiparetic patients after stroke. *Neurosci Lett.* 2018 Jan 1;662:302-305. doi: 10.1016/j.neulet.2017.10.049. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29107706.

Tien HH, Liu WY, Chen YL, Wu YC, Lien HY. Transcranial direct current stimulation for improving ambulation after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rehabil Res.* 2020 Dec;43(4):299-309. doi: 10.1097/MRR.0000000000000427. PMID: 32675686; PMCID: PMC7643800.

tDCS Taalvaardigheid

Uitgangsvraag

Wat is het effect van tDCS op taalvaardigheid?

Aanbeveling

Pas geen tDCS toe ter bevordering van herstel van communicatie, taalbegrip of woordvinding na een herseninfarct of hersenbloeding.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is onvoldoende wetenschappelijke bewijs voor effectiviteit van tDCS ter bevordering van communicatie, taalfunctie en woordvinding bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Dit geldt voor patiënten die behandeld zijn binnen drie maanden en na drie maanden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk dat de behandeling met tDCS veilig is en een positief resultaat oplevert. Echter op dit moment lijkt het bewijs voor de effectiviteit van de behandeling met tDCS nog zeer gering. Ook zijn er geen afzonderlijke subgroepen bekend waarbij meer effect te verwachten is. Als er toch vragen zijn van patiënten over deze behandeling dan moet duidelijk aangegeven worden dat het effect van deze behandeling op dit moment nog onduidelijk is en dat er meer onderzoek nodig is.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is voor effect van tDCS ter bevordering van herstel van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Kwalitatief hoogwaardige fase 3 trials ontbreken.

Onderbouwing

Conclusies

Conclusions tDCS \leq 3 months after stroke onset

1.1 Functional communication (crucial)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effects of anodal tDCS treatment within three months after stroke onset on functional communication compared with sham tDCS in patients after stroke.</p> <p><i>Sources: (Spielmann, 2018)</i></p>
---------------------------	--

1.2 Verbal comprehension (important)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effects of cathodal tDCS treatment within three months after stroke onset on verbal comprehension compared with sham tDCS in patients after stroke.</p> <p><i>Sources: (Spielmann, 2018)</i></p>
---------------------------	--

1.3 Expressive naming (important)

Moderate GRADE	<p>The evidence suggests that anodal tDCS within three months after stroke onset likely results in little to no difference in expressive naming when compared with sham tDCS in patients after stroke.</p> <p><i>Sources: (Spielmann, 2018; Wang, 2019)</i></p>
---------------------------	---

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effects of cathodal tDCS treatment within three months after stroke onset on expressive naming compared with sham tDCS in patients after stroke.</p> <p><i>Sources: (Zumbansen, 2020)</i></p>
---------------------------	---

Conclusions tDCS >3 months after stroke onset

2.1 Functional communication (crucial)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effects of anodal tDCS treatment beyond three months after stroke onset on functional communication compared with sham tDCS in patients after stroke.</p> <p><i>Sources: (Meinzer, 2016)</i></p>
---------------------------	--

2.2 Verbal comprehension (important)

- GRADE	<p>There were no studies describing the effect of tDCS treatment beyond three months after stroke onset on verbal comprehension when compared with sham tDCS in patients after stroke.</p>
--------------------	--

2.3 Expressive naming (important)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effects of anodal tDCS treatment beyond three months after stroke onset on expressive naming compared with sham tDCS in patients after stroke.</p> <p><i>Sources: (Meinzer, 2016; Fridriksson, 2018)</i></p>
---------------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

As a starting point, we included studies from the review from Elsner (2019). This systematic review and meta-analysis investigates the effects of tDCS for improving aphasia in people who have had a stroke. In total, 21 trials, published until June 2018, involving 421 patients were included. To answer our clinical question, and based on the selection criteria for this module, the data from three RCTs were extracted from this review (Fridriksson, 2018; Meinzer, 2016; Spielmann, 2018).

In addition, two RCTs were included in the analysis of the literature (Wang, 2019; Zumbansen, 2020). tDCS treatment can be performed at different time points after stroke onset. We distinguished between treatment within or at three months after stroke onset and treatment beyond three months after stroke onset.

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

From the review of Elsner (2019), one RCT described the effects of tDCS treatment in patients who were treated \leq 3 months after stroke onset (Spielmann, 2018).

Spielmann (2018) performed a multi-centre, double-blind, randomized controlled trial, and evaluates the effect of anodal tDCS on word-finding treatment outcome in subacute poststroke aphasia patients. A total of 58 patients, recruited between three weeks and three months after stroke were included (mean age 58,9y; 18 women; 50 with ischaemic stroke), were allocated in two groups. All participants received 5 daily 45-minute sessions of word-finding therapy for two weeks. The experimental group (n=26) received active tDCS (20 minutes, 1mA) and the control group (n=32) received sham-tDCS over the left inferior frontal gyrus. The effects were evaluated on words finding (assessed with the Boston naming test, 60-items), naming performance, verbal communication, aphasia severity (assessed with the Aphasia Severity Rating Scale, 6-points) and adverse effects (assessed with the Wong-Baker Faces 5-point pain rating scale) after each training week and after six months follow-up. The study was limited by the fact that not all types of aphasia were included and the short intervention period.

Apart from the study included in the review, two additional RCTs described the effect of tDCS treatment in patients who were treated \leq 3 months after stroke onset (Wang, 2019; Zumbansen, 2020).

Wang (2019) performed a randomized sham-controlled study and evaluates the effect of tDCS on the activation of the speech-related areas in patients with post-stroke aphasia. A total of 52 patients were included (mean age 50,5y; 15 women; 3 with haemorrhagic stroke) and randomly allocated in three groups. The A-tDCS-M1 group (n=18) received anodal tDCS over the left lip region of the M1; The A-tDCS-Broca group (n=18) received anodal tDCS over the Broca's area; The control group (n=16) received sham tDCS. All patients received 20 minutes of stimulation, followed by 30 minutes of speech treatment, two times per day for five consecutive days. The effects were evaluated on counting numbers, the Chinese phonetic alphabet repetition, imitation of face/tongue and lip movements, monosyllable word repetition and Bisyllable word repetition.

Zumbansen (2020) performed a three-armed sham-controlled blinded prospective proof-of-concept study, and evaluates the effect of cathodal tDCS and rTMS with speech therapy on recovery from post-stroke aphasia. A total of 63 patients with left middle cerebral artery infarcts were included (mean age 66,4y; 27 women; all with left middle cerebral artery ischaemic stroke) and allocated in three groups: The rTMS group (n=20), the ctDCS group (n=24) and the sham group (n=19). To answer our clinical question, only the ctDCS

and sham group were compared. The ctDCS group received 2 mA of ctDCS during speech therapy sessions. The sham stimulation group received 30 seconds of stimulation, followed by turning of the current. The effects were evaluated on core language functions (assessed by the Boston Naming Best), the SF1min, simple to complex sentence comprehension (assessed by the 36-item Token Test), integral measures of aphasic impairment and serious adverse events one day and 30 days after treatment. The study was limited by the fact that the number of patients included did not reach the goal of 99 and presence of variability in language of the patients.

2. Start of treatment beyond three months after stroke onset

From the review of Elsner (2019), two RCTs described the effect of tDCS treatment in patients who were treated >3 months after stroke onset (Fridriksson, 2018; Meinzer, 2017).

Fridriksson (2018) performed a randomized controlled trial about the effects of anodal tDCS. A total of 66 participants were included (mean age 59,8y; 20 women). All patients received aphasia treatment, consisting of a computerized picture-word matching task for 5 times a week over three weeks. Patients were randomly assigned to receive anodal tDCS (n=29) or sham tDCS (n=37) for 20 minutes. Effects were evaluated on patients' improvements in object naming one week after treatment, after four weeks of follow-up and after 24 weeks of follow-up. The study was limited by an unexpected difference baseline difference.

Meinzer (2017) performed a randomized, parallel-group, sham-tDCS controlled, double-blind single centre, clinical trial, and evaluated the effect of anodal tDCS on effectiveness of intensive therapy in patients with chronic post-stroke aphasia and word-finding problems. A total of 26 chronic aphasia patients were included (mean 60y; 8 women; 23 with ischaemic stroke) and allocated in two groups. All participants received highly intensive naming therapy over two weeks. The experimental group (n=13) received 20 minutes of anodal tDCS (1mA, current up and down for 10 seconds) concurrently to the left primary cortex, twice daily at the beginning of each training session. The control group (n=13) received sham tDCS stimulation instead of anodal tDCS. In this group, the current was ramped up and remained at 1mA for 30 seconds before ramping down. The effects were evaluated on naming ability on trained and untrained items, quality of everyday communication (assessed by the Communication Effectiveness Index and the Partner Communication Questionnaire) after the intervention and after 6 months of follow-up. The study did not report any limitations.

Results

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

1.1 Functional communication

One RCT described functional communication in patients who were treated within three months after stroke onset (Spielmann, 2018).

1.1.1 Anodal tDCS

Spielmann (2018) assessed functional communication in patients who received anodal tDCS by using the ANELT scale, ranging between 0 and 50 where a higher score means better outcome (n=58). Data resulted in a mean score of 33 (SD12.5) in the tDCS group, compared to 32 (SD 11.1) in the sham group (MD of 1.00 (95% CI -5.15 to 7.15) in favour of tDCS). This difference was neither statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome functional communication started at high, because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by three levels due to unclear allocation of concealment (-1, risk-of-bias) and limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of anodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome functional communication is very low.

1.2 Verbal comprehension

One RCT described verbal comprehension in patients who were treated within three months after stroke onset (Zumbansen, 2020).

1.2.1 Cathodal tDCS

Zumbansen (2020) assessed verbal comprehension in patients who received Cathodal tDCS by using the standardized Z-scores of the token test post-treatment (relative to baseline) (n=43). Data resulted in a change of 1.05 (SD 1.58) in the tDCS group, compared to 1.12 (SD 1.87) in the sham group, corresponding to a MD of -0.07 (95% CI -1.12 to 0.98) in favour of sham tDCS. This difference was neither statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome verbal comprehension started at high because it was based on a randomised controlled trial, but was downgraded by three levels due to violation of intention to treat analysis (-1, risk-of-bias) and limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of cathodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome verbal comprehension is very low.

1.3 Expressive naming

Three RCT's described expressive naming in patients who were treated within three months after stroke onset (Spielmann, 2018; Wang, 2019; Zumbansen, 2020).

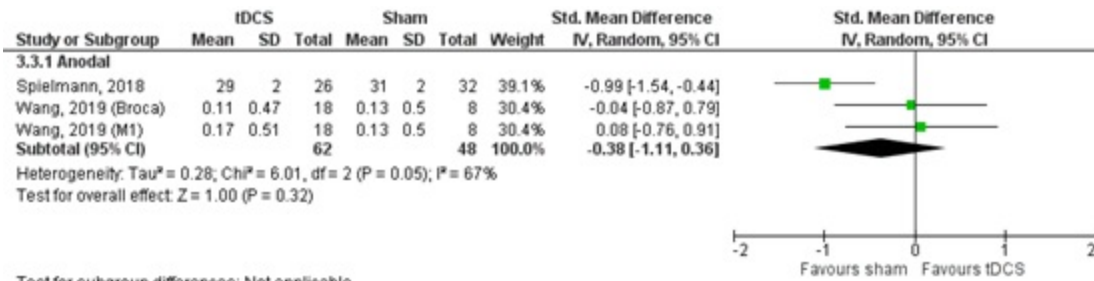
1.3.1 Anodal tDCS

Spielmann (2018) and Wang (2019) assessed expressive naming in patients who received anodal tDCS (n=110). Spielmann (2018) used the BNT (60 items), and Wang (2019) used the picture naming test (0-30). Data resulted in a SMD of -0.38 (95% CI -1.11 to 0.36) in favour of sham. This difference was neither statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 8.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome expressive naming started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by one level due to crossing the borders of clinical relevance (-1, imprecision). The final GRADE level of evidence of anodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome expressive naming is moderate.

Figure 8 Forest plot summarizing the effect anodal tDCS on expressive naming in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who received treatment within three months stroke onset



1.3.2 Cathodal tDCS

Zumbansen (2020) assessed expressive naming in patients who received cathodal tDCS by using the standardized Z-scores of the BNT post-treatment (relative to baseline (n=43)). Data resulted in a change of 1.02 (SD 1.18) in the tDCS group, compared to 0.73 (SD 0.94) in the sham tDCS group, corresponding to a MD of 0.29 (95% CI -0.34 to 0.92). This difference was neither statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome expressive naming started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by three levels due to violation of intention to treat analysis (-1, risk of bias) and limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of cathodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome expressive naming is low.

2. Start of treatment > 3 months after stroke onset

2.1 Functional communication

One described functional communication in patients who were treated beyond three months after stroke onset (Meinzer, 2016).

2.1.1 Anodal tDCS

Meinzer (2016) assessed functional communication in patients who received anodal tDCS by using the CETI (a higher score means better outcome) (n=26). Data resulted in a mean score of 78.5 (SD 19.6) in the tDCS group, compared to 69.1 (SD 20.9) in the sham tDCS group, corresponding to a MD of 9.40 (95% -6.18 to 24.98) in favour of tDCS. This difference was neither statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome functional communication started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by three levels due to selective outcome reporting (-2, risk-of-bias) and limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of anodal tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome functional communication is very low.

2.2 Verbal comprehension

No RCT's described verbal comprehension in patients who were treated beyond three months after stroke onset.

2.3 Expressive naming

Two RCT's described expressive naming in patients who were treated beyond three months after stroke onset (Meinzer, 2016; Fridriksson, 2018)

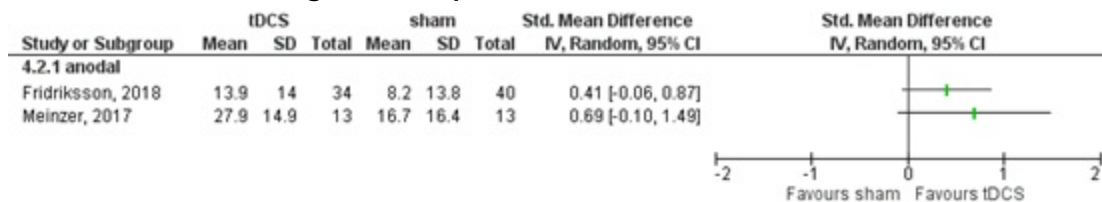
2.3.1 Anodal tDCS

Meinzer (2016) and Fridriksson (2018) assessed expressive naming in patients who received anodal tDCS (n=92). Meinzer (2016) assessed naming ability of trained and untrained items, resulting in a mean score of 13.9 (SD 14.0) in the anodal tDCS group (n=34) compared to 8.2 (SD 13.8) in the sham tDCS group (n=40). Fridriksson (2018) used the picture naming test (80 items), resulting in a mean score of 27.9 (SD 14.9) in the tDCS group (n=13) compared to 16.7 (SD 16.4) in the sham tDCS group (n=13). Both differences were not statistically significant, nor clinically relevant. Standardized results are shown in figure 9.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome expressive naming started at high because it was based on randomized controlled trials, but was downgraded by two level due to selective outcome reporting (-1, risk-of-bias) and limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of anodal tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome expressive naming is very low.

Figure 9 Forest plot summarizing the effect anodal tDCS on expressive naming in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who received treatment within three months stroke onset



Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the effect of rTMS on language skills/communication in patients after stroke?

- P:** patients with post-stroke aphasia;
- I:** non-invasive brain stimulation with transcranial direct-current stimulation (tDCS);
- C:** sham tDCS;
- O:** functional communication, verbal comprehension and expressive naming.

In the literature, tDCS treatment was applied at different time points after stroke onset. On the basis of a critical time window of spontaneous neurological recovery of maximal 3 months (Bernhardt, 2017), we decided to distinguish between treatment ≤ 3 months after stroke onset and treatment >3 months after stroke onset. Within this distinguishment, the effects were evaluated per intervention type. This resulted in the following (sub-)groups:

- a. Start of treatment at or within three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:
- Anodal tDCS;
 - Cathodal tDCS;
 - Bihemispheric tDCS.
- b. Start of treatment beyond three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:
- Anodal tDCS;
 - Cathodal tDCS;
 - Bihemispheric tDCS.

Relevant outcome measures

The working group considered 'functional communication' as a critical outcome measure for decision-making; and 'verbal comprehension' and 'expressive naming' as important outcome measures for decision-making.

Definitions

The working group classified the used outcome measures following the codes of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in the following groups: (Steiner, 2002):

1. **Functional communication:** Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test (ANELT), Functional communication (FIM), WAB spontaneous speech scores, WAB-AQ scores, Communicative effectiveness index (CETI), Partner Communication Questionnaire (PCQ), aphasia severity rating scale.
2. **Verbal comprehension:** WAB auditory comprehension scores, Token Test.
3. **Expressive naming:** Naming screening (60 items from the Snodgrass & Vanderwart picture naming inventory), Western Aphasia Battery (WAB) repetition scores, WAB naming scores, Verbal fluency (semantic fluency), naming ability for trained item sand untrained items (#correct)

The working group defined a difference of 10% on each test scale as a clinically important difference. For standardized mean differences (SMD), results were clinically relevant if they were smaller than -0.5 or higher than 0.5.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 22, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 798 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Patients with ischaemic/haemorrhagic stroke.
- RCTs and SRs about tDCS.
- Subgroups with anodal, cathodal or bihemispheric tDCS.
- A control group receiving sham tDCS.
- More than 10 patients per treatment arm.
- For cross-over studies: a baseline measurement and at the first cross-over point.

- A description of at least one outcome measure, as described in the PICO.

14 studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full-text, 11 studies were excluded (see table with reasons for exclusion under the tab Methods) and three studies were included, including one systematic review and three additional RCTs.

Results

Three studies were included in the analysis of the literature, including one systematic review and two RCTs. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 28-12-2022

Laatst geautoriseerd : 28-12-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in adults with aphasia after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May 21;5(5):CD009760. doi: 10.1002/14651858.CD009760.pub4. PMID: 31111960; PMCID: PMC6528187.

Eridriksson J, Elm J, Stark BC, Basilakos A, Rorden C, Sen S, George MS, Gottfried M, Bonilha L. BDNF genotype and tDCS interaction in aphasia treatment. *Brain Stimul.* 2018 Nov-Dec;11(6):1276-1281. doi: 10.1016/j.brs.2018.08.009. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30150003; PMCID: PMC6293970.

Meinzer M, Darkow R, Lindenberg R, Flöel A. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain.* 2016 Apr;139(Pt 4):1152-63. doi: 10.1093/brain/aww002. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26912641.

Spielmann, K., van de Sandt-Koenderman, W., Heijnenbrok-Kal, M. H., & Ribbers, G. M. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation Does Not Improve Language Outcome in Subacute Poststroke Aphasia. *Stroke*, 49(4), 1018–1020.

Wang J, Wu D, Cheng Y, Song W, Yuan Y, Zhang X, Zhang D, Zhang T, Wang Z, Tang J, Yin L. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Apraxia of Speech and Cortical Activation in Patients With Stroke: A Randomized Sham-Controlled Study. *Am J Speech Lang Pathol.* 2019 Nov 19;28(4):1625-1637. doi: 10.1044/2019_AJSLP-19-0069. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31618056.

Zumbansen A, Black SE, Chen JL, J Edwards D, Hartmann A, Heiss WD, Lanthier S, Lesperance P, Mochizuki G, Paquette C, Rochon EA, Rubi-Fessen I, Valles J, Kneifel H, Wortman-Jutt S, Thiel A; NORTHSTAR-study group. Non-invasive brain stimulation as add-on therapy for subacute post-stroke aphasia: a randomized trial (NORTHSTAR). *Eur Stroke J.* 2020 Dec;5(4):402-413. doi: 10.1177/2396987320934935. Epub 2020 Jun 30. PMID: 33598559; PMCID: PMC7856587.

tDCS Neglect en functiestoornissen

Uitgangsvraag

Wat is het effect van tDCS op neglect en andere cognitieve functiestoornissen?

Aanbeveling

Pas geen tDCS toe ter bevordering van herstel van neglect en cognitieve functiestoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is onvoldoende wetenschappelijke bewijs voor effectiviteit van tDCS ter bevordering van communicatie, taalfunctie en woordvinding bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Dit geldt voor patiënten die behandeld zijn binnen drie maanden en na drie maanden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk dat de behandeling met tDCS veilig is en een positief resultaat oplevert. Echter op dit moment lijkt het bewijs voor de effectiviteit van de behandeling met tDCS nog zeer gering. Ook zijn er geen afzonderlijke subgroepen bekend waarbij meer effect te verwachten is. Als er toch vragen zijn van patiënten over deze behandeling dan moet duidelijk aangegeven worden dat het effect van deze behandeling op dit moment nog onduidelijk is en dat er meer onderzoek nodig is.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is voor effect van tDCS ter bevordering van herstel van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Kwalitatief hoogwaardige fase 3 trials ontbreken.

Onderbouwing

Conclusies

Conclusions tDCS \leq 3 months after stroke onset

1.1 Visual and spatial attention (crucial)

- GRADE	There were no studies describing the effect of tDCS on visual and spatial attention when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke onset.
------------	---

1.2 Global cognitive functioning (crucial)

Low GRADE	<p>The evidence suggests that anodal tDCS does not improve or worsen global cognitive functioning when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke onset.</p> <p><i>Sources: (Yun, 2015)</i></p>
--------------	--

1.3 Memory (crucial)

Low GRADE	<p>The evidence suggests that anodal tDCS does not improve or worsen short term memory when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke onset.</p> <p><i>Sources: (Yun, 2015)</i></p>
----------------------	---

1.4 Executive functioning (crucial)

- GRADE	<p>There were no studies describing the effect of tDCS on executive functioning when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke onset.</p>
--------------------	---

Conclusions tDCS >3 months after stroke onset

2.1 Visual and spatial attention (crucial)

Low GRADE	<p>The evidence suggests that anodal tDCS does not improve or worsen visual and spatial attention when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke onset.</p> <p><i>Sources: (Hosseinzadeh, 2018; Ládvav, 2015)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>The evidence suggests that cathodal tDCS does not improve or worsen visual and spatial attention when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke onset.</p> <p><i>Sources: (Hosseinzadeh, 2018)</i></p>
----------------------	---

2.2 Global cognitive functioning (crucial)

- GRADE	<p>There were no studies describing the effect of tDCS on global cognitive functioning when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke onset.</p>
--------------------	--

2.3 Memory (crucial)

Low GRADE	<p>The evidence suggests that anodal tDCS does not improve or worsen memory when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke onset.</p> <p><i>Sources: (Hosseinzadeh, 2018)</i></p>
----------------------	---

2.4 Executive functioning (crucial)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of anodal tDCS on executive functioning when compared with sham stimulation in patients beyond months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Shaker, 2018)</i></p>
---------------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

As a starting point, we included studies from the review from Lieshout (2019). This systematic review describes the effects of noninvasive brain stimulation on poststroke cognitive function. In total, 40 studies were included, including RCTs, crossover trials, case studies and studies with a mixed design. To answer our clinical question and based on the selection criteria for this module, only the data of two RCTs were extracted from this review (Ládavas, 2015; Yun, 2015).

In addition, two separate RCTs were included in the analysis of the literature (Hosseinzadeh, 2018; Shaker, 2018). tDCS treatment can be performed at different time points after stroke onset. We distinguished between treatment within or at three months after stroke onset and treatment beyond three months after stroke onset.

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

From the review of Lieshout (2019), one RCT described the effects of tDCS treatment in patients who were treated \leq 3 months after stroke onset (Yun, 2015). Yun (2015) applied left fronto-temporal stimulation or right fronto-temporal stimulation randomly to patients with right, left, multiple, cortical and subcortical ischaemic or haemorrhagic stroke. The effects were evaluated on patients' global cognitive functioning and memory.

2. Start of treatment beyond three months after stroke onset

From the review of Lieshout (2019), one RCT described the effects of tDCS treatment in patient who were treated beyond three months after stroke onset (Ládavas, 2015). Ládavas (2015) applied anodal tDCS to the posterior parietal cortex of the affected hemisphere to patients with right stroke. The effects were evaluated on patients' visual and spatial attention.

Apart from the study included in the review, two additional RCTs described the effect of tDCS treatment in patients who were treated beyond three months after stroke onset (Hosseinzadeh, 2018; Shaker, 2018).

Hosseinzadeh (2018) performed a clinical trial, and evaluated the effects of anodal and cathodal tDCS on attention and executive functioning in patients with chronic stroke. In total, 100 patients (mean age 59y; 49% male; 100% ischaemic stroke; 56% left side) were randomly allocated to four groups: 1) anodal tDCS on the left superior temporal gyrus (n=25); 2) cathodal tDCS on the left superior temporal gyrus (n=25); 3) sham tDCS over the left superior temporal gyrus (n=25); 4) control (n=25). Any type of tDCS was administered for three times a week for one month (30 minutes per session). In order to answer our clinical question, we compared anodal tDCS with sham tDCS and cathodal tDCS with sham tDCS. Visual and spatial attention and executive functioning was assessed by the NIHSS and trail making test after the one-month intervention.

Shaker (2018) performed a randomized controlled single-blinded trial, and evaluated the effects of anodal tDCS over the right and left dorsolateral prefrontal cortex on memory and executive functioning in male patients with first-ever ischaemic cerebrovascular stroke. In total, 40 patients (mean age 53.8y; 100% male; 100% ischaemic stroke; stroke side not reported) were randomly allocated to the real tDCS or sham tDCS treatment group. Real and sham tDCS was administered three times a week for one month (60 minutes per

session). Both groups received the same additional cognitive training program (30 minutes after each tDCS session). Memory and executive functioning were assessed by the FML and logical reasoning level respectively after the one-month intervention.

Results

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

1.1 Visual and spatial attention (crucial)

Visual and spatial attention was not assessed as an outcome in the included study.

1.2 Global cognitive functioning (crucial)

One RCT described global cognitive functioning in patients who were treated within three months after stroke onset (Yun, 2015).

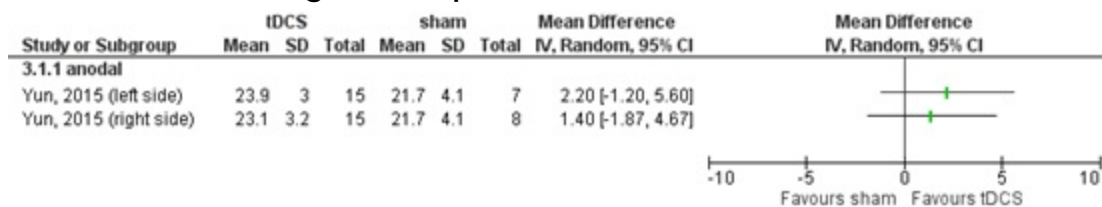
1.2.1 Anodal tDCS

Yun (2015) assessed global cognitive functioning by the Korean version of the MMSE test (range 0 to 30, higher score means better outcome) (n=45). The intervention group receiving left anodal stimulation (affected and/or unaffected side) had a mean score of 23.9 (SD 3.0); the intervention group receiving right anodal stimulation (affected and/or unaffected side) had a mean score of 23.1 (SD 3.2); and the sham stimulation group had a mean score of 21.7 (SD 4.1) after the intervention. These differences were not statistically nor clinically relevant. Results are shown in figure 10.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome global cognitive functioning started at high because it was based on an RCT, but was downgraded by two levels due to limited number of studies and patients included for this outcome (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of anodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome global cognitive functioning is low.

Figure 10 Forest plot summarizing the effect of left and right sided anodal tDCS on global cognitive functioning, assessed by the Korean version of the Mini Mental State (MMSE) test in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who received treatment within three months after stroke onset



1.3 Memory (crucial)

One RCT described global cognitive functioning in patients who were treated within three months after stroke onset (Yun, 2015).

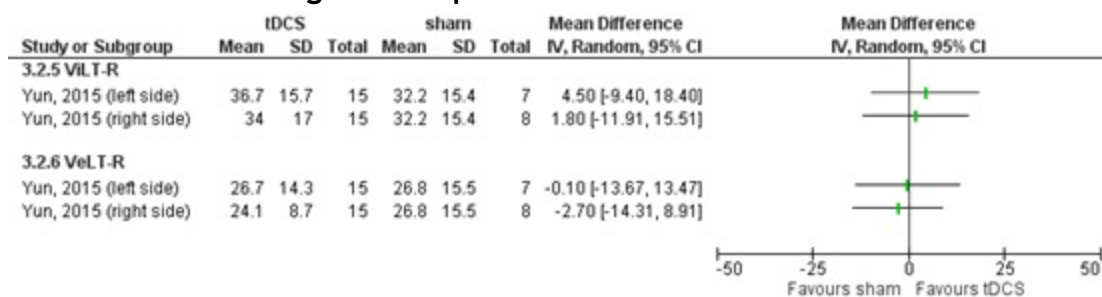
1.3.1 Anodal tDCS

Yun (2015) assessed memory by the visual learning test-delayed recall (ViLT-R) and the verbal learning test-delayed recall (VeLT-R) (n=45). All differences were not statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 11.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome general memory started at high because it was based on an RCT, but was downgraded by two levels due to limited number of studies and patients included for this outcome (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of anodal tDCS within three months after stroke onset regarding the outcome memory is low.

Figure 11 Forest plot summarizing the effect of anodal tDCS on memory, assessed by the visual learning test-delayed recall (ViLT-R) and the verbal learning test-delayed recall (VeLT-R) in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who received treatment within three months after stroke onset



1.4 Executive functioning (crucial)

Executive functioning was not assessed as an outcome in the included study.

2. Start of treatment beyond three months after stroke onset

2.1 Visual and spatial attention

Two RCTs assessed visual and spatial attention in patient who were treated beyond three months after stroke onset (Hosseinzadeh, 2018; Ládavás, 2015).

2.1.1 Anodal tDCS

Hosseinzadeh (2018) and Ládavás (2015) assessed visual and spatial attention in patients who received anodal tDCS on the left superior temporal gyrus (affected or unaffected side) (n=77). Hosseinzadeh (2018) used the between group difference in change scores of the trail making test (higher score means better outcome) from baseline to one month after treatment, resulting in an increase of 1.2 (SD 0.2) in the anodal tDCS group, compared to a decrease of 0.5 (SD 0.2) in the sham tDCS group (estimated from figure 3 in the article). Ládavás (2015) used the post-intervention scores of the behavioral inattention test (range 0-146, higher score means better outcome), resulting in a mean score of 120 (SD 4) in the anodal tDCS group, compared to 111 (SD 10) in the sham tDCS group (estimated from figure 1 in the article). Both differences were statistically significant, but not clinically relevant. Results are shown in figure 12.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome visual and spatial attention started at high because it was based on RCTs, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of anodal tDCS beyond three months after stroke onset regarding the

outcome visual and spatial attention is low.

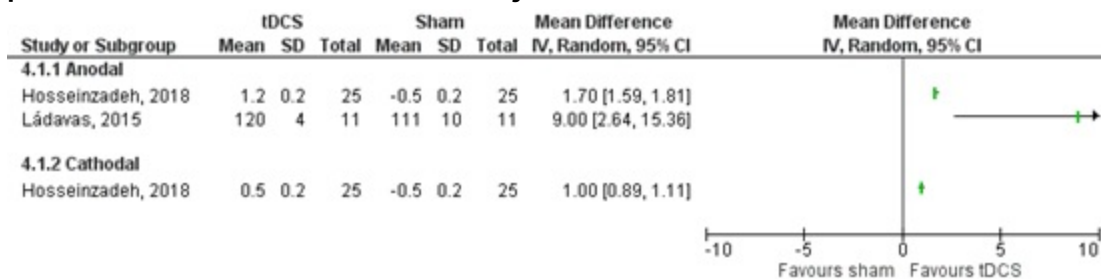
2.1.2 Cathodal tDCS

Hosseinzadeh (2018) assessed visual and spatial attention in patients who received cathodal tDCS over the left superior temporal gyrus (affected or unaffected side) by the change scores of the trail making test (higher score means better outcome) from before to one month after treatment (n=50). Data resulted in an increase of 0.5 (SD 0.2) in the cathodal tDCS group, compared to a decrease of 0.5 (SD 0.2) in the sham tDCS group (estimated from figure 3 in the article). This difference was statistically significant, but not clinically relevant. Results are shown in figure 12.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome visual and spatial attention started at high because it was based on RCTs, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of cathodal tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome visual and spatial attention is low.

Figure 12 Forest plot summarizing the effect of anodal and cathodal tDCS on visual and spatial attention, assessed by the change scores of the trail making test, in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who received treatment beyond three months after stroke onset



2.2 Global cognitive functioning

Global cognitive functioning was not assessed as an outcome in the included studies.

2.3 Memory (crucial)

One RCT assessed memory in patients who were treated beyond three months after stroke onset (Shaker, 2018).

2.3.1 Anodal tDCS

Shaker (2018) assessed memory in patients who received anodal tDCS over the right and left dorsolateral prefrontal cortex (affected side unknown) by the figural memory level (higher score means better outcome) after the intervention (n=40). Data resulted in a mean score of 6.5 (SD 1.19) in the anodal tDCS group, compared to 4.85 (SD 0.81) in the sham tDCS group (MD of 1.65 (95% CI 1.02 to 2.28) in favour of anodal tDCS. This difference was statistically significant, but not clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome memory started at high because it was based on an RCT, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE

level of evidence of anodal tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome memory is low.

2.4 Executive functioning (crucial)

One RCT assessed executive functioning in patient who were treated beyond three months after stroke onset (Shaker, 2018).

2.4.1 Anodal tDCS

Shaker (2018) assessed executive functioning in patients who received anodal tDCS over the right and left dorsolateral prefrontal cortex (affected side unknown; n=40). Executive functioning was measured by the post-intervention scores of the LRL (higher score means better outcome). Data resulted in a mean score of 8.8 in the anodal tDCS group, compared to 5.8 in the sham tDCS group (estimated from figure 1 in the article). This difference was statistically significant, but not clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome executive functioning started at high because it was based on RCTs, but was downgraded by three levels due to incomplete outcome data (-1, risk of bias) limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of anodal tDCS beyond three months after stroke onset regarding the outcome executive functioning is very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of tDCS on visual and spatial attention, global cognitive functioning, memory and executive functioning in patients after stroke?

- P:** patients with ischaemic/haemorrhagic stroke with neglect and other cognitive functions;
I: non-invasive brain stimulation with transcranial direct current stimulation (tDCS);
C: sham tDCS;
O: visual and spatial attention, global cognitive functioning, memory, executive functioning.

In het literatuur, tDCS treatment was applied at different time points after stroke onset. On the basis of a critical time window of spontaneous neurological recovery of maximal 3 months (Bernhardt, 2017), we decided to distinguish between treatment ≤ 3 months after stroke onset and treatment >3 months after stroke onset. Within this distinguishment, the effects were evaluated per intervention type. This resulted in the following (sub-)groups:

- a. Start of treatment at or within three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:
 - Anodal tDCS;
 - Cathodal tDCS;
 - Bihemispheric tDCS.
- b. Start of treatment beyond three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:
 - Anodal tDCS;

- Cathodal tDCS;
- Bihemispheric tDCS.

Relevant outcome measures

The working group considered all outcome measures critical for decision-making.

Definitions

The working group classified the used outcome measures following the codes of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in the following groups: (Steiner, 2002):

1. **Visual and spatial attention:** Catherine Bergego Scale (CBS), Vienna Test System, Paper-pencil assessment, attention score, Attention Matrices, Copy of Figure, visual search and cancellation task, Trail Making Test (TMT), Star Cancellation Test (SCT), Line Bisection Test (LBT), letter cancellation test, figure and shape copying test, Albert test, center of cancellation score, X-position of leftmost cancelled target, number of cancelled targets, digit span test, structured cancellation test, letter-structure cancellation test, behavioural inattention test, NIHSS scale (cognitive/neglect domains), visual search and cancellation task, figure and shape copying test.
2. **Global cognitive functioning:** Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Loewenstein Occupational Therapy of Cognitive Assessment (LOTCA), Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), Mini Mental State Examination (MMSE), Korean version of the MMSE, neuropsychological test battery.
3. **Memory:** Rivermead Behaviour Memory Test (RBMT), Memory function, Forward and Backward Digit Span Test (FDST/BDST), Forward and Backward Visual Span Test (FVST/BVST), short story test, Figural Memory Level (FML), Visual Learning Test-delayed Recall (ViLT-R), Verbal Learning Test-delayed Recall (VeLT-R).
4. **Executive functioning:** Victoria Stroop Test, copy of figure, logic reasoning level (LRL).

The working group defined a difference of 10% on each test scale as a clinically important difference. For standardized mean differences (SMD), results were clinically relevant if they were smaller than -0.5 or higher than 0.5.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 22, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 798 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Patients with ischaemic/haemorrhagic stroke.
- RCTs and SRs about tDCS.
- Subgroups with anodal, cathodal or bihemispheric tDCS.
- A control group receiving sham tDCS.
- More than 10 patients per treatment arm.
- For cross-over studies: a baseline measurement and at the first cross-over point.
- A description of at least one outcome measure, as described in the PICO.

Seven studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full-text, four studies were excluded (see table with reasons for exclusion under the tab Methods) and three studies were included, including one systematic review and two RCTs.

Results

Three studies were included in the analysis of the literature, including one systematic review and two RCTs. The most important study characteristics and results are included in the evidence-tables. The judgement of the individual studies (risk of bias) is included in risk-of-bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 28-12-2022

Laatst geautoriseerd : 28-12-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Hosseinzadeh, S. A., Mazhari, S., Najafi, K., Ahmadi, M., Aghaei, I., & Khaksarian, M. (2018). Anodal transcranial direct current stimulation enhances positive changes in movement functions, visual attention and depression of patients with chronic ischaemic stroke: A clinical trial. Biomedical Research and Therapy, 5(11), 2841-2849.

<https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i11.503>

Làdavos E, Giulietti S, Avenanti A, Bertini C, Lorenzini E, Quinquinio C, Serino A. a-tDCS on the ipsilesional parietal cortex boosts the effects of prism adaptation treatment in neglect. Restor Neurol Neurosci. 2015;33(5):647-62. doi: 10.3233/RNN-140464. PMID: 25855132.

van Lieshout ECC, van Hooijdonk RF, Dijkhuizen RM, Visser-Meily JMA, Nijboer TCW. The Effect of Noninvasive Brain Stimulation on Poststroke Cognitive Function: A Systematic Review. Neurorehabil Neural Repair. 2019 May;33(5):355-374. doi: 10.1177/1545968319834900. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021702.

Shaker HA, Sawan SAE, Fahmy EM, Ismail RS, Elrahman SAEA. Effect of transcranial direct current stimulation on cognitive function in stroke patients. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2018;54(1):32. doi: 10.1186/s41983-018-0037-8. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30459505; PMCID: PMC6223736.

Yun GJ, Chun MH, Kim BR. The Effects of Transcranial Direct-Current Stimulation on Cognition in Stroke Patients. J Stroke. 2015 Sep;17(3):354-8. doi: 10.5853/jos.2015.17.3.354. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26438001; PMCID: PMC4635724.

Non-invasieve hersenstimulatie met rTMS

Uitgangsvraag

Wat is het effect van non-invasieve hersenstimulatie met rTMS op functioneel herstel na een herseninfarct of hersenbloeding?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het effect van rTMS op functies van de bovenste extremiteit?
2. Wat is het effect van rTMS op functies van de onderste extremiteit?
3. Wat is het effect van rTMS op taalvaardigheid?
4. Wat is het effect van rTMS op neglect en andere cognitieve functiestoornissen?

Inleiding

Na een herseninfarct of hersenbloeding herstellen vaak niet alle functies volledig en blijven bij veel patiënten beperkingen bestaan. Verscheidene onderzoeken suggereren dat non-invasieve hersenstimulatie (NIBS) het herstel kan bevorderen. NIBS kan bestaan uit repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) of transcraniële anodale en/of cathodale stimulatie met gelijk- of wisselstroom (tDCS). Beide vormen van NIBS zijn onderzocht ter verbetering van uiteenlopende functies, waaronder arm-handvaardigheid, stabalans, loopvaardigheid, taalvaardigheid, neglect en andere cognitieve functiestoornissen. In deze module wordt bewijs voor effect van rTMS op functioneel herstel van de bovenste extremiteit, onderste extremiteit, taalvaardigheid, neglect en andere cognitieve functiestoornissen op basis van de literatuur samengevat.

Er zijn diverse vormen van rTMS op herstel van patiënten na een herseninfarct of hersenbloeding getest. Hoogfrequente (HF) rTMS heeft een verondersteld exciterend (activerend) effect op gestimuleerde hersengebieden. Deze vorm van rTMS wordt toegepast op de aangedane hemisfeer vanuit de hypothese dat milde activatie het herstel van perilesionale hersengebieden bevordert. Laagfrequente (LF) rTMS en intermitterende theta burst stimulatie (iTBS) hebben een verondersteld inhiberend (remmend) effect op gestimuleerde hersengebieden. Deze vormen van rTMS worden toegepast op de gezonde hemisfeer. Inhibitie van de gezonde hemisfeer zou dan de balans in excitatie en inhibitie tussen de beide hemisferen herstellen. Vooral stimulatie van de contralaterale, gezonde hemisfeer met LF rTMS of iTBS binnen drie maanden na een herseninfarct of -bloeding is herhaaldelijk geassocieerd met een beter herstel van uiteenlopende functies.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 28-12-2022

Laatst geautoriseerd : 28-12-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Cha HG, Kim MK. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on arm function and decreasing unilateral spatial neglect in subacute stroke: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2016 Jul;30(7):649-56. doi: 10.1177/0269215515598817.

Epub 2015 Aug 6. PMID: 26254255.

Chen YJ, Huang YZ, Chen CY, Chen CL, Chen HC, Wu CY, Lin KC, Chang TL. Intermittent thetburst stimulation enhances upper limb motor function in patients with chronic stroke: a pilot randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2019 Apr 25;19(1):69. doi: 10.1186/s12883-019-1302-x. PMID: 31023258; PMCID: PMC6485156.

Chiu, D., McCane, C. D., Lee, J., John, B., Nguyen, L., Butler, K., Gadhia, R., Misra, V., Volpi, J.J., Verma, A., & Helekar, S. A. (2020). Multifocal transcranial stimulation in chronic ischaemic stroke: A phase 1/2a randomized trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(6), (104816). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104816>

Conforto AB, Anjos SM, Saposnik G, Mello EA, Nagaya EM, Santos W Jr, Ferreiro KN, Melo ES, Reis FI, Scaff M, Cohen LG. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. *J Neurol.* 2012 Jul;259(7):1399-405. doi: 10.1007/s00415-011-6364-7. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22173953; PMCID: PMC4883097.

Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, Ranieri F, Tombini M, Ziemann U, Rothwell JC, Di Lazzaro V. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol.* 2014 Oct;10(10):597-608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25201238.

Du J, Tian L, Liu W, Hu J, Xu G, Ma M, Fan X, Ye R, Jiang Y, Yin Q, Zhu W, Xiong Y, Yang F, Liu X. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2016 Nov;23(11):1666-1672. doi: 10.1111/ene.13105. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27425785.

Harvey RL, Edwards D, Dunning K, Fregni F, Stein J, Laine J, Rogers LM, Vox F, Durand Sanchez A, Bockbrader M, Goldstein LB, Francisco GE, Kinney CL, Liu CY; NICHE Trial Investigators *. Randomized Sham-Controlled Trial of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Recovery in Stroke. *Stroke.* 2018 Sep;49(9):2138-2146. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020607. PMID: 30354990.

Hosomi K, Morris S, Sakamoto T, Taguchi J, Maruo T, Kageyama Y, Kinoshita Y, Goto Y, Shimokawa T, Koyama T, Saitoh Y. Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Upper Limb Paresis in the Subacute Period. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Jul;25(7):1655-1664. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.024. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27067882.

Ke J, Zou X, Huang M, Huang Q, Li H, Zhou X. High-frequency rTMS with two different inter train intervals improves upper limb motor function at the early stage of stroke. *J Int Med Res.* 2020 Jun 12;48(6):0300060520928737. doi: 10.1177/0300060520928737. PMCID: PMC7294505.

Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2009 Dec;16(12):1323-30. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02746.x. Epub 2009 Sep 23. PMID: 19780802.

Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM, Razek AA. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2010 Jan;121(1):30-7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01195.x. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19678808.

Kim WS, Kwon BS, Seo HG, Park J, Paik NJ. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Contralesional Motor Cortex for Motor Recovery in Subacute Ischaemic Stroke: A Randomized Sham-Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020 Sep;34(9):856-867. doi: 10.1177/1545968320948610. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32807013.

Lai CJ, Wang CP, Tsai PY, Chan RC, Lin SH, Lin FG, Hsieh CY. Corticospinal integrity and motor impairment predict outcomes after excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Jan;96(1):69-75. doi: 10.1016/j.apmr.2014.08.014. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25218256.

Li J, Meng XM, Li RY, Zhang R, Zhang Z, Du YF. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on the recovery of upper limb motor dysfunction in patients with subacute cerebral infarction. *Neural Regen Res.* 2016 Oct;11(10):1584-1590. doi: 10.4103/1673-5374.193236. PMID: 27904488; PMCID: PMC5116836.

van Lieshout ECC, van der Worp HB, Visser-Meily JMA, Dijkhuizen RM. Timing of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Onset for Upper Limb Function After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2019 Dec 3;10:1269. doi: 10.3389/fneur.2019.01269. PMID: 31849827; PMCID: PMC6901630.

Long H, Wang H, Zhao C, Duan Q, Feng F, Hui N, Mao L, Liu H, Mou X, Yuan H. Effects of combining high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Restor Neurol Neurosci.* 2018;36(1):21-30. doi: 10.3233/RNN-170733. PMID: 29439359.

Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Theilig S, Wiederer R, Nowak DA. The Effectiveness of 1 Hz rTMS Over the Primary Motor

- Area of the Unaffected Hemisphere to Improve Hand Function After Stroke Depends on Hemispheric Dominance. *Brain Stimul.* 2015 Jul-Aug;8(4):823-30. doi: 10.1016/j.brs.2015.02.004. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25828427.
- Seniów J, Bilik M, Leśniak M, Waldowski K, Iwański S, Członkowska A. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012 Nov-Dec;26(9):1072-9. doi: 10.1177/1545968312445635. Epub 2012 May 15. PMID: 22588639.
- Theilig S, Podubecka J, Bösl K, Wiederer R, Nowak DA. Functional neuromuscular stimulation to improve severe hand dysfunction after stroke: does inhibitory rTMS enhance therapeutic efficiency? *Exp Neurol.* 2011 Jul;230(1):149-55. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.04.010. Epub 2011 Apr 16. PMID: 21524650.
- Volz LJ, Rehme AK, Michely J, Nettekoven C, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. Shaping Early Reorganization of Neural Networks Promotes Motor Function after Stroke. *Cereb Cortex.* 2016 Jun;26(6):2882-2894. doi: 10.1093/cercor/bhw034. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26980614; PMCID: PMC4869817.
- Wang CC, Wang CP, Tsai PY, Hsieh CY, Chan RC, Yeh SC. Inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional premotor and primary motor cortices facilitate poststroke motor recovery. *Restor Neurol Neurosci.* 2014;32(6):825-35. doi: 10.3233/RNN-140410. PMID: 25201815 (a)
- Weir CJ, Butcher I, Assi V, Lewis SC, Murray GD, Langhorne P, Brady MC. Dealing with missing standard deviation and mean values in meta-analysis of continuous outcomes: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2018 Mar 7;18(1):25. doi: 10.1186/s12874-018-0483-0. PMID: 29514597; PMCID: PMC5842611.
- Zheng CJ, Liao WJ, Xia WG. Effect of combined low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and virtual reality training on upper limb function in subacute stroke: a double-blind randomized controlled trial. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2015 Apr;35(2):248-254. doi: 10.1007/s11596-015-1419-0. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25877360.
- Choi CM, Kim JH, Lee JK, Lee BY, Kee HS, Jung KI, Yoon SR. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Trunk Motor Spot on Balance Function in Stroke Patients. *Ann Rehabil Med.* 2016 Oct;40(5):826-834. doi: 10.5535/arm.2016.40.5.826. Epub 2016 Oct 31. Erratum in: *Ann Rehabil Med.* 2016 Dec;40(6):1151. PMID: 27847712; PMCID: PMC5108709.
- Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, Ranieri F, Tombini M, Ziemann U, Rothwell JC, Di Lazzaro V. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol.* 2014 Oct;10(10):597-608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25201238.
- Forogh B, Ahadi T, Nazari M, Sajadi S, Abdul Latif L, Akhavan Hejazi SM, Raissi G. The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Postural Stability After Acute Stroke: A Clinical Trial. *Basic Clin Neurosci.* 2017 Sep-Oct;8(5):405-411. doi: 10.18869/nirp.bcn.8.5.405. PMID: 29167727; PMCID: PMC5691172.
- Koch G, Bonni S, Casula EP, Iosa M, Paolucci S, Pellicciari MC, Cinnera AM, Ponzo V, Maiella M, Picazio S, Sallustio F, Caltagirone C. Effect of Cerebellar Stimulation on Gait and Balance Recovery in Patients With Hemiparetic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019 Feb 1;76(2):170-178. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3639. PMID: 30476999; PMCID: PMC6439971.
- Forogh B, Ahadi T, Nazari M, Sajadi S, Latif L, Akhavan Hejazi S, Raissi G. (2017).
- Gu SY, Chang MC. The Effects of 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Depression in Chronic Stroke Patients. *Brain Stimul.* 2017 Mar-Apr;10(2):270-274. doi: 10.1016/j.brs.2016.10.010. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27839722.
- Huang YZ, Lin LF, Chang KH, Hu CJ, Liou TH, Lin YN. Priming With 1-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Contralesional Leg Motor Cortex Does Not Increase the Rate of Regaining Ambulation Within 3 Months of Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018 May;97(5):339-345. doi: 10.1097/PHM.0000000000000850. PMID: 29023249.
- Lin YN, Hu CJ, Chi JY, Lin LF, Yen TH, Lin YK, Liou TH. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere leg motor area in patients with subacute stroke and substantial leg impairment: A pilot study. *J Rehabil Med.* 2015 Apr;47(4):305-10. doi: 10.2340/16501977-1943. PMID: 25679340.
- Tung YC, Lai CH, Liao CD, Huang SW, Liou TH, Chen HC. Repetitive transcranial magnetic stimulation of lower limb motor function in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil.* 2019 Jul;33(7):1102-1112. doi: 10.1177/0269215519835889. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30864462.
- Wang R-Y, Tseng H-Y, Liao K-K, Wang C-J, Lai K-L, & Yang Y-R. (2012). rTMS Combined With Task-Oriented Training to Improve Symmetry of Interhemispheric Corticomotor Excitability and Gait Performance After Stroke: A Randomized Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26(3), 222–230. <https://doi.org/10.1177/1545968311423265>

- Werner A Steiner, Liliane Ryser, Erika Huber, Daniel Uebelhart, André Aeschlimann, Gerold Stucki, Use of the ICF Model as a Clinical Problem-Solving Tool in Physical Therapy and Rehabilitation Medicine, Physical Therapy, Volume 82, Issue 11, 1 November 2002, Pages 1098–1107, <https://doi.org/10.1093/ptj/82.11.1098>
- Bucur M, Papagno C. Are transcranial brain stimulation effects long-lasting in post-stroke aphasia? A comparative systematic review and meta-analysis on naming performance. Neurosci Biobehav Rev. 2019 Jul;102:264-289. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.019. Epub 2019 May 8. PMID: 31077693.
- Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, Ranieri F, Tombini M, Ziemann U, Rothwell JC, Di Lazzaro V. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. Nat Rev Neurol. 2014 Oct;10(10):597-608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25201238.
- Ren C, Zhang G, Xu X, Hao J, Fang H, Chen P, Li Z, Ji Y, Cai Q, Gao F. The Effect of rTMS over the Different Targets on Language Recovery in Stroke Patients with Global Aphasia: A Randomized Sham-Controlled Study. Biomed Res Int. 2019 Jul 29;2019:4589056. doi: 10.1155/2019/4589056. PMID: 31467892; PMCID: PMC6699349.
- Rubi-Fessen I, Hartmann A, Huber W, Fimm B, Rommel T, Thiel A, Heiss WD. Add-on Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Subacute Aphasia Therapy: Enhanced Improvement of Functional Communication and Basic Linguistic Skills. A Randomized Controlled Study. Arch Phys Med Rehabil. 2015 Nov;96(11):1935-44.e2. doi: 10.1016/j.apmr.2015.06.017. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26189201.
- Zumbansen A, Black SE, Chen JL, et al. Non-invasive brain stimulation as add-on therapy for subacute post-stroke aphasia: a randomized trial (NORTHSTAR). European Stroke Journal. 2020 Dec;5(4):402-413. DOI: 10.1177/2396987320934935. PMID: 33598559; PMCID: PMC7856587.
- Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, Ranieri F, Tombini M, Ziemann U, Rothwell JC, Di Lazzaro V. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. Nat Rev Neurol. 2014 Oct;10(10):597-608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25201238.
- Łwański S, Leśniak M, Polanowska K, Bembenek J, Czepiel W, Seniów J. Neuronavigated 1 Hz rTMS of the left angular gyrus combined with visuospatial therapy in post-stroke neglect. NeuroRehabilitation. 2020;46(1):83-93. doi: 10.3233/NRE-192951. PMID: 32039875.
- van Lieshout ECC, van Hooijdonk RF, Dijkhuizen RM, Visser-Meily JMA, Nijboer TCW. The Effect of Noninvasive Brain Stimulation on Poststroke Cognitive Function: A Systematic Review. Neurorehabil Neural Repair. 2019 May;33(5):355-374. doi: 10.1177/1545968319834900. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021702.
- Liu Y, Yin M, Luo J, Huang L, Zhang S, Pan C, Hu X. Effects of transcranial magnetic stimulation on the performance of the activities of daily living and attention function after stroke: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2020 Dec;34(12):1465-1473. doi: 10.1177/0269215520946386. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32748630.
- Tsai PY, Lin WS, Tsai KT, Kuo CY, Lin PH. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans. J Psychiatry Neurosci. 2020 Jul 1;45(4):262-270. doi: 10.1503/jpn.190060. PMID: 32159313; PMCID: PMC7828923.
- Yin M, Liu Y, Zhang L, Zheng H, Peng L, Ai Y, Luo J, Hu X. Effects of rTMS Treatment on Cognitive Impairment and Resting-State Brain Activity in Stroke Patients: A Randomized Clinical Trial. Front Neural Circuits. 2020 Sep 30;14:563777. doi: 10.3389/fncir.2020.563777. PMID: 33117131; PMCID: PMC7561423.
- Yin M, Liu Y, Zhang L, Zheng H, Peng L, Ai Y, Luo J, Hu X. Effects of rTMS Treatment on Cognitive Impairment and Resting-State Brain Activity in Stroke Patients: A Randomized Clinical Trial. Front Neural Circuits. 2020 Sep 30;14:563777. doi: 10.3389/fncir.2020.563777. PMID: 33117131; PMCID: PMC7561423.

rTMS Bovenste extremiteit

Uitgangsvraag

Wat is het effect van rTMS op functies van de bovenste extremiteit?

Aanbeveling

Pas geen rTMS toe ter bevordering van herstel van functie van de bovenste extremiteit na een herseninfarct of hersenbloeding.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er werden 11 onderzoeken (n=1192) naar het effect van rTMS op herstel van arm-/hand functie geïdentificeerd die voldoen aan onze inclusiecriteria. De meeste toonden statistisch significante en klinisch relevante gunstige effecten op één of meerdere uitkomstmaten aan.

Ondanks de gerapporteerde statistisch significante en klinisch relevante effecten is de werkgroep onzeker over het effect van rTMS. Ten eerste zijn vrijwel alle geïnccludeerde onderzoeken klein (n=10 tot 50 per behandelgroep, meestal n < 20). Mede daardoor zijn betrouwbaarheidsintervallen wijd. De enige twee grotere onderzoeken tonen uiteenlopende resultaten: één vond een gunstig effect (Zheng, 2015) en één vond geen effect (Harvey, 2018) van LF rTMS. Ten tweede rapporteerden eerdere gepubliceerde meta-analyses een grote kans op publicatie bias (van Lieshout, 2019). Omdat wij onderzoeken met ≤ 10 patiënten per behandelgroep excludeerden, waren er onvoldoende publicaties voor analyse van publicatie bias in onze meta-analyse. Ten derde werd voor alle uitkomstmaten en alle vormen van rTMS de kwaliteit van het bewijs ondermijnd door methodologische zwaktes.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk dat de behandeling met rTMS veilig is en een positief resultaat oplevert. Echter op dit moment lijkt het bewijs voor de effectiviteit van de behandeling met rTMS nog zeer gering. Ook zijn er geen afzonderlijke subgroepen bekend waarbij meer effect te verwachten is. Als er toch vragen zijn van patiënten over deze behandeling dan moet duidelijk aangegeven worden dat het effect van deze behandeling op dit moment nog onduidelijk is en dat er meer onderzoek nodig is.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep is van mening dat rTMS een potentieel veelbelovende behandeling is ter verbetering van hersenfuncties na een herseninfarct of hersenbloeding. Er is vooral bewijs voor effect van vormen van 'inhiberende' rTMS van de gezonde hemisfeer, al dan niet in combinatie met stimulatie van hersengebieden in de aangedane hemisfeer. De bewijskracht voor alle effecten is echter laag tot zeer laag en vooral aangetoond op niveau van lichaamsfuncties en op niveau van activiteiten dan wel vaardigheden. De totale bewijskracht is zeer laag. Om aan te tonen of rTMS daadwerkelijk effectief is en welke patiënten het meest baat hebben van rTMS, in welke fase en met welke vorm van rTMS, zijn kwalitatief hoogwaardige fase III en IV-trials nodig. Er is momenteel nog geen bewijs voor of rTMS vooraf, tijdens of na oefentherapie het beste gegeven kan worden.

Onderbouwing

Conclusies

1. Conclusions rTMS \leq 3 months after stroke onset

1.1 Upper limb capacity (crucial)

Low GRADE	<p>Low frequency rTMS may result in little to no difference in patient's upper limb capacity within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Conforto, 2012; Khedr, 2009; Li, 2016; Long, 2018; Lüdemann-Podubecka, 2015; Seniow, 2012; Zheng, 2015; Kim, 2020)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>High frequency rTMS may result in little to no difference in patient's upper limb capacity within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Khedr, 2009; Li, 2016)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>Intermittent theta burst stimulation may result in little to no difference in patient's upper limb capacity within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Volz, 2016)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>Low frequency-high frequency rTMS may improve patients' upper limb capacity within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Volz, 2016)</i></p>
----------------------	--

1.2 Upper limb muscle synergies (important)

Low GRADE	<p>Low frequency rTMS may improve patient's upper limb muscle synergies within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Conforto, 2012; Du, 2016; Hosomi, 2016; Li, 2016; Long, 2018; Seniow, 2012; Zheng, 2015; Kim, 2020)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>High frequency rTMS may improve patient's upper limb muscle synergies within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Du, 2016; Hosomi, 2016; Li, 2016)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>Short inter-train interval rTMS may improve patient's upper limb muscle synergies within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Ke, 2020)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>Long inter-train interval rTMS may improve patient's upper limb muscle synergies within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Ke, 2020)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>Low frequency-high frequency rTMS may improve patient's upper limb muscle synergies within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Long, 2018)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>Paired associative stimulation may result in little to no difference in patients' upper limb muscle synergies within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Tarri, 2018)</i></p>
----------------------	---

1.3 Muscle Strength (important)

Low GRADE	<p>Low frequency rTMS may result in little to no difference in patient's strength within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Conforto, 2012; Khedr, 2009)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>High frequency rTMS may improve patients' strength after stroke.</p> <p><i>Sources: (Hosomi, 2016; Khedr, 2009; Khedr, 2010)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>Intermittent theta burst stimulation may improve patients' strength within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Volz, 2016)</i></p>
----------------------	--

1.4 Activities of daily living (important)

<p>Low GRADE</p>	<p>Low frequency rTMS may improve patients' activities of daily living within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Du, 2016; Khedr, 2009; Zheng, 2015)</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p>High frequency rTMS may result in little to no difference in patients' activities of daily living within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Du, 2016; Hosomi, 2016; Khedr, 2009)</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p>Short inter-train interval rTMS may improve patients' activities of daily living within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Ke, 2020)</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p>Long inter-train interval rTMS may improve patients' activities of daily living within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Ke, 2020)</i></p>

2. Conclusions rTMS >3 months after stroke onset

2.1 Upper limb capacity (crucial)

<p>Low GRADE</p>	<p>Low frequency rTMS may result in little to no difference in patients' upper limb capacity beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Cha, 2016; Harvey, 2018; Theilig, 2011; Wang, 2014a)</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p>Intermittent theta burst stimulation may improve patients' upper limb capacity beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Chen, 2019; Lai, 2015)</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p>Transcranial rotating permanent magnet stimulation may result in little to no difference in patients' upper limb capacity beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Chiu, 2020)</i></p>

2.2. Upper limb muscle synergies (important)

Low GRADE	<p>Low frequency rTMS may improve patients' upper limb muscle synergies beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Harvey, 2018; Wang, 2014a)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>Intermittent theta burst stimulation may improve patients' upper limb muscle synergies beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Chen, 2019)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>Transcranial rotating permanent magnet stimulation may result in little to no difference in upper limb muscle synergies beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Chiu, 2020)</i></p>
----------------------	--

2.3 Muscle Strength (important)

Low GRADE	<p>Low frequency rTMS may improve patients' strength beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Cha, 2016)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>Transcranial rotating permanent magnet stimulation may result in little to no difference in patients' strength beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Chiu, 2020)</i></p>
----------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

As a starting point, we included studies from the review from van Lieshout (2019). This systematic review and meta-analysis describes the effect of rTMS on upper limb recovery of stroke patients. In total, 38 RCTs and crossover studies, comprising 1074 participants were included in this systematic review and meta-analysis. To answer our clinical question and based on the selection criteria for this module, only the data of 12 RCTs (Cha, 2016; Conforto, 2012; Du, 2016; Hosomi, 2016; Khedr, 2009; Khedr, 2010; Lai, 2015; Lüdemann-Podubecka, 2015; Seniow, 2012; Theilig, 2011; Wang, 2014; Zheng, 2015) were extracted from this review.

In addition, nine separate RCTs were included in the analysis of the literature (Li, 2016; Volz, 2016; Long, 2018; Ke, 2020; Kim, 2020; Tarri, 2018; Harvey, 2018; Chen, 2019; Chiu, 2020). rTMS treatment can be performed at different time points after stroke onset. We distinguished between treatment within or at three months after stroke onset and treatment beyond three months after stroke onset.

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

From the review from van Lieshout (2019), seven RCTs described the effect of rTMS treatment in patients within the first three months after stroke onset. Conforto (2012) assessed upper limb capacity (JTT score) and upper limb muscle synergies (FM-UE). Du (2016) assessed upper limb muscle synergies (FM-UE). Hosomi (2016) assessed upper limb muscle synergies (FM-UE), strength (handgrip force) and activities of daily living (FIM). Khedr (2009 and 2010) assessed strength (handgrip force). Lüdemann-Podubecka (2015) assessed upper limb capacity (WMFT). Seniow (2012) assessed upper limb capacity (WMFT) and synergies (FM-UE). Zheng (2015) assessed upper limb capacity (WMFT), upper limb muscle synergies (FM-UE) and activities of daily living (BI).

Apart from the studies included in the review, six separate RCTs described the effects of rTMS treatment in patients who were treated $>$ 3 months after stroke onset (Li, 2016; Volz, 2016; Long, 2018; Ke, 2020; Kim, 2020; Tarri, 2018).

Li (2016) describes an RCT and evaluated the effects of low frequency (LF) rTMS and high frequency (HF) rTMS on upper limb function scores in adult patients after stroke caused by cerebral infarction. A total of 153 patients (mean age 55y; 69% male; stroke side not reported; 46% left hemisphere affected) were randomised into three groups. The LF rTMS group received 1-Hz rTMS stimulation on the M1 region contralateral to the lesion site (n=51). The HF rTMS group received 10-Hz rTMS stimulation on the M1 region of the side of the lesion (n=51). The Sham group received 10-Hz stimulation on the M1 region of the side of the lesion by using a false coil (n=51). All groups were treated for 20 minutes, five days a week, for two weeks. All participants received conventional rehabilitation treatment, including 40 minutes of occupational therapy. The effects were evaluated on patients' upper limb capacity (WMFT time) and upper limb muscle synergies (FM-UE).

Volz (2016) describes an RCT, and evaluated the effects of intermittent theta-burst stimulation (iTBS) prior to physiotherapy on recovery of function in patients after stroke. A total of 26 patients (mean age 67y; 55% male; 0% haemorrhagic stroke; stroke side not reported) were randomised to two groups. The iTBS group received +/- 3.5 minutes of iTBS (50 Hz) over ipsilesional M1 (n=13). The control group received sham stimulation over the parieto-occipital vertex (n=13). Three minutes after the treatment, all patients started standard physiotherapy for 45 minutes. The effects were evaluated on patients' upper limb capacity (JTT) and relative grip strength (paretic/unaffected hand).

Long (2018) describes a prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled longitudinal study and evaluated the effects of LF rTMS and LF-HF rTMS on upper limb motor function in patients after stroke. A total of 62 patients (mean age 57y; 76% male; 48% haemorrhagic stroke; 47% left side stroke) were randomised in three groups. The LF rTMS group received 1 Hz rTMS over the contralesional hemisphere spot (n=21). The LF-HF rTMS group received 1 Hz of rTMS over the contralesional M1 first and then 10 Hz of rTMS to the ipsilesional hemisphere motor hotspot (n=21). The sham group received sham stimulation at the same sites in the same order as the LF-HF rTMS group (n=20). All patients received conventional medical treatments, a physiotherapy program (30 minutes once daily, 6 days per week) and occupational therapy (60 minutes once daily, 6 days per week). The effects were evaluated on patients' upper limb capacity (WMFT) and upper limb muscle synergies (FM-UE).

Ke (2020) describes a randomised cohort study, and evaluates the effect of HF rTMS with two different inter-train intervals (ITIs) on upper limb motor function in patients after stroke. A total of 48 patients (mean age 57y; 42% male; 0% haemorrhagic stroke type; side not reported) were randomised to three groups. The short ITI group received 2 seconds of rTMS stimulations for five minutes with intervals of eight seconds (n=16). The long ITI group received 2 seconds of rTMS stimulations for 15 minutes with intervals of 28 seconds (n=16). The sham group received a magnetic coil, applied to the hotspot of the APB cortical representative area in the affected side of the brain, but without magnetic stimulation (n=16). All patients received ten sessions over two weeks. After each session, participants received 30 minutes of conventional physical therapy and 30 minutes of occupational therapy. The effects were evaluated on patients' upper limb muscle synergies (FM-UE) and activities of daily living (BI).

Kim (2020) describes a randomized sham-controlled trial, and evaluated the effect of rTMS on motor recovery in patients after stroke. A total of 77 patients (mean age 62y; 62% male; 0% haemorrhagic stroke; 51% left side impaired) were randomly assigned to two groups. The rTMS group received 30 minutes of LF rTMS over the contralesional motor cortex (M1) (n=40). The control group received 30 minutes of sham rTMS over the M1 (n=37). Before each session, both groups received 30 minutes of occupational therapy over two weeks. The effects were evaluated on patients' upper limb capacity (BBT), upper limb muscle synergies (FM-UE) and strength (grip strength).

Tarri (2018) describes a randomized double-blind placebo-controlled trial, and evaluates the effects of paired associative stimulation (PAS) in patients after stroke. A total of 24 patients (mean age 50y; 67% male; 33% haemorrhagic stroke; 46% left hemisphere affected) were randomly assigned to two groups. The PAS group underwent a five-day course of electrical peripheral stimulation combined with magnetic cortical stimulation applied to the extensor carpi radialis muscle in a single daily session at 0.1 Hz for 30 minutes. The control group received minimal cortical stimulation. Both groups underwent two hours of conventional physiotherapy. The effects were evaluated on patients' upper limb muscle synergies (FM-UE).

2. Start of treatment beyond three months after stroke onset

From the review from van Lieshout (2019), four RCTs described the effect of rTMS treatment in patients who were treated more than three months after stroke onset. Cha (2016) assessed upper limb capacity (BBT) and strength (grip strength). Lai (2015) and Theilig (2011) assessed upper limb capacity (WMFT). Wang (2014a) assessed upper limb capacity (WMFT) and upper limb muscle synergies (FM-UE).

Apart from the studies included in the review, three separate RCTs described the effects of rTMS treatment in patients who were treated > 3 months after stroke onset (Harvey, 2018; Chen, 2019; Chiu, 2020).

Harvey (2018) describes a sham-controlled trial of navigated rTMS for motor recovery in unilateral ischaemic or haemorrhagic stroke patients. A total of 199 adult stroke patients (mean age 59y; 65% male; 21% haemorrhagic stroke; 53% left side impaired) were allocated in two groups. All patients received 18 sessions of prefunctional upper limb therapy, followed by stimulation by a navigated brain therapy device (NBT) for > 15 minutes with 1Hz to the non-injured hemisphere in the intervention group. The control group underwent

the same therapy, but no stimulation was provided by using a sham coil. Thereafter, all patients received a 60-minute session of goal-directed, task-oriented rehabilitation therapy. The effects were evaluated on patients' upper limb capacity (BBT) and upper limb muscle synergies (FM-UE).

Chen (2019) describes a pilot randomized controlled trial, and evaluated the effect of iTBS on upper limb motor recovery in first-ever chronic and unilateral cerebral stroke patients. A total of 22 patients (mean age 53y; 64% male; 77% haemorrhagic stroke; 68% left side stroke) were randomized in two groups. The intervention group received iTBS applied to the hand motor area of the affected hemisphere using a handheld figure-of eight coil by an intensity of 80% active motor threshold (AMT). The control group received sham stimulation administered to the same site with the coil flipped over at a lower intensity (60% AMT). Patients were treated for 10 days (1 session per day) and also received the same conventional neurorehabilitation program. The effects were evaluated on patients' upper limb capacity (ARAT), and upper limb muscle synergies (FM-UE).

Chiu (2020) describes a phase 1/2a randomized trial, and evaluated the effect of multifocal cortical stimulation on recovery from motor function in patients after stroke. A total of 31 patients (baseline characteristics not reported) were randomized in two groups. The intervention group received multifocal transcranial rotating permanent magnet stimulation (TRPMS) treatment to the primary motor cortical sites. Treatment consisted of 40-minute sessions of TRPMS stimulation each day, for five times per week. Stimulus pulse duration was 100 ms and frequency was 0.2 Hz on the contralesional side and 25ms/5Hz to the ipsilesional side. The control group received sham treatment. The effects were evaluated on patients' upper limb capacity (ARAT), upper limb muscle synergies (FM-UE) and strength (grip strength).

Results

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

1.1 Upper Limb Capacity

Eight RCT's described upper limb capacity in patients who were treated within three months after stroke onset (Conforto 2012; Lüdemann-Podubecka 2015; Seniow 2012; Zheng 2015; Khedr 2009; Li 2016; Long 2018; Kim 2020).

1.1.1 LF rTMS

Conforto (2012), Lüdemann-Podubecka (2015), Khedr (2009), Seniow (2012), Zheng (2015), Li (2016), Long (2018) and Kim (2020) assessed upper limb capacity in patients who received LF rTMS (n=264). Results are shown in Figure 1. Data resulted in a standardized mean difference (SMD) of 0.40 (95% Confidence Interval (CI) -0.01 to 0.81) favouring rTMS. Kim (2020) assessed change in upper limb capacity in patients who received LF rTMS (n=73). Data resulted in an effect size of 0.27 (95% CI -0.20 to 0.73), favouring rTMS. These effects were neither statistically different nor clinically relevant. Results (except for Kim, 2020) are shown in figure 1.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb capacity started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to crossing the borders of clinical relevance (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of LF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb capacity is low.

1.1.2 HF rTMS

Khedr (2009) and Li (2016) assessed upper limb capacity in patients who received HF rTMS (n=82). Data resulted in a SMD of 0.94 (95% CI -0.97 to 2.85), favouring rTMS. This effect was neither statistically significant, nor clinically relevant. Results are shown in figure 1.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb capacity started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of HF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb capacity is low.

1.1.3 iTBS

Volz (2016) assessed upper limb capacity in patients who received iTBS by the JTT (n=26). Data resulted in a MD of 23.70 (95% CI -238.43 to 285.83), favouring iTBS. This results in a SMD of 0.07 (95%CI -0.70 to 0.84). This effect was neither statistically different nor clinically relevant. Results are shown in figure 1.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb capacity started at high because it was based on a randomised controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of iTBS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb capacity is low.

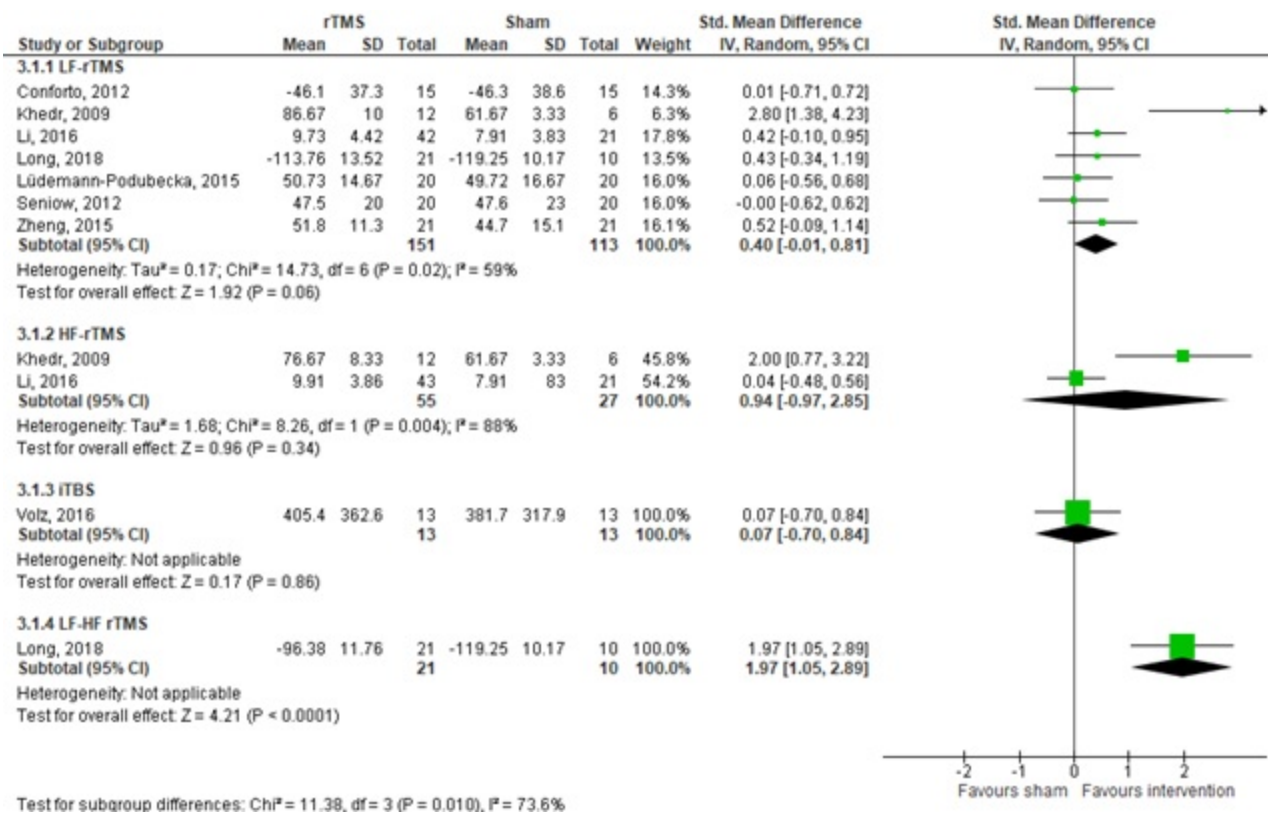
1.1.3 LF-HF rTMS

Long (2019) assessed upper limb capacity in patients who received LF-HF rTMS by the WMFT (n=31). Data resulted in a MD of 22.87 (95% CI 14.81 to 30.93), favouring LF-HF rTMS. This results in a SMD of 1.97 (95% CI 1.05 to 2.89). This effect was statistically different and clinically relevant. Results are shown in figure 1.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb capacity started at high because it was based on a randomised controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of LF-HF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb capacity is low.

Figure 1 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF-rTMS), high frequency rTMS (HF-rTMS), intermittent theta burst stimulation (iTBS) and low frequency-high frequency rTMS (LF-HF rTMS) on upper limb capacity in after ischaemic/haemorrhagic stroke patients who received treatment within three months stroke onset



1.2 Upper limb muscle synergies

Nine RCT's described rTMS on outcome of upper limb muscle synergies in patients who were treated within three months after stroke onset (Conforto, 2012; Du, 2016; Hosomi, 2016; Seniow, 2012; Zheng, 2015; Li, 2016; Long, 2018; Ke, 2020; Kim, 2020; Tarri, 2018).

1.2.1 LF rTMS

Conforto (2012), Du (2016), Seniow (2012), Zheng (2015), Li (2016) and Long (2018) assessed upper limb muscle synergies in patients who received LF rTMS by the FM-UE (n=349). Exact numbers from Du (2016) were estimated from figure 2a in the article of Du (2016). Data resulted in a MD of 7.73 (95% CI 2.97 to 12.50) favouring LF rTMS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 2. Furthermore, Kim (2020) assessed change in upper limb muscle synergies in patients who received LF rTMS (n=73). Data resulted in an effect size of 0.10 (95% CI -0.17 to 0.35). This effect was not statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to statistical heterogeneity (inconsistency, -1) and limited number of included patients (imprecision, -1). The final GRADE level of evidence of LF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is low.

1.2.2 HF rTMS

Du (2016), Hosomi (2016) and Li (2016) assessed upper limb muscle synergies in patients who received HF rTMS by the FM-UE (n=138). Data resulted in a MD of 10.01 (95% CI 4.69 to 15.33), favouring HF rTMS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 2.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of HF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is low.

1.2.3 Short ITI rTMS

Ke (2020) assessed upper limb muscle synergies in patients who received short ITI rTMS by the FM-UE (n=20). This was estimated from figure 4 in the article of Ke (2020). Data resulted in a MD of 24.00 (95% CI 21.70 to 26.30), favouring short ITI rTMS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 2.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of short ITI rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is low.

1.2.4 Long ITI rTMS

Ke (2020) assessed upper limb muscle synergies in patients who received long ITI rTMS by the FMA UE score (n=20). Data were estimated from figure 4 in the article of Ke (2020). Data resulted in a MD of 17.00 (95% CI 15.24 to 18.76), favouring long ITI rTMS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 2.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of long ITI rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is low.

1.2.5 LF-HF rTMS

Long (2018) assessed rTMS on outcome of upper limb muscle synergies in patients who received LF-HF rTMS by the FM-UE (n=31). Data resulted in a MD of 5.48 (95% CI 2.77 to 8.19), favouring rTMS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 2.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF-HF rTMS within three months after stroke

onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is low.

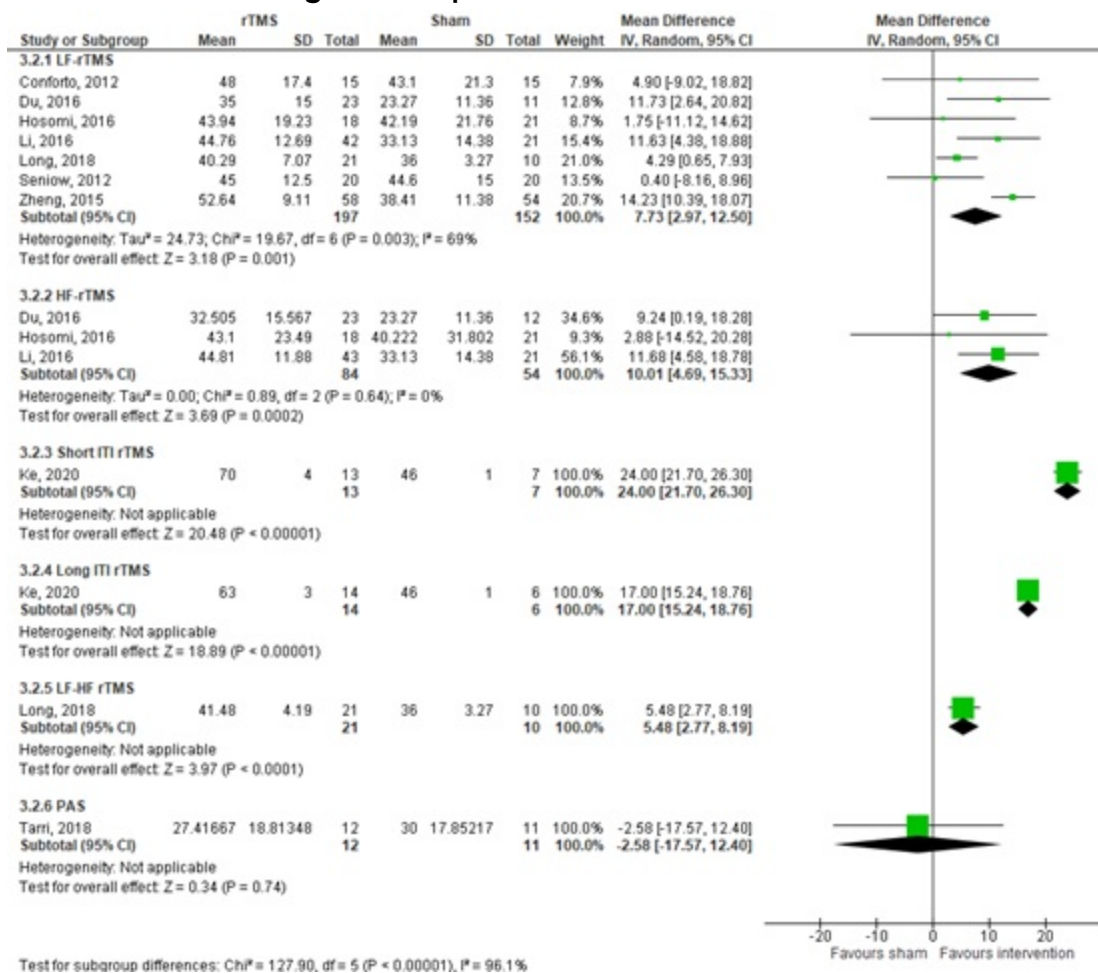
1.2.6 Paired associative stimulation (PAS)

Tarri (2018) assessed upper limb muscle synergies in patients who received PAS by the FM-UE (n=24). Data resulted in a MD of -2.58 (95% CI -17.57 to 12.40), favouring sham. This effect was neither statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 2.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients and crossing the borders of clinical relevance (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of PAS within three months after stroke onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is low.

Figure 2 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF-rTMS), high frequency rTMS (HF-rTMS), short inter-train intervals rTMS (ITI rTMS), long ITI rTMS, low frequency-high frequency rTMS (LF-HF rTMS) and paired associative stimulation (PAS) on upper limb muscle synergies (FM-UE) in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who received treatment within three months after stroke onset



1.3 Muscle strength

Six RCT's described strength in patients who were treated within three months after stroke onset (Conforto, 2012; Hosomi, 2016; Kim, 2020; Khedr, 2009; Khedr, 2010; Volz, 2016).

1.3.1 LF rTMS

Conforto (2012), Kim (2020) and Khedr (2009) assessed strength in patients who received LF rTMS. Conforto (2012) and Khedr (2009) assessed pinch force and handgrip force respectively (n=48). Data resulted in a SMD of 0.39 (95%CI -0.39 to 1.16), favouring LF rTMS. Results are shown in figure 3. Furthermore, Kim (2020) assessed change in handgrip strength (lbs) from baseline to the end of treatment (n=73). The rTMS group showed a mean change of 9.7 lbs (SD 12.6), while the sham rTMS group showed a mean change of 7.8 lbs (SD 9.9). This study was not included in the figure, since only change scores were reported in the study (instead of post-intervention scores). These effects were neither statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome strength started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients and crossing the borders of clinical relevance (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome strength is low.

1.3.2 HF rTMS

Hosomi (2016), Khedr (2009) and Khedr (2010) assessed strength in patients who received HF rTMS by assessing handgrip force and grip strength (n=89). Exact numbers from Khedr (2009) were estimated from figure 1a in the article of Khedr (2009). Data resulted in a SMD of 0.74 (95% CI: -0.01 to 1.49), favouring HF rTMS. This effect was not statistically significant, but clinically relevant. Results are shown in figure 3.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome strength started at high because it was based in randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of HF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome strength is low.

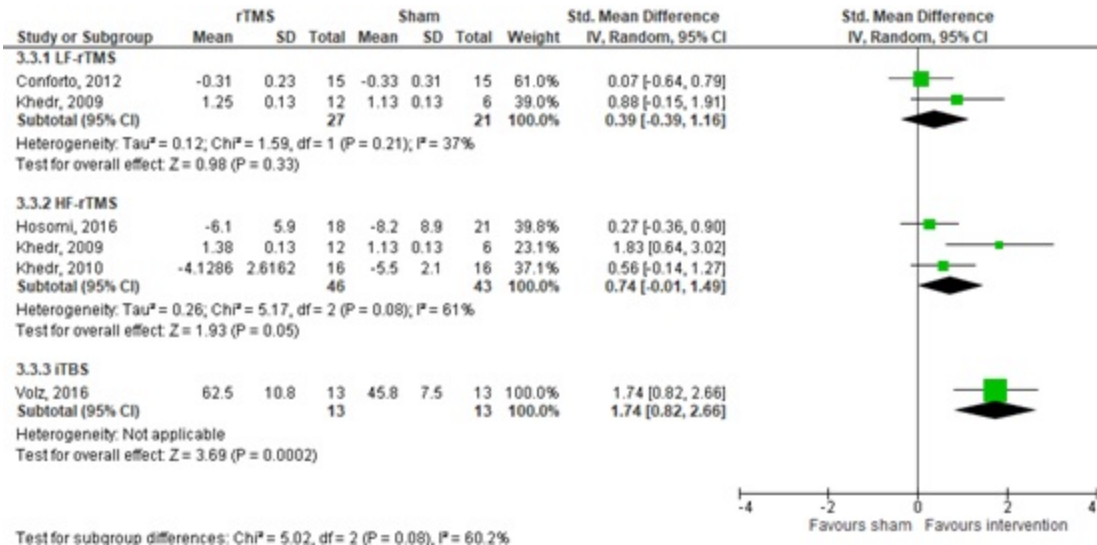
1.3.3 iTBS

Volz (2016) assessed strength in patients who received iTBS by presenting the relative grip strength between the paretic and the unaffected hand (n=26). Exact numbers were estimated from figure 2a in the article of Volz (2016). Data resulted in a MD of 16.7% (95% CI 9.55% to 23.85%), favouring iTBS. This resulted in a SMD of 1.74 (95%CI: 0.82 to 2.66). This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 3.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome strength started at high because it was based in randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of iTBS within three months after stroke onset regarding the outcome strength is low.

Figure 3 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF-rTMS), high frequency rTMS (HF-rTMS) and intermittent theta burst stimulation (iTBS) on muscle strength in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who received treatment within three months after stroke onset (The study of Kim (2012) was not included in the figure, since only change scores were reported in the study (instead of post-intervention scores)).



1.4 Activities of Daily Living (important)

Five RCT's described activities of daily living in patients who were treated within three months after stroke onset (Du, 2016; Hosomi, 2016; Khedr, 2009; Zheng, 2015; Ke, 2020).

1.4.1 LF rTMS

Du (2016), Khedr (2009) and Zheng (2015) assessed activities of daily living in patients who received LF rTMS by assessing the BI or a modified version of the BI (n=165). Results from Du (2016) are estimated from Figure 2d in the article of Du (2016). Data resulted in a MD of 12.83 (95% CI 3.44 to 22.22), favouring LF rTMS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 4.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome activities of daily living started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome activities of daily living is low.

1.4.2 HF rTMS

Du (2016) and Khedr (2009) assessed activities of daily living in patients who received HF rTMS by assessing the BI (n=52). Results from Du (2016) are estimated from Figure 2d in the article of Du (2016). Data resulted in a MD of 6.88 (95% CI -6.20 to 19.96), favouring HF rTMS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 4. Furthermore, Hosomi (2016) assessed activities of daily living

by assessing the FIM score (n=39). Data resulted in a median score of 69 (IQR 61-79) in the intervention group (HF-rTMS), compared to 71 (IQR 52 to 80) in the control group (sham). However, no between-group analysis was performed in this study. This latter difference between both groups was not clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome activities of daily living started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of HF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome activities of daily living is low.

1.4.3 Short ITI rTMS

Ke (2020) assessed activities of daily living in patients who received short ITI rTMS by assessing the BI score (n=24). Data resulted in a MD of 25.00 (95% CI 18.44 to 31.56), favouring short ITI rTMS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 4.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome activities of daily living started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of short ITI rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome activities of daily living is low.

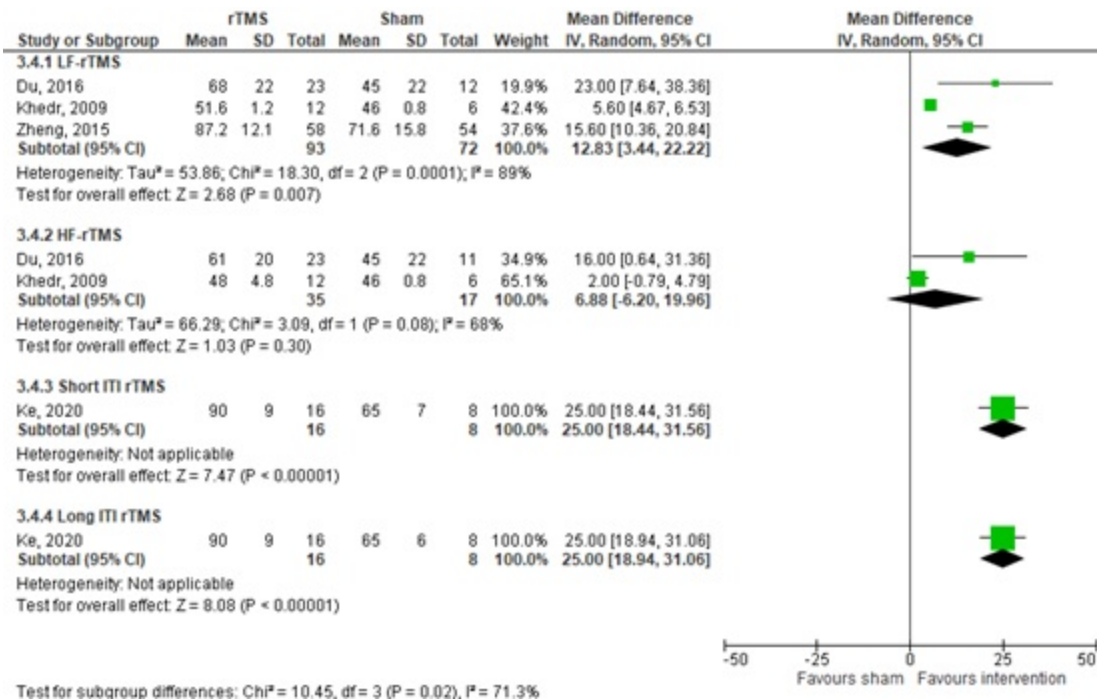
1.4.4. Long ITI rTMS

Ke (2020) assessed activities of daily living in patients who received long ITI rTMS by assessing the BI score (n=24). Data resulted in a MD of 25.00 (95% CI 18.94 to 31.06), favouring short ITI rTMS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 4.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome activities of daily living started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of long ITI rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome activities of daily living is low.

Figure 4 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF-rTMS), high frequency rTMS (HF-rTMS), short inter-train interval rTMS (ITI rTMS) and long ITI rTMS on activities of daily living in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who received treatment within three months after stroke onset



2. Start of treatment > 3 months after stroke onset

2.1 Upper limb capacity

Four RCT's extracted from the review from van Lieshout (2019) and three separate RCT's described upper limb capacity in patients who were treated beyond three months of stroke onset (Cha, 2016; Lai, 2015; Theilig, 2011; Wang, 2014a; Harvey, 2018; Chen, 2019; Chiu, 2020).

2.1.1 LF rTMS

Cha (2016), Theilig (2011), Wang (2014a) and Harvey (2018) assessed upper limb capacity in patients who received low frequency rTMS (n=299). Cha (2016) reported results by the BTT score and the other RCT's reported results by the WMFT score. Data resulted in a SMD of 0.27 (95% CI: -0.42 to 0.96), favouring LF rTMS. This effect was neither statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 5.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb capacity started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to statistical heterogeneity (-1, inconsistency) and crossing the borders of clinical relevance (-1, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS beyond three months after stroke onset regarding the outcome upper limb capacity is low.

2.1.2 iTBS

Lai (2015) and Chen (2019) assessed upper limb capacity in patients who received iTBS (n=60). Lai (2015) reported results by the WMFT score and Chen (2019) reported results by the ARAT score. Data resulted in a SMD of 0.57 (95% CI: 0.05 to 1.09), favouring iTBS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 5.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb capacity started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of iTBS beyond three months after stroke onset regarding the outcome upper limb capacity is low.

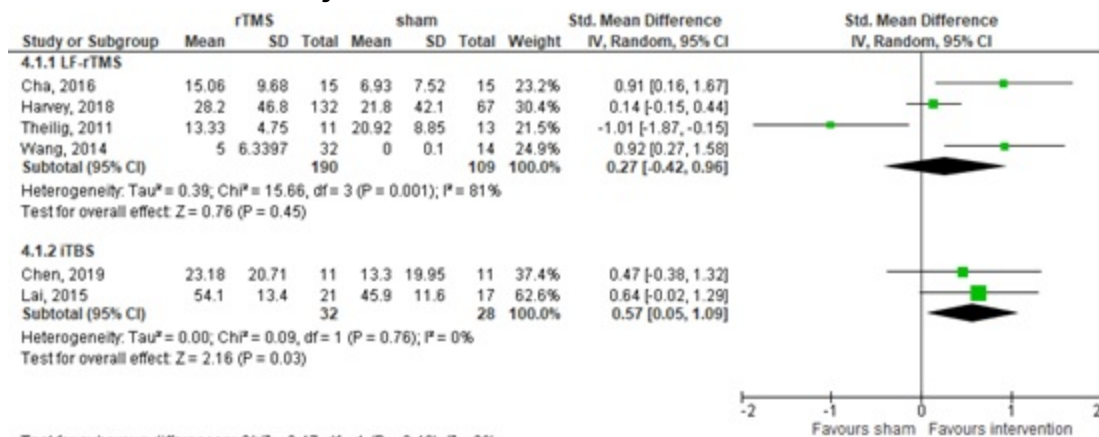
2.1.3 Transcranial rotating permanent magnet stimulation (TRPMS)

Chiu (2020) assessed upper limb capacity in patients who received TRPMS (n=31) and reported results by the ARAT-score. Data resulted in a median score of 33 (IQR 3.0 to 57) in the intervention group (TRPMS), compared to 6.0 (IQR 0.0 to 56) in the control group (sham). This effect was neither statistically different nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb capacity started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of TRPMS beyond three months after stroke onset regarding the outcome upper limb capacity is low.

Figure 5 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF-rTMS) and intermittent theta burst stimulation (iTBS) on upper limb capacity in ischaemic or haemorrhagic stroke patients who received treatment beyond 3 months after stroke onset



2.2 Upper limb muscle synergies

One RCT's extracted from the review from van Lieshout (2019) and three separate RCT's described upper limb muscle synergies in patients who were treated beyond three months of stroke onset (Wang 2014a; Harvey 2018; Chen 2019; Chiu 2020).

2.2.1 LF rTMS

Wang (2014a) and Harvey (2018) assessed upper limb muscle synergies in patients who received low frequency rTMS by assessing the FM-UE test results (n=243). Data resulted in a MD of 7.84 (95% CI 5.33 to 10.34), favouring iTBS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 6.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to statistical heterogeneity (-1, inconsistency) and limited number of included patients (-1, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS beyond three months after stroke onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is low.

2.2.2 iTBS

Chen (2019) assessed synergies in patients who received low frequency rTMS by assessing the FM-UE test results (n=23). Data resulted in a MD of 7.59 (95% CI -9.38 to 24.56), favouring iTBS. This effect was not statistically significant but clinically relevant. Results are shown in figure 6.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two level due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of iTBS beyond three months after stroke onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is low.

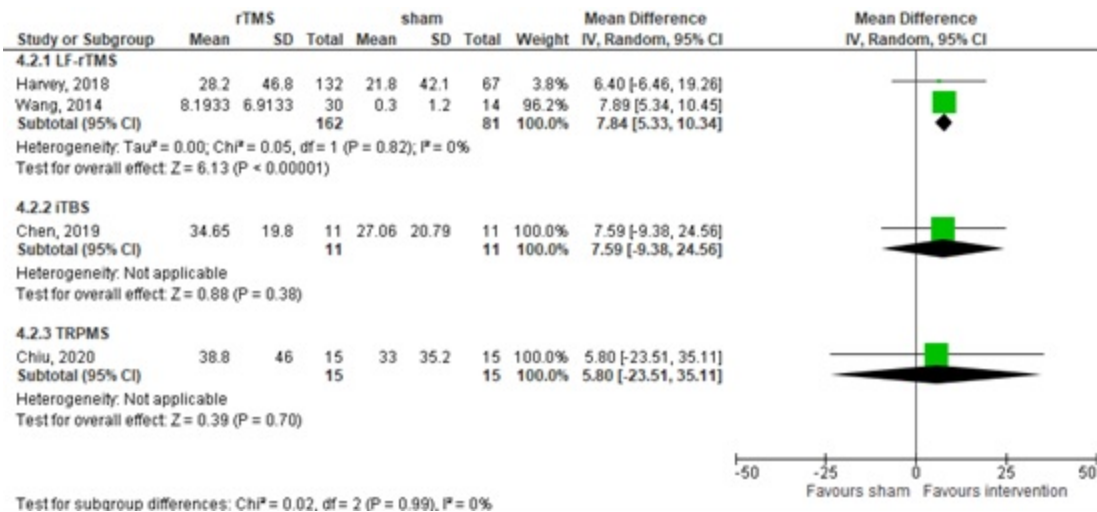
2.2.3 Transcranial rotating permanent magnet stimulation (TRPMS)

Chiu (2020) assessed synergies in patients who received TRPMS by assessing the FM-UE test results (n=31). The intervention group showed a median score of 46.5 (IQR: 13.0 to 57) and the control group showed a median score of 22.0 (IQR 17.0 to 60.0). After converting, data resulted in a MD of 5.8 (95% CI -23.51 to 35.11), favouring TRPMS. This effect was neither statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome upper limb muscle synergies started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two level due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of TRPMS beyond three months after stroke onset regarding the outcome upper limb muscle synergies is low.

Figure 6 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF-rTMS), intermittent theta burst stimulation (iTBS) and transcranial rotating permanent magnet stimulation (TRPMS) on upper limb muscle synergies in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who received treatment beyond three months after stroke onset



2.3 Muscle Strength

Two RCT's described strength in patients who were treated beyond three months after stroke onset (Cha, 2016; Chiu, 2020).

2.3.1 LF rTMS

Cha (2016) assessed strength in patients who were treated with LF rTMS by assessing grip strength (n=30). Data resulted in a MD of 2.47kg (95% CI -0.41kg to 5.35kg), favouring LF rTMS. This effect was not statistically significant, but clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome strength started at high because it was based on a randomised controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS beyond three months after stroke onset regarding the outcome strength is low.

2.3.2 Transcranial rotating permanent magnet stimulation (TRPMS)

Chiu (2020) assessed strength in patients who were treated with TRPMS by assessing grip strength (n=31). The intervention group showed a median strength of 28.7 lbs (IQR: 2.2 to 51.0) and the control group showed a median strength of 30.2 lbs (IQR: 0.0 to 52). This effect was neither statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome strength started at high because it was based on a randomised controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS beyond three months after stroke onset regarding the outcome strength is low.

2.4 Activities of daily living (important)

There was no data available of activities of daily living in patients who were treated after three months of stroke onset.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the effect of rTMS on upper limb capacity in patients after stroke?

- P:** patients with ischaemic/haemorrhagic stroke with persisting upper limb dysfunction;
I: non-invasive brain stimulation with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS);
C: sham rTMS;
O: upper limb capacity, upper limb muscle synergies, muscle strength, and activities of daily living (ADL).

In het literatuur rTMS treatment was applied at different time points after stroke onset. On the basis of a critical time window of spontaneous neurological recovery of maximal 3 months (Bernhardt, 2017), we decided to distinguish between treatment ≤ 3 months after stroke onset and treatment > 3 months after stroke onset. Within this distinguishment, the effects were evaluated per intervention type (ie, low frequency, high frequency, the combination of both frequencies and intermittent theta burst stimulation), according to Pino (2014). This resulted in the following (sub-)groups:

- a. Start of treatment at or within three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:
- low frequency rTMS (< 5 Hz);
 - high frequency rTMS (≥ 5 Hz);
 - combining low frequency rTMS and high frequency rTMS (LF-HF rTMS);
 - cerebellar intermittent theta-burst stimulation (CRB-iTBS).
- b. Start of treatment beyond three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:
- low frequency rTMS (< 5 Hz);
 - high frequency rTMS (≥ 5 Hz);
 - combining low frequency rTMS and high frequency rTMS (LF-HF rTMS);
 - Cerebellar intermittent theta-burst stimulation (CRB-iTBS).

Relevant outcome measures

The working group considered 'upper limb capacity' as a critical outcome measure for decision-making; and 'upper limb muscle synergies', 'strength' and 'activities of daily living' as important outcome measures for decision-making.

Definitions

The working group classified the used outcome measures following the codes of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in the following groups: (Steiner, 2002):

1. **Upper limb capacity** (d430, d440, d445): Jebsen Taylor Hand Function Test (JTT), Wolf Motor Function Test (WMFT), Box and Block Test (BBT), 9-Hole Peg Test (9HPT), Action Research Arm Test (ARAT).

2. **Upper limb muscle synergies** (b760): Fugl-Meyer Upper Extremity (FM-UE) and Brunnstrom Stages of Stroke Recovery (BSSR).
3. **Strength** (b739): Jamar Dynamometer Test and Handgrip Force.
4. **Activities of daily living**: Functional Independence Measure (FIM) and Barthel Index (BI).

The working group defined a difference of 10% on each test scale as a clinically important difference. For standardized mean differences (SMD), results were clinically relevant if they were smaller than -0.5 or higher than 0.5.

-

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 22, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 798 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Patients with ischaemic/haemorrhagic stroke.
- RCTs and SRs about non-invasive brain stimulation with rTMS.
- Subgroups with low frequency rTMS (LF-rTMS), high frequency rTMS (HF-rTMS), intermittent theta burst stimulation (iTBS), paired associative stimulation (PAS), transcranial rotating permanent magnet stimulation (TRPMS), short inter-train interval (ITI) rTMS and long ITI rTMS.
- A control group receiving sham rTMS.
- More than 10 patients per treatment arm.
- For cross-over studies: a baseline measurement and one at the first cross-over point.
- A description of at least one outcome measure, as described in the PICO.

14 studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full-text, four studies were excluded (see table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 10 studies were included, including one systematic review and nine RCTs.

Results

10 studies were included in the analysis of the literature, including one systematic review and nine RCTs. The most important study characteristics and results are included in the evidence-tables. The judgement of the individual studies (risk of bias) is included in risk-of-bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 28-12-2022

Laatst geautoriseerd : 28-12-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Cha HG, Kim MK. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on arm function and decreasing unilateral spatial neglect in subacute stroke: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2016 Jul;30(7):649-56. doi: 10.1177/0269215515598817. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26254255.

- Chen YJ, Huang YZ, Chen CY, Chen CL, Chen HC, Wu CY, Lin KC, Chang TL. Intermittent thetburst stimulation enhances upper limb motor function in patients with chronic stroke: a pilot randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2019 Apr 25;19(1):69. doi: 10.1186/s12883-019-1302-x. PMID: 31023258; PMCID: PMC6485156.
- Chiu, D., McCane, C. D., Lee, J., John, B., Nguyen, L., Butler, K., Gadhia, R., Misra, V., Volpi, J.J., Verma, A., & Helekar, S. A. (2020). Multifocal transcranial stimulation in chronic ischaemic stroke: A phase 1/2a randomized trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(6), (104816). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104816>
- Conforto AB, Anjos SM, Saposnik G, Mello EA, Nagaya EM, Santos W Jr, Ferreiro KN, Melo ES, Reis FI, Scaff M, Cohen LG. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. *J Neurol.* 2012 Jul;259(7):1399-405. doi: 10.1007/s00415-011-6364-7. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22173953; PMCID: PMC4883097.
- Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, Ranieri F, Tombini M, Ziemann U, Rothwell JC, Di Lazzaro V. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol.* 2014 Oct;10(10):597-608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25201238.
- Du J, Tian L, Liu W, Hu J, Xu G, Ma M, Fan X, Ye R, Jiang Y, Yin Q, Zhu W, Xiong Y, Yang F, Liu X. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2016 Nov;23(11):1666-1672. doi: 10.1111/ene.13105. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27425785.
- Harvey RL, Edwards D, Dunning K, Fregni F, Stein J, Laine J, Rogers LM, Vox F, Durand Sanchez A, Bockbrader M, Goldstein LB, Francisco GE, Kinney CL, Liu CY; NICHE Trial Investigators *. Randomized Sham-Controlled Trial of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Recovery in Stroke. *Stroke.* 2018 Sep;49(9):2138-2146. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020607. PMID: 30354990.
- Hosomi K, Morris S, Sakamoto T, Taguchi J, Maruo T, Kageyama Y, Kinoshita Y, Goto Y, Shimokawa T, Koyama T, Saitoh Y. Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Upper Limb Paresis in the Subacute Period. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Jul;25(7):1655-1664. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.024. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27067882.
- Ke J, Zou X, Huang M, Huang Q, Li H, Zhou X. High-frequency rTMS with two different inter train intervals improves upper limb motor function at the early stage of stroke. *J Int Med Res.* 2020 Jun 12;48(6):0300060520928737. doi: 10.1177/0300060520928737. PMCID: PMC7294505.
- Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2009 Dec;16(12):1323-30. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02746.x. Epub 2009 Sep 23. PMID: 19780802.
- Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM, Razek AA. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2010 Jan;121(1):30-7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01195.x. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19678808.
- Kim WS, Kwon BS, Seo HG, Park J, Paik NJ. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Contralesional Motor Cortex for Motor Recovery in Subacute Ischaemic Stroke: A Randomized Sham-Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020 Sep;34(9):856-867. doi: 10.1177/1545968320948610. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32807013.
- Lai CJ, Wang CP, Tsai PY, Chan RC, Lin SH, Lin FG, Hsieh CY. Corticospinal integrity and motor impairment predict outcomes after excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Jan;96(1):69-75. doi: 10.1016/j.apmr.2014.08.014. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25218256.
- Li J, Meng XM, Li RY, Zhang R, Zhang Z, Du YF. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on the recovery of upper limb motor dysfunction in patients with subacute cerebral infarction. *Neural Regen Res.* 2016 Oct;11(10):1584-1590. doi: 10.4103/1673-5374.193236. PMID: 27904488; PMCID: PMC5116836.
- van Lieshout ECC, van der Worp HB, Visser-Meily JMA, Dijkhuizen RM. Timing of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Onset for Upper Limb Function After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2019 Dec 3;10:1269. doi: 10.3389/fneur.2019.01269. PMID: 31849827; PMCID: PMC6901630.
- Long H, Wang H, Zhao C, Duan Q, Feng F, Hui N, Mao L, Liu H, Mou X, Yuan H. Effects of combining high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Restor Neurol Neurosci.* 2018;36(1):21-30. doi: 10.3233/RNN-170733. PMID: 29439359.
- Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Theilig S, Wiederer R, Nowak DA. The Effectiveness of 1 Hz rTMS Over the Primary Motor Area of the Unaffected Hemisphere to Improve Hand Function After Stroke Depends on Hemispheric Dominance. *Brain Stimul.*

2015 Jul-Aug;8(4):823-30. doi: 10.1016/j.brs.2015.02.004. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25828427.

Seniów J, Bilik M, Le?niak M, Waldowski K, Iwa?ski S, Cz?onkowska A. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012 Nov-Dec;26(9):1072-9. doi: 10.1177/1545968312445635. Epub 2012 May 15. PMID: 22588639.

Theilig S, Podubecka J, Bösl K, Wiederer R, Nowak DA. Functional neuromuscular stimulation to improve severe hand dysfunction after stroke: does inhibitory rTMS enhance therapeutic efficiency? *Exp Neurol.* 2011 Jul;230(1):149-55. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.04.010. Epub 2011 Apr 16. PMID: 21524650.

Volz LJ, Rehme AK, Michely J, Nettekoven C, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. Shaping Early Reorganization of Neural Networks Promotes Motor Function after Stroke. *Cereb Cortex.* 2016 Jun;26(6):2882-2894. doi: 10.1093/cercor/bhw034. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26980614; PMCID: PMC4869817.

Wang CC, Wang CP, Tsai PY, Hsieh CY, Chan RC, Yeh SC. Inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional premotor and primary motor cortices facilitate poststroke motor recovery. *Restor Neurol Neurosci.* 2014;32(6):825-35. doi: 10.3233/RNN-140410. PMID: 25201815 (a)

Weir CJ, Butcher I, Assi V, Lewis SC, Murray GD, Langhorne P, Brady MC. Dealing with missing standard deviation and mean values in meta-analysis of continuous outcomes: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2018 Mar 7;18(1):25. doi: 10.1186/s12874-018-0483-0. PMID: 29514597; PMCID: PMC5842611.

Weir CJ, Butcher I, Assi V, Lewis SC, Murray GD, Langhorne P, Brady MC. Dealing with missing standard deviation and mean values in meta-analysis of continuous outcomes: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2018 Mar 7;18(1):25. doi: 10.1186/s12874-018-0483-0. PMID: 29514597; PMCID: PMC5842611.

Zheng CJ, Liao WJ, Xia WG. Effect of combined low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and virtual reality training on upper limb function in subacute stroke: a double-blind randomized controlled trial. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2015 Apr;35(2):248-254. doi: 10.1007/s11596-015-1419-0. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25877360.

rTMS Onderste extremiteit

Uitgangsvraag

Wat is het effect van rTMS op functies van de onderste extremiteit?

Aanbeveling

Pas geen rTMS toe ter bevordering van herstel van beenfunctie, loopvaardigheid of stabilans na een herseninfarct of hersenbloeding.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er werden vier onderzoeken geïdentificeerd (n=210). Alle onderzoeken zijn echter klein (n=10-20 per behandelgroep), rapporteren brede betrouwbaarheidsintervallen en worden gekenmerkt door methodologische zwaktes. Dit geldt voor LF rTMS, HF rTMS en iTBS, en voor behandeling binnen drie maanden en na drie maanden na herseninfarct of -bloeding.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk dat de behandeling met rTMS veilig is en een positief resultaat oplevert. Echter op dit moment lijkt het bewijs voor de effectiviteit van de behandeling met rTMS nog zeer gering. Ook zijn er geen afzonderlijke subgroepen bekend waarbij meer effect te verwachten is. Als er toch vragen zijn van patiënten over deze behandeling dan moet duidelijk aangegeven worden dat het effect van deze behandeling op dit moment nog onduidelijk is en dat er meer onderzoek nodig is.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep is van mening dat rTMS een potentieel veelbelovende behandeling is ter verbetering van hersenfuncties na een herseninfarct of hersenbloeding. Er is vooral bewijs voor effect van vormen van 'inhiberende' rTMS van de gezonde hemisfeer, al dan niet in combinatie met stimulatie van hersengebieden in de aangedane hemisfeer. De bewijskracht voor alle effecten is echter laag tot zeer laag en vooral aangetoond op niveau van lichaamsfuncties en op niveau van activiteiten dan wel vaardigheden. De totale bewijskracht is zeer laag. Om aan te tonen of rTMS daadwerkelijk effectief is en welke patiënten het meest baat hebben van rTMS, in welke fase en met welke vorm van rTMS, zijn kwalitatief hoogwaardige fase III en IV-trials nodig. Er is momenteel nog geen bewijs voor of rTMS vooraf, tijdens of na oefentherapie het beste gegeven kan worden.

Onderbouwing

Conclusies

Conclusions rTMS ≤ 3 months after stroke onset

1.1 Walking ability (crucial)

- GRADE	There were no studies describing the effect of rTMS on walking ability when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.
-------------------	--

1.2 Maintaining standing balance (crucial)

- GRADE	There were no studies describing the effect of rTMS on maintaining standing balance when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.
-------------------	---

1.3 Muscle power/ synergies (important)

Low GRADE	<p>Low frequency rTMS may result in little to no difference patients' muscle power/synergies when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Lin, 2015; Huang, 2018)</i></p>
----------------------	--

1.4 Sitting balance (important)

- GRADE	There were no studies describing the effect of rTMS on sitting balance when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.
-------------------	--

1.5 Transferring oneself (important)

Low GRADE	<p>Low frequency rTMS may improve patients' transferring oneself within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Lin, 2015; Huang, 2018)</i></p>
----------------------	--

1.6 Walking distance (important)

- GRADE	There were no studies describing the effect of rTMS on walking distance when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.
-------------------	---

1.7 Walking speed (important)

- GRADE	There were no studies describing the effect of rTMS on walking speed when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.
-------------------	--

1.8 Falling (important)

- GRADE	There were no studies describing the effect of rTMS on falling when compared with sham stimulation in patients within 3 months after stroke.
-------------------	--

Conclusions rTMS > 3 months after stroke onset

2.1 Walking ability (crucial)

Low GRADE	<p>High frequency rTMS results in little to no difference in patients' walking ability beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Gu, 2016)</i></p>
----------------------	--

2.2 Maintaining standing balance (crucial)

Low GRADE	<p>Low frequency rTMS results in little to no difference in patients' maintaining standing balance beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Forogh, 2017)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>High frequency rTMS results in little to no difference in patients' maintaining standing balance beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Choi, 2016)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>Cerebellar intermittent θ-burst stimulation may improve patients' maintaining standing balance beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Koch, 2019)</i></p>
----------------------	---

2.3 Muscle power/synergies (important)

Low GRADE	<p>Low frequency rTMS results in little to no difference in patients' muscle power/synergies beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Forogh, 2017; Wang, 2012)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>High frequency rTMS results in little to no difference in patients' muscle power/synergies beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Gu, 2016)</i></p>
----------------------	---

2.4 Sitting balance (important)

- GRADE	<p>There were no studies describing the effect of rTMS on sitting balance when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.</p>
--------------------	---

2.5 Transferring oneself (important)

- GRADE	<p>There were no studies describing the effect of rTMS on transferring oneself when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.</p>
--------------------	--

2.6 Walking distance (important)

- GRADE	<p>There were no studies describing the effect of rTMS on walking distance when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.</p>
--------------------	--

2.7 Walking speed (important)

Low GRADE	<p>Low frequency rTMS may result in little to no difference in patients' walking speed beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Wang, 2012)</i></p>
----------------------	--

2.8 Falling (important)

- GRADE	<p>There were no studies describing the effect of rTMS on falling when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.</p>
--------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

As a starting point, we included studies from the review by Tung (2019). This systematic review and meta-analysis investigates the effects of rTMS on post-stroke recovery of the lower limb motor function. In total, eight RCTs including those with a crossover design, comprising 169 patients, were included in the meta-analysis. To answer our clinical question and based on the selection criteria for this module, data from three RCTs were extracted from this review (Wang, 2012; Lin, 2015; Gu, 2017).

In addition, four separate RCTs were included in the analysis of the literature (Huang, 2018; Choi, 2016; Forogh, 2017; Koch, 2019). rTMS treatment can be performed at different time points after stroke onset. We distinguished between treatment within or at three months after stroke onset and treatment beyond three months after stroke onset.

1. Start of treatment ≤ 3 months after stroke onset

From the review from Tung (2019), one RCT described the effects of rTMS treatment in patients who were treated ≤ 3 months after stroke onset (Lin, 2015).

Lin (2015) performed a pilot study, and evaluated the effects of rTMS and physical therapy on mobility among patients with substantial leg impairment after stroke. A total of 32 patients (mean age 60.3y; 65% male; 31% haemorrhagic stroke; 53% left side) were randomly allocated into two groups. The experimental group (n=16) received 15 minutes of low frequency (LF) rTMS over the leg motor area of the unaffected hemisphere. The control group (n=16) received sham rTMS, including a customized sham coil that produced similar sounds as the real rTMS. Both groups received 45 minutes of physical therapy. The effects were evaluated on muscle power/synergies by the lower limb subscale of the Fugl-Meyer-Assessment (FM-LE) and transferring oneself by the Timed Up and Go Test (TUG).

Apart from the study in the review, one separate RCT described the effects of rTMS treatment in patients who were treated ≤ 3 months after stroke onset (Huang, 2018).

Huang (2018) evaluates the effects 1-Hz rTMS over the contralesional leg motor area followed by physical therapy on regaining ambulation on the recovery of lower limbs after stroke. A total of 38 adult stroke patients (mean age 62y; 61% male; 55% left side) were randomly allocated into two groups. The experimental group (n=19) received 15 sessions of 15-minute 1Hz rTMS stimulation over the hot spot and 45 minutes of physical therapy. The control group (n=19) received sham rTMS for 15 minutes followed by 45 of physical

therapy. The effects were evaluated on muscle power/synergies, assessed by the lower limb subscale of the Fugl-Meyer Assessment (FM-LE) and transferring oneself, assessed by the Timed Up and Go (TUG) test. Outcomes were assessed at three months follow-up.

2. Start of treatment > 3 months after stroke onset

From the review from Tung (2019), two RCTs described the effects of rTMS treatment in patients who were treated more than three months after stroke onset (Wang, 2012; Gu, 2017).

Wang (2012) performed a randomized trial, and evaluated the effects of rTMS combined with a task-oriented training to improve symmetry of interhemispheric corticomotor excitability and gait performance after stroke. A total of 24 patients (mean age 64y; 63% male; stroke type not reported; 50% left hemiparesis) were randomly allocated into two groups. The experimental group (n=12) received low frequency (LF) rTMS over the leg area of the motor cortex of the unaffected hemisphere. The control group (n=12) received sham rTMS, including that the coil was held perpendicularly to the scalp of the unaffected hemisphere using the same stimulation parameters as used for real rTMS. Both groups received task-oriented training, emphasizing active participation and individualized and task-oriented functional training. Patients were treated for 10 days, including 10 minutes of rTMS and 30 minutes of training. The effects were evaluated on patients' muscle power/synergies, assessed by the lower subscale of the Fugl-Meyer Assessment (FM-LE), and walking speed, assessed by gait performance.

Gu (2017) performed a single-center, prospective, double blind sham controlled preliminary study, and evaluated the effects of rTMS on post-stroke motor function. A total of 24 chronic stroke patients (mean age 58.2y; 46% male; 29% haemorrhagic stroke; stroke side not reported) were randomly assigned into two groups. The intervention group (n=12) received 10 sessions of high frequency (HF) rTMS over the left F3 on the scalp according to the 10/20 electroencephalography system for 5 seconds and a total of 20 trains separated by 1-minute pauses (1000 pulses). The control group (n=12) received sham rTMS, consisting of the same protocol except that the angle of the coil was at 90 degrees perpendicular to the skull rather than tangential to it. All patients received one hour of movement therapy for six days a week. The effects were evaluated on walking ability, assessed by the Functional Ambulatory Category (FAC) assessment, and muscle power/ synergies, assessed by the lower subscale of the Fugl-Meyer Assessment (FM-LE) or the Lower Limb Motricity Index (MI-LE).

Apart from the studies included in the review, three separate RCTs described the effects of rTMS treatment in patients who were treated > 3 months after stroke onset (Choi, 2016; Forogh, 2017; Koch, 2019).

Choi (2016) performed an RCT with a crossover design and evaluated the effects of high frequency rTMS on balance function in patients with stroke. A total of 30 patients (mean age 68y; 90% male; 0% haemorrhagic stroke; 50% left hemiplegia) received 10 sessions of real and sham rTMS over the motor cortical area of the 9th thoracic erector spinae muscles in a random sequence, administered over two weeks. The effects were evaluated on patients' maintaining standing balance, assessed by the Berg Balance Scale (BBS) at the end of treatment and at one month follow-up.

Forogh (2017) conducted a double-blind clinical trial and evaluated the effects of low frequency rTMS on

postural balance problems in patients after stroke. A total of 26 patients (age range 53 to 79y; 62% male; stroke type not reported; 69% left side affected) were randomized in two groups. The treatment group received 1Hz rTMS in the contralateral brain hemisphere over the primary motor area for 20 minutes for five days. The control group received sham stimulation instead of 1Hz rTMS. The effects were evaluated on patients' maintaining standing balance, assessed by the Berg Balance Scale (BBS), and muscle power/synergies, assessed by the lower subscale of the Fugl-meyer Assessment (FM-LE) at the end of treatment, at three weeks follow-up and at three months follow-up.

Koch (2019) describes a randomized, double-blind, sham-controlled phase II trial and evaluates the effects of cerebellar intermittent 0-burst stimulation (CRB-iTBS) on balance and gait function in patients with hemiparesis due to stroke. A total of 36 patients (mean age 64y; 62% male; stroke type and side not reported) were randomly assigned in two groups. The treatment group received CRB-iTBS over the cerebellar hemisphere ipsilateral to the affected body side followed by three weeks of physiotherapy. The control group received sham iTBS instead of CRB-iTBS. The effects were evaluated on patients' maintaining standing balance, assessed by the Berg Balance Scale (BBS).

Results

Results were extracted from the data reported in the studies as means \pm standard deviations (SDs). If data were presented by medians (interquartile ranges), results were converted into means \pm SD by the conversion tool described by Weir (2018). If data were presented in figures only, exact data were estimated. If only baseline data and difference scores were presented, post-intervention scores were calculated.

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

1.1 Walking ability

No studies described walking ability in patients who were treated within three months after stroke onset.

1.2 Maintaining standing balance

No studies described maintaining standing balance in patients who were treated within three months after stroke onset.

1.3 Muscle power/ synergies

Two RCTs described muscle power/synergies in patients who were treated within three months after stroke onset (Lin, 2015; Huang, 2018).

1.1.1 LF-rTMS

Lin (2015) and Huang (2018) assessed walking by the FM-LE test score (0 to 34) (n=70). Lin (2015) showed a median score of 21 (Interquartile range (IQR): 6.8) in the intervention group, and a median of 20 (IQR: 8.0) in the control group. Huang (2018) showed a mean score of 15.8 (standard deviation (SD): 6.7) in the intervention group, and a mean score of 17.7 (SD: 6.2) in the control group. These effects were not statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome walking started at high because it was based on randomized

controlled trials, but was downgraded by three levels due to statistical heterogeneity (inconsistency, -1) and limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of LF-rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome muscle power/synergies is very low.

1.4 Sitting balance

No studies described sitting balance in patients who were treated within three months after stroke onset.

1.5 Transferring oneself

Two RCTs described transferring oneself in patients who were treated within three months after stroke onset (Lin, 2015; Huang, 2018).

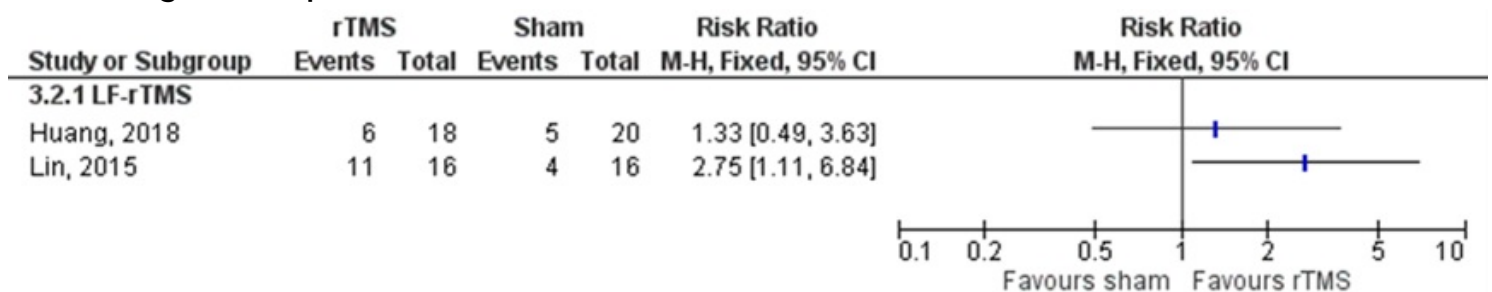
1.5.1 LF-rTMS

Lin (2015) and Huang (2018) assessed transferring oneself by number of patients who could finish the TUG test within two minutes ($n=70$). In Huang (2018) 6/18 patients in the rTMS group finished the TUG in time, compared to 5/20 patients in the sham group (RR of 1.33 (95% CI 0.49 to 3.63 in favour of rTMS). In Lin (2015) 11/16 patients in the rTMS group finished the TUG in time, compared to 4/16 in the sham group (RR of 2.75 (95% CI 1.11 to 6.84 in favour of rTMS). Results are shown in figure 7.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome transferring oneself started at high because it was based on randomized controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of LF-rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome transferring oneself is low.

Figure 7 Forest plot summarizing the effect of LF-rTMS on transferring oneself in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who were treated within 3 months after stroke onset



1.6 Walking distance

No studies described walking distance in patients who were treated within three months after stroke onset.

1.7 Walking speed

No studies described walking speed in patients who were treated within three months after stroke onset.

1.8 Falling

No studies described falls in patients who were treated within three months after stroke onset.

2. Start of treatment > 3 months after stroke onset

2.1 Walking ability

One RCT described walking ability in patients who were treated beyond three months of stroke onset (Gu, 2016).

2.1.1 HF-rTMS

Gu (2016) assessed walking ability in patients who received HF-rTMS by the FAC assessment score (0 to 5) (n=24). Data resulted in a MD of 0.20 (95% CI -0.24 to 0.64), favouring rTMS. This effect was not statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome walking started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by 2 levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of HF-rTMS beyond three months of stroke onset regarding the outcome walking is low.

2.2 Maintaining standing balance

Three RCTs described maintaining standing balance in patients who were treated beyond three months of stroke onset (Choi, 2016; Forogh, 2017; Koch, 2019).

2.2.1 LF-rTMS

Forogh (2017) assessed maintaining standing balance in patients who received LF-rTMS by the BBS test score (0 to 56) (n=26). Numbers from Forogh (2017) were calculated from figure 2 in the article of Forogh (2017). Data resulted in a MD of 1.80 (95% CI -0.77 to 4.37), favouring rTMS. This effect was not statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 8.

-

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome maintaining standing balance started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two level due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of LF-rTMS beyond three months of stroke onset regarding the outcome maintaining standing balance is low.

2.2.2 HF-rTMS

Choi (2016) assessed maintaining standing balance in patients who received HF-rTMS by the BBS test score (n=30). Data resulted in a MD of 1.0 (95% CI -3.98 to 5.98), favouring rTMS. This effect was not statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 8.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome maintaining standing balance started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two level due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of HF-rTMS beyond three months of stroke onset regarding the outcome maintaining standing balance is low.

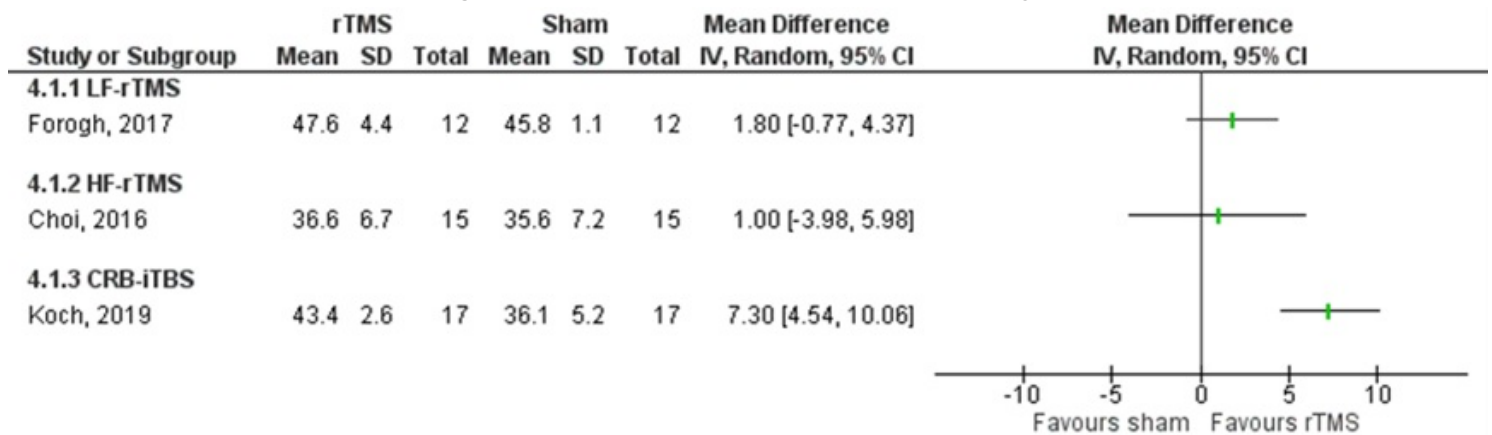
2.2.3 CRB-iTBS

Koch (2019) assessed maintaining standing balance in patients who received CRB-iTBS by the BBS test score (n=34). Data resulted in a MD of 7.3 (95% CI 4.54 to 10.06), favouring CRB-iTBS. This effect was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 8.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome maintaining standing balance started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two level due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of CRB-iTBS beyond three months of stroke onset regarding the outcome maintaining standing balance is low.

Figure 8 Forest plot summarizing the effect of LF-rTMS, HF-rTMS and CRB-iTBS on maintaining standing balance in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who were treated beyond 3 months of stroke onset



2.3 Muscle power/synergies

Three RCTs described muscle power/ synergies in patients who were treated beyond three months of stroke onset (Wang, 2012; Gu, 2016; Forogh, 2017).

2.3.1 LF-rTMS

Wang (2012) and Forogh (2017) assessed muscle power/ synergies in patients who received LF-rTMS by the FM-LE test score (n=48). Numbers from Forogh (2017) were calculated from figure 3 in the article of Forogh (2017) and resulted in a mean difference (MD) of -3.70 (95% CI -6.49 to -0.91), favouring sham. Data of Wang (2012) resulted in a MD of 1.00 (95% CI -4.48 to 13.28), favouring rTMS. Both effects not statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 9.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome muscle power/ synergies started at high because it was based on randomized controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of LF-rTMS beyond three months of stroke onset regarding the outcome muscle power/ synergies is low.

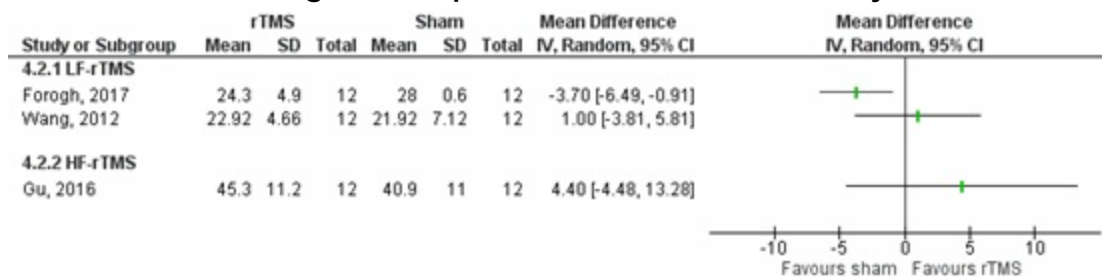
2.3.2 HF-rTMS

Gu (2016) assessed muscle power/ synergies in patients who received HF-rTMS by the MI-LE test score (n=24). Data resulted in a MD of 4.40 (95% CI -4.48 to 13.28), favouring rTMS. This effect was not statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 9.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome muscle power/synergies started at high because it was based on randomized controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of HF-rTMS beyond three months of stroke onset regarding the outcome muscle power/synergies is low.

Figure 9 Forest plot summarizing the effect of LF-rTMS and HF-rTMS on muscle power/ synergies in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who were treated beyond 3 months of stroke onset



2.4 Sitting balance

No studies described sitting balance in patients who were treated beyond three months after stroke onset.

2.5 Transferring oneself

No studies described transferring oneself in patients who were treated beyond three months after stroke onset.

2.6 Walking distance

No studies described walking long distances in patients who were treated beyond three months after stroke onset.

2.7 Walking speed

One RCT described waling speed in patients who were treated beyond three months of stroke onset (Wang, 2012).

2.7.1 LF-rTMS

Wang (2012) assessed walking speed in patients who received LF-rTMS by the gait speed (cm/s). Data resulted in a MD of 17.17 cm/s (95% CI -0.45 to 34.79), favouring rTMS. This effect was not statistically significant nor clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome walking speed started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The final GRADE level of evidence of efficacy of LF-rTMS beyond three months of stroke onset regarding the outcome walking speed is low.

2.8 Falling

No studies described falling in patients who were treated beyond three months after stroke onset.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of rTMS on lower limb capacity in patients after stroke?

- P:** patients with ischaemic/haemorrhagic stroke with persisting lower limb dysfunction;
I: non-invasive brain stimulation with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS);
C: sham rTMS;
O: walking ability, maintaining standing balance, muscle power/ synergies, sitting balance, transferring oneself, walking distance, walking speed and falling.

In het literatuur rTMS behandeling was toegepast op verschillende tijdstippen na stroke onset. Op basis van een kritische tijdspanne van spontaan neurologische herwinning van maximaal 3 maanden (Bernhardt, 2017), we besloten te onderscheiden tussen behandeling ≤ 3 maanden na stroke onset en behandeling > 3 maanden na stroke onset. Binnen dit onderscheid, de effecten werden geëvalueerd per interventie type (i.e., laag frequentie, hoog frequentie, de combinatie van beide frequenties en intermitterende theta burst stimulatie), volgens Pino (2014). Dit resulteerde in de volgende (sub-)groepen:

- a. Start of treatment at or within three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:
 - low frequency rTMS (< 5 Hz);
 - high frequency rTMS (≥ 5 Hz);
 - combining low frequency rTMS and high frequency rTMS (LF-HF rTMS);
 - cerebellar intermitterende theta-burst stimulatie (CRB-iTBS).

- b. Start of treatment beyond three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:
 - low frequency rTMS (< 5 Hz);
 - high frequency rTMS (≥ 5 Hz);
 - combining low frequency rTMS and high frequency rTMS (LF-HF rTMS);
 - Cerebellar intermitterende theta-burst stimulatie (CRB-iTBS).

Relevant outcome measures

The working group considered 'walking ability' and 'maintaining standing balance' as critical outcome measure for decision making. 'Muscle power/synergies', 'sitting balance', 'transferring oneself', 'walking distance', 'walking speed' and 'falling' were considered as important outcome measures for decision making. .

Definitions

The working group classified the used outcome measures following the codes of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in the following groups: (Steiner, 2002):

1. **Walking ability** (d450): Functional Ambulatory Category (FAC), Rivermead Mobility Index (RMI).
2. **Maintaining standing balance** (d154) : Berg Balance Scale (BBS), Four Square Step Test (FSST), Overall Stability Index (OSI).
3. **Muscle Power** (b730)/synergies: Fugl-Meyer Assessment of the Lower Extremity (FM-LE), Lower Limb Motricity Index (MI-LE).
4. **Sitting balance** (d4153): Trunk Impairment Scale (TIS), Trunk Control Test (TCT).
5. **Transferring oneself** (d420): Tinetti Test, Timed Up and Go Test (TUG), Sit to Stand Test (STS).
6. **Walking distance** (d4501): 6-Minute Walk Test (6MWT),
7. **Walking speed** (d4500): Gait speed, gait velocity /Walking short distances 10-Minute Walk Test (10MWT).
8. **Falling** (d4403): Incidence of falls.

The working group defined a difference of 10% on each test scale as a clinically important difference. For standardized mean differences (SMD), results were clinically relevant if they were smaller than -0.5 or higher than 0.5.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 22, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 798 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Patients with ischaemic/haemorrhagic stroke.
- RCTs and SRs about non-invasive brain stimulation with rTMS.
- Subgroups with low frequency rTMS (LF-rTMS), high frequency rTMS (HF-rTMS), cerebellar intermittent 0-burst stimulation (CRB-iTBS).
- A control group receiving sham rTMS.
- More than 10 patients per treatment arm.
- For cross-over studies: a baseline measurement and one at the first cross-over point.
- A description of at least one outcome measure, as described in the PICO.

Nine studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full-text, four studies were excluded (see table with reasons for exclusion under the tab Methods) and five studies were included, including one systematic review and four RCTs.

Results

Five studies were included in the analysis of the literature, including one systematic review and four RCTs. The most important study characteristics and results are included in the evidence-tables. The judgement of the individual studies (risk of bias) are included in risk-of-bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 28-12-2022

Laatst geautoriseerd : 28-12-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Choi CM, Kim JH, Lee JK, Lee BY, Kee HS, Jung KI, Yoon SR. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Trunk Motor Spot on Balance Function in Stroke Patients. *Ann Rehabil Med.* 2016 Oct;40(5):826-834. doi: 10.5535/arm.2016.40.5.826. Epub 2016 Oct 31. Erratum in: *Ann Rehabil Med.* 2016 Dec;40(6):1151. PMID: 27847712; PMCID: PMC5108709.
- Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, Ranieri F, Tombini M, Ziemann U, Rothwell JC, Di Lazzaro V. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol.* 2014 Oct;10(10):597-608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25201238.
- Forogh B, Ahadi T, Nazari M, Sajadi S, Abdul Latif L, Akhavan Hejazi SM, Raissi G. The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Postural Stability After Acute Stroke: A Clinical Trial. *Basic Clin Neurosci.* 2017 Sep-Oct;8(5):405-411. doi: 10.18869/nirp.bcn.8.5.405. PMID: 29167727; PMCID: PMC5691172.
- Koch G, Bonni S, Casula EP, Iosa M, Paolucci S, Pellicciari MC, Cinnera AM, Ponzo V, Maiella M, Picazio S, Sallustio F, Caltagirone C. Effect of Cerebellar Stimulation on Gait and Balance Recovery in Patients With Hemiparetic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019 Feb 1;76(2):170-178. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3639. PMID: 30476999; PMCID: PMC6439971.
- Forogh, B., Ahadi, T., Nazari, M., Sajadi, S., Latif, L. A., Akhavan Hejazi, S. M., Raissi, G. (2017).
- Gu SY, Chang MC. The Effects of 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Depression in Chronic Stroke Patients. *Brain Stimul.* 2017 Mar-Apr;10(2):270-274. doi: 10.1016/j.brs.2016.10.010. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27839722.
- Huang YZ, Lin LF, Chang KH, Hu CJ, Liou TH, Lin YN. Priming With 1-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Contralateral Leg Motor Cortex Does Not Increase the Rate of Regaining Ambulation Within 3 Months of Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018 May;97(5):339-345. doi: 10.1097/PHM.0000000000000850. PMID: 29023249.
- Lin YN, Hu CJ, Chi JY, Lin LF, Yen TH, Lin YK, Liou TH. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere leg motor area in patients with subacute stroke and substantial leg impairment: A pilot study. *J Rehabil Med.* 2015 Apr;47(4):305-10. doi: 10.2340/16501977-1943. PMID: 25679340.
- Tung YC, Lai CH, Liao CD, Huang SW, Liou TH, Chen HC. Repetitive transcranial magnetic stimulation of lower limb motor function in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil.* 2019 Jul;33(7):1102-1112. doi: 10.1177/0269215519835889. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30864462.
- Wang, R.-Y., Tseng, H.-Y., Liao, K.-K., Wang, C.-J., Lai, K.-L., & Yang, Y.-R. (2012). rTMS Combined With Task-Oriented Training to Improve Symmetry of Interhemispheric Corticomotor Excitability and Gait Performance After Stroke: A Randomized Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26(3), 222–230. <https://doi.org/10.1177/1545968311423265>
- Werner A Steiner, Liliane Ryser, Erika Huber, Daniel Uebelhart, André Aeschlimann, Gerold Stucki, Use of the ICF Model as a Clinical Problem-Solving Tool in Physical Therapy and Rehabilitation Medicine, *Physical Therapy*, Volume 82, Issue 11, 1 November 2002, Pages 1098–1107, <https://doi.org/10.1093/ptj/82.11.1098>

rTMS Taalvaardigheid

Uitgangsvraag

Wat is het effect van rTMS op taalvaardigheid?

Aanbeveling

Pas geen rTMS toe ter bevordering van herstel van communicatie, taalbegrip of woordvinding na een herseninfarct of hersenbloeding.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er werden acht onderzoeken (N=305) naar effect van rTMS op herstel van taalfunctie, woordvinding en communicatie na een herseninfarct of hersenbloeding geïdentificeerd die voldoen aan onze inclusiecriteria. Er werden geen klinisch relevante effecten van rTMS op functionele communicatie direct na de behandeling gevonden. Wel vond Waldowski (2012) in 26 patiënten een klinisch relevant effect van rTMS op functionele communicatie 15 weken na de behandeling. Betrouwbaarheidsintervallen zijn wijd.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk dat de behandeling met rTMS veilig is en een positief resultaat oplevert. Echter op dit moment lijkt het bewijs voor de effectiviteit van de behandeling met rTMS nog zeer gering. Ook zijn er geen afzonderlijke subgroepen bekend waarbij meer effect te verwachten is. Als er toch vragen zijn van patiënten over deze behandeling dan moet duidelijk aangegeven worden dat het effect van deze behandeling op dit moment nog onduidelijk is en dat er meer onderzoek nodig is.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep is van mening dat rTMS een potentieel veelbelovende behandeling is ter verbetering van hersenfuncties na een herseninfarct of hersenbloeding. Er is vooral bewijs voor effect van vormen van 'inhiberende' rTMS van de gezonde hemisfeer, al dan niet in combinatie met stimulatie van hersengebieden in de aangedane hemisfeer. De bewijskracht voor alle effecten is echter laag tot zeer laag en vooral aangetoond op niveau van lichaamsfuncties en op niveau van activiteiten dan wel vaardigheden. De totale bewijskracht is zeer laag. Om aan te tonen of rTMS daadwerkelijk effectief is en welke patiënten het meest baat hebben van rTMS, in welke fase en met welke vorm van rTMS, zijn kwalitatief hoogwaardige fase III en IV-trials nodig. Er is momenteel nog geen bewijs voor of rTMS vooraf, tijdens of na oefentherapie het beste gegeven kan worden.

Onderbouwing

Conclusies

1. Conclusions rTMS ≤ 3 months after stroke onset

1.1 Functional communication (crucial)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effects of LF rTMS treatment within three months after stroke onset on functional communication when compared with sham rTMS in patients after stroke.</p> <p><i>Sources: (Rubi-Fessen, 2015; Ren, 2019; Waldowski, 2012)</i></p>
---------------------------	---

1.2 Verbal comprehension (important)

Moderate GRADE	<p>The evidence suggests that LF rTMS treatment within three months after stroke onset likely results in little to no difference in verbal comprehension when compared with sham rTMS in patients after stroke.</p> <p><i>Sources: (Rubi-Fessen, 2015; Ren, 2019; Waldowski, 2012)</i></p>
---------------------------	--

1.3 Expressive naming (important)

Low GRADE	<p>The evidence suggests that LF rTMS treatment within three months after stroke onset may result in little to no difference in expressive naming when compared with sham rTMS in patients after stroke.</p> <p><i>Sources: (Rubi-Fessen, 2015; Ren, 2019; Zumbansen, 2020; Waldowski, 2012)</i></p>
----------------------	--

2. Conclusions rTMS >3 months after stroke onset

2.1 Functional communication (crucial)

- GRADE	<p>There were no studies describing the effect of rTMS on functional communication when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.</p>
--------------------	--

2.2 Verbal comprehension (important)

- GRADE	<p>There were no studies describing the effect of rTMS on verbal comprehension when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.</p>
--------------------	--

2.3 Expressive naming (important)

Low GRADE	<p>Low frequency rTMS may improve expressive naming in patients beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Tsai, 2014; Wang, 2014b)</i></p>
----------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

As a starting point, we included studies from the review from Bucur (2019). This systematic review and meta-analysis investigates the effects of rTMS and/or tDCS on language recovery in post-stroke aphasia patients. In total, 16 studies, published between August 2004 and February 2019 were included, from which eight described rTMS treatment. To answer our clinical question and based on the selection criteria for this module

data from four RCTs were extracted from this review (Waldowski, 2012; Seniów, 2013; Tsai, 2014; Wang, 2014b). In addition, three separate RCTs were included in the analysis of the literature (Ren, 2019; Rubi-Fessen, 2015; Zumbansen, 2020). rTMS treatment can be performed at different time points after stroke onset. We distinguished between treatment within or at three months after stroke onset and treatment beyond three months after stroke onset.

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

From the review of Bucur (2019), two RCTs described the effects of rTMS treatment in patients who were treated \leq 3 months after stroke onset (Seniów, 2013; Waldowski, 2012).

Seniów (2013) performed a randomized double-blind controlled pilot study, and evaluated the effects of rTMS inhibiting the right hemisphere homologue of Broca's area on language restitution if combined with speech/language therapy. A total of 40 right-handed patients, aged 38-77 years (mean age 60.7y; 55% women; stroke side and type not reported) were allocated to two groups. The experimental group (n=20) received 1Hz of inhibiting rTMS during a 30-minute session (1800 pulses delivered by a single train) over the anterior portion of the right Broca's area homologue. The control group (n=20) received sham rTMS instead. Both groups received 45 minutes of speech language therapy, which was an impairment-oriented behavioural therapy focused on the individual linguistic problems. All patients were treated every morning (Monday to Friday) for three weeks (in total 15 sessions). The effects were evaluated on patients expressive naming (assessed by the Boston Diagnostic Aphasia Examination) after 15 weeks follow-up.

Waldowski (2012) performed a prospective, randomized, double-blind sham-controlled study, and evaluated the effects of rTMS on naming abilities in early-stroke aphasic patients. A total of 26 right-handed aphasic patients, aged 38 to 77 years (mean age 61.2y; 13 women; 0% haemorrhagic stroke; 100% left hemisphere affected) left-sided middle cerebral artery stroke) were allocated in two groups. The experimental group (n=13) received 1Hz of rTMS over the unaffected right inferior frontal gyrus. The control group (n=13) received sham TMS, consisting of an air-cooled sham coil that looks and sounds similar to the discharge of the real TMS coil. All patients received 45 minutes of specific language training immediately after treatment (five days a week for three weeks). The effects were evaluated on patients' functional communication (assessed by the aphasia severity rating scale, ASRS) and expressive naming (assessed by the Computerized Picture Naming Test scores, CPNT).

Apart from the studies included in the review, three additional RCTs described the effect of rTMS treatment in patients who were treated \leq 3 months after stroke onset (Ren, 2019; Rubi-Fessen, 2015; Zumbansen, 2020).

Ren (2019) performed a randomized sham-controlled study and evaluates the effects of rTMS over different targets on language recovery in stroke patients with global aphasia. A total of 54 patients with subacute poststroke global aphasia, aged 45 to 75 years (mean age 65y; 18 women; 0% haemorrhagic stroke; 100% left middle cerebral artery affected), were allocated in three groups. The rTMS-w group (n=18) received real inhibiting rTMS on the unaffected hemisphere (the homolog of the left Wernicke's area). The rTMS-b group (n=13) received real inhibiting rTMS on the right pars triangularis of the pIFG (the homolog of the left Broca's area). The sham rTMS group (n=15) received sham rTMS. All subjects underwent speech and language

training (SLT) sessions for 30 minutes after rTMS treatment (from Monday to Friday for 3 weeks), focusing on the comprehension and expression of spoken language. The rehabilitation program focused on specific training to stimulate various aspects of the language system. The effects were evaluated by a language assessment using the Western Aphasia Battery (WAB-AQ and WAB subtests) scores immediately after examination. The study was limited by the short-term follow-up and lack of functional MRI available to investigate the change in activation of the language cortex.

Rubi-Fessen (2015) performed a randomized controlled study and evaluates the effects of rTMS on subacute aphasia therapy in patients with subacute aphasia after stroke. A total 30 subacute aphasia stroke patients, aged 55 to 85 years (mean 67.9y; 16 women; stroke type not reported; 100% left middle cerebral artery affected), were allocated in two groups. The real rTMS group (n=15) received 10 sessions of 20 minutes of 1-Hz rTMS over the unaffected right triangular part of the inferior frontal gyrus. The sham rTMS group (n=15) received the same stimulation over the vertex. Both groups were given an intensity of 90% of the individual resting motor threshold. After the rTMS sessions, all patients followed 45 minutes of SLT, focusing on reactivation of word retrieval. The effects were evaluated by the AAT profile score, the AAT Token Test, AAT repetition, AAT written language, AAT naming, AAT comprehension, naming screening, the ANELT A-scale, the FIM comprehension and the FIM expression tests after treatment. The study was limited by the fact that improvements in language could also be explained by spontaneous recovery. Furthermore, the sample size was heterogenous with respect to lesion size, lesion location, lesion type and severity of aphasia. Finally, the observed advantages were not evaluated beyond the posttreatment period.

Zumbansen (2020) performed a three-armed sham-controlled blinded prospective proof-of-concept study, and evaluates the effect of cathodal tDCS and rTMS with speech therapy on recovery from post-stroke aphasia. A total of 63 patients with left middle cerebral artery infarcts were included (mean age 66,4y; 27 women; 0% haemorrhagic stroke; 100% left middle cerebral artery affected) and allocated in three groups: The rTMS group (n=20), the ctDCS group (n=24) and the sham group (n=19). To answer our clinical question, only the rTMS and sham group were compared. The rTMS group received 15 minutes of 1Hz over the non-affected right hemisphere (pars triangularis over the right inferior frontal gyrus) using a figure-of-eight coil for 900 pulses at 90% resting motor threshold (RMT). Immediately following the rTMS procedure, ST sessions were given to ensure the maximum rTMS after-effect (about 45 minutes). The sham group received stimulation over the interhemispheric tissue at the vertex, applied with 10% RMT. The effects were evaluated on core language functions (assessed by the Boston Naming Best), the SF1min, simple to complex sentence comprehension (assessed by the 36-item Token Test), integral measures of aphasic impairment and serious adverse events one day and 30 days after treatment. The study was limited by the fact that the number of patients included did not reach the goal of 99 and presence of variability in language of the patients.

2. Start of treatment beyond three months after stroke onset

From the review of Bucur (2019), two RCTs described the effects of rTMS treatment in patients who were treated > 3 months after stroke onset (Tsai, 2014; Wang, 2014b).

Tsai (2014) performed a sham-controlled, double-blind study, and evaluates the effects of rTMS in nonfluent aphasic patients. A total of 56 stroke patients, aged 39 to 80 with nonfluent aphasia were included (mean age 62.5y; 15 women; 0% haemorrhagic stroke; 100% left middle cerebral artery affected) and allocated in two

groups. The experimental group received 10 minutes of low frequency (LF) rTMS over the right primary motor area (n=33). The sham group (n=23) received 10 minutes of stimulation by a placebo coil. Both groups received 10 daily sessions (five days per week for two weeks). The effects were evaluated on patients' expressive naming (assessed by the picture naming test and the concise Chinese aphasia test, CCAT).

Wang (2014b) performed randomised controlled trial, and evaluates the efficacy of speech therapy with rTMS on language response in patients with chronic aphasia. A total of 45 patients, aged 41 to 78, admitted to the stroke unit of a tertiary medical center for follow-up visits were included (mean age 61.3y; 5 women; 0% haemorrhagic stroke; 100% left middle cerebral artery affected) and allocated in three groups. The first intervention group (n=15) received 10 sessions of LF rTMS with synchronous naming training. The second intervention group (n=15) received 10 sessions of LF rTMS followed by subsequent naming training. rTMS was applied over the contralesional target for 20 minutes. The control group (n=15) received 10 sessions of sham rTMS with synchronous naming training. The effects were evaluated on expressive naming (assessed by picture-naming activity).

Results

1. Start of treatment ≤ 3 months after stroke onset

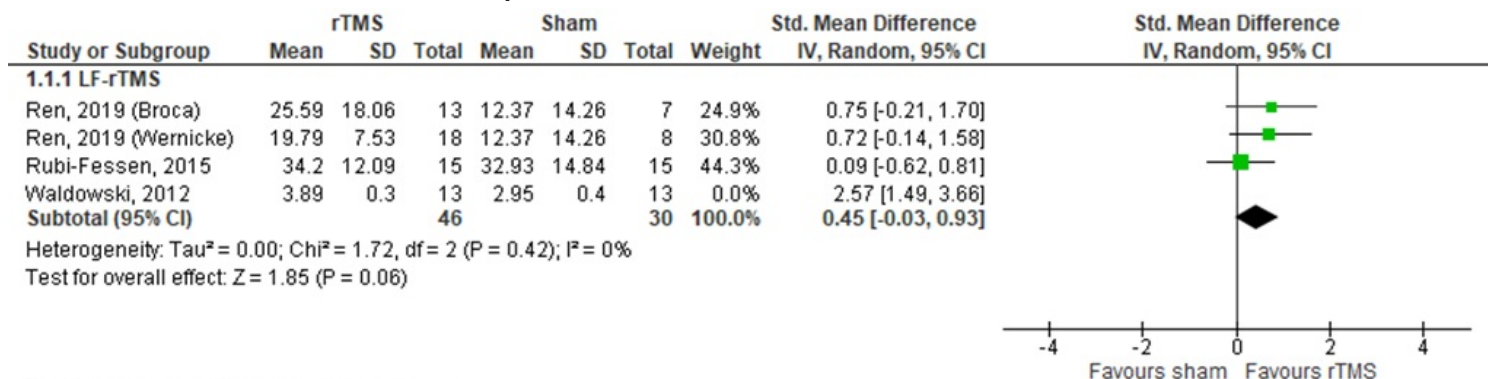
1.1 Functional communication (crucial)

Three RCT's described functional communication in patients who were treated within three months after stroke onset (Rubi-Fessen, 2015; Ren, 2019; Waldowski, 2012).

1.1.1 LF rTMS

Rubi-Fessen (2015), Ren (2019) and Waldowski (2012) assessed functional communication in patients who received LF rTMS (n=76). Rubi-Fessen (2015) used the ANELT A-scale (10 to 50, a higher score means better outcome) and Ren (2019) the WAB-AQ immediately after treatment. Data resulted in a standardized mean difference (SMD) of 0.45 (95% CI -0.03 to 0.93) in favour of rTMS. This difference was neither statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 10. Waldowski (2012) assessed the ASRS (0 to 5, a higher score means better outcome) 15 weeks post treatment, resulting in a mean score of 3.89 in the rTMS group, compared to 2.95 in the sham rTMS group. This difference was statistically significant and clinically relevant.

Figure 10 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF-rTMS) on functional communication in ischaemic stroke patients who received treatment within three months stroke onset



Test for subgroup differences: Not applicable
 The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome functional communication started at high because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two three levels due to study limitations (-1, risk-of-bias) and limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome functional communication is very low.

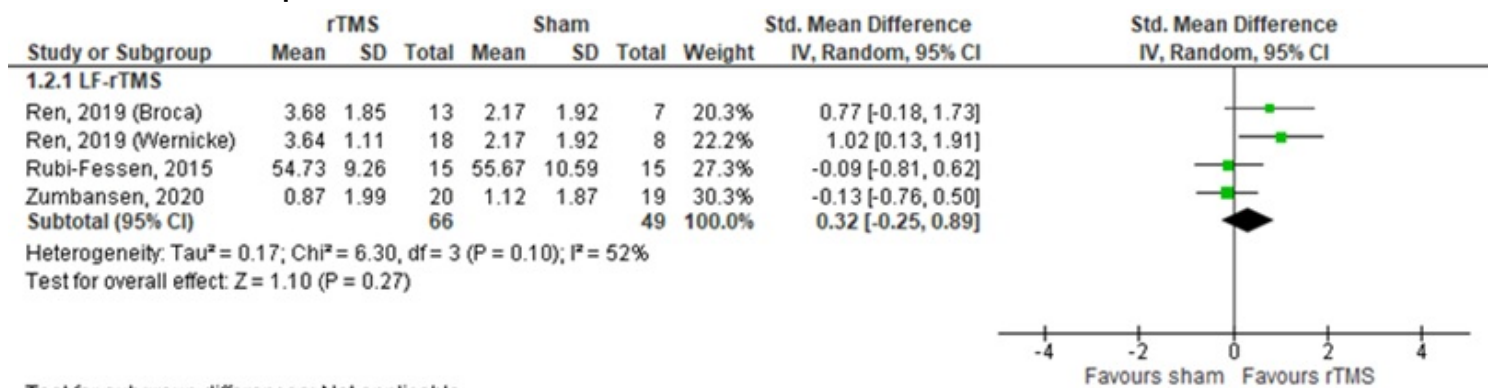
1.2 Verbal comprehension (important)

Three RCT's described verbal comprehension in patients who were treated within three months after stroke onset (Rubi-Fesse, 2015; Ren, 2019; Zumbansen, 2020).

1.2.1 LF rTMS

Rubi-Fessen (2015), Ren (2019) and Zumbansen (2020) assessed verbal comprehension in patients who received LF rTMS (n=115). Rubi-Fessen (2015) used the Token Test after treatment, Ren (2019) the WAB auditory comprehension test and Zumbansen (2020) the standardized Z-scores of the comprehension test post-treatment (relative to baseline). Results are shown in figure 11. Data resulted in a SMD of 0.32 (95% CI -0.25 to 0.89) in favour of rTMS. This difference was neither statistically significant nor clinically relevant.

Figure 11 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF-rTMS) on verbal comprehension in ischaemic stroke patients who received treatment within three months stroke onset



The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome verbal comprehension started at high, because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by one level due to limited number of included patients (-1, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome verbal comprehension is moderate.

1.3 Expressive naming (important)

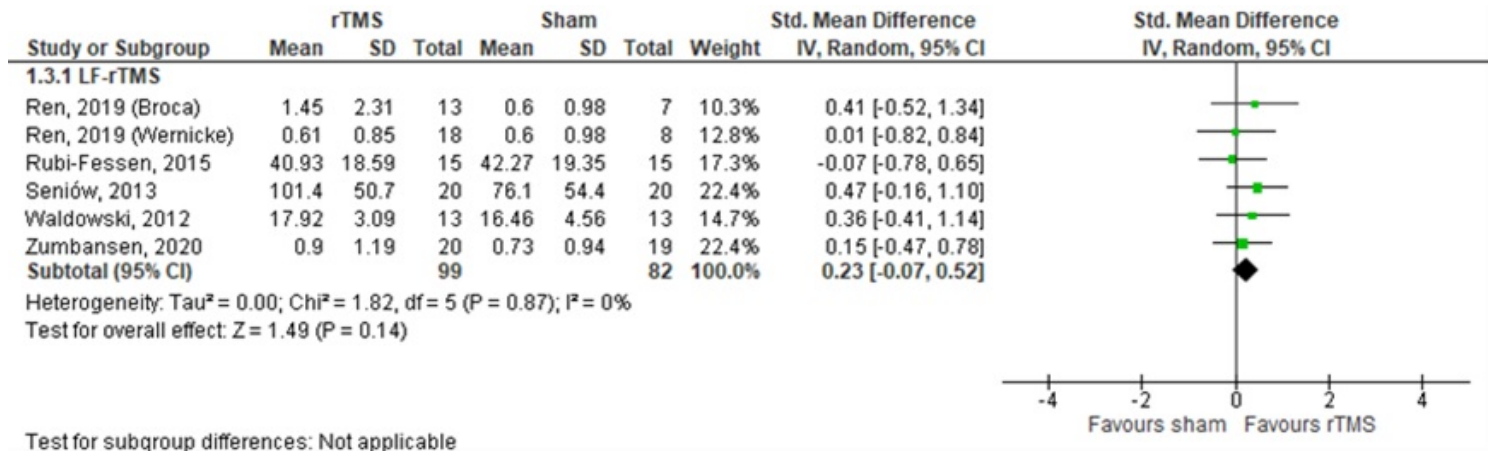
Five RCT's described expressive naming in patients who were treated within three months after stroke onset (Rubi-Fessen, 2015; Ren, 2019; Seniów, 2013; Zumbansen, 2020; Waldowski, 2012).

1.3.1 LF rTMS

Rubi-Fessen (2015), Ren (2019), Seniów (2013), Zumbansen (2020) and Waldowski (2012) assessed expressive naming in patients who received LF rTMS (n=181). Rubi-Fessen (2015) used the accuracy of the naming screening test (0-60, a higher score means better outcome). Ren (2019) used the WAB naming score for naming. Seniów (2013) used the Boston Diagnostic Aphasia Examination (naming subtest). Zumbansen (2020) used the standardized Z-scores of the Boston naming test post-treatment (relative to baseline). Waldowski

(2012) used the naming accuracy by the picture naming test (number of pictures correctly named). Data resulted in a SMD of 0.23 (95% CI -0.07 to 0.52) in favour of rTMS. Results are shown in figure 12. This difference was neither statistically significant nor clinically relevant.

Figure 12 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF-rTMS) on expressive naming in ischaemic stroke patients who received treatment within three months stroke onset



The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome expressive naming started at high, because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two levels due to study limitations (-1, risk-of-bias) and limited number of included patients (-1, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome expressive naming is low.

2. Start of treatment > 3 months after stroke onset

2.1 Functional communication (crucial)

No RCT's described functional communication in patients who were treated beyond three months after stroke onset.

2.2 Verbal comprehension (important)

No RCT's described verbal comprehension in patients who were treated beyond three months after stroke onset.

2.3 Expressive naming (important)

Two RCT's described expressive naming in patients who were treated beyond three months after stroke onset (Tsai, 2014; Wang, 2014b).

2.3.1 LF rTMS

Tsai (2014) and Wang (2014b) assessed expressive naming in patients who received LF-rTMS by using the picture naming test ($n=85$). Both presented results by using object naming accuracy (%) and action naming accuracy (%). Data object naming resulted in a MD of 15.7% (95% CI 5.1% to 26.4%) in favour of rTMS on

action naming. This difference was statistically significant and clinically relevant. Data on action naming resulted in a MD of 11.9% (SD 3.8% to 20.0%) in favour of rTMS. This difference was statistically significant and clinically relevant. Results are shown in figure 13 and 14.

Figure 13 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF-rTMS) on expressive naming, assessed by object naming accuracy (%) in ischaemic stroke patients who received treatment beyond three months stroke onset

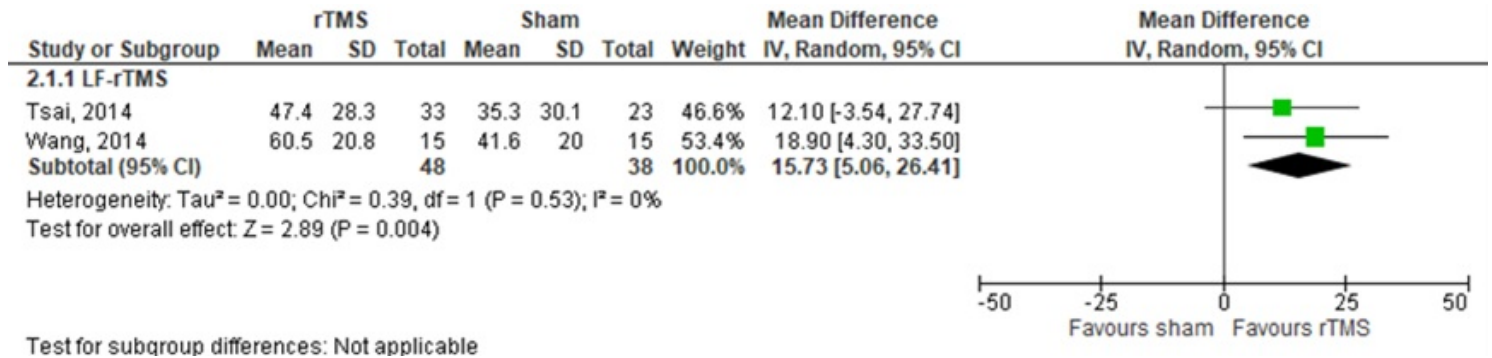
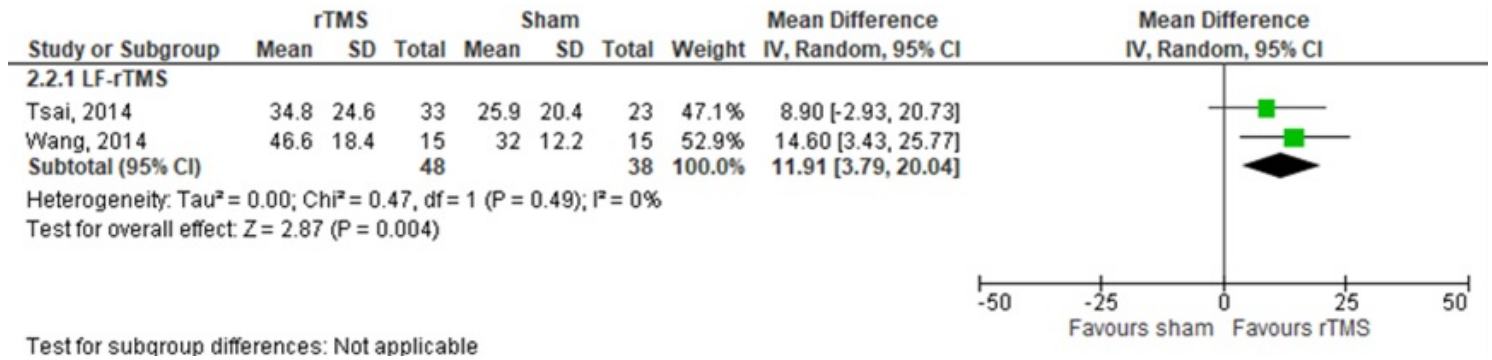


Figure 14 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF-rTMS) on expressive naming, assessed by action naming accuracy (%) in ischaemic stroke patients who received treatment beyond three months stroke onset



The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome expressive naming started at high, because it was based on randomised controlled trials, but was downgraded by two limited number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS beyond three months after stroke onset regarding the outcome expressive naming is low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of rTMS on language skills/communication in patients after stroke?

- P:** patients with post-stroke aphasia;
- I:** non-invasive brain stimulation with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS);
- C:** sham rTMS;
- O:** functional communication, verbal comprehension and expressive naming.

In het literatuur rTMS treatment was applied at different time points after stroke onset. On the basis of a critical time window of spontaneous neurological recovery of maximal 3 months (Bernhardt, 2017), we decided to distinguish between treatment ≤ 3 months after stroke onset and treatment > 3 months after stroke onset. Within this distinction, the effects were evaluated per intervention type (i.e., low frequency, high frequency, the combination of both frequencies and intermittent theta burst stimulation), according to Pino (2014). This resulted in the following

(sub-)groups:

a. Start of treatment at or within three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:

- low frequency rTMS (< 5 Hz);
- high frequency rTMS (≥ 5 Hz);
- combining low frequency rTMS and high frequency rTMS (LF-HF rTMS);
- cerebellar intermittent theta-burst stimulation (CRB-iTBS).

b. Start of treatment beyond three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:

- low frequency rTMS (< 5 Hz);
- high frequency rTMS (≥ 5 Hz);
- combining low frequency rTMS and high frequency rTMS (LF-HF rTMS);
- Cerebellar intermittent theta-burst stimulation (CRB-iTBS).

Relevant outcome measures

The working group considered 'functional communication' as a critical outcome measure for decision-making; and 'verbal comprehension' and 'expressive naming' as important outcome measures for decision-making.

Definitions

The working group classified the used outcome measures following the codes of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in the following groups: (Steiner, 2002):

1. **Functional communication:** Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test (ANELT), communicative subtest of the Functional Independence Measure (FIM), WAB spontaneous speech scores, WAB-AQ scores, Communicative effectiveness index (CETI), Partner Communication Questionnaire (PCQ), aphasia severity rating scale.
2. **Verbal comprehension:** WAB auditory comprehension scores, Token Test.
3. **Expressive naming:** Naming screening (60 items from the Snodgrass & Vanderwart picture naming inventory), Western Aphasia Battery (WAB) repetition scores, WAB naming scores, Verbal fluency (semantic fluency), naming ability for trained item and untrained items (#correct)

The working group defined a difference of 10% on each test scale as a clinically important difference. For standardized mean differences (SMD), results were clinically relevant if they were smaller than -0.5 or higher than 0.5.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 22, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 798 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Patients with ischaemic/haemorrhagic stroke.
- RCTs and SRs about non-invasive brain stimulation with rTMS.
- Subgroups with low frequency rTMS (LF-rTMS), high frequency rTMS (HF-rTMS), intermittent theta burst stimulation (iTBS), paired associative stimulation (PAS), transcranial rotating permanent magnet stimulation (TRMS), short inter-train interval (ITI) rTMS and long ITI rTMS.
- A control group receiving sham rTMS.
- More than 10 patients per treatment arm.
- For cross-over studies: a baseline measurement and one at the first cross-over point.
- A description of at least one outcome measure, as described in the PICO.

10 studies were initially selected based on title and abstract. After reading the full-text, six studies were excluded (see table with reasons for exclusion under the tab Methods) and four studies were included, including one systematic review and three RCTs.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature, including one systematic review and three RCTs. The most important study characteristics and results are included in the evidence-tables. The judgement of the individual studies (risk of bias) are included in risk-of-bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 28-12-2022

Laatst geautoriseerd : 28-12-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bucur M, Papagno C. Are transcranial brain stimulation effects long-lasting in post-stroke aphasia? A comparative systematic review and meta-analysis on naming performance. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Jul;102:264-289. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.019. Epub 2019 May 8. PMID: 31077693.
- Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, Ranieri F, Tombini M, Ziemann U, Rothwell JC, Di Lazzaro V. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol.* 2014 Oct;10(10):597-608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25201238.
- Ren C, Zhang G, Xu X, Hao J, Fang H, Chen P, Li Z, Ji Y, Cai Q, Gao F. The Effect of rTMS over the Different Targets on Language Recovery in Stroke Patients with Global Aphasia: A Randomized Sham-Controlled Study. *Biomed Res Int.* 2019 Jul 29;2019:4589056. doi: 10.1155/2019/4589056. PMID: 31467892; PMCID: PMC6699349.
- Rubi-Fessen I, Hartmann A, Huber W, Fimm B, Rommel T, Thiel A, Heiss WD. Add-on Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Subacute Aphasia Therapy: Enhanced Improvement of Functional Communication and Basic Linguistic Skills. A Randomized Controlled Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Nov;96(11):1935-44.e2. doi: 10.1016/j.apmr.2015.06.017. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26189201.
- Zumbansen A, Black SE, Chen JL, et al. Non-invasive brain stimulation as add-on therapy for subacute post-stroke aphasia: a randomized trial (NORTHSTAR). *European Stroke Journal.* 2020 Dec;5(4):402-413. DOI: 10.1177/2396987320934935. PMID:

33598559; PMID: PMC7856587.

rTMS Neglect en functiestoornissen

Uitgangsvraag

Wat is het effect van rTMS op taalvaardigheid?

Aanbeveling

Pas geen rTMS toe ter bevordering van herstel van neglect en cognitieve functiestoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er werden zes onderzoeken (n=238) naar het effect van rTMS op herstel van neglect en andere cognitieve functiestoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding geïdentificeerd die voldeden aan onze inclusiecriteria. Er zijn uiteenlopende resultaten gerapporteerd. Er werden klinisch relevante effecten gevonden in het voordeel van rTMS op “visuele en ruimtelijke aandacht” en “globaal cognitief functioneren” wanneer de behandeling werd toegepast binnen drie maanden na de herseninfarct/hersenbloeding. Effecten van rTMS op geheugen waren uiteenlopend. Er werden geen klinisch relevante effecten gevonden van rTMS op cognitieve functies zoals aandacht en geheugen. Alle studies waren klein met brede betrouwbaarheidsintervallen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk dat de behandeling met rTMS veilig is en een positief resultaat oplevert. Echter op dit moment lijkt het bewijs voor de effectiviteit van de behandeling met rTMS nog zeer gering. Ook zijn er geen afzonderlijke subgroepen bekend waarbij meer effect te verwachten is. Als er toch vragen zijn van patiënten over deze behandeling dan moet duidelijk aangegeven worden dat het effect van deze behandeling op dit moment nog onduidelijk is en dat er meer onderzoek nodig is.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep is van mening dat rTMS een potentieel veelbelovende behandeling is ter verbetering van hersenfuncties na een herseninfarct of hersenbloeding. Er is vooral bewijs voor effect van vormen van ‘inhiberende’ rTMS van de gezonde hemisfeer, al dan niet in combinatie met stimulatie van hersengebieden in de aangedane hemisfeer. De bewijskracht voor alle effecten is echter laag tot zeer laag en vooral aangetoond op niveau van lichaamsfuncties en op niveau van activiteiten dan wel vaardigheden. De totale bewijskracht is zeer laag. Om aan te tonen of rTMS daadwerkelijk effectief is en welke patiënten het meest baat hebben van rTMS, in welke fase en met welke vorm van rTMS, zijn kwalitatief hoogwaardige fase III en IV-trials nodig. Er is momenteel nog geen bewijs voor of rTMS vooraf, tijdens of na oefentherapie het beste gegeven kan worden.

Onderbouwing

Conclusies

1. Conclusions rTMS ≤ 3 months after stroke onset

1.1 Visual and spatial attention (crucial)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of low frequency rTMS on visual and spatial attention when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Cha, 2016; Iwánski, 2020)</i></p>
---------------------------	--

1.2 Global cognitive functioning (crucial)

Low GRADE	<p>The evidence suggests that low frequency rTMS may improve global cognitive functioning when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Lu, 2015)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>The evidence suggests that high frequency rTMS may improve global cognitive functioning when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: Yin, 2020</i></p>
----------------------	---

1.3 Memory (crucial)

Low GRADE	<p>The evidence suggests that low frequency rTMS may improve short- and long-term memory when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Lu, 2015)</i></p>
----------------------	--

Low GRADE	<p>The evidence suggests that high frequency rTMS does not improve or worsen memory when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Yin, 2020)</i></p>
----------------------	--

1.4 Executive functioning (crucial)

Low GRADE	<p>The evidence suggests that high frequency rTMS does not improve or worsen executive functioning when compared with sham stimulation in patients within three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Yin, 2020)</i></p>
----------------------	---

2. Conclusions rTMS >3 months after stroke onset

2.1 Visual and spatial attention (crucial)

Low GRADE	<p>The evidence suggests that high frequency rTMS may improve visual and spatial attention when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Liu, 2020)</i></p>
----------------------	---

2.2 Global cognitive functioning (crucial)

Low GRADE	<p>The evidence suggests that low frequency rTMS over the lesion hemisphere does not improve or worsen global cognitive functioning when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Tsai, 2020)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>The evidence suggests that high frequency rTMS may improve global cognitive functioning when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Liu, 2020)</i></p>
----------------------	---

Low GRADE	<p>The evidence suggests that iTBS over the lesion hemisphere may improve global cognitive functioning when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Tsai, 2020)</i></p>
----------------------	--

2.3 Memory (crucial)

- GRADE	<p>There were no studies describing the effect of rTMS on memory when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.</p>
--------------------	--

2.4 Executive functioning (crucial)

- GRADE	<p>There were no studies describing the effect of rTMS on executive functioning when compared with sham stimulation in patients beyond three months after stroke.</p>
--------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

As a starting point, we included studies from the review from Lieshout (2019). This systematic review describes the effects of noninvasive brain stimulation on poststroke cognitive function. In total, 40 studies were included, from which were 21 RCTs, nine studies with a crossover design and ten studies with other designs. To answer our clinical question and based on the selection criteria for this module, data of two RCTs were extracted from this review (Cha, 2016; Lu, 2015).

In addition, four separate RCTs were included in the analysis of the literature (Iwanski, 2020; Yin, 2020; Liu, 2020; Tsai, 2020). rTMS treatment can be performed at different time points after stroke onset. We

distinguished between treatment within or at three months after stroke onset and treatment more than three months after stroke onset.

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

From the review of Lieshout (2019), both RCTs described the effects of rTMS treatment in patients who were treated \leq 3 months after stroke onset (Cha, 2016; Lu, 2016). Cha (2016) applied low frequency stimulation over the right posterior parietal areas (P3 and P4) to patients with ischaemic/haemorrhagic stroke (stroke side unknown) for four weeks, five times each week and 10 minutes each day. Lu (2015) applied low frequency rTMS at the right side of the dorsolateral prefrontal cortex to patients with left or right ischaemic/haemorrhagic stroke once a day, five days per week for four weeks.

Apart from the studies included in the review, two additional RCTs described the effect of rTMS treatment in patients who were treated \leq 3 months after stroke onset (Iwanski, 2020; Yin, 2020).

Iwanski (2020) performed a randomized controlled trial, and evaluated the effects of 1Hz rTMS of the left angular gyrus combined with visuospatial therapy in post-stroke neglect. A total of 28 patients (mean age 65y; 79% male; 7% haemorrhagic stroke; 100% right side) were randomly allocated to two groups. The intervention group (n=14) received 30 minutes of rTMS (1Hz, 90% RMT, 1800 pulses) over the left angular gyrus (unaffected hemisphere). The control group (n=14) received sham stimulation over the same area. The effects were evaluated on patients' visual and spatial attention, assessed with the behavioral inattention test, after the intervention.

Yin (2020) performed a randomized clinical trial, and evaluated the effects of rTMS on cognitive impairment and resting-state brain activity in stroke patients. A total of 34 patients with cognitive impairment after stroke (mean age 57y; 88% male; 32% haemorrhagic stroke; 38% right side) were randomly allocated to two groups. The intervention group (n=16) received 20 sessions of 10Hz rTMS over the left dorsal lateral prefrontal cortex and the control group (n=18) received no stimulation over the same area. All patients were treated for four weeks (once a day, 5 days per week) and received a 30-minute computer-assisted cognitive rehabilitation. The effects were evaluated on patients' global cognitive functioning (assessed with the MoCA); and memory (assessed with the RBMT/VST) after two weeks and after four weeks of treatment.

2. Start of treatment beyond three months after stroke onset

From the review of Lieshout (2019), no RCTs described the effects of rTMS treatment in patient who were treated beyond three months after stroke onset. However, we found two separate RCTs (Liu, 2020; Tsai, 2020).

Liu (2020) performed a randomized controlled trial, and evaluated the effects of TMS on the performance of the activities of daily living and attention function after stroke. A total of 62 patients (mean age 58y; 45% male; 40% haemorrhagic stroke; 57% right side) were randomly allocated to two groups. The intervention group received TMS (10Hz, 700 pulses) over the left dorsolateral prefrontal cortex five times a week for four weeks. The control group received sham TMS for four weeks. All patients received an additional 30-minute comprehensive cognitive training once daily, five times a week for four weeks. Four patients did not finish the treatment, so 58 (29 per group) patients finished the four-week treatment program and end-point

examinations. The effects were evaluated on patients' visual and spatial attention assessed with the digit symbol test/digital span test and trail making test); and global cognitive functioning (assessed with the MMSE).

Tsai (2020) performed a randomized controlled trial, and evaluated the effects of rTMS and iTBS on cognitive impairment after stroke. A total of 41 patients (mean age 58y; 80% male; 51% haemorrhagic stroke; 0% right side) were randomly allocated to three groups. Each patient received 10 stimulation sessions over the affected hemisphere and were treated for 10 days in the morning from Monday to Friday for two consecutive weeks. The rTMS group received 5Hz of rTMS. The iTBS group received three pulses of 50Hz bursts repeated at 5Hz for 10 seconds. For the sham group a placebo coil was used, delivering less than 5% of the magnetic output. The effects were evaluated on patients' global cognitive functioning (assessed with the RBANS).

Results

1. Start of treatment \leq 3 months after stroke onset

1.1 Visual and spatial attention (crucial)

Two RCT's described visual and spatial attention in patients who were treated within three months after stroke onset (Cha, 2016; Iwánski, 2020).

1.1.1 LF rTMS

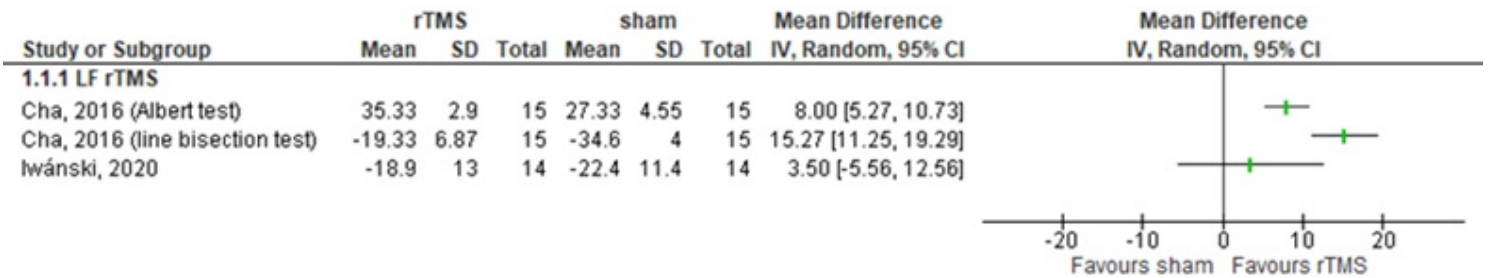
Cha (2016) assessed visual and spatial attention in patients who received LF rTMS over the right posterior parietal areas (stroke side unknown) by the line bisection test (lower score means better outcome) and by the Albert test (higher score means better outcome) (n=30). Results on the line bisection test showed a score of 19.33 cm (SD 6.87 cm) in the intervention group, compared to 34.60 cm (SD 4.00 cm) in the control group. This difference was statistically significant and clinically relevant in favour of the intervention group. Results on the Albert test showed a score of 35.33% (SD 2.9) in the intervention group, compared to 27.33% (SD 4.55) in the control group. This difference was statistically significant and clinically relevant.

Iwánski (2020) assessed attention in patients who received LF rTMS over the unaffected hemisphere by two subtests of the behavioral inattention test (lower score means better outcome) (n=28). At the behavioral subtest (range 1 to 81), the intervention group and the control group scored 18.9 (SD 13) and 22.4 (SD 11.4) respectively. Both differences were not statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 15.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome visual and spatial attention started at high because it was based on randomized controlled trials, but was downgraded by three levels due to limited number of included studies and low number of included patients (-2, imprecision) and statistical heterogeneity (-1, inconsistency). The final GRADE level of evidence of LF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome visual and spatial attention is very low.

Figure 15 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF rTMS) on visual and spatial attention, assessed by the Albert test, line bisection test and the behavioral inattention test in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who received treatment within three months after stroke onset



1.2 Global cognitive functioning (crucial)

Two RCTs assessed global cognitive functioning in patients who were treated within three months after stroke onset (Lu, 2015; Yin, 2020).

1.2.1 LF rTMS

Lu (2015) assessed global cognitive functioning in patients who received LF rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex (affected or unaffected side) by the MoCA test (range 0 to 30, higher score means better outcome) (n=40). The intervention group showed a change of 4.21 (SD 2.46) from baseline to three days post treatment, compared to a change of 1.90 (SD 1.41) in the control group. This difference was statistically significant and clinically relevant in favour of the intervention group. Results are shown in figure 16.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome global cognitive functioning started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included studies and low number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome global cognitive functioning is low.

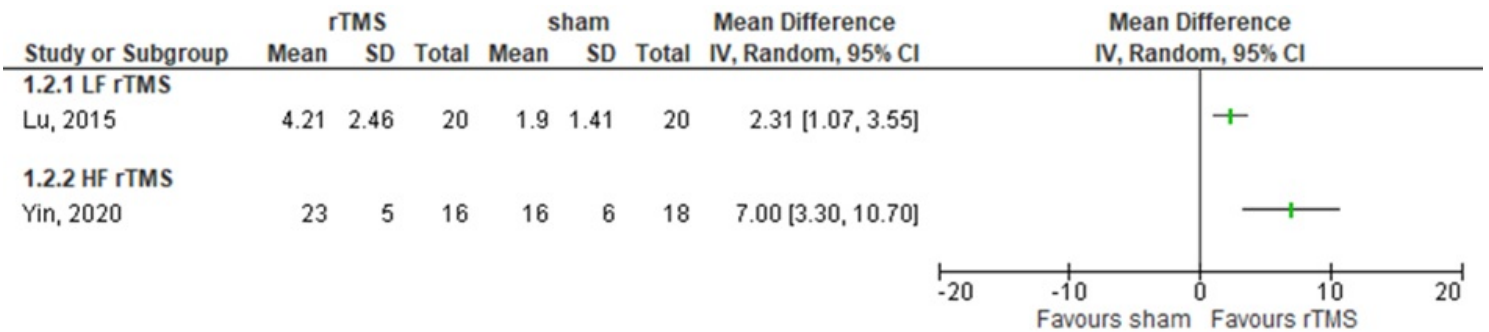
1.1.2 HF rTMS

Yin (2020) assessed global cognitive functioning in patients who received HF rTMS over the left dorsal lateral prefrontal cortex (affected or unaffected side) by the MoCA test (range 0 to 30, higher score means better outcome) (n=34). Results showed a score of approximately 23 (SD 5) in the intervention group, compared to 18 (SD 6) in the control group (based on estimated scores from figure 2a in the article of Yin (2020)). This difference was statistically significant and clinically relevant in favour of the intervention group. Results are shown in figure 16.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome global cognitive functioning started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included studies and low number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of HF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome global cognitive functioning is low.

Figure 16 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF rTMS) and high frequency rTMS (HF rTMS) on global cognitive functioning in ischaemic/ haemorrhagic stroke patients who received treatment within three months after stroke onset



1.3 Memory (crucial)

Two RCTs assessed memory in patients who were treated within three months after stroke onset (Lu, 2015; Yin, 2020).

1.3.1 LF rTMS

Lu (2015) assessed memory in patients who received LF rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex (affected or unaffected side) by the RBMT (range 0 to 24, higher score means better outcome) (n=40). The intervention group showed a change of 4.05 (SD 2.76) from baseline to three days post treatment, compared to a change of 1.24 (SD 1.17) in the control group. This difference was statistically significant and clinically relevant in favour of the intervention group. Results are shown in figure 17.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome memory started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included studies and low number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome memory is low.

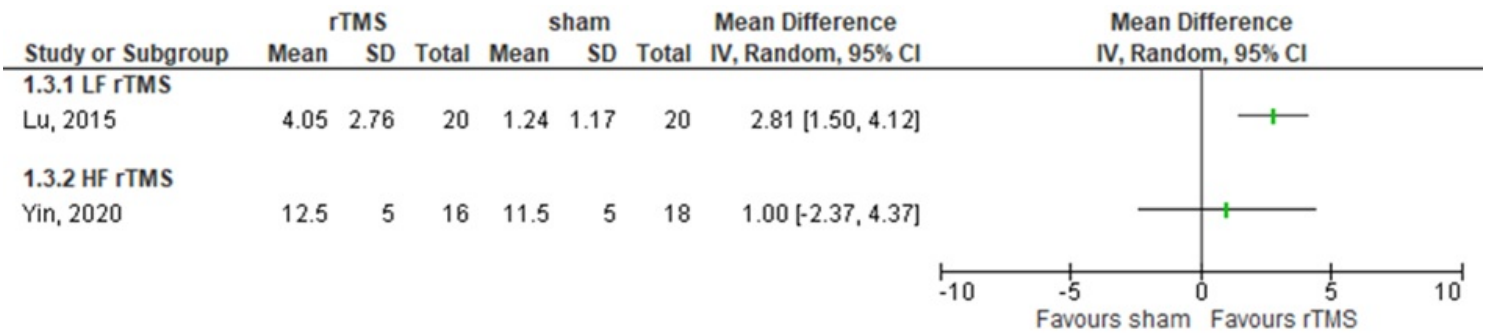
1.3.2 HF rTMS

Yin (2020) assessed memory in patients who received HF rTMS over the left dorsal lateral prefrontal cortex (affected or unaffected side) by the RBMT (range 0 to 24, higher score means better outcome) (n=34). Results showed a mean score of 12.5 (SD 5) in the intervention group, compared to 11.5 (SD 5) in the control group (based on estimated scores from figure 2b in the article of Yin (2020)). This difference was not statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 17.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome memory started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included studies and low number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of HF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome memory is low.

Figure 17 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF rTMS) and high frequency rTMS (HF rTMS) on memory in ischaemic/ haemorrhagic stroke patients who received treatment within three months after stroke onset



1.4 Executive functioning (crucial)

1.4.1 HF rTMS

Yin (2020) assessed executive functioning in patients who received HF over the left dorsal lateral prefrontal cortex (affected or unaffected side) by the VST, consisting of three test cards: 1. colored dots trail; 2. neutral words trail; 3. incongruent colored words trail (24 words/dots each). Results were assessed by the number of errors when reading (n) and the time consumed (s) (lower scores mean better outcomes). Results are based on estimations from figure 2 D-I in the article of Yin (2020) and expressed in table 18. Differences were not statistically significant nor clinically relevant. Results are shown in figure 19.

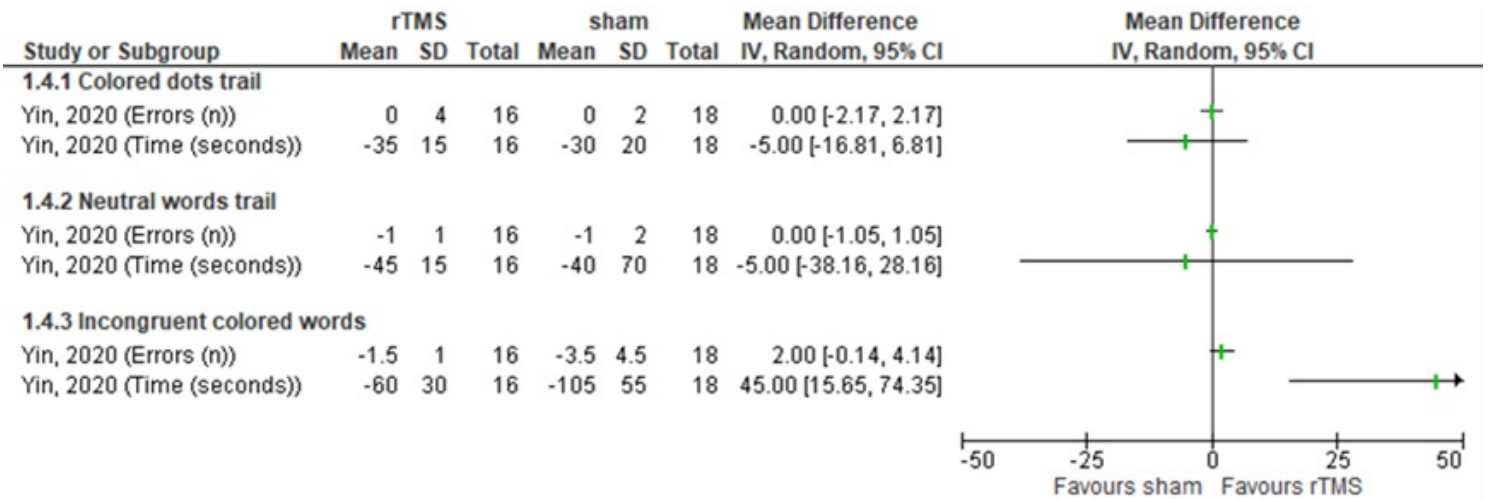
The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome executive functioning started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included studies and low number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of HF rTMS within three months after stroke onset regarding the outcome executive functioning is low.

Table 18 Effect of HF rTMS on executive functioning, assessed by the VST

	Colored dots trail	Neutral words trail	Incongruent colored words
Time consumed (s)	I: 35 (SD 15) C: 30 (SD 20)	I: 45 (SD 15) C: 40 (SD 70)	I: 60 (SD 30) C: 105 (SD 55)
Error words (n)	I: 0 (SD 4) C: 0 (SD 2)	I: 1 (SD 1) C: 1 (SD 2)	I: 1.5 (SD 1) C: 3.5 (SD 4.5)

Figure 19 Forest plot summarizing the effect of high frequency rTMS (HF rTMS) on executive functioning, assessed by the colored dots trail, the neutral words trail and the incongruent words tail (number of errors and time) in ischaemic/haemorrhagic stroke patients who received treatment within three months after stroke onset



2. Start of treatment beyond three months after stroke onset

2.1 Visual and spatial attention

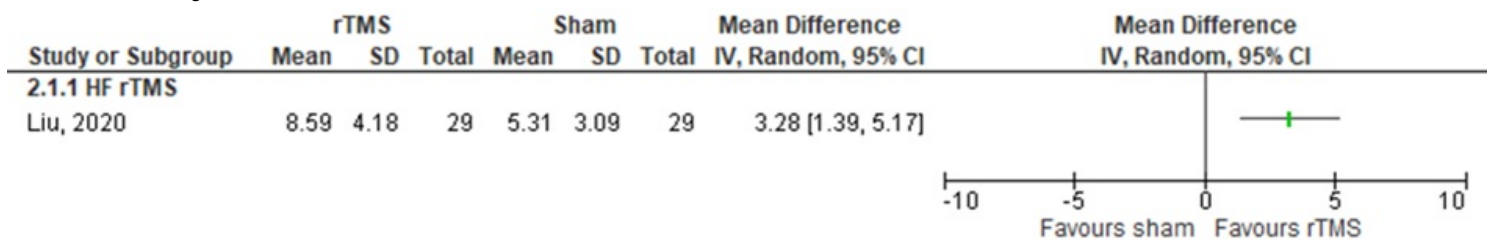
2.1.1 HF rTMS

Liu (2020) assessed visual and spatial attention in patients who received HF rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex (affected or unaffected side) by the Digit Symbol Test (range 0 to 100, higher score means better outcome) (n=58). The intervention group had a mean score of 8.59 (SD 4.18), compared to 5.31 (SD 3.09) in the control group. This difference was statistically significant and clinically relevant in favour of the intervention group. Data is shown in figure 20.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome visual and spatial attention started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included studies and low number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of HF rTMS beyond three months after stroke onset regarding the outcome visual and spatial attention is low.

Figure 20 Forest plot summarizing the effect high frequency rTMS (HF rTMS) on visual and spatial attention, assessed by the Digit Symbol Test in ischaemic/ haemorrhagic stroke patients who received treatment beyond three months after stroke onset



2.2 Global cognitive functioning

2.2.1 LF rTMS

Tsai (2020) assessed global cognitive functioning in patients who received LF rTMS (5 Hz) over the affected hemisphere by the RBANS total (range 40 to 160, higher score means better outcome) (n=26). The intervention group had a mean score of 76.9 (SD 10.6) compared to 65.9 (SD 16.09) in the control group. This difference was not statistically significant nor clinically relevant. Data is shown in figure 21.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome global cognitive functioning started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included studies and low number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of LF rTMS beyond three months after stroke onset regarding the outcome global cognitive functioning is low.

2.2.2 HF rTMS

Liu (2020) assessed global cognitive functioning in patients who received HF rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex (affected or unaffected side) by the MMSE (range 0 to 30, higher score means better outcome) (n=58). The intervention group had a mean score 18.62 (SD 3.93) compared to 16.51 (SD 3.34) in the control group. This difference was statistically significant and clinically relevant in favour of the intervention group. Data is shown in figure 21.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome global cognitive functioning started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included studies and low number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of HF rTMS beyond three months after stroke onset regarding the outcome global cognitive functioning is low.

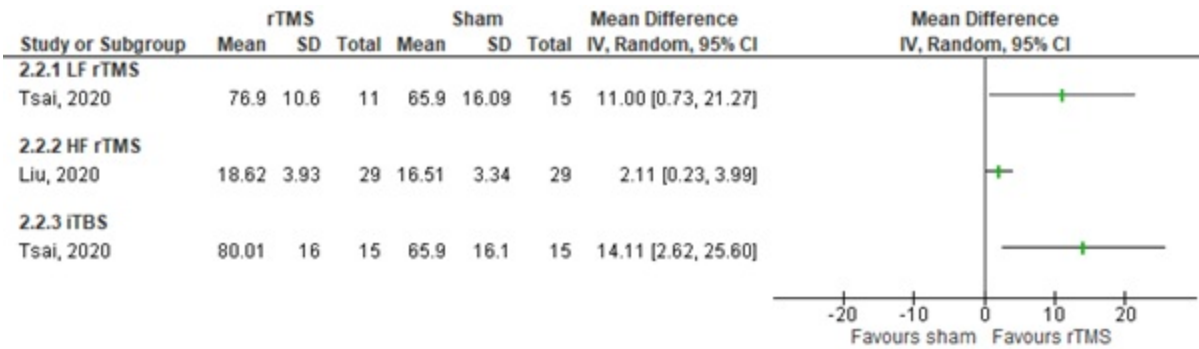
2.2.3 iTBS

Tsai (2020) assessed global cognitive functioning in patients who received iTBS over the affected hemisphere by the RBANS total (range 40 to 160, higher score means better outcome) (n=30). The intervention group had a mean score of 80.1 (SD 16) compared to 65.9 (SD 16.1) in the control group. This difference was statistically significant and clinically relevant in favour of the intervention group. Data is shown in figure 21.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome global cognitive functioning started at high because it was based on a randomized controlled trial, but was downgraded by two levels due to limited number of included studies and low number of included patients (-2, imprecision). The final GRADE level of evidence of iTBS beyond three months after stroke onset regarding the outcome global cognitive functioning is low.

Figure 21 Forest plot summarizing the effect of low frequency rTMS (LF rTMS), high frequency rTMS (HF rTMS) and intermittent theta burst stimulation (iTBS) on global cognitive functioning, assessed by the RBANS/MMSE in ischaemic/ haemorrhagic stroke patients who received treatment beyond three months after stroke onset



2.3 Memory (crucial)

Memory was not assessed as an outcome in the included studies on rTMS treatment beyond three months after stroke onset.

2.4 Executive functioning (crucial)

Executive functioning was not assessed as an outcome in the included studies on rTMS treatment beyond three months after stroke onset.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of rTMS on visual and spatial attention, global cognitive functioning, memory and executive functioning in patients after stroke?

- P:** patients with ischaemic/haemorrhagic stroke with neglect and other cognitive functions;
I: non-invasive brain stimulation with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS);
C: sham rTMS;
O: visual and spatial attention, global cognitive functioning, memory and executive functioning.

In het literatuur rTMS treatment was applied at different time points after stroke onset. On the basis of a critical time window of spontaneous neurological recovery of maximal 3 months (Bernhardt, 2017), we decided to distinguish between treatment ≤ 3 months after stroke onset and treatment > 3 months after stroke onset. Within this distinguishment, the effects were evaluated per intervention type (i.e., low frequency, high frequency, the combination of both frequencies and intermittent theta burst stimulation), according to Pino (2014). This resulted in the following

(sub-)groups:

- a. Start of treatment at or within three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:
 - low frequency rTMS (< 5 Hz);
 - high frequency rTMS (≥ 5 Hz);
 - combining low frequency rTMS and high frequency rTMS (LF-HF rTMS);
 - cerebellar intermittent theta-burst stimulation (CRB-iTBS).
- b. Start of treatment beyond three months after ischaemic/haemorrhagic stroke:

- low frequency rTMS (<5Hz);
- high frequency rTMS (≥ 5 Hz);
- combining low frequency rTMS and high frequency rTMS (LF-HF rTMS);
- cerebellar intermittent theta-burst stimulation (CRB-iTBS).

Relevant outcome measures

The working group considered all outcome measures critical for decision-making.

Definitions

The working group classified the used outcome measures following the codes of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in the following groups: (Steiner, 2002):

1. **Visual and spatial attention:** Catherine Bergego Scale (CBS), Vienna Test System, Paper-pencil assessment, attention score, Attention Matrices, Copy of Figure, visual search and cancellation task, Trail Making Test (TMT), Star Cancellation Test (SCT), Line Bisection Test (LBT), letter cancellation test, figure and shape copying test, Albert test, center of cancellation score, X-position of leftmost cancelled target, number of cancelled targets, digit span test, structured cancellation test, letter-structure cancellation test, behavioural inattention test, NIHSS scale (cognitive/neglect domains), visual search and cancellation task, figure and shape copying test.
2. **Global cognitive functioning:** Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Loewenstein Occupational Therapy of Cognitive Assessment (LOTCA), Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), Mini Mental State Examination (MMSE), Korean version of the MMSE, neuropsychological test battery.
3. **Memory:** Rivermead Behaviour Memory Test (RBMT), Memory function, Forward and Backward Digit Span Test (FDST/BDST), Forward and Backward Visual Span Test (FVST/BVST), short story test, Figural Memory Level (FML), Visual Learning Test-delayed Recall (ViLT-R), Verbal Learning Test-delayed Recall (VeLT-R).
4. **Executive functioning:** Victoria Stroop Test, copy of figure, logic reasoning level (LRL).

The working group defined a difference of 10% on each test scale as a clinically important difference. For standardized mean differences (SMD), results were clinically relevant if they were smaller than -0.5 or higher than 0.5.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 22, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 798 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Patients with ischaemic/haemorrhagic stroke.
- RCTs and SRs about non-invasive brain stimulation with rTMS.
- Subgroups with low frequency rTMS (LF-rTMS), high frequency rTMS (HF-rTMS), intermittent theta burst stimulation (iTBS), paired associative stimulation (PAS), transcranial rotating permanent magnet stimulation (TRMS), short inter-train interval (ITI) rTMS and long ITI rTMS.
- A control group receiving sham rTMS.

- More than 10 patients per treatment arm.
- For cross-over studies: a baseline measurement and one at the first cross-over point.
- A description of at least one outcome measure, as described in the PICO.

18 systematic reviews and randomized controlled trials were initially selected based on title and abstract. After reading the full-text, 13 studies were excluded (see table with reasons for exclusion under the tab Methods) and five studies were included, including one systematic review and four RCTs.

Results

Five studies were included in the analysis of the literature, including one systematic review and four RCTs. The most important study characteristics and results are included in the evidence-tables. The judgement of the individual studies (risk of bias) are included in risk-of-bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 28-12-2022

Laatst geautoriseerd : 28-12-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, Ranieri F, Tombini M, Ziemann U, Rothwell JC, Di Lazzaro V. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol*. 2014 Oct;10(10):597-608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25201238.
- Įwański S, Leśniak M, Polanowska K, Bembenek J, Czepiel W, Seniów J. Neuronavigated 1 Hz rTMS of the left angular gyrus combined with visuospatial therapy in post-stroke neglect. *NeuroRehabilitation*. 2020;46(1):83-93. doi: 10.3233/NRE-192951. PMID: 32039875.
- van Lieshout ECC, van Hooijdonk RF, Dijkhuizen RM, Visser-Meily JMA, Nijboer TCW. The Effect of Noninvasive Brain Stimulation on Poststroke Cognitive Function: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019 May;33(5):355-374. doi: 10.1177/1545968319834900. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021702.
- Liu Y, Yin M, Luo J, Huang L, Zhang S, Pan C, Hu X. Effects of transcranial magnetic stimulation on the performance of the activities of daily living and attention function after stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2020 Dec;34(12):1465-1473. doi: 10.1177/0269215520946386. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32748630.
- Tsai PY, Lin WS, Tsai KT, Kuo CY, Lin PH. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans. *J Psychiatry Neurosci*. 2020 Jul 1;45(4):262-270. doi: 10.1503/jpn.190060. PMID: 32159313; PMCID: PMC7828923.
- Yin M, Liu Y, Zhang L, Zheng H, Peng L, Ai Y, Luo J, Hu X. Effects of rTMS Treatment on Cognitive Impairment and Resting-State Brain Activity in Stroke Patients: A Randomized Clinical Trial. *Front Neural Circuits*. 2020 Sep 30;14:563777. doi: 10.3389/fncir.2020.563777. PMID: 33117131; PMCID: PMC7561423.
- Yin M, Liu Y, Zhang L, Zheng H, Peng L, Ai Y, Luo J, Hu X. Effects of rTMS Treatment on Cognitive Impairment and Resting-State Brain Activity in Stroke Patients: A Randomized Clinical Trial. *Front Neural Circuits*. 2020 Sep 30;14:563777. doi: 10.3389/fncir.2020.563777. PMID: 33117131; PMCID: PMC7561423.

Fluoxetine

Uitgangsvraag

Wat zijn de effecten van fluoxetine op het herstel na een herseninfarct en/of hersenbloeding?

Aanbeveling

Schrijf geen fluoxetine voor bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding voor het bevorderen van het functionele herstel.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op dit moment is er sterk bewijs dat het geven van dagelijks 10 tot 20 mg fluoxetine geen voordelen heeft voor wat betreft de dagelijkse activiteiten 6 of 12 maanden na een beroerte. Het is echter niet uitgesloten dat er wel op drie maanden na een herseninfarct of hersenbloeding tijdelijk klinisch relevante, gunstige effecten worden gevonden van fluoxetine voor wat betreft het functionele herstel (mRS score) en het motorisch herstel in termen van synergiën (FMMS-score). Eveneens is niet een indirect effect uitgesloten dat bij mensen met aanvankelijk een depressie baat kunnen hebben van fluoxetine op motorisch herstel van de bovenste extremiteit. Echter de bewijskracht van deze laatste conclusie is laag.

Er waren geen data beschikbaar voor motorisch herstel na 6 of 12 maanden. De overall bewijskracht van de effecten voor motorisch herstel op 3 maanden is laag. De belangrijkste redenen hiervoor zijn een kleine studieomvang en de overlap van de 95% betrouwbaarheidsgrenzen met een neutraal effect. Theoretisch is het mogelijk dat fluoxetine het beloop versnelt maar niet van invloed is op het uiteindelijk herstel, echter meer onderzoek is hiervoor nodig. Een mogelijke interactie tussen hoge dosering oefentherapie en fluoxetine op het sensomotorisch beloop is daarmee nog onduidelijk. Hier ligt een kennislacune.

Wel zijn er sterke aanwijzingen dat fluoxetine een gunstig effect heeft op verbetering van de stemming van de patiënt. Er werd namelijk een klinisch relevant gunstig effect gevonden op het aantal patiënten met een (nieuwe) depressie 6 maanden na de beroerte, met name bij de patiënten met depressie. Deze bevinding had een hoge bewijskracht.

Hiertegenover staat dat de grote onderzoeken eenduidig aangeven dat het dagelijks innemen van 10 of 20mg fluoxetine schadelijk kan zijn voor de patiënt in de vorm van valincident al dan niet met botfracturen, epilepsie of ontregeling van de elektrolyten- en/of glucose-huishouding. De kans hierop is klein, maar wel significant groter dan in de controlegroep. Er is voldoende bewijs dat fluoxetine de kans op bovengenoemde complicaties vergroot wanneer dit wordt afgezet tegenover placebo in 6 of 12 maanden na een herseninfarct of hersenbloeding.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk dat de behandeling met fluoxetine veilig is en een positief resultaat oplevert. Echter lijkt behandeling met fluoxetine, gezien de risico's, geen veilige optie. De patiënt dient duidelijk en volledig over deze risico's te worden geïnformeerd (zie ook module Organisatie van zorg,

informatievoorziening en informatieoverdracht). Een subgroep waarbij behandeling met fluoxetine toch overwogen zou kunnen worden is de groep die na zes maanden een (nieuwe) depressie heeft ontwikkeld. Goed overleg tussen de behandelend arts en de patiënt hierover is noodzakelijk, waarin de voor- en nadelen van de interventie worden besproken ('Samen Beslissen').

Kosten (middelenbeslag)

Alhoewel fluoxetine een goedkoop middel is, zijn de mogelijke lage kosten niet in verhouding tot de nadelen van het medicijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Overwegingen met betrekking tot de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie zijn niet van toepassing.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Voorschrijven van fluoxetine wordt afgeraden voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding zonder klinische depressie op basis van een geringe effectiviteit en bijwerkingen met een verhoogde kans op complicaties zoals vallen, al dan niet met grotere kans op botfracturen en metabole ontregeling.

Onderbouwing

Achtergrond

Aangenomen wordt dat fluoxetine, een selectieve serotonine reuptake inhibitor (SSRI), naast een gunstig effect op stemming, ook het motorisch herstel na een beroerte gunstig zou kunnen beïnvloeden en daarmee zou kunnen leiden tot betere functionele uitkomsten. Dierexperimenteel onderzoek laat zien dat dagelijks toedienen van fluoxetine tijdens de eerste weken na een herseninfarct de synaptogenese en daarmee de hersenplasticiteit stimuleert (Kwan, 2015). Ook in een eerste fase II trial bij 118 patiënten met een eerste herseninfarct werden gunstige effecten gevonden op het motorisch herstel van de bovenste extremiteit bij dagelijks gebruik van 10 of 20 mg fluoxetine (in vergelijking met een placebo) gemeten met een Fugl-Meyer Motor Score (FMMS) en modified Rankin Scale (mRS) schaal (Chollet, 2011). Dit effect werd nog eens bevestigd in een andere fase II trial (Asadollahi, 2018). Dit laatste suggereert dat het dagelijks nemen van 10 tot 20 mg fluoxetine het motorisch herstel en vaardigheden gunstig kan beïnvloeden na een herseninfarct of hersenbloeding, naast andere gunstige effecten, zoals een verbeterde stemming ten opzichte van de controle groep die een placebo kreeg. Bembenek (2020) liet echter geen differentieel effect zien van fluoxetine op functioneel/motorisch herstel in een fase II trial met 30 patiënten. Vooralsnog werden in deze fase II trials geen nadelige effecten gerapporteerd van het dagelijks voorschrijven van fluoxetine (10 tot 20 mg per dag) voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. De vraag is of dit gunstige effect uit verschillende fase II onderzoeken ook wordt gevonden in grotere fase III of IV gerandomiseerd onderzoeken bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding.

Conclusies

1. Motor recovery (crucial)

At 3 months

Low GRADE	<p>Fluoxetine may improve motor recovery when compared to placebo treatment at three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Chollet, 2011; Marquez-Romero, 2013; Asadollahi, 2018)</i></p>
----------------------	--

2. Global activities of daily living (crucial)

2.1 At 3 months

Low GRADE	<p>Fluoxetine may improve global activities of daily living when compared to placebo treatment at three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Chollet, 2011; Marquez-Romero, 2013)</i></p>
----------------------	---

2.2 At 6/12 months

High GRADE	<p>Fluoxetine results in little to no difference in global activities of daily living when compared to placebo treatment at six months after stroke.</p> <p><i>Sources: (AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020; FOCUS trial Collaboration, 2019; Bembenek 2020)</i></p>
-----------------------	---

3. Self-reported health status (important)

At 6 months

Moderate GRADE	<p>Fluoxetine likely results in little to no difference in self-reported health status when compared to placebo treatment at six months after stroke.</p> <p><i>Sources: (AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020; FOCUS trial Collaboration, 2019)</i></p>
---------------------------	---

4. Mood (important)

4.1 At 3 months

Low GRADE	<p>Fluoxetine may improve mood in stroke patients when compared to placebo treatment within the first three months after stroke.</p> <p><i>Sources: (Chollet, 2011)</i></p>
----------------------	---

4.2 At 6 months

High GRADE	<p>Fluoxetine improves mood when compared to placebo treatment within the first six months after stroke.</p> <p><i>Sources: (AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020; FOCUS trial Collaboration, 2019)</i></p>
-----------------------	--

5. Complications (important)

5.1 Bone fractures

At 6 months

Moderate GRADE	<p>Fluoxetine likely results in an increase of bone fractures when compared to placebo treatment within the first six months after stroke.</p> <p><i>Sources: (AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020; FOCUS trial Collaboration, 2019)</i></p>
---------------------------	--

5.2 Uncontrolled diabetes

At 6 months

Moderate GRADE	<p>Fluoxetine likely results in a decreased incidence of uncontrolled diabetes six months when compared to placebo treatment within the first 6 months after stroke.</p> <p><i>Sources: (AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020; FOCUS trial Collaboration, 2019)</i></p>
---------------------------	--

5.3 Epileptic seizures

At 3 months

Low GRADE	<p>Fluoxetine may enhance incidence of epileptic seizures three months after treatment in stroke patients, compared to placebo treatment.</p> <p><i>Sources: (Chollet, 2011; Marquez-Romero, 2013; He, 2016)</i></p>
----------------------	--

At 6 months

Very low GRADE	<p>We are uncertain about the effect of fluoxetine on epileptic seizures six months after stroke when compared to placebo treatment.</p> <p><i>Sources: (AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020; FOCUS trial Collaboration, 2019)</i></p>
---------------------------	--

5.4 Falls with injury

At 6 months

Moderate GRADE	<p>Fluoxetine likely increases the number of falls with injury six months after treatment in stroke patients, compared to placebo treatment.</p> <p><i>Sources: (AFFINITY trial Collaboration, 2020; FOCUS trial Collaboration, 2019)</i></p>
---------------------------	---

5.5 Hyponatremia

At 3 months

Low GRADE	Fluoxetine may result in little to no difference in hyponatraemia incidence when compared to placebo treatment three months after stroke. <i>Sources: (Chollet, 2011)</i>
----------------------	--

At 6 months

Low GRADE	Fluoxetine may increase incidence of hyponatremia when compared to placebo treatment within the first six months after stroke. <i>Sources: (AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020; FOCUS trial Collaboration, 2019)</i>
----------------------	--

Samenvatting literatuurDescription of studies

The Cochrane systematic review of Legg (2019) describes the effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on stroke recovery. In total 63 randomized controlled trials (RCTs), comprising 9168 participants were included in the review, comparing different SSRIs with placebo treatment. To answer our clinical question, only the data of three studies comparing fluoxetine treatment with placebo treatment was extracted from this review (Chollet, 2011; Marquez-Romero, 2013; He, 2016). 31 studies used other SSRIs than fluoxetine. Two studies did not meet our inclusion criteria (Birchenall, 2018; Pariente, 2001). 25 studies did not report relevant outcome measures. One study was already included as a separate RCT (FOCUS trial Collaboration, 2018) and will be explained in the next paragraph.

Phase II trials

Chollet (2011) describes a double-blind, placebo-controlled trial, including 118 patients who had ischaemic stroke and hemiplegia or hemiparesis. Patients in the FLAME trial were allocated to two groups between 5 days and 10 days after onset. The two groups were well balanced in terms of baseline and demographic characteristics and stroke severity. However, mean age was slightly higher (66.4 versus 62.9) and previous history of stroke was more frequent in the fluoxetine group than in the control group (17% versus 7%). FMSS score at inclusion was higher in the fluoxetine group (17.1 ± 11.7) than in the placebo group (13.4 ± 8.8), but the study controlled for this in the analyses. The experimental group received 20 mg fluoxetine and the control group received placebo orally once daily for 90 days. All patients received physiotherapy during the treatment period. The effects were evaluated on patients' motor recovery, global activities of daily living, mood, epileptic seizures and hyponatremia at 3 months.

Marquez-Romero (2013) describes a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial, including 86 adult patients with acute intracerebral haemorrhage. Patients were allocated to two groups 0 and 10 days after onset. The experimental group received 20 mg fluoxetine and the control group received placebo orally once daily for 90 days. The effects were evaluated on patients' motor recovery and activities of daily living.

He (2016) describes a randomized controlled single-blind clinical study, including 350 participants afflicted

with ischaemic stroke. Patients were allocated to two groups within one week after onset. The experimental group received 20 mg fluoxetine and the control group received placebo orally once daily for 90 days. The effects were evaluated on number of patients with epileptic seizures within six months after allocation.

Asadollahi (2018) describes a double-blind placebo controlled randomized controlled trial. A total of 90 patients with acute ischaemic stroke, hemiplegia or hemiparesis were randomly allocated to one of the three groups: fluoxetine, citalopram and placebo. To answer our clinical question, we compared the effects of the fluoxetine group (n=30) and the placebo (n=30) group. The fluoxetine group received 20 mg/day fluoxetine. The placebo group received microcrystalline cellulose. Patients were treated for 90 days. The effects were evaluated on patients' motor recovery after three months follow-up.

Bembenek (2020) describes a randomized, double-blind, placebo-controlled study based on the FOCUS trial protocol. A total of 61 ischaemic or haemorrhagic stroke patients with persisting neurological deficit, measured with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), were randomly assigned between two and 15 days after stroke onset. The experimental group received 20 mg fluoxetine and the control group received a placebo once daily for six months. The effects were evaluated on patients' global activities of daily living, self-reported health status and mood after 12 months follow-up.

Phase III and IV trials

The FOCUS Collaboration trial (2018) describes a pragmatic double-blind randomized controlled trial. A total of 3127 adult patients with a clinical diagnosis of acute intracerebral haemorrhage or ischaemic stroke (including a normal brain scan) and focal neurological deficits participated and were allocated to two groups between 2 days and 15 days after onset. The experimental group received 20 mg fluoxetine and the control group received matching placebo orally once daily for 6 months. The effects were evaluated on patients' motor recovery, global activities of daily living, self-reported health status, mood, falls with injury, epileptic seizures, bone fractures and hyponatremia at 6 months.

The AFFINITY Collaboration trial (2020) describes a randomized double-blind placebo-controlled trial. A total of 1280 adult patients with a clinical diagnosis of acute ischaemic or intracerebral haemorrhage within the previous 2-15 days and focal neurological deficits participated and were allocated to two groups between 2 days and 15 days after onset. The experimental group received 20 mg fluoxetine and the control group received matching placebo orally once daily for 6 months. The effects were evaluated on patients' motor recovery, global activities of daily living, self-reported health status, falls with injury, epileptic seizures, bone fractures and hyponatremia at 6 months.

The EFFECTS Collaboration trial (2020) describes a randomized double-blind placebo-controlled trial. A total of 1500 adult patients with a clinical diagnosis of acute ischaemic or intracerebral haemorrhage within the previous 2-15 days and focal neurological deficits participated and were allocated to two groups between 2 days and 15 days after onset. The experimental group received 20 mg fluoxetine and the control group received matching placebo orally once daily for 6 months. The effects were evaluated on patients' motor recovery, global activities of daily living, self-reported health status, epileptic seizures, bone fractures, hyponatremia and uncontrolled diabetes at 6 months.

Results

1. Motor recovery (crucial)

Motor recovery was assessed by the motor deficit score (Fugl-Meyer Motor Score; FMMS). Results for the included studies are shown in a forest plot (Figure 1). 2 RCTs from the systematic review of Legg (2019) (Chollet, 2011; Marquez-Romero, 2013) and one RCT (Asadollahi, 2018) reported motor recovery at three months, comprising 101 patients. Data resulted in a mean difference of 21.17 (95% CI: 14.13 to 28.21), favoring fluoxetine. This difference was clinically relevant.

Level of evidence in the literature

The level of evidence in the literature regarding the outcome motor recovery at three months started at high, because it was based on randomized controlled trials, but was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The overall level is low.

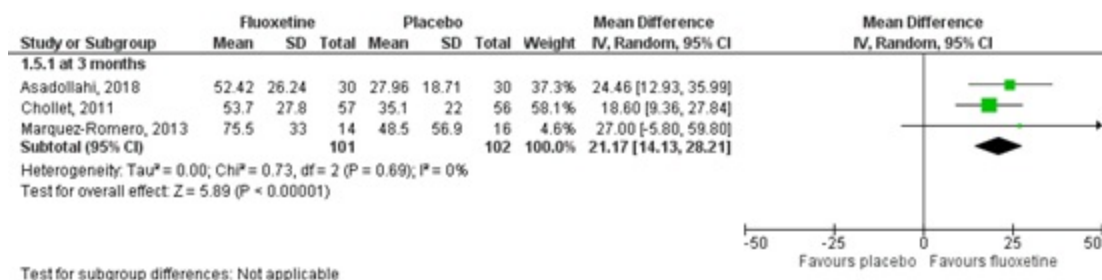


Figure 1 Forest plot for the effect of fluoxetine when compared to placebo or conventional therapy on outcome of motor recovery measured at 3 months

2. Global activities of daily living (crucial)

2.1 At 3 months

Global activities of daily living were assessed by the number of participants scoring 'independent' on the mRS score, meaning a score of 0 to 2 out of a maximum score of six. Results for the included studies are shown in a forest plot (Figure 2). Two RCTs in the review of Legg (2019) (Chollet, 2011; Marquez-Romero, 2013) reported global activities of daily living at three months, comprising 31 patients. Data resulted in a RR of 2.99 (95% CI: 1.45 to 6.14), favoring fluoxetine. This difference was clinically relevant.

2.2 At 6/12 months

Three RCTs (FOCUS trial Collaboration, 2018; AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020) reported global activities of daily living following the mRS at six months and one RCT reported global activities of daily living of daily living at 12 months, comprising 3127 patients. Data resulted in a RR of 0.96 (95% CI: 0.92 to 1.01), favoring placebo. This confidence interval does not cross the boundary of clinical relevance at both sides, indicating no difference between the two groups in terms of mRS.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome global activities of daily living started at high as it was based on randomized controlled trials. At three months the level of evidence was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The overall level is low. At six months, the level of evidence was not downgraded. The overall level is high.

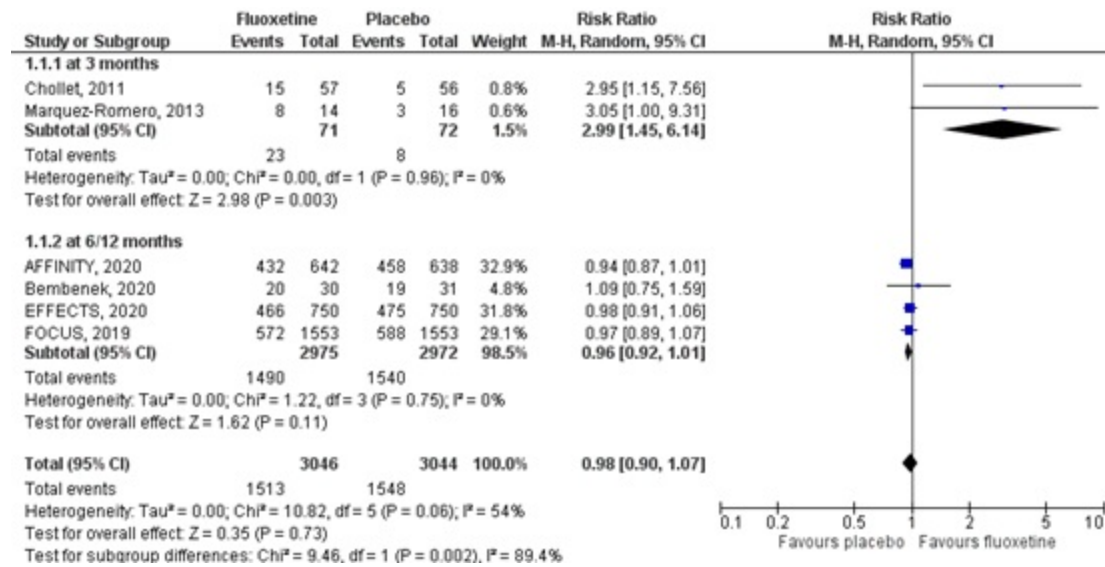


Figure 2 Forest plot for the effect of fluoxetine on global independency (mRS 0 to 2) or dependency including death (mRS 3 to 6) when compared with placebo measured at three, six and 12 months

3. Self-reported health status (important)

Self-reported health status was assessed by using the mean score of the following domains of the Stroke Impact Scale (SIS): Strength, hand ability, mobility and daily activities. Four RTCs (FOCUS trial Collaboration, 2018; AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020; Bembenek, 2020) assessed self-reported health status, comprising 5968 patients. Neither of the studies showed a difference between fluoxetine and placebo treatment. Results are shown in Table 1. Since data was not equally distributed, these results could not be pooled in a forest plot.

Table 1 Effect of fluoxetine in self-reported health status, assessed with the four domains of the SIS. Values are expressed as median (interquartile range)

	<i>Fluoxetine</i>	<i>Placebo</i>	<i>Significance</i>
FOCUS trial, 2018	56.8 (IQR: 30.4-84.3)	58.8 (IQR: 30.6-84.1)	p=0.52
AFFINITY trial, 2020	85.5 (IQR: 66.2-94.9)	83.8 (IQR: 63.4-93.8)	p=0.24
EFFECT trial, 2020	76.7 (IQR: 56.3-90.2)	77.4 (IQR: 55.5-91)	p=0.81
Bembenek, 2020	68.78 (IQR: 49.50-72.22)	66.11 (IQR: 46.56-73.65)	p=0.88

Level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the outcome self-reported health status at six months started at high as it was based on randomized controlled trials but was downgraded by two levels due to study heterogeneity (imprecision, -1). The overall level is moderate.

4. Mood (important)

4.1 At 3 months

Mood was assessed by the MADRS score or the number of patients experiencing depression. One phase II trial, comprising 118 patients, assessed depression at three months (Chollet, 2011) and reported a mean difference of -3.0 (95% CI: -5.47 to -0.53) of the MADRS score, favoring fluoxetine. However, this difference

was not clinically relevant.

4.2 At 6 months

Three phase III trials assessed depression at six months (FOCUS trial Collaboration, 2018; AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020) by the number of depressed patients, comprising 5907 patients. Data resulted in a RR of 1.33 (95% CI: 1.16 to 1.53), favoring fluoxetine. Results for the included studies reporting the number of depressions at 6 months are shown in a forest plot (Figure 4). Overall, the pooled difference of fluoxetine compared to placebo was statistically significant and clinically relevant.

Level of evidence in the literature

The level of evidence regarding depression started at high as it was based on randomized controlled trials. At three months, the level of evidence was downgraded by two levels due to limited number of included patients (imprecision, -2). The overall level is low. At six months, the level of evidence was not downgraded. The overall level is high.

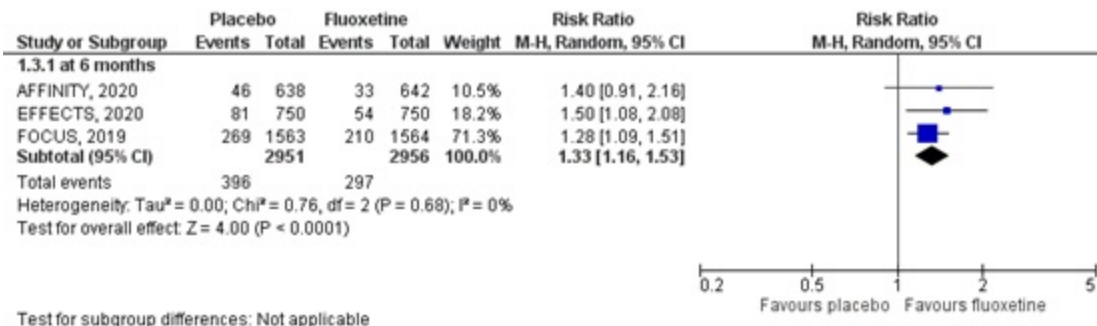


Figure 4 Forest plot for the effect of fluoxetine on the number of new depressions within 6 months

5. Complications (important)

5.1 Bone fractures

Bone fractures were assessed by the number of individuals who had bone fractures during follow-up. Results of the studies are showed in a forest plot (Figure 5). Three RCTs (FOCUS trial Collaboration, 2018; AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020), comprising 5907 patients, assessed the number of bone fractures at six months. Data resulted in a RR of 0.44 (95% CI: 0.30 to 0.63), favoring placebo. Overall, the pooled difference of risk for bone fractures disfavoring use of fluoxetine was statistically significant and clinically relevant.

Level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the complication bone fractures started at high as it was based on randomized controlled trials but was downgraded by one level due to low number of events (imprecision, -1). The overall level is moderate.

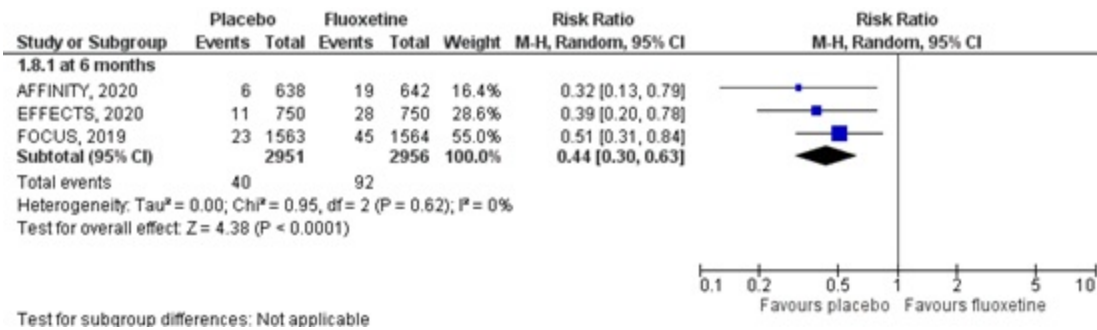


Figure 5 Forest plot for the effect of fluoxetine on bone fractures within six months post stroke

5.2 Uncontrolled diabetes

Uncontrolled diabetes was assessed by the number of individuals who had uncontrolled diabetes at the end of follow-up. One RCT, comprising 1500 patients, assessed the number of participants with uncontrolled diabetes at six months (EFFECTS trial Collaboration, 2020). Data resulted in a RR of 3.00 (95% CI: 1.10 to 8.21), favoring fluoxetine. Overall, the summary effects size favoring fluoxetine was statistically significant and clinically relevant.

Level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the complication uncontrolled diabetes started at high as it was based on a randomized controlled trial but was downgraded by one level due to low number of events and only one study reporting on the outcome uncontrolled diabetes (imprecision, -1). The overall level is moderate.

5.3 Epileptic seizures

Epileptic seizures were assessed by the number of individuals who had epileptic seizures during follow-up. Results of the studies are showed in a forest plot (Figure 6). Two RCTs reported epileptic seizures at three months (Chollet, 2011; Marquez-Romero, 2013), comprising 145 patients. Data resulted in a RR of 0.35 (95% CI: 0.01 to 8.44) and a Risk Difference of -0.01 (95% CI: -0.06 to 0.03), favoring placebo. This difference was not statistically significant and therefore not considered clinically relevant. Four RCTs reported the number of epileptic seizures at six months and one RCT reported the number of epileptic seizures at 12 months (FOCUS trial Collaboration, 2018; AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020; He, 2016; Bembenek, 2020), comprising 6318 patients. Data resulted in a RR of 0.74 (95% CI: 0.47 to 1.18), favoring placebo. This difference was not statistically significant and therefore not considered clinically relevant. Overall, the pooled effect resulted in a RR of 0.73 (95%CI: 0.49 to 1.09), favoring placebo. This difference was not statistically significant and therefore not clinically relevant.

Level of evidence in the literature

The level of evidence in the literature regarding the complication epileptic seizures started at high as it was based on randomized controlled trials. At three months, the level of evidence was downgraded by two levels due to limited number of included patients and low number of events (imprecision, -2). The overall level is low. At six months, the level of evidence was downgraded by two levels due to crossing the borders of clinical relevance and low number of events (imprecision, -2). The overall level is low.

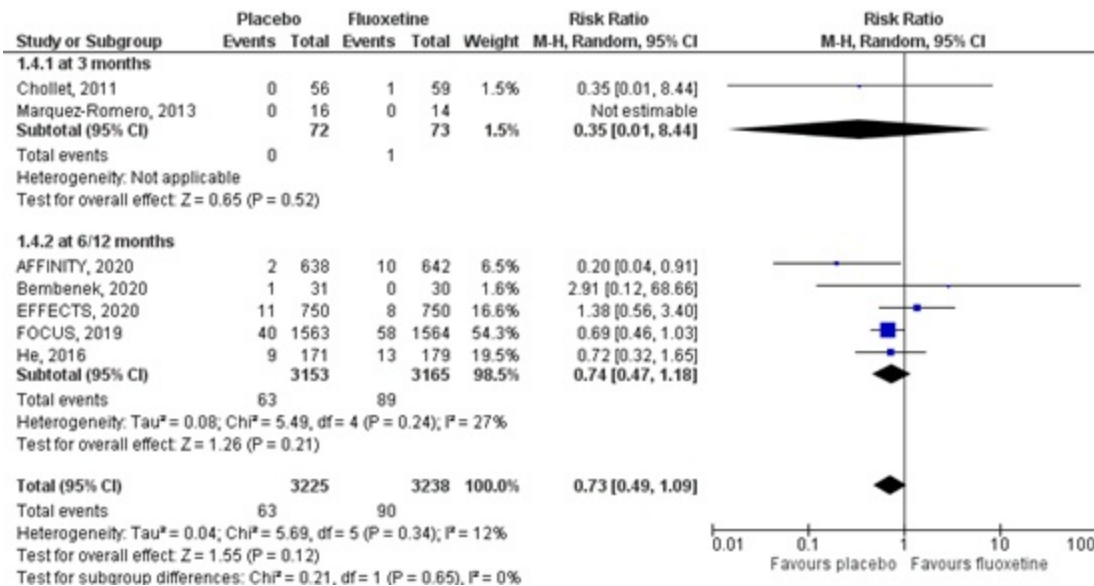


Figure 6 Forest plot for the effect of fluoxetine when compared to placebo or conventional therapy on the incidence of epileptic seizures within three months and at six months

5.4 Falls with injury

Falls with injury was assessed by the number of individuals who had falls with injury during follow-up. Results of the studies are shown in a forest plot (Figure 7). Two RCTs assessed the number of falls with injury at six months (FOCUS trial Collaboration, 2019; AFFINITY trial collaboration), comprising 4407 patients. Data resulted in an incidence of falls with injuries of 140/2206 (6.3%) in the fluoxetine group, compared to 101/2201 (4.6%) in the placebo group. This corresponds to a RR of 0.58 (95% CI: 0.27 to 1.25) in favor of placebo. This difference was clinically relevant.

The level of evidence in the literature

The level of evidence regarding the complication falls with injury at six months started at high as it was based on randomized controlled trials but was downgraded by one level due to crossing the borders of clinical relevance and low number of events (imprecision, -1). The overall level is moderate.

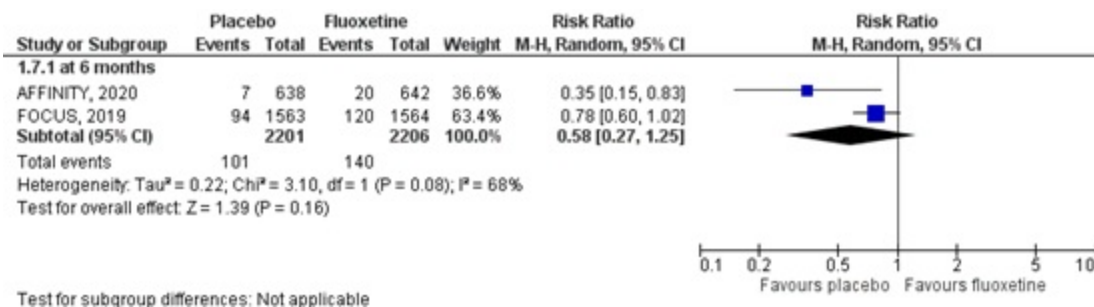


Figure 7 Forest plot for the effect of fluoxetine when compared to placebo on the risk of falls with injury at six months

5.5 Hyponatraemia

Hyponatremia was assessed by the number of individuals who had hyponatremia at the end of follow-up. Results of the studies are showed in a forest plot (Figure 8). One RTC in the review (Legg, 2019) reported hyponatremia at three months (Chollet 2011), comprising 113 patients. Data resulted in a RR of 1.02 (95% CI:

0.15 to 6.98), favoring fluoxetine. This difference was not clinically relevant. Three RTCs reported hyponatremia at six months (FOCUS trial Collaboration, 2018; AFFINITY trial Collaboration, 2020; EFFECTS trial Collaboration, 2020), comprising 5907 patients. Hyponatremia was differently defined in all studies. FOCUS trial Collaboration (2018) and EFFECTS trial collaboration (2020) defined hyponatremia as blood sodium < 125 mmol/L, while the AFFINITY trial collaboration (2020) defined hyponatremia as blood sodium < 130 mmol/L. Data resulted in a RR of 0.44 (95% CI: 0.15 to 1.26), favoring placebo. The difference was clinically relevant, but the confidence interval crossed the border of clinical relevance.

Level of evidence in the literature

The level of evidence following GRADE regarding the complication hyponatremia was high based on three phase II/IV randomized controlled trials. At three months, the level of evidence was downgraded by two levels due to limited number of included patients and low number of events (imprecision, -2). The overall level is low. At six months, the level of evidence was downgraded by two levels due to crossing the borders of clinical relevance and low number of events (imprecision, -2). The overall level is low.

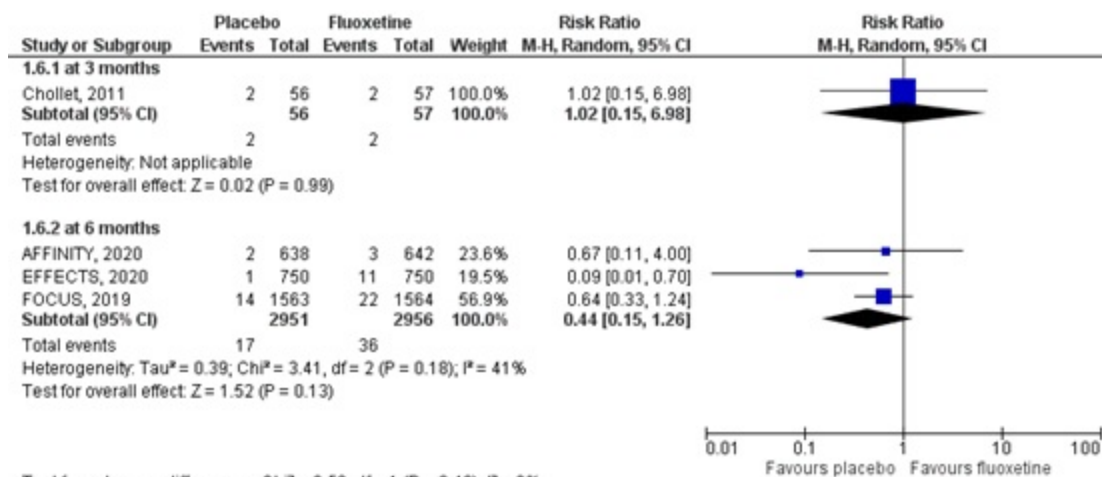


Figure 8 Forest plot for the effect of fluoxetine on hyponatremia when compared to placebo measured at three months and at six months

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the effects of fluoxetine on motor recovery, global activities of daily living, self-reported health status, mood and complications in patients after stroke?

- P:** stroke patients with at least one (focal) neurological deficit;
I: treatment with fluoxetine;
C: treatment with placebo and/or usual care;
O: motor recovery, global activities of daily living, self-reported health status, mood and complications.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered motor recovery and global activities of daily living as critical outcome measures for decision making; and self-reported health status, mood and complications as important outcome measures for decision making.

Definitions

The working group defined the outcome measures as follows:

1. **Motor recovery:** Fugl-Meyer Motor Score (FMMS, range 0 to 100).
2. **Global activities of daily living:** modified Rankin Scale (mRS, range 0 to 6).
3. **Self-reported health status:** Stroke Impact Scale (SIS) physical functioning: strength, hand ability, mobility and daily activities (range 0 to 100).
4. **Mood:** Montgomery Åsberg depression rating scale (MADRS) score (range 0 to 60) or the number of patients taking antidepressant medication or were diagnosed with depression by the Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9).
5. **Complications:** Epileptic seizures, hyponatraemia, falls with injury, bone fractures and uncontrolled diabetes.

For each outcome measure, the working group defined a 'clinically important difference'. In case of dichotomous outcomes this was based on a calculated risk ratio (RR). For continuous outcomes, the clinically important difference was based on a mean difference (MD) if studies used the same outcome measure and pooling was possible. In case of pooling of different outcomes measuring the same underlying construct, the clinically important difference was based on a standardized mean difference (SMD).

1. **Motor recovery:** a difference of 10% on the FMMS (RR: ≤ 0.91 of ≥ 1.1 ; MD: ≤ -10 of ≥ 10).
2. **Global activities of daily living:** a difference between fluoxetine and placebo (or no medication) group of 1 point on the mRS or a difference in proportion of 10% between the fluoxetine or placebo group (or no medication) in terms of a favourable (mRS 0 to 2) or unfavourable outcome (mRS: 3 to 6) (RR: ≤ 0.91 of ≥ 1.1 ; MD: ≤ -10 of ≥ 10).
3. **Self-reported health status:** a difference of 10% on the stroke specific, self-reported, health measure assessed with the SIS physical functioning (RR: ≤ 0.91 of ≥ 1.1 ; MD: ≤ -10 of ≥ 10).
4. **Mood:** a difference of 6 points on the MADRS score or a proportional difference of 10% in number of depressions between fluoxetine and placebo or no medication group (RR: ≤ 0.91 of ≥ 1.1 ; MD: ≤ -6 of ≥ 6).
5. **Complications:** a statistically significant difference disfavours fluoxetine treatment when compared to placebo or no medication group

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until the 1st of February 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 94 hits. Studies were selected based on the following criteria: RCTs, randomized trials with cross-over design, including at least 10 participants per treatment arm and treatment with 20mg fluoxetine.

15 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, nine studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and six studies were included.

Results

Six studies were included in the analysis of the literature, including one systematic review (Legg, 2019). Data from three phase I and phase II studies were extracted from the review and included in our analysis (Chollet, 2011, n=118; Marquez-Romero, 2013; n=86; He, 2016, n=360). Furthermore, five RCTs were included in the analysis of the literature, including three recent phase III and phase IV trials (FOCUS Collaboration trial 2018, n=3127; AFFINITY Collaboration trial 2020, n=1280; EFFECTS Collaboration trial 2020, n=1500) and two phase II trials (Asadollahi, 2018, n=90; Bembenek, 2020, n=90). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 28-12-2022

Laatst geautoriseerd : 28-12-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- AFFINITY Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020 Aug;19(8):651-660. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30207-6. PMID: 32702334.
- Asadollahi M, Ramezani M, Khanmoradi Z, Karimialavijeh E. The efficacy comparison of citalopram, fluoxetine, and placebo on motor recovery after ischemic stroke: a double-blind placebo-controlled randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2018 Aug;32(8):1069-1075. doi: 10.1177/0269215518777791. Epub 2018 May 21. PMID: 29783900.
- Bembenek JP, Niewada M, Kłysz B, Mazur A, Kurczyk K, Głuszkiewicz M, Członkowska A. Fluoxetine for stroke recovery improvement - the doubleblind, randomised placebo-controlled FOCUS-Poland trial. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(6):544-551. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0099. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33373036.
- Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, Bejot Y, Deltour S, Jaillard A, Niclot P, Guillon B, Moulin T, Marque P, Pariente J, Arnaud C, Loubinoux I. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011 Feb;10(2):123-30. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70314-8. Epub 2011 Jan 7. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2011 Mar;10(3):205. PMID: 21216670.
- EFFECTS Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020 Aug;19(8):661-669. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30219-2. PMID: 32702335
- FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2019 Jan 19;393(10168):265-274. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32823-X. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30528472; PMCID: PMC6336936.
- He YT, Tang BS, Cai ZL, Zeng SL, Jiang X, Guo Y. Effects of Fluoxetine on Neural Functional Prognosis after Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Study in China. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Apr;25(4):761-70. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.035. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26823037.
- Ng KL, Gibson EM, Hubbard R, Yang J, Caffo B, O'Brien RJ, Krakauer JW, Zeiler SR. Fluoxetine Maintains a State of Heightened Responsiveness to Motor Training Early After Stroke in a Mouse Model. *Stroke.* 2015 Oct;46(10):2951-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010471. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26294676; PMCID: PMC4934654.
- Legg LA, Tilney R, Hsieh CF, Wu S, Lundström E, Rudberg AS, Kutlubaev MA, Dennis M, Soleimani B, Barugh A, Hackett ML, Hankey GJ, Mead GE. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 26;2019(11):CD009286. doi: 10.1002/14651858.CD009286.pub3. PMID: 31769878; PMCID: PMC6953348.
- Marquez-Romero JM, Arauz A, Ruiz-Sandoval JL, Cruz-Estrada Ede L, Huerta-Franco MR, Aguayo-Leytte G, Ruiz-Franco A, Silos H. Fluoxetine for motor recovery after acute intracerebral hemorrhage (FMRICH): study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Trials.* 2013 Mar 19;14:77. doi: 10.1186/1745-6215-14-77. PMID: 23510124;

PMCID: PMC3652770.

Oefentherapie na herseninfarct/-bloeding

Uitgangsvraag

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

Subuitgangsvragen

1. Hoe intensief dienen patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en een beperking in ADL-zelfstandigheid (Barthel Index <19 punten) tijdens opname in een stroke unit in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis (met revalidatiefaciliteiten) minimaal dagelijks oefentherapie te ondergaan?
2. Wat is het effect van het continueren van het revalidatieprogramma in het weekend tijdens opname op een stroke unit in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis met revalidatiefaciliteiten bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en een beperking in ADL-zelfstandigheid (BI <19)?
3. Wat is de effectiviteit van intensief oefenen met de paretische arm middels (modified) Constraint Induced Movement Therapy ((m)CIMT)?

Aanbeveling

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

(Navolging KNGF, 2014)

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

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

(Navolging KNGF, 2014)

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

3. Wat is de effectiviteit van intensief oefenen met de paretische arm middels (modified) Constraint Induced Movement Therapy ((m)CIMT)?

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

Overwegingen

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

Een conclusie over het effect van intensiteit van oefentherapie is indirect te trekken op basis van zes onafhankelijk uitgevoerde meta-analyses. Idealiter zou dit betekenen dat patiënten zoveel mogelijk in de gelegenheid moeten worden gesteld om te oefenen in geval van beperkingen in het dagelijks leven (Barthel Index <19 punten). Als richtlijn geldt dat elke patiënt, afhankelijk van haar/zijn belastbaarheid, dagelijks in de gelegenheid moet worden gesteld om minimaal 40 tot 60 minuten oefentherapie te krijgen tijdens opname op een stroke unit in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis met revalidatiefaciliteiten (KNGF, 2014).

Deze behandelintensiteit sluit aan bij de internationale consensusafspraken die hiervoor zijn gemaakt.

Haalbaarheid

De intensiteit van oefentherapie dient afgestemd te zijn op fysieke en cognitieve belastbaarheid en de oefentherapie wordt waar mogelijk verdeeld over de dag gegeven. Hierbij is het raadzaam om niet binnen 24 uur met intensieve oefentherapie te starten en bij (zeer) ernstig beperkte patiënten na een herseninfarct of hersenbloeding (bijvoorbeeld Barthel Index minder dan vier punten) het oefenprogramma tijdens de eerste dagen op de stroke unit geleidelijk op te bouwen op geleide van de belastbaarheid van de patiënt. Tevens wordt geadviseerd om de behandelintensiteit na opname in een ziekenhuis geleidelijk op te bouwen en pas na 24 uur na het herseninfarct of hersenbloeding te starten met intensieve revalidatie (AVERT, 2015).

3. Wat is de effectiviteit van intensief oefenen met de paretische arm middels (modified) Constraint Induced Movement Therapy ((m)CIMT)?

In Nederland wordt alleen de gemodificeerde vorm van mCIMT toegepast. De therapie is alleen geschikt voor patiënten die bij aanvang enige willekeurige extensie van pols en vingers hebben en geen risico hebben.

Onderbouwing

Achtergrond

Uit een landelijke survey, uitgevoerd in stroke units in 91 ziekenhuizen, blijkt dat patiënten die opgenomen worden op een stroke unit in een ziekenhuis gemiddeld op werkdagen 22 minuten oefentherapie krijgen. Op dit moment is er voor het oefenen in de weekenden geen eenduidig beleid (Otterman, 2012). Uit observationeel onderzoek ('Behavioral mapping' en 'Activity Monitoring') blijkt dat patiënten in het algemeen inactief zijn tijdens opname op een stroke unit in een ziekenhuis en voor meer dan 60% alleen zijn en inactief in bed liggen. Dit geldt voor werkdagen maar zeker ook voor de weekenden (Bernhardt, 2004).

Onder intensiteit van oefentherapie wordt in deze richtlijn verstaan 'het aantal uren dat wordt besteed aan oefentherapie'. Het voordeel van deze formulering is dat behandelijd eenvoudig is te meten. Het nadeel is dat onduidelijk blijft hoeveel repetities en energie werkelijk zijn geïnvesteerd. In revalidatiecentra varieert dit binnen Europa van één (UK) tot aan drie uur (Zwitserland) therapie per werkdag (de Witte, Stroke, 2005).

Binnen gecontroleerd effectonderzoek wordt behandelintensiteit gedefinieerd als de hoeveelheid tijd die extra is besteed aan het oefenen van de patiënt door een fysio- of ergotherapeut. In gecontroleerde trials wordt de tijd besteed aan het oefenen in de experimentele groep afgezet tegen de reguliere tijd in de controlegroep (Kwakkel, 2006; Veerbeek, 2011, 2014; Lohse, 2014).

Conclusies

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

Matig GRADE	Er is indirect bewijs dat intensivering van oefentherapie tijdens de revalidatie en chronische fase na een herseninfarct of hersenbloeding (meer minuten oefenen op een dag) leidt tot een beter herstel van 1) ADL-zelfstandigheid, 2) hogere comfortabele en maximale loopsnelheden en 3) grotere loopafstanden, wanneer dit wordt vergeleken met patiënten die minder intensief geoefend zijn met een herseninfarct of hersenbloeding.
--------------------	---

Matig GRADE	De meerwaarde van intensiteit van oefenen geldt voor vaardigheden van zowel de bovenste als onderste extremiteit en is onafhankelijk van type herseninfarct of hersenbloeding, locatie van opname, of fase van revalidatie (subacuut, revalidatie of chronisch).
--------------------	--

Matig GRADE	Patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding dienen gedurende de eerste 24 uur op geleide van kunnen met intensieve revalidatie te worden gestart (zie aanbeveling vroege mobilisatie).
--------------------	--

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

Zeer laag GRADE	Als gevolg van ontbreken van RCTs van voldoende methodologische kwaliteit zijn er slechts zwakke aanwijzingen dat het doorgaan met oefenen in de weekenden leidt tot een sneller herstel van basale activiteiten van het dagelijks leven en/of kwaliteit van leven.
------------------------	---

Samenvatting literatuur

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

Karakteristieken van de geïncludeerde studies

Er zijn 80 RCT's verricht (n = 5775) naar de effecten van intensivering van oefentherapie waarbij de experimentele groep meer tijd aan het oefenen besteedt dan de controlegroep (Veerbeek, 2014). Zes studies omvatten drie onderzoeksgroepen, wat resulteert in 86 vergelijkingen (Veerbeek, 2014). Echter, geen van deze studies is een echte dosis-response trial waarbij de experimentele groep een hogere behandelintensiteit

van dezelfde therapie heeft gehad in vergelijking met de experimentele groep.

Drie fase II trials onderzochten patiënten in de (hyper)acute revalidatiefase, 48 studies in de vroege revalidatiefase, vijf in de late revalidatiefase en 21 in de chronische fase. Van de drie studies waarbij de fasering onbekend was, includeerde één studie patiënten binnen zes maanden na het herseninfarct of de hersenbloeding. De intensiteit van voornamelijk aan de onderste extremiteit gerelateerde oefentherapie is onderzocht in 78 vergelijkingen (Veerbeek, 2014). Acht vergelijkingen waren gericht op de het effect van intensiteit van oefentherapie op arm-handvaardigheid. Zie voor beschrijving van RCTs bijlage 1 van de Herziene Richtlijn Beroerte Verantwoording en toelichting (KNGF, 2014).

Effecten van behandelintensiteit

Een recente meta-analyse van 35 trials laat een (continue) overall effect-size zien van 0,35 (SDU's) in het voordeel van intensiever (meer uren) oefenen (95% BI 0,26 tot 0,45) (Lohse, 2014). Omgerekend komt deze continue overall effect-size overeen met een winst van gemiddeld vijf procent op een activiteitenschaal zoals de Barthel Index (BI) of een Functional Independence Measure (FIM).

Het betreft hier studies gericht op bovenste en/of onderste extremiteit. In verreweg de meeste gevallen gaat het hier om onderzoeken waarbij patiënten waren opgenomen in een ziekenhuis en/of revalidatiecentrum. Deze effecten waren ongeacht type herseninfarct of hersenbloeding, opnamelocatie en fase van revalidatie (subacuut, revalidatie of chronisch) (Langhorne, 2011; Lohse, 2014). Trials met een groter behandelcontrast (dat wil zeggen meer uren therapie gegeven aan de experimentele groep ten opzichte van de controle groep) laten grotere differentiële effecten zien dan studies met een klein behandelcontrast (French, 2009; Kwakkel, 2004; Lohse, 2014; Veerbeek, 2011; Veerbeek, 2014).

Regressieanalyse over alle trials laat een positieve relatie zien tussen enerzijds dosering van oefentherapie en anderzijds gevonden effectgrootte. (Lohse, 2014; Veerbeek, 2014) Op basis van deze meta-analyse wordt geschat dat voor elke 1000 minuten (~16 uur) extra oefentherapie, 1 punt (5%) winst wordt gemaakt op een Barthel Index (Kwakkel, 2004; Veerbeek, 2011). Bovendien werd in deze laatste meta-analyse naar de meerwaarde van intensief oefenen van loopvaardigheid in een subgroepanalyse gunstige effecten beschreven wat betreft loopvaardigheid, comfortabele en maximale loopsnelheid (Veerbeek, 2011). Belangrijk is te vermelden dat in alle trials pas enkele dagen na het herseninfarct of hersenbloeding met intensieve revalidatie is gestart.

Een recente fase III trial laat echter zien dat wanneer de intensievere oefentherapie 24 uur na het herseninfarct of de hersenbloeding geleidelijk aan wordt opgebouwd, dit tot betere resultaten leidt wat betreft ADL-zelfstandigheid na drie maanden (modified Rankin Scale 0 tot 2 versus 3 tot 6) dan wanneer binnen 24 uur met intensieve revalidatie wordt gestart (OR 0,73; 95% BI 0,59 tot 0,90) (A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT, 2015) (Zie hiervoor behandelrichtlijn vroege mobilisatie).

Bewijskracht van de literatuur

Omdat er geen directe dosis-response trials bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding zijn gedaan, kan het bewijs voor hogere behandelintensiteit alleen indirect, op basis van een sensitiviteitsanalyse van gepoolde trials, worden vastgesteld (Veerbeek, 2011; Veerbeek, 2014; Lohse, 2014). Hierdoor is de bewijskracht matig.

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

In Nederland is geen eenduidig beleid wat betreft al dan niet geven van oefentherapie in de weekenden (Otterman, 2012). Een landelijke survey bij stroke units in 91 ziekenhuizen laat zien dat dit in 69% van de gevallen op geleide van indicatie gaat, in zeven procent tweemaal per dag en in twee procent alleen op zaterdag of zondag (Otterman, 2012). Het is echter onduidelijk wat indicatie is. Verschillende onderzoeken zijn gedaan gericht op behandelen van patiënten op zaterdagen en/of zondagen. Zowel gunstige (Brusco, 2007) als neutrale effecten (Peiris, 2013; English, 2014) worden gevonden bij het zes of zeven dagen (door)behandelen in de weekenden. Het gaat hier om een zeer klein aantal trials van doorgaans matige methodologische kwaliteit (Veerbeek, 2011). Wel staat vast dat de meeste patiënten voor meer dan 60% van de dag inactief (en alleen) zijn (Bernhardt, 2004). Deze inactiviteit is groter tijdens de weekenden. Geadviseerd wordt om patiënten die beperkt zijn in hun ADL (<19 punten Barthel Index) ook in de weekenden onder begeleiding te laten oefenen. Patiënten die zelf (veilig) kunnen oefenen dienen te worden aangemoedigd en in de gelegenheid te worden gesteld om dit ook in de weekenden te doen. In lijn met de aanbeveling rondom 'vroeg mobilisatie' dient men de behandelintensiteit en duur van het oefenen gedurende de eerste 24 uur geleidelijk aan op te bouwen (AVERT, 2015) (Zie richtlijn vroeg mobilisatie).

3. Wat is de effectiviteit van intensief oefenen met de paretische arm middels (modified) Constraint Induced Movement Therapy ((m)CIMT)?

Een aparte vorm van intensief, taak- en contextspecifiek oefenen is de (al dan niet gemodificeerde vorm van) 'Constraint Induced Movement Therapy' ((m)CIMT) na een herseninfarct of hersenbloeding. (m)CIMT is een trainingsvorm waarbij specifiek de paretische arm van de patiënt unilateraal in een taakspecifieke context, intensief wordt getraind. Kernelementen van deze therapie zijn: 1) het voorkómen van functionele overname met de niet-paretische arm middels constraining door aan de niet-paretische arm een handschoen te dragen; 2) het intensief optimaliseren van de bewegingsperformance van de paretische arm door herhaling; en 3) het bevorderen van zelfoefening met de paretische arm tijdens dagelijkse activiteiten zodat deze in de dagelijkse praktijk maximaal wordt geïntegreerd.

Voor therapie komen alleen patiënten in aanmerking die enige willekeurige extensie hebben van pols en een of meerdere vingers (Kwakkel, 2015).

Samenvatting van de literatuur

Een recent systematisch literatuuronderzoek van 51 RCTs (N=1784) laat zien dat (m)CIMT een meerwaarde heeft in termen van arm-handvaardigheid en zelf-gerapporteerde kwaliteit van bewegen bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding (Kwakkel, 2015).

Er worden geen interacties gevonden met de fase van herstel waarin de patiënt zich bevindt. Ook in de eerste 3 maanden blijkt mCIMT 30 minuten tot maximaal 2 uur per dag, gunstige effecten te hebben op herstel van de arm en de hand (Nijland, 2011; Kwakkel, 2016). Alleen hoge doseringen van 3 uur of meer in

de eerste 2 weken na een beroerte worden afgeraden (Dromerick, 2009). Er worden geen verschillen gevonden tussen de originele vorm van CIMT en gemodificeerde vormen van CIMT (mCIMT) (Kwakkel, 2015).

Pooling van (m)CIMT trials op herstel van armhandvaardigheid laten volgens de ARAT en/of Wolf Motor Function Test (WMFT) gunstige effecten zien. Deze effecten zijn ook na het stoppen van de (m)CIMT-interventie nog aantoonbaar (Kwakkel, 2015). Zogenaamde 'forced use' therapie waarbij de niet-paretische arm wordt geïmmobiliseerd heeft geen meerwaarde (Kwakkel, 2015).

Zoeken en selecteren

Voor de literatuursearch is gebruik gemaakt van de systematische review van Veerbeek et al (Veerbeek, 2014). Voor deze search zijn de volgende elektronische databestanden geraadpleegd: PubMed, Ebsco/Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Wiley/Cochrane Library, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Physiotherapy Evidence Database (PEDro), and Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). Er werd gezocht tussen 1990 en oktober 2010. De onderzoekers zochten op de termen stroke en exercise of physical therapy of rehabilitation en randomized controlled trials. Studies werden opgenomen in de review wanneer (1) zij waren opgezet als een randomized controlled trial; (2) volwassen patiënten waren geïncludeerd binnen zes maanden na het herseninfarct of de hersenbloeding; (3) deelnemers aan de interventiegroep meer tijd spendeerden aan oefeningen voor de onderste extremiteit dan de deelnemers aan de controlegroep; (4) uitkomsten waren gedefinieerd als loopvermogen of als met lopen samenhangende activiteiten, of activiteiten van het dagelijks leven (5) de studies van redelijke of hoge methodologische kwaliteit waren; en (6) de studies waren gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften, in de engelse, franse, duitse of nederlandse taal. Verwijzingen in de geïncludeerde studies werden gecontroleerd op andere mogelijk relevante studies en experts op dit gebied werden geraadpleegd.

Beschrijving studies

Voor deze uitgangsvraag werd uitgegaan van zes meta-analyses (French, 2009; Langhorne, 2011; Veerbeek, 2011; Veerbeek, 2014; Lohse, 2014).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, et al. Physical Activity and Exercise Recommendations for Stroke Survivors: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014. [Epub ahead of print].

Cooke EV, Tallis RC, Clark A, et al. Efficacy of functional strength training on restoration of lower-limb motor function early after stroke: Phase I randomized control trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24:8896.

Dromerick A, Lang C, Birkenmeier R, et al. very early constraint-induced movement during stroke rehabilitation (VECTORS): a single-center RCT. *Neurology* 2009; 73: 195201.

English C, Hillier S, Crotty M, et al. Circuit class training and 7 day week therapy for increasing rehabilitation intensity of

- therapy after stroke (CIRCIT). A randomised controlled trial. *BMJ* (accepted).
- French B, Thomas LH, Leathley MJ, et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006073.
- Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke, 4th edition. London: Royal College of Physicians, 2012.
- Kaur G, English C, Hillier S. How physically active are people with stroke in physiotherapy sessions aimed at improving motor function? A systematic review. *Stroke Research and Treatment* 2012;2012:820673.
- KNGF herziene richtlijn beroerte: Verantwoording en toelichting. KNGF, 2014) <http://www.fysionet-evidencebased.nl/index.php/richtlijnen/richtlijnen/beroerte-2014/downloads>.
- Kwakkel G, Veerbeek JM, van Wegen EE, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):224-34.
- Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, et al. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. *Stroke.* 1997;28:15501556.
- Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, et al. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354:191196.
- Kwakkel G, Winters C, van Wegen EE, Nijland RH, van Kuijk AA, Visser-Meily A, de Groot J, de Vlucht E, Arendzen JH, Geurts AC, Meskers CG; EXPLICIT-Stroke Consortium. Effects of Unilateral Upper Limb Training in Two Distinct Prognostic Groups Early After Stroke: The EXPLICIT-Stroke Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016 Jan 7. pii: 1545968315624784. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26747128.
- Kwakkel G. Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. *Disabil Rehabil.* 2006;28(13-14):823-30.
- Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet.* 2011;377(9778):1693-702.
- Lohse KR, Lang CE, Boyd LA. Is more better? Using metadata to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation. *Stroke.* 2014;45(7):2053-8.
- Nijland R, Kwakkel G, Bakers J, van Wegen E. Constraint-induced movement therapy for the upper paretic limb in acute or sub-acute stroke: a systematic review. *Int J Stroke.* 2011 Oct;6(5):425-33.
- Ottensmeyer CA, Chattha S, Jayawardena S, et al. Weekend physiotherapy practice in community hospitals in Canada. *Physiotherapy Canada.* *Physiotherapie Canada* 2012;64(2):178-87.
- Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;4:CD001920.
- Shaw KD, Taylor NF, Brusco NK. Physiotherapy services provided outside of business hours in Australian hospitals: a national survey. *Physiotherapy Research International* 2013;18(2):115-23.
- The AVERT Trial Collaboration group. The efficacy and safety of commencing a very early mobilisation protocol within 24 hours of stroke onset: a randomised controlled trial (a very early rehabilitation trial [AVERT]) *The Lancet* 2015 (in press).
- Verbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EE, et al. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke.* 2011;42(5):1482-8.
- Verbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e87987.
- West T, Bernhardt J. Physical activity in hospitalised stroke patients. *Stroke Research and Treatment* 2012;2012:813765.

Vroeg mobiliseren na herseninfarct/-bloeding

Uitgangsvraag

Wat is het effect van vroeg mobiliseren bij opname op een stroke unit in een ziekenhuis na een herseninfarct of hersenbloeding?

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

Patiënten die meededen aan het AVERT onderzoek waren ouder dan 18 jaar, hadden geen ernstig gedaald bewustzijn (konden reageren op stemgeluid) en waren bij aanvang cardiovasculair stabiel. Bovendien hadden de patiënten een systolische bloeddruk tussen 120 en 220 mm Hg, een hartfrequentie tussen 40 en 100 en een zuurstofsaturatie van >92%, geen koorts (temperatuur <38,5 graden). Zowel patiënten met een herseninfarct als hersenbloeding deden aan het onderzoek mee.

In een posthoc analyse naar de therapiegerelateerde factoren die geassocieerd waren met een gunstigere uitkomst (mRS 0-2) bleken de frequentie van mobiliseren (OR: 13% toename per sessie) en de duur (6% afname bij elke 5 minuten langere mobilisatie) de belangrijkste factoren te zijn geassocieerd met uitkomst op 3 maanden (Bernhardt, 2016). De nadelige effecten van vroeg mobiliseren (<24 uur) op herstel van zelfstandigheid waren meer uitgesproken bij patiënten met een hersenbloeding (N=255) en patiënten met ernstige neurologische uitval (NIHSS>16) bij opname. Secundaire analyses in AVERT lieten geen significante interacties zien met leeftijd, trombolysbehandeling of locatie van stroke unit (Azië, Europa of Australië).

Terzijde zij opgemerkt dat gezien de korte halfwaardetijd van rTPA, behandeling met intraveneuze trombolys die meer dan een uur geleden plaatsvond, geen contra-indicatie vormt voor mobiliseren.

Onderbouwing

Achtergrond

De meeste patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding die opgenomen zijn op een stroke unit zijn inactief en liggen voor het grootste deel van de dag in bed (Bernhardt et al, 2004). Aangenomen wordt dat inactiviteit de kans op secundaire complicaties waaronder infecties en diepe veneuze trombose verhoogt. Door patiënten binnen 24 uur na opname op een stroke unit te mobiliseren worden de nadelige effecten van het in bed liggen mogelijk tegengegaan. Onder mobiliseren wordt verstaan dat patiënten binnen 24 uur uit bed worden gehaald en waar mogelijk worden aangezet tot lichamelijke activiteiten.

Een landelijke survey bij stroke units in 91 ziekenhuizen laat zien dat in 71% van de gevallen patiënten binnen 24 uur worden gemobiliseerd op geleide van kunnen (Otterman, 2012). 25% van de patiënten wordt binnen de eerste 48 uur gemobiliseerd en 3% na twee dagen (Otterman, 2012).

Conclusies

Hoog GRADE	Er is sterk bewijs dat patiënten op geleide van kunnen gemobiliseerd dienen te worden.
Hoog GRADE	Er is geen bewijs dat door vroeg mobiliseren binnen 24 uur secundaire complicaties kunnen worden voorkomen.
Hoog GRADE	Er is geen bewijs dat door patiënten vroeg te mobiliseren het neurologisch herstel, loopvaardigheid en ADL-zelfstandigheid na drie maanden gunstig kunnen worden beïnvloed.
Hoog GRADE	Er is geen bewijs dat vroeg mobiliseren een gunstig effect heeft op de duur van opname op een stroke unit.
Matig GRADE	Er is indirect bewijs dat vroeg mobiliseren binnen 24 uur na een herseninfarct of hersenbloeding nadelig kan zijn voor patiënten met een hersenbloeding of ernstige neurologische uitval (NIHSS >16) bij opname op een stroke unit.

Samenvatting literatuur

In navolging van een pilot studie (N=71) (Bernhardt, 2009; Cumming, 2011a en 2011b) is recent een fase III trial afgerond (N=2104; The AVERT Trial Collaboration group, 2015) naar de meerwaarde van vroeg mobiliseren bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. In beide trials werd op stroke units het effect van vroeg mobiliseren (<24 uur) vergeleken met 'usual care'. In deze AVERT (A very early rehabilitation trial) trial werd het effect van vroeg mobiliseren bij 2104 patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding vergeleken met usual care. Gemiddeld was het interval tussen herseninfarct of hersenbloeding en mobiliseren 18,5 uur (95% BI 16,6 tot 29,3) in de groep die vroeg gemobiliseerd werd, terwijl dit voor de usual care groep 22,4 uur was (95% BI 12,8 tot 22,3; $p < 0,001$). Patiënten in de usual care groep in AVERT werden gemiddeld driemaal per dag gemobiliseerd gedurende 10 minuten. Voor de groep die vroeg gemobiliseerd werd was dat gemiddelde 6,5 x 31 minuten ($p < 0,001$). In tegenstelling tot de fase II trial van AVERT bleken patiënten in de usual care groep na drie maanden vaker gunstig te herstellen volgens de modified Rankin Scale (mRS; 0-2) (525/1045) dan de vroeg gemobiliseerde groep (480/1038) (mRS 0 tot 2; adjusted odds ratio [OR] 0,73; 95% BI 0,59 tot 0,90; $p = 0,004$). Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen beide groepen op de andere secundaire uitkomstmaten waaronder motorisch herstel, loopvaardigheid, ADL-zelfstandigheid, kwaliteit van leven of frequentie van secundaire complicaties tijdens de eerste drie maanden.

Een post hoc analyse naar de effecten van vroeg mobiliseren op het functioneel herstel liet zien dat niet zozeer de frequentie van mobiliseren (gemiddeld zes keer op een dag) maar veel meer de duur van mobiliseren (13 minuten of langer) nadelig effect had op de uitkomst gemeten met mRS. Verder laat een subgroepanalyse zien dat de gevonden effecten van vroeg mobiliseren het meest nadelig waren bij de patiënten met een zeer ernstige hersenbloeding of herseninfarct (met een NIHSS >16). Er werden geen verschillen gevonden voor leeftijd, geslacht, en al dan niet trombolysen.

Bewijskracht van de literatuur

De AVERT-trial is een fase III trial van goede methodologische kwaliteit en voldoende precisie en een sterk bewijs.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

PICO 1: Wat is het effect van vroeg mobiliseren, dus binnen 24 uur na ontstaan van een herseninfarct of hersenbloeding, op voorkomen van complicaties, herstel van functionaliteit en welbevinden?

Relevante uitkomstmaten

- gunstig herstel in ADL-zelfstandigheid volgens modified Rankin Scale (mRS 0 tot 2 = gunstig versus 3 tot 6 = ongunstig);
- frequenties van secundaire complicaties en Serious Adverse Events (SAEs)*;
- aantal patiënten dat weer zelfstandig kan lopen (50 meter of meer) twee weken na een herseninfarct of hersenbloeding;
- motorisch herstel gemeten met River Motor Assessment (RMA);
- ADL-zelfstandigheid gemeten met Barthel Index (BI);
- loopvaardigheid gemeten met de Functional Ambulation Categories (FAC) en loopafstand;
- Kwaliteit van leven gemeten met EQ-5D, SF3;
- Opnameduur (Length of Stay (LOS)) in het ziekenhuis.

***Tot de secundaire complicaties kunnen onder andere worden gerekend: 1) koorts, 2) luchtweg- en urineweginfecties, 3) decubitus, 4) pijn, 5) diepe veneuze trombose (DVT), 6) cardiale complicaties in de vorm van aritmieën en myocardinfarceringen, 7) gastro-intestinale complicaties en 8) depressie.**

Zoeken en selecteren (Methode)

De Cochrane review (Bernhardt, 2009) en de herziene KNGF behandelrichtlijn 2014 (Veerbeek, 2014) werden als uitgangspunt genomen. Daarnaast is de AVERT-trial in de analyse meegenomen (The AVERT Trial Collaboration group, 2015).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- AVERT Trial Collaboration group, Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, Thrift AG, Ellery F, Collier J, Churilov L, Moodie M, Dewey H, Donnan G. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):46-55.
- Bernhardt J, Churilov L, Ellery F, Collier J, Chamberlain J, Langhorne P, Lindley RI, Moodie M, Dewey H, Thrift AG, Donnan G; AVERT Collaboration Group. Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Neurology*. 2016 Jun 7;86(23):2138-45.
- Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, et al. Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke*. 2004;35(4):1005-9.
- Bernhardt J, Thuy MN, Collier JM, et al. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD006187.
- Bernhardt J; AVERT investigators. Could upright posture be harmful in the early stages of stroke? - Author's reply. *Lancet*. 2015 Oct 31;386(10005):1734-5.
- Cumming TB, Collier J, Thrift AG, et al. The effect of very early mobilisation after stroke on psychological well-being. *J Rehabil Med*. 2008;40(8):609-14.
- Cumming TB, Thrift AG, Collier JM, et al. Very early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: further results from the phase II AVERT randomized controlled trial. *Stroke*. 2011;42(1):153-8.
- Otterman NM, van der Wees PJ, Bernhardt J, et al. Physical therapists' guideline adherence on early mobilization and intensity of practice at dutch acute stroke units: a country-wide survey. *Stroke*. 2012;43(9):2395-401.
- The AVERT Trial Collaboration group. The efficacy and safety of commencing a very early mobilisation protocol within 24 hours of stroke onset: a randomised controlled trial (a very early rehabilitation trial [AVERT]) *The Lancet* 2015 (on line).
- Van Wijk R, Cumming T, Churilov L, et al. An early mobilization protocol successfully delivers more and earlier therapy to acute stroke patients: further results from phase II of AVERT. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(1):20-6.

Vervroegd ontslag na herseninfarct/-bloeding

Uitgangsvraag

Wat is de doelmatigheid (effectiviteit en kosteneffectiviteit) van vervroegd ontslag uit een stroke unit in een ziekenhuis vergeleken met het reguliere zorgbeleid voor ADL-zelfstandigheid, stemming, ervaren zorglast bij partner, opnameduur en kosten bij patiënten met herseninfarct of hersenbloeding?

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

In alle proof-of-concept (fase II) trials is ESD vergeleken met het reguliere zorgbeleid. Belangrijk is hierbij te realiseren dat het gaat om onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk, Scandinavische landen (Denemarken, Zweden en Noorwegen), Canada, Japan en Hong Kong waar de zorg anders is ingericht dan in Nederland. Gezien de kortere opnameduur van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding in Nederlandse ziekenhuizen in vergelijking met omliggende landen zijn de voordelen van ESD in Nederland waarschijnlijk minder groot. In alle trials was ESD-beleid gericht op het verbeteren van doelmatigheid van zorg binnen de zorgketen, waarbij opnameduur op een stroke unit in een ziekenhuis zo kort mogelijk wordt gehouden met maximale ondersteuning in de thuissituatie. Belangrijke kenmerken van effectieve ESD zijn:

1. ESD-beleid wordt al ingezet bij opname in het ziekenhuis en is gericht op versneld ontslag met de nodige multidisciplinaire ondersteuning;
2. het ESD-beleid wordt door een zorgcoördinator aangestuurd;
3. een goede infrastructuur met duidelijke communicatielijnen binnen de zorgketen;
4. een goede multidisciplinaire afstemming binnen de regionale zorgketen;
5. voldoende capaciteit om adequate zorg in de thuissituatie te kunnen verlenen;
6. patiënten die in aanmerking komen voor ESD worden al tijdens opname in het ziekenhuis gescreend op ADL-zelfstandigheid (Barthel Index >14);
7. partner/mantelzorger van patiënt die in aanmerking komt voor ESD wordt al tijdens opname gescreend op stemming en belastbaarheid (HADS <8 op depressie deel en een Caregiver Strain Index <7);
8. de nodige (para)medische ondersteuning wordt tijdens opname in het ziekenhuis gestart.
9. De patient wordt teruggezien door de behandelaar met als doel het herstel en mate van residuale uitval vast te leggen, voorlichting over oorzaak en prognose te geven en preventieve medicatie bij te stellen.

Onderbouwing

Achtergrond

Verreweg de meeste patiënten die opgenomen zijn in een ziekenhuis worden al dan niet met ondersteuning van zorg en met de nodige revalidatie vervroegd naar de thuissituatie ontslagen. Zo wordt het grootste deel

van de patiënten vanuit het ziekenhuis rechtstreeks naar huis ontslagen (ongeveer 60%). Een kleiner deel (ongeveer 20%) heeft eerst een klinisch revalidatietraject in een revalidatiecentrum of verpleeghuis nodig om weer huiswaarts te keren. In alle gevallen is het streven om de duur van (ziekenhuis)opname zo kort mogelijk te houden en de patiënt zo snel mogelijk in haar/zijn eigen woonomgeving te laten functioneren en revalideren. Patiënten willen dit zelf graag, maar vroegtijdig ontslag vanuit het ziekenhuis naar de eigen woonomgeving is lang niet altijd mogelijk door het ontbreken van de nodige hulp in de thuissituatie, bezwaren van partner en familie in verband met de ervaren zorglast en benodigde aanpassing van de woning.

Early supported discharge (ESD) is een beleidsstrategie gericht op versneld ontslag uit een ziekenhuis. Hierbij worden patiënten en hun mantelzorgers al tijdens opname en gedurende de eerste dagen tot weken na ontslag in de thuissituatie door één of meerdere disciplines begeleid en waar nodig gerevalideerd. Bij ESD wordt gestreefd om duur van opname zo kort mogelijk te houden zonder dat dit ten koste gaat van ADL-zelfstandigheid, kwaliteit van leven of ervaren zorglast van mantelzorger (vaak partner) en/of familie.

PICO 1: Wat is het effect van early supported discharge bij ontslag vanuit een stroke unit in een ziekenhuis naar de thuissituatie op: 1) duur van de opname, 2) kosten, 3) ADL-zelfstandigheid en stemming van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding en 4) ervaren zorglast en kwaliteit van leven van mantelzorger (meestal partner) en familie?

PICO 2: Wie komen voor ESD in aanmerking?

Conclusies

Matig GRADE	Er is matig bewijs dat multidisciplinaire aandacht voor zorg in de thuissituatie (zogenaamde 'Early Supported Discharge') de gemiddelde duur van opname in een ziekenhuis verkort bij patiënten met een geringe beperking bij opname (Barthel Index ≥ 16) als gevolg van een herseninfarct of hersenbloeding.
Matig GRADE	Er is matig bewijs dat beleid gericht op versneld ontslag met multidisciplinaire ondersteuning in de thuissituatie kosteneffectief is.
Matig GRADE	Er is matig bewijs dat vervroegd ontslag ten goede komt aan ADL-zelfstandigheid bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding.
Matig GRADE	Er is geen bewijs dat vervroegd ontslag specifiek de kans op overlijden beïnvloedt.

Matig GRADE	Er is geen bewijs dat vervroegd ontslag ten koste gaat van stemming of ervaren zorglast.
------------------------	--

Samenvatting literatuur

Een recente Cochrane review over 14 RCTs (N=1957) laat zien dat ESD de duur van opname op een stroke unit in een ziekenhuis met gemiddeld zeven dagen verkort en de kans op overlijden of ADL-afhankelijkheid verlaagt (OR 0,80; 95% BI 0,67 tot 0,97) (Fearon, 2012). Dit onderzoek heeft slechts een beperkte generaliseerbaarheid naar de Nederlandse ziekenhuizen. De grootste effecten werden gevonden bij patiënten met een geringe of lichte beperking bij ontslag (Barthel Index >16; IQR 10 tot 18). Bovendien bleken bij follow-up de effecten op bijzondere vaardigheden van ADL zoals koken en boodschappen doen groter te zijn dan in geval van de reguliere zorg. Deze effecten bleken niet nadelig te zijn voor ervaren zorglast, welbevinden en stemming van de mantelzorg (meestal de partner). De effecten waren niet meer aantoonbaar op lange termijn. De geschatte voordelen wat betreft kosten varieerden van 10.000 tot 18.000 Pound per patiënt wanneer dit werd vergeleken met reguliere zorg zonder ESD (Saka, 2009).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Fearon P, Langhorne P; Early Supported Discharge Trialists. Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD000443.

Saka O, Serra V, Samyshkin Y, et al. Cost-effectiveness of stroke unit care followed by early supported discharge. *Stroke.* 2009;40(1):24-9.

Diagnose afasie na herseninfarct/-bloeding

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

In de praktijk zal doorgaans – met name na de acute fase - de Nederlandse bewerking van de Comprehensive Aphasia Test (CAT-NL) worden gebruikt om uitgebreider de taalvaardigheden te testen, te screenen op geassocieerde cognitieve stoornissen en de richting van de (stoornisgerichte) behandeling te bepalen. Voor nadere diagnostiek kan gebruik worden gemaakt van een van de andere beschreven diagnostische instrumenten. De logopedische richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van afasie bij volwassenen' (NVL 2015) bevat een schema waarin verschillende diagnostische instrumenten worden voorgesteld afhankelijk van het moment na ontstaan van de afasie en de ernst van de afasie. Dit schema is niet gebaseerd op (literatuur)onderzoek maar op ervaringen uit de praktijk.

Onderbouwing

Achtergrond

Naar schatting 20 tot 25% van de patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding heeft afasie. Dit komt neer op ongeveer 7000 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. Bij slechts eenderde van degenen die overleven is de afasie een jaar na het herseninfarct of de hersenbloeding (nagenoeg) hersteld. De overige patiënten ervaren vaak ernstige belemmeringen in de communicatie met aanzienlijke gevolgen voor het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven. Geschat wordt dat er op dit moment in Nederland zo'n 35.000 patiënten met afasie zijn. In Nederland worden vrijwel alle patiënten met afasie als gevolg van een herseninfarct of hersenbloeding behandeld door een logopedist (Nouwens, 2013).

Conclusies

B EBRO	De voor het Nederlands taalgebied beschikbare diagnostische instrumenten om de aanwezigheid, de aard en de ernst van een afasie ten gevolge van een herseninfarct of hersenbloeding vast te stellen zijn niet onderling vergeleken.
-------------------------	---

B EBRO	De testen presteren in het algemeen redelijk tot goed als het gaat om discrimineren tussen patiënten met afasie en gezonde personen. De psychometrische eigenschappen van deze testen in de context waarin ze doorgaans worden gebruikt zijn echter niet bekend.
-------------------	--

B EBRO	Er is derhalve geen conclusie mogelijk over welke van de instrumenten het best kan worden gebruikt.
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Voorafgaand aan de behandeling van afasie worden in de diagnostische fase met gestandaardiseerde instrumenten en observaties de taalfuncties in kaart gebracht. Dit gebeurt doorgaans door de logopedist, soms door een neuroloog of klinisch linguïst.

Doel van de diagnostiek is het vaststellen van de aanwezigheid, de aard en de ernst van een taalstoornis (afasie), en de differentiaal diagnostiek (dysartrie, apraxie van de spraak, psychogene spraak- en taalstoornissen). Dit is van belang voor het instellen van de juiste behandeling en voor een inschatting van de prognose, daar de ernst van de afasie een bepalende factor voor de prognose is (Lazar, 2010).

In Nederland zijn diverse diagnostische testen beschikbaar die op verschillende niveaus (functieniveau, activiteitsniveau, participatieniveau) de verschillende taalmodaliteiten meten.

In het NVAT Afasie Interventie Schema worden verschillende diagnostische instrumenten geadviseerd, afhankelijk van

- de fase van het herstel waarin de patiënt zich bevindt (acute fase (tot twee weken na het herseninfarct of de hersenbloeding), revalidatiefase (tot zes maanden na het herseninfarct of de hersenbloeding), chronische fase (na zes maanden)),
- de ernst van de afasie (licht, matig-ernstig en ernstig),
- het te onderzoeken niveau (functie-, activiteiten- en participatieniveau).

Het schema is een beschrijving van de praktijk, en geen evidence-based richtlijn.

De ScreeLing (Visch-Brink, 2010) is een korte afasiescreening ontworpen voor gebruik in de acute fase, waarmee de aanwezigheid en ernst van afasie kan worden vastgesteld. De test is snel afneembaar en geeft een globale indruk van de semantiek, fonologie en syntaxis. Psychometrische eigenschappen zijn onderzocht bij 147 patiënten met afasie (in de tweede week na het herseninfarct of de hersenbloeding) en 138 controles (de controlegroep bestond niet uit patiënten, maar uit gezonde personen zonder afasie), met beoordeling door een ervaren neuroloog of logopedist/linguïst als gouden standaard. De sensitiviteit was 0,94, de specificiteit 0,81. Het percentage correcte classificaties was 87,5%.

Het testresultaat op de ScreeLing kan aanleiding geven voor nader onderzoek met specifiekere diagnostische testen. De Akense Afasie Test (AAT; Graetz, 1992) was tot voor kort de standaardtest in het Nederlands voor

het vaststellen van de aard en ernst van de afasie. Een onderdeel van de Akense Afasie Test is de Token test, een maat voor de ernst van de afasie. De AAT is gericht op de traditionele indeling in types afasie die steeds meer in onbruik raakt, en sommige items zijn inmiddels wat gedateerd. De Nederlandse bewerking van de Comprehensive Aphasia Test (CAT; Swinburn, 2004), de CAT-NL, wordt gezien als de opvolger van de AAT. De taken die in deze test verwerkt zijn, zijn gebaseerd op het cognitief-linguïstische taalverwerkingsmodel. In de recente richtlijn Diagnostiek en behandeling van afasie bij volwassenen van de Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie wordt geadviseerd de AAT te vervangen door de CAT-NL.

De CAT-NL is genormeerd op 257 patiënten met afasie en 573 niet-afatische controlepersonen uit Nederland en Vlaanderen. De gemiddelde gecorrigeerde test-hertest correlatie (met gemiddeld 28 dagen tussen twee afnames) was 0,85 (range 0,51 tot 0,94). De correlaties tussen de verschillende subtests van de CAT-NL en zowel de Token test als de ScreeLing waren hoog. Het oppervlak onder de ROC-curve lag tussen de 0,87 en 0,94, de sensitiviteit bleek hoog (tussen de 0,95 en 0,96), de specificiteit was minder goed (tussen de 0,47 en 0,72).

Met de Semantische Associatie Test (SAT; Visch-Brink, 2005) en de 'Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia' (PALPA; Bastiaanse, 1995) zijn stoornissen in het taalverwerkingsproces op woord- en klankniveau te onderzoeken. Voor de subtest 'Benoemen' van de SAT werd een sensitiviteit gevonden van 88% en een specificiteit van 94%, voor de subtest 'Verbaal' een sensitiviteit van 79% en specificiteit van 94%.

Stoornissen op zinsniveau kunnen in kaart worden gebracht middels de Werkwoorden En Zinnen test (WEZT; Bastiaanse, 2000). Bijna alle acht subtests correleren met de Token Test. Daarnaast correleren de meeste subtests met verwante taken uit de AAT. Sensitiviteit en specificiteit zijn niet onderzocht. De Boston Benoem Taak (BBT; Van Loon-Vervoorn, 2005) is een gevoelige maat voor benoemproblemen, zelfs als een patiënt op de AAT geen afasie heeft.

De Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaagse Taalvaardigheid (ANTAT; Blomert, 1995) meet alledaagse verbale communicatie. De ANTAT correleert sterk met de AAT-Spontane Taal Schaal 'Communicatief gedrag' en met de Token test. De interbeoordelaars-betrouwbaarheid bleek goed.

Bij meer ernstige afasie kan de (eenvoudiger) Scenariotest (Van der Meulen, 2008) worden gebruikt om stoornissen op activiteitsniveau te onderzoeken. De test-hertest correlatie is hoog (0,98), de Scenariotest bleek redelijk tot goed te correleren met het onderdeel Spontale Taal van de AAT en met de ANTAT.

Er zijn tot op heden geen studies gepubliceerd waarin de hierboven genoemde testen onderling zijn vergeleken. De normering van de meeste testen is bovendien uitgevoerd met als controles gezonde personen zonder afasie, in plaats van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding zonder afasie. De waarde van de gemeten psychometrische eigenschappen voor de klinische praktijk is hierdoor beperkt. Het is daarom niet mogelijk een specifieke aanbeveling te doen over welke diagnostische test(batterij) gebruikt dient te worden om patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding te testen op afasie.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van de recente richtlijn 'Klinische diagnostiek en therapie bij een verworven afasie' van de Vereniging voor Klinische Linguïstiek (2012), de

'Logopedische richtlijn diagnostiek en behandeling van afasie bij volwassenen' van de Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie (2015), en het 'Afasie Interventie Schema' van de Nederlandse Vereniging van Afasie Therapeuten (2012).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bastiaanse R, Bosje M, Visch-Brink E.G. Psycholinguïstische testbatterij voor de taalverwerking van afasiepatiënten. Nederlandse bewerking van Kay J, Lesser R, Coltheart M. (1992) Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates Ltd. 1995.
- Bastiaanse R, Maas E, Rispens J. WEZT: Werkwoorden en Zinnentest. Lisse: Swets en Zeitlinger. 2000.
- Berns, P.E.G., Jünger, N., Boxum, E., Nouwens, F., van der Staaïj, M. G., van Wessel, S., van Dun, W., van Lonkhuijzen, J.G., & CBO. Logopedische richtlijn Diagnostiek en behandeling van afasie bij volwassenen. Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie. Woerden, 2015.
- Blomert L, Koster C, Kean ML. Amsterdam-Nijmegen test voor alledaagse taalvaardigheden. Lisse: Swets&Zeitlinger. 1995.
- Graetz P, de Bleser R, Willmes K. Akense Afasie Test. Nederlandstalige versie. Lisse: Swets&Zeitlinger. 1991.
- Lazar RM, Minzer B, Antonello D, et al. Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. Stroke. 2010; 41:14858.
- Nouwens F, Dippel DWJ, Visch-Brink EG, et al. Behandeling van afasie door een beroerte. Tijdschr Neurol Neurochir 2013;114:52-59.
- NVAT. Afasie Interventie Schema van de Nederlandse Vereniging van Afasie Therapeuten(NAIS). 2012.
- Swinburn K, Porter G, Howard D. Comprehensive Aphasia Test. Psychology Press; Hove/Sussex. 2004. Nederlandstalige bewerking: Visch-Brink E, Vandenborre D, de Smet H, Mariën P. Amsterdam: Pearson, 2014.
- Van der Meulen I, Van Gelder-Houthuizen J, Wieggers J, et al. Scenario Test: verbale en non-verbale communicatie bij afasie. Houten: BohnStafleu van Loghum. 2008.
- Van Loon-Vervoorn WA, Stumpel HJ, de Vries LA. De Boston BenoemingsTaak Een test voor woordvinding bij afasie, Utrecht. 1995.
- Vereniging voor Klinische Linguïstiek. Richtlijn linguïstische diagnostiek en therapie bij een verworven afasie. 2012.
- Visch-Brink E, van de Sandt-Koenderman M, El Hachoui H. ScreeLing. Houten: Bohn, Stafleu, van Loghum. 2010.
- Visch-Brink EG, Stronks DL, Denes G. De Semantische Associatie Test. Amsterdam: Harcourt Assessment B.V. 2005.

Behandeling afasie na herseninfarct/-bloeding

Uitgangsvraag

Behandeling van afasie ten gevolge van een herseninfarct of hersenbloeding.

Subuitgangsvragen

1. Is taaltherapie effectief voor het herstel van communicatie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding?
2. Wat is het optimale moment voor het starten met afasietherapie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding?
3. Wat is de optimale intensiteit van afasietherapie bij patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding?

Aanbeveling

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

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

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

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

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

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

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

Overwegingen

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

Voor de vaak geponeerde hypothese dat vroeg gestarte taaltherapie effectiever is dan therapie in een latere

fase na een herseninfarct of hersenbloeding bestaat nog onvoldoende bewijs. Desalniettemin wordt door experts doorgaans gepleit voor starten binnen drie maanden na een herseninfarct of hersenbloeding, vanwege een mogelijke interactie met het spontane herstel dat vooral in deze fase optreedt. Er is vooralsnog geen bewijs dat vroeg starten met afasietherapie schadelijk zou zijn of een ongunstig effect zou hebben op herstel van communicatie. Op grond van deze overwegingen wordt aanbevolen binnen drie maanden na een herseninfarct of hersenbloeding te starten met cognitief linguïstische afasietherapie. Uiteraard kan direct worden gestart met diagnostiek prognostiek en communicatieadvies aan patiënt en betrokkenen.

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

Hoewel er aanwijzingen zijn dat intensieve therapie effectiever is dan minder intensieve therapie, is het bewijs vooralsnog gering en bovendien suggereert de literatuur dat intensievere therapie gepaard gaat met minder therapietrouw. In de praktijk blijkt meer dan twee uur per week taaltherapie met name in de acute fase niet altijd haalbaar (de Jong-Hagelstein, 2011). Vaak wordt een deel van de therapie gegeven in de vorm van al dan niet digitale 'huiswerkopdrachten' of oefenprogramma's die zonder aanwezigheid van de logopedist kunnen worden uitgevoerd. Uiteraard moet de intensiteit van afasietherapie worden aangepast aan de mogelijkheden en belastbaarheid van de patiënt.

Onderbouwing

Achtergrond

Na de diagnostische fase wordt gestart met taaltherapie door een logopedist. Dit gebeurt doorgaans binnen een maand na het herseninfarct of de hersenbloeding, klinisch of poliklinisch. De intensiteit van de therapie (het aantal uren per week) varieert en is afhankelijk van de belastbaarheid van de patiënt, de ernst van de taalstoornis en beschikbaarheid van de logopedist. Gemiddeld krijgt een patiënt met afasie in Nederland naar schatting één tot anderhalf uur therapie per week, met een spreiding van een half uur tot vier à vijf uur per week. De duur van de therapie loopt uiteen van drie maanden tot een jaar, met een gemiddelde van een half jaar (Nouwens, 2013).

Binnen de afasietherapie zijn in grote lijnen twee benaderingen te onderscheiden, die fundamenteel verschillen in de manier waarop geprobeerd wordt de alledaagse communicatie van de patiënt te verbeteren: cognitief-linguïstische therapie (CLT) en communicatieve therapie (Visch-Brink, 2005). CLT is gericht op verbeteren van het aangedane linguïstische niveau (fonologie, semantiek of syntaxis) door middel van specifieke stoornisgerichte oefeningen. Doel van communicatieve therapie is de communicatie (informatieoverdracht) te optimaliseren door gebruik te maken van de resterende taalvaardigheid in combinatie met non-verbale strategieën. Op basis van een recente systematische review beveelt de 'Cognitive Rehabilitation Task Force' van het American Congress of Rehabilitation Medicine CLT aan als praktijkstandaard (Cicerone, 2011).

Conclusies

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

Matig GRADE	<p>Taaltherapie is effectiever voor het herstel van functionele communicatie, taalbegrip en taalproductie dan geen therapie.</p> <p>Er is geen aangetoond verschil in effectiviteit tussen communicatie met getrainde vrijwilligers en gerichte taaltherapie voor het herstel van functionele communicatie.</p> <p><i>Bronnen (Brady, 2012)</i></p>
------------------------	---

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

Laag GRADE	<p>Er zijn aanwijzingen dat vroeg (binnen 2 weken) starten van taaltherapie bij patiënten met een afasie door herseninfarct of hersenbloeding geen gunstig effect heeft op verbale communicatie vergeleken met geen vroege taaltherapie.</p> <p><i>Bronnen (Laska, 2011; Godecke, 2012; Nouwens, 2017)</i></p>
-----------------------	--

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

Laag GRADE	<p>Er is gering bewijs dat afasietherapie met een hogere intensiteit (drie à vier uur per week of meer) geassocieerd is met een betere uitkomst dan afasietherapie met een lagere intensiteit.</p> <p><i>Bronnen (Brady 2012, Godecke 2012)</i></p>
-----------------------	---

Samenvatting literatuur

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

In 2012 werd een update gepubliceerd van de Cochrane review naar de effectiviteit van taaltherapie bij afasie door een herseninfarct of hersenbloeding (Brady, 2012). In deze review werden 39 gerandomiseerde en gecontroleerde trials met in totaal 2518 patiënten geëvalueerd.

Op grond van een meta-analyse van 19 van deze studies waarin logopedische therapie vergeleken is met geen therapie concluderen de auteurs dat logopedie effectiever is voor herstel van functionele communicatie, taalbegrip en taalproductie dan geen therapie.

Deze 19 studies zijn sterk verschillend wat betreft onderzochte interventie (onder meer reguliere taaltherapie, intensieve taaltherapie, therapie door vrijwilligers, computer-gebaseerde therapie), startmoment van therapie (binnen drie maanden in vijf studies, binnen zes maanden in twee studies, tussen twee maanden en drie jaar in één studie, een jaar of langer na de herseninfarct of hersenbloeding in vijf studies, en in zes studies werd de tijd tussen de herseninfarct of hersenbloeding en aanvang van de interventie niet vermeld), intensiteit van therapie (dagelijks in twee studies, twee uur per week in drie studies, drie uur per week in drie studies, vier uur per week in twee studies, zes uur per week in één studie, acht uur per week in één studie, tien uur per

week in twee studies, en in vijf studies werd de intensiteit niet vermeld), duur van de follow-up (twee maanden in zeven studies, drie maanden in vier studies, zes maanden in twee studies en 12 maanden in een studie), en gehanteerde uitkomstmaat (onder meer functionele communicatie, taalbegrip, taalproductie, ernst van de stoornis, psychosociale impact en economische uitkomsten). De standardized mean difference voor de uitkomst functionele communicatie was 0,30 (95% BI 0,08 tot 0,52; $p=0,008$).

Een meta-analyse van de zeven trials waarin gerichte taaltherapie vergeleken werd met contact en communicatie met getrainde vrijwilligers en familieleden toonde geen voordeel van taaltherapie. Ook hier zijn de studies sterk verschillend wat betreft type taaltherapie, tijd tussen de herseninfarct of hersenbloeding en start van de therapie (12 dagen, vier weken (in twee studies), tot drie jaar (twee studies), tussen zeven maanden en 28 jaar, en tussen twee en negen jaar), intensiteit van therapie (twee uur per week in twee studies, tweeneenhalf uur per week in een studie, drie uur per week in drie studies, vijf uur per week), duur van therapie (een maand, vier maanden (twee studies), vijf maanden, 12 maanden (twee studies), gerapporteerde uitkomstmaten (functionele communicatie, taalbegrip, taalproductie, ernst van de stoornis). De 'standardized mean difference' voor de uitkomst functionele communicatie was 0,04 (95% BI -0,22 tot 0,29).

De auteurs van de Cochrane review benadrukken dat de meerderheid van de gepubliceerde trials methodologische beperkingen kent, en dat studies nauwelijks onderling vergelijkbaar zijn door de genoemde verschillen in studiepopulatie, behandelmethode, timing, duur en frequentie van therapie, interventie in de controlegroep en gehanteerde uitkomstmaten. Ook stellen zij dat er meer onderzoek nodig is naar de factoren die de effectiviteit van taaltherapie bij afasie beïnvloeden. Zo is tot dusverre niet bekend wat het optimale startmoment is voor taaltherapie na een herseninfarct of hersenbloeding, en wat het effect is van de intensiteit en duur van de behandeling.

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

Bij een groot deel van de patiënten met afasie treedt met name in de eerste drie maanden na een herseninfarct of hersenbloeding spontaan herstel op (Lazar, 2010; Robey, 1998). Op basis van resultaten van dieronderzoek wordt een kritische fase in de herstelperiode verondersteld, waarin de hersenen het meest ontvankelijk zijn voor cognitieve en motorische revalidatie (Teasell, 2005). Een vaak geponeerde hypothese is dat vroeg geïnitieerde therapie, met name cognitief-linguïstische therapie (CLT), positief interfereert met het spontane herstel (Code, 2001). Deze hypothese is echter nog niet bewezen.

Op basis van een meta-analyse concludeert Robey (1998) dat het effect van taaltherapie in de vroege fase (nul tot drie maanden na het ontstaan van de afasie) groter is dan in de post-acute fase (drie maanden tot één jaar na het ontstaan van de afasie) (Robey, 1998). De geïncludeerde studies zijn echter van zeer wisselende methodologische kwaliteit en omvang, en de conclusie van de auteurs is gebaseerd op indirect bewijs. Het gemiddelde effect van behandeling in de acute fase ('average effect size', gebaseerd op tien studies) bleek 1,83 keer groter dan het effect van spontaan herstel in deze fase (berekend op basis van acht studies), terwijl de 'average effect size' van behandeling in de postacute fase (gebaseerd op tien studies) 1,68 keer groter was dan die van spontaan herstel in dezelfde fase (berekend op basis van vier studies).

Tot 2015 waren er geen gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin vroege taaltherapie direct vergeleken is met later geïnitieerde behandeling (Brady, 2012; Nouwens, 2015). De auteurs van de Cochrane review doen dan ook geen aanbevelingen betreffende het optimale startmoment van taaltherapie voor patiënten met afasie door een herseninfarct of hersenbloeding (Brady, 2012). Internationale richtlijnen zijn niet uniform. Zo adviseert de Australische richtlijn dat 'treatment for aphasia should be offered as early as tolerated' (National Stroke Foundation, 2010), terwijl de Engelse richtlijn geen aanbeveling doet omtrent het startmoment van taaltherapie (Management of Stroke Rehabilitation Working Group, 2010).

Het interval tussen het optreden van een herseninfarct of hersenbloeding en start van taaltherapie loopt in de studies die in de Cochrane review zijn opgenomen sterk uiteen en varieert van twee dagen tot 22 jaar. Sinds de Cochrane review zijn recent nog enkele gerandomiseerde gecontroleerde studies verschenen naar het effect van zeer vroege taaltherapie (gestart binnen een maand) bij afasie na een herseninfarct of hersenbloeding, waarbij de controleconditie per studie verschillend was (geen enkele therapie, laagfrequente taaltherapie, of communicatie met getrainde vrijwilligers). De meeste van deze studies, die dus niet specifiek waren opgezet om het effect van timing van therapie te onderzoeken, toonden geen voordeel van vroeg gestarte taaltherapie boven de controleconditie.

Zo werd in een trial waarin 123 patiënten met afasie na een herseninfarct werden gerandomiseerd tussen ofwel logopedie gedurende drie weken vanaf dag twee na een herseninfarct of hersenbloeding ofwel geen taaltherapie in deze periode geen verschil gevonden tussen beide groepen op de primaire uitkomstmaat, de score op de Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaagse Taalvaardigheden (Laska, 2011).

In de tot nu toe grootste studie werden 170 patiënten met dysartrie en/of afasie als gevolg van een herseninfarct of hersenbloeding binnen vier maanden na een herseninfarct of hersenbloeding geïnccludeerd en gerandomiseerd tussen de interventiegroep (logopedie, de inhoud en frequentie van de therapie werden bepaald door de behandelend logopedist) of de controlegroep (geen gerichte taaltherapie, maar een vergelijkbaar aantal uren contact / informele communicatie met getrainde bezoekers). Zes maanden na het herseninfarct of de hersenbloeding werd geen statistisch significant verschil gevonden op de primaire uitkomstmaat (Bowen, 2012).

Twee trials vergeleken intensieve therapie met laagfrequente therapie in de vroege fase na een herseninfarct of hersenbloeding. Intensieve (vijf uur per week) taaltherapie gedurende twaalf weken, gestart gemiddeld binnen vier weken na het herseninfarct of de hersenbloeding, leidde niet tot een betere uitkomst dan reguliere (twee uur per week) taaltherapie (Bakheit, 2007). In een meer recente pilotstudie, waarin 59 patiënten zeer kort (mediaan drie dagen) na een herseninfarct of hersenbloeding werden gerandomiseerd tussen dagelijkse taaltherapie of laagfrequente (maximaal één sessie per week) taaltherapie, werd wel een significant verschil in primaire uitkomstmaat (afasiequotiënt en functionele communicatie) gevonden (Godecke, 2012).

In de Nederlandse RATS-3 studie werd vroege intensieve afasietherapie (start binnen twee weken na een herseninfarct of hersenbloeding en gecontinueerd gedurende 4 weken) vergeleken met enkel begeleiding in de eerste zes weken. Na zes weken kregen beide groepen de standaardbehandeling. Er kon 4 weken na

randomisatie geen klinisch relevant verschil tussen beide strategieën worden aangetoond in verbale communicatie (Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test), en een klinisch relevant effect kon worden uitgesloten (Nouwens, 2017).

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

Op basis van een meta-analyse van 55 studies van wisselende methodologische kwaliteit, inclusief studies bij patiënten met afasie door een andere oorzaak dan een herseninfarct of hersenbloeding, suggereren Robey et al dat therapie met een hoge intensiteit (meer dan vijf uur per week) effectiever is dan therapie met een lagere intensiteit ($\leq 1,5$ uur per week) (Robey, 1998). Deze conclusie is echter gebaseerd op een zeer beperkt aantal studies en op indirect bewijs. Het gemiddelde effect in studies met intensieve therapie was groter dan het gemiddelde effect in studies met laagfrequente therapie ('average effect size' voor intensieve behandeling 1,39, gebaseerd op drie studies, voor laagfrequente behandeling 0,77, gebaseerd op één studie).

In een later verschenen reviewartikel, eveneens gebaseerd op studies van sterk wisselende kwaliteit, beschrijven de auteurs dat vier studies waarin intensieve therapie werd gegeven (gemiddeld 8,8 uur per week) wel een positief effect van logopedie lieten zien, terwijl in vier andere studies waarin de behandelintensiteit relatief laag was (gemiddeld twee uur per week) geen effect van taaltherapie werd gevonden (Bhagal 2003). Ook dit betreft indirect bewijs. De gemiddelde vooruitgang op de 'Porch Index of Communicative Abilities' (PICA-score) in de vier positieve studies (met in totaal 259 patiënten) was 15,13, in de vier negatieve studies (met in totaal 574 patiënten) 1,37 (p-waarde voor verschil 0,001). De gemiddelde vooruitgang op de Token Test in de positieve studies was 13,74, in de negatieve studies 0,59 (p waarde voor verschil =0,05).

In de Cochrane review van Brady uit 2012 worden data gepoold van zes trials waarin een directe vergelijking is gemaakt tussen intensieve taaltherapie en minder intensieve taaltherapie. Het aantal uren therapie per week voor de intensief behandelde patiënten in deze studies varieerde tussen de vier en de 20, in de niet-intensieve behandelgroepen kregen patiënten tussen de één en de 15 uur per week therapie. Er werden verschillende uitkomstmaten gehanteerd: functionele communicatie (in één studie), taalbegrip (twee studies), taalproductie (twee studies), en ernst van de stoornis (in vijf studies). Voor de uitkomsten functionele communicatie en ernst van de stoornis was er een significant verschil in het voordeel van intensieve therapie (gebaseerd op respectievelijk één studie ('standardized mean difference' 0,67; 95% BI 0,14 tot 1,20; p 0,001), en vier studies ('standardized mean difference' 0,35; 95% BI 0,04 tot 0,66; p 0,03). Voor taalbegrip werd geen verschil gevonden, voor taalproductie alleen voor geschreven taal een verschil in het voordeel van intensieve therapie (één studie, p = 0,01). Op basis van deze meta-analyse concluderen de Cochrane-auteurs dat er enige aanwijzingen ('some indication') zijn dat therapie met een hogere intensiteit (tussen de vier en de 20 uur per week) geassocieerd is met een betere uitkomst. Wel merken de auteurs op dat de resultaten vertekend kunnen zijn doordat het aantal patiënten dat stopte met de behandeling significant hoger was in de intensieve dan in de minder intensieve behandelgroepen. In enkele van de trials bleek slechts een minderheid van de patiënten daadwerkelijk het geplande aantal uren behandeling per week te hebben ontvangen. Dit suggereert dat niet alle afasiepatiënten belastbaar genoeg zijn voor frequente taaltherapie en dat intensieve behandeling wellicht ook door logistieke beperkingen niet altijd haalbaar is (Brady, 2012).

In een recente gerandomiseerde trial met 59 patiënten (verschenen na de Cochrane review) bleek intensieve (gemiddeld 45 minuten per dag op werkdagen) taaltherapie, gegeven in de zeer vroege fase na een herseninfarct of hersenbloeding, wel haalbaar. Bij ontslag dan wel vier weken na het herseninfarct of de hersenbloeding was er een significant verschil in score tussen de groep met intensieve therapie en de groep met reguliere zorg op de aphasia quotient (verschil 15,1 punten; $p=0,01$) en op de functional communication profile (verschil 11,3 punten; $p=0,004$) (Godecke, 2012).

Zoeken en selecteren

Voor het beantwoorden van de uitgangsvragen is uitgegaan van een recente Cochrane review (Brady, 2012), aangevuld met enkele gerandomiseerde gecontroleerde trials die gepubliceerd zijn na het verschijnen van deze review.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bakheit AM, Shaw S, Barrett L, et al. A prospective, randomized, parallel group, controlled study of the effect of intensity of speech and language therapy on early recovery from poststroke aphasia. *Clin Rehabil.* 2007;21:885-94.
- Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke.* 2003;34:987-93.
- Bowen A, Hesketh A, Patchick E, et al. Effectiveness of enhanced communication therapy in the first four months after stroke for aphasia and dysarthria: a randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;345:e4407.
- Brady MC, Kelly H, Godwin J, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD000425.
- Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92:519-30.
- Code C. Multifactorial processes in recovery from aphasia: developing the foundations for a multileveled framework. *Brain and Lang.* 2001;77:25-44.
- De Jong-Hagelstein M, Van De Sandt-Koenderman WM, Prins ND, et al. Efficacy of early cognitive-linguistic treatment and communicative treatment in aphasia after stroke: A randomised controlled trial (RATS-2). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82: 399-404.
- Godecke E, Hird K, Lalor EE, et al. Very early poststroke aphasia therapy: a pilot randomized controlled efficacy trial. *Int J Stroke* 2012;7:635-44.
- Laska AC, Kahan T, Hellblom A, et al. A randomized controlled trial on very early speech and language therapy in acute stroke patients with aphasia. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2011;1:66-74.
- Lazar RM, Minzer B, Antoniello D, et al. Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. *Stroke* 2010; 41:14858.
- National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management. 2010.
- Nouwens F, de Lau LM, Visch-Brink EG, et al. Efficacy of early cognitive-linguistic treatment for aphasia due to stroke: A randomised controlled trial (rotterdam aphasia therapy study-3). *Eur Stroke J.* 2017;EPUB, DOI: 10.1177/2396987317698327.
- Nouwens F, Dippel DWJ, Visch-Brink EG, et al. Behandeling van afasie door een herseninfarct of hersenbloeding. *TijdschrNeurolNeurochir.* 2013;114:52-59.

- Nouwens F, Visch-Brink EG, van de Sandt-Koenderman WM, et al. Optimal timing of speech and language therapy for aphasia after stroke; more evidence needed. Expert Rev Neurother 2015; 15:885-93.
- Robey A. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. J. Speech Lang Hear Res. 1998;41:172-187
- Teasell R, Bitensky J, Salter K, et al. The role of timing and intensity of rehabilitation therapies. Top Stroke Rehabil. 2005;12:46-57.
- The Management of Stroke Rehabilitation Working Group. Va/dod clinical practise guideline for the management of stroke rehabilitation. 2010.
- Visch-Brink EG, Wielaert S. Stoornisgerichte en/of functionele therapie voor gestoorde functies in het kader van een verworven afasie? Stem-, Spraak- enTaalpathologie. 2005;13:153-73.

Cognitieve problemen na herseninfarct

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

Recent onderzoek van Sivakumar (2014) heeft bij 100 patiënten met een TIA of lichte herseninfarct of hersenbloeding aangetoond dat de MoCA sensitief is voor verandering in cognitieve stoornissen, waar de MMSE deze niet aantoot. Routinematige cognitieve inventarisatie met de MoCA lijkt daarmee ook bij deze groep zinvol.

Hachinski (2006) adviseert het gebruik van een protocol voor afname van neuropsychologische testen, om na de vijf-minuten screening op cognitieve stoornissen met de MoCA, de cognitieve stoornissen diepgaander te onderzoeken. Het Nederlands Instituut voor Psychologen (NIP), sectie neuropsychologie, heeft in 2010 de richtlijn voor kort neuropsychologisch onderzoek (NPO) voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding uitgebracht. Een kort NPO geeft een globale indruk van het cognitieve functioneren en is geschikt voor enerzijds het vroegtijdig identificeren van factoren die het herstel en/of de revalidatie mogelijk belemmeren of juist faciliteren en anderzijds het formuleren van aanbevelingen ten aanzien van behandeling en begeleiding. Een kort NPO bestaat net als een standaard NPO uit een anamnese, heteroanamnese, observaties, testonderzoek en de rapportage met een indicatiestelling. De kernbatterij voor het testonderzoek in de acute fase heeft een maximale duur van 45 minuten en betreft de volgende domeinen: taal, visuele perceptie, executief functioneren, geheugen, aandacht en mentaal tempo (NIP, 2010). In de revalidatie- en chronische fase is een uitgebreider neuropsychologisch onderzoek zinvol om een uitgebreide sterkte- en zwakte-analyse te maken als uitgangspunt voor psycho-educatie, cognitieve revalidatie en maatschappelijke reïntegratie, zoals mogelijke terugkeer naar arbeid. Een sterkte- en zwakte-analyse kan bovendien worden gebruikt om de interacties tussen de diverse cognitieve, emotionele en gedragsproblemen mee te nemen omdat deze van grote invloed kunnen zijn op het dagelijks functioneren.

Naast een screening naar cognitieve stoornissen met hierboven genoemde instrumenten is het mogelijk om de invloed van de cognitieve stoornissen op het dagelijks handelen van de patiënt te laten beoordelen door de ergotherapeut. Als uit de cognitieve screening blijkt dat er sprake is van cognitieve stoornissen, helpt een

beoordeling door de ergotherapeut om de invloed van de cognitieve stoornissen op de zelfstandigheid, efficiëntie en veiligheid in handelen vast te stellen, voordat de patiënt naar huis wordt ontslagen. Indien de patiënt in staat is tot handelen, heeft de ergotherapeut diverse betrouwbare en valide instrumenten ter beschikking (Ergotherapierichtlijn CVA, 2013) (Steultjens, 2013). De Assessment of Motor and Process Skills (AMPS) (Fisher, 1992) is valide en betrouwbaar gebleken om de zelfstandigheid, efficiëntie en veiligheid in handelen te onderzoeken bij patiënten na een herseninfarct of hersenbloeding (Ergotherapierichtlijn CVA, 2013). De Perceive Recall Plan and Perform Instrument (PRPP) (Rodgers, 2014) voor een taakanalyse wordt aanbevolen om het betekenisvol handelen van de patiënt met problemen in informatieverwerking vast te leggen op zowel het niveau van beheersing van de geobserveerde activiteit als de sterktes en zwaktes in de items van informatieverwerking. De Arnadottir Occupational Therapy ADL observation (A-one) (Arnadottir, 1990) wordt aanbevolen om de ADL-zelfstandigheid en beïnvloedende gedragneurologische stoornissen vast te stellen bij problemen in de primaire zorgactiviteiten (Ergotherapierichtlijn CVA, 2013).

Onderbouwing

Achtergrond

Ongeveer 75% van alle patiënten ervaart cognitieve stoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding (Lesniak, 2008; Linden, 2005; Nys, 2005b; Nys, 2005c). Cognitieve stoornissen zijn van invloed op functioneel herstel, kwaliteit van leven en sociale participatie na een herseninfarct of hersenbloeding (Hochstenbach, 2001; Hommel, 2009). Omdat een vroegtijdige constatering van cognitieve problemen na een herseninfarct of hersenbloeding nodig is om de beslissing over de ontslagbestemming te ondersteunen, de juiste revalidatiebehandeling te kunnen plannen (Paolucci, 2000) en de problemen te kunnen bespreken met de patiënt en diens naastbetrokkenen, is snelle signalering en diagnostiek gewenst, met aansluitend doorverwijzing voor behandeling en begeleiding. Daarom is identificatie van een korte, betrouwbare cognitieve screeningstest belangrijk.

Conclusies

Hoog GRADE	<p>De MoCA is een geschikt screeningsinstrument voor het vaststellen van cognitieve stoornissen van de patiënt in de (sub)acute fase. Het meetinstrument is betrouwbaar, intern consistent (i.e. screent op de belangrijkste cognitieve domeinen), heeft een goede predictieve validiteit, is voldoende discriminerend (sensitief en specifiek) voor het vaststellen van cognitieve functiestoornissen en is eenvoudig af te nemen.</p> <p><i>Bronnen (Stolwyk, 2014; Van Heugten, 2014)</i></p>
-------------------	--

Samenvatting literatuur

In de recente systematische review van Stolwyk (2014) zijn de diagnostische eigenschappen (sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PPV), negatief voorspellende waarde (NPV)) van cognitieve screeningstesten onderzocht. Uit 13.201 studies bleven er uiteindelijk 66 over, waarvan er alsnog 50 werden uitgesloten op basis van de inclusiecriteria. Van de 16 overgebleven artikelen gaven slechts twee studies adequate statistische analyses. Er was heterogeniteit tussen de studies wat betreft de tijd tussen het optreden van het herseninfarct of de hersenbloeding en het moment van screening op cognitieve problemen (duur na herseninfarct of hersenbloeding), dit varieerde van zes dagen tot 29 maanden. Elf studies onderzochten de

Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, 1975), waarbij de meeste studies onvoldoende sensitiviteit en specificiteit (i.e. een sensitiviteit van minder dan 80% en een specificiteit van minder dan 60%) constateerden van dit screeningsinstrument. Stolwyk (2014), concludeert dat de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine, 2005) (beschreven in vijf studies) betere methodologische capaciteiten heeft dan de MMSE (goede specificiteit ten opzichte van de MMSE (87%) en excellente sensitiviteit (90%) (Nasreddine, 2005), en dat deze test in tegenstelling tot de MMSE ook op executief functioneren test. Daarnaast corrigeert de MoCA ook (alhoewel ruw) voor het opleidingsniveau van de patiënt.

In de systematische review van Van Heugten (2014), is de convergente-, criterium-, en predictieve validiteit van multidomein cognitieve screeningsinstrumenten onderzocht binnen vier weken na een herseninfarct of hersenbloeding. De tijd van afname na het herseninfarct of de hersenbloeding varieerde van één dag tot 22 dagen. Alle onderzochte instrumenten waren in minder dan een uur af te nemen. Uit 51 studies werden 16 screeningsinstrumenten geïdentificeerd, waarbij slechts één studie de convergente validiteit^[1] van een multidomein test onderzocht. Uit de studie blijkt dat de MoCA en de Higher Cortical Function Deficit Test (HCFD) goede criterium validiteit^[2] hadden. Vierentwintig studies onderzochten de predictieve waarde^[3] van de klinimetriche test in de acute fase na een herseninfarct of hersenbloeding, waarbij de Cognistat, de MoCA en de Functional Independence Measure (FIM-cog) goede predictieve validiteit voor cognitief functioneren of functionele uitkomsten toonden.

De MMSE, die het meest gebruikt wordt als screeningsinstrument, heeft onvoldoende criterium validiteit. Tevens is de sensitiviteit van de MMSE onvoldoende gebleken (i.e. < 80%) en is er geen consensus over een duidelijke cut-off score voor een afwijkende testuitslag (bijvoorbeeld 24 versus 28 /30).

[1] Convergente validiteit betreft de mate waarin het betreffende instrument correleert met een vergelijkbaar instrument.

[2] Criterium validiteit betreft de sensitiviteit en specificiteit waarbij is uitgegaan van een sensitiviteit van minimaal 80% en een specificiteit van minimaal 60%, gemeten bij een CVA populatie.

[3] Predictieve validiteit betreft de mate waarin het betreffende instrument uitkomsten kan voorspellen op het gebied van cognitief functioneren of functionele uitkomsten.

Er is een gevalideerde Nederlandse vertaling van de MoCa die, samen met instructies voor afname, te vinden is op www.mocatest.org.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

Welk screeningsinstrument heeft de beste psychometrische eigenschappen om de aanwezigheid en ernst van cognitieve problemen in de acute en subacute fase bij de patiënt na een herseninfarct of hersenbloeding vast te stellen? Hierbij wordt uitgegaan van een goede inhoudsvaliditeit als tenminste de vijf belangrijkste cognitieve domeinen worden gemeten (snelheid van informatieverwerking, geheugen, executieve functies, visuo-spatiele vaardigheden en taal) en er een sensitiviteit van minimaal 80% en een specificiteit van minimaal 60% is vastgesteld bij een populatie met een herseninfarct of hersenbloeding (Nys, 2005a).

Zoeken en selecteren (Methode)

Er is gebruik gemaakt van de zoekstrategieën van twee recent verschenen reviews op dit gebied waarin dezelfde vraag is gesteld en waarin gezocht is naar publicaties tot december 2013 (Stolwyk, 2014) en tot juni 2014 (Van Heugten, 2014). Aangezien de zoekstrategie niet volledig overeenkomt, worden beide reviews besproken. In beide reviews is de zoekstrategie uitgevoerd en gerapporteerd volgens de PRISMA-richtlijnen.

In de review van Stolwyk (2014) is de volgende zoekstrategie gebruikt: er is gezocht in de databases Medline, Pubmed, PsycINFO, CINAHL en Scopus tot 27 december 2013. De volgende zoektermen zijn gehanteerd: stroke, cerebrovasc*, cognit*, screen*, sensitivity, and specificity. Inclusiecriteria waren: 1) mannen of vrouwen ouder dan 18 jaar; 2) bevestigde diagnose van bloeding of infarct; 3) analyse van de sensitiviteit en specificiteit van een cognitief screeningsinstrument in vergelijking met een gouden standaard (i.e. neuropsychologisch testonderzoek). Bij gemengde steekproeven werden alleen de data van de patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding overwogen. Screeningsinstrumenten werden overwogen als ze voor dit doeleinde ontwikkeld waren of gebruikt werden, meer dan één cognitief domein testen en niet langer dan 30 minuten duurden. De gouden standaard bestond uit een multi-domein testbatterij met tests van voldoende validiteit en betrouwbaarheid. Studies werden gefilterd op leeftijd (>18 jaar) en taal (Engels).

In de review van van Heugten (2014) is de volgende zoekstrategie gebruikt: er is gezocht in de databases Pubmed, PsycINFO, CINAHL en Embase tot 25 juni 2014. Inclusiecriteria waren 1) studies waarin patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding werden onderzocht; 2) diagnostiek van cognitief functioneren werd onderzocht; 3) het diagnostisch onderzoek binnen drie weken na het herseninfarct of hersenbloeding plaatsvond; 4) er een diagnostisch instrument met meerdere cognitieve domeinen (meer dan 2) werd gebruikt; 5) de diagnostische screening niet langer dan een uur duurde. Indien deze criteria niet konden worden gecheckt op basis van de informatie in het artikel, werd de studie niet meegenomen. Studies werden gefilterd op leeftijd (>18 jaar) en taal (Nederlands, Engels, Frans, Duits en Zweeds).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Arnadottir G. A One; Part 1: Research. The Brain and Behavior: Assessing cortical dysfunction through activities of daily living. St Louis: Mosby Company. 1990:266-76.

Fisher AG, Liu Y, Velozo CA, et al. Cross-cultural assessment of process skills. Am J Occup Ther 1992;46(10):876-85.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12:189-98.

Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. Stroke. 2006;37(9):2220-41.

Hochstenbach JB, Anderson PG, van LJ, et al. Is there a relation between neuropsychologic variables and quality of life after stroke? Arch Phys Med Rehabil. 2001;82(10):1360-6.

- Hoffmann M. Higher cortical function deficits after stroke: an analysis of 1,000 patients from a dedicated cognitive stroke registry. *Neurorehabil Neural Repair.* 2001;15(2):113-27.
- Hommel M, Miguel ST, Naegele B, et al. Cognitive determinants of social functioning after a first ever mild to moderate stroke at vocational age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):876-80.
- Lesniak M, Bak T, Czepiel W, et al. Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):356-63.
- Linden T, Samuelsson H, Skoog I, et al. Visual neglect and cognitive impairment in elderly patients late after stroke. *Acta Neurol Scand* 2005;111(3):163-8.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
- NIP, Nederlands Instituut voor Psychologen, Sectie revalidatie en neuropsychologie. Richtlijn voor een kort neuropsychologisch onderzoek bij patiënten met een beroerte. 2010.
- Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. Domain-specific cognitive recovery after first-ever stroke: a follow-up study of 111 cases. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005b;11(7):795-806.
- Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. Restrictions of the Mini-Mental State Examination in acute stroke. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005a;20(5):623-9.
- Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. *Neurology.* 2005c;64(5):821-7.
- Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, et al. Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(6):695-700.
- S.Rodgers. Perceive Recall Plan and Perform (PRPP): occupational-centred task analysis and intervention system. *Occupation-centred practice with children.* Chichester, United Kingdom: Wiley-Blackwell. 2014:183-200.
- Sivakumar L, Kate M, Jeerakathil T, et al. Serial montreal cognitive assessments demonstrate reversible cognitive impairment in patients with acute transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke.* 2014;45(6):1709-15.
- Steultjens EMJ, Cup EHC, Zajec J, et al. Ergotherapie Richtlijn CVA. Nijmegen/Utrecht: Hogeschool van Arnhem en Nijmegen/Ergotherapie Nederland. 2013.
- Stolwyk RJ, O'Neill MH, McKay AJ, et al. Are Cognitive Screening Tools Sensitive and Specific Enough for Use After Stroke? : A Systematic Literature Review. *Stroke.* 2014.
- Van Heugten CM, Walton L, Hentschel U. Can we forget the Mini-Mental State Examination? A systematic review of the validity of cognitive screening instruments within one month after stroke. *Clin Rehabil.* 2014.

Cognitieve revalidatie na herseninfarct

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

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

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

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

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

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

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

Overwegingen

Gillespie (2014) geeft echter aan dat er niet geconcludeerd kan worden dat cognitieve revalidatie niet effectief is na herseninfarct of hersenbloeding, omdat afwezigheid van bewijs van effect voor deze subgroep niet gelijkgesteld kan worden met bewijs van afwezigheid van effect. Alle beschreven reviews hadden namelijk grote beperkingen in de bewijsvoering, en er is geconstateerd dat studies methodologische verbeteringen behoeven op drie domeinen, te weten: patiëntenaantallen, beschrijving van de specifieke interventies, en de keuze van de uitkomstmaten.

Bij de interpretatie van de literatuur is het van belang te erkennen dat veel studies naar het effect van cognitieve revalidatie zijn uitgevoerd bij gemengde groepen patiënten waarin zowel patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding als patiënten met traumatisch hersenletsel en eventuele andere vormen van verworven hersenletsel zijn geïncordeerd. Bij deze studies is het niet mogelijk om het effect van de behandeling specifiek voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding te destilleren. In de klinische praktijk worden deze effectief gebleken behandelingen echter ook vaak aan patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding aangeboden.

In Nederland worden op diverse plaatsen behandelprogramma's aangeboden die gericht zijn op meerdere cognitieve functies tegelijk. Belangrijke onderdelen van deze groepsprogramma's zijn psycho-educatie en cognitieve strategietraining. Uit onderzoek naar twee laagfrequente poliklinische cognitieve revalidatieprogramma's bleek dat individueel gestelde doelen (gemeten met Goal Attainment Scaling) werden behaald en deze effecten bleven op lange termijn behouden (Brand, 2013; Rasquin, 2010). Deze programma's lijken geen effect te hebben op stemming of cognitieve klachten. Deze studies betroffen hersenletsel-patiënten met diverse oorzaken; 33% en 35% van de onderzochte patiënten hadden een herseninfarct respectievelijk een hersenbloeding doorgemaakt.

Een onderzoek naar het intensieve klinische programma 'Brain Integration' (Arnhem) liet zien dat dit programma effectief is voor het vergroten van het niveau van ADL-functioneren, stemming, sociale participatie en kwaliteit van leven (n=70; 10% patiënten met herseninfarct of hersenbloeding). Deze effecten blijven tot drie jaar na de behandeling behouden (Geurtsen, 2011a en 2012). Bij de familieleden van deze patiënten was er een vermindering van de emotionele last en een verbetering van het psychosociaal functioneren (Geurtsen, 2011b).

De laatste jaren zijn er diverse studies uitgevoerd naar toepassing van non-invasieve stimulatietechnieken om cognitieve functies te verbeteren op het gebied van neglect, aandacht en geheugen (Van Kessel, 2013; Spreij, 2014). Alhoewel Transcraniële magnetische stimulatie (TMS), repetitieve Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), Transcranial direct-current stimulation (tDCS) veelbelovend lijken, zijn er nog geen grootschalige effectstudies uitgevoerd en ontbreekt vooralsnog bewijs voor generalisatie van trainingseffecten naar het dagelijks leven.

Iedere patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding dient indien mogelijk te worden gescreend op de aanwezigheid van cognitieve stoornissen. Indien uit de screening blijkt dat cognitieve stoornissen aanwezig zijn, dient doorverwijzing voor cognitieve revalidatie (ziekenhuis, revalidatie-instelling of geriatrische revalidatiezorg) te worden overwogen. Indien uit de screening geen duidelijke cognitieve stoornissen naar voren komen dient bij een controleafspraak expliciet gevraagd te worden naar klachten op cognitief gebied. Dit is van belang omdat subtielere cognitieve stoornissen niet kunnen worden vastgesteld met een globale screening. Vraag dan ook bij de controleafspraak expliciet naar klachten op cognitief gebied. Bij ontslag naar huis komen de cognitieve stoornissen meer op de voorgrond te staan in de complexiteit van het dagelijks leven en mogelijke hervatting van werk en andere bezigheden. Indien cognitieve klachten worden gerapporteerd dient verder neuropsychologisch onderzoek te worden uitgevoerd en cognitieve revalidatie op geleide van de klachten te worden aangeboden.

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

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

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

Bij ontslag naar huis komen de cognitieve stoornissen meer op de voorgrond te staan in de complexiteit van het dagelijks leven en mogelijke hervatting van werk en andere bezigheden. Indien cognitieve klachten worden gerapporteerd dient verder neuropsychologisch onderzoek te worden uitgevoerd en cognitieve revalidatie op geleide van de klachten te worden aangeboden.

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

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

Onderbouwing

Achtergrond

Cognitieve revalidatie is een systematisch en functioneel georiënteerde therapeutische behandeling, die gebaseerd is op het vaststellen en begrijpen van de cognitieve stoornissen van de patient (Cicerone, 2000). Behandeling van cognitieve stoornissen is enerzijds gericht op het herwinnen van de verloren vaardigheden en anderzijds op het aanleren van nieuwe vaardigheden of het aanleren van compensatiestrategieën. Daarnaast worden patiënt en naastbetrokkenen begeleid bij het leren omgaan met mogelijk blijvende cognitieve stoornissen in het dagelijks leven.

Conclusies

Zeer laag GRADE	De effectiviteit van cognitieve revalidatie bij patiënten die een hersenbloeding of herseninfarct hebben gehad is onvoldoende aangetoond. Strategietraining en het gebruik van externe hulpmiddelen laten positieve resultaten zien bij mentale traagheid, geheugenstoornissen, executieve functiestoornissen en apraxie.
------------------------	---

Samenvatting literatuur

De meest recente review over dit onderwerp is Gillespie 2014. Daarnaast werden ook de reviews van Rohling et al, 2009 en Cicerone 2011 (2000, 2005) in beschouwing genomen.

Specifiek voor herseninfarct of hersenbloeding patiënten worden de volgende effectieve behandelingen aanbevolen (Cicerone, 2000, 2005 en 2011):

- computer-gebaseerde training van aandachtstoornissen in aanvulling op therapeutische interventies wordt aanbevolen; computer-gebaseerde training alleen wordt afgeraden;
- visuele scanning training bij visueel neglect, eventueel aangevuld met activatie van de ledematen ('limb activation training') wordt aanbevolen;
- computer-gebaseerde training voor visueel neglect wordt afgeraden;
- computer-gebaseerde training en training van visuele scanning vaardigheden voor visuele velddefecten wordt aanbevolen;
- strategie- of gebaren-training voor apraxie wordt aanbevolen.

De recente systematische review van Gillespie (2014) heeft de effectiviteit van cognitieve revalidatie specifiek na herseninfarct of hersenbloeding onderzocht met studies tot februari 2012 waaronder zes Cochrane reviews. Uit deze review blijkt, dat ondanks onderzoek van meer dan 1500 patiënten in 44 RCTs er nog onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van cognitieve revalidatie bij herseninfarct of hersenbloeding.

Aandachtstoornissen

Gillespie beschreef de Cochrane review van Loetscher (2013) die zes RCTs identificeerde (tot 2012) gericht op aandachtsstoornissen met in totaal een studiepoulatie van 223 patiënten. Meta-analyse (zes RCTs, n=223) toonde een verbetering in de verdeelde aandacht, direct na de behandeling (Standardised Mean Difference, SMD 0,67, 95% CI 0,35 tot 0,98; $p < 0,0001$), maar er was geen invloed op andere aandacht-domeinen zoals alertheid, selectieve aandacht en volgehouden aandacht. Er was geen verbetering bij lange-termijn follow up,

gesteld op drie maanden na de herseninfarct of hersenbloeding. Ook was er geen evidentie dat interventies voor aandachtstoornissen een verbetering gaven op functionele beperkingen, stemming of kwaliteit van leven, direct na of op langere termijn na de behandeling.

Update van de review leverde bewijs om routinegebruik van aandacht-verbeterende medicatie toe te passen. Methylfenidaat kan de snelheid van informatieverwerking verbeteren, maar niet alle aandachtsaspecten. Er is zwak bewijs dat dopamine agonisten neglect- en aandachtsproblemen verbeteren. Er is gebrek aan informatie met betrekking tot de frequentie van nadelige effecten en lange termijn winst.

Update van de review leverde een RCT op, die effectiviteit van een tijdsdruk-management strategie aantoonde bij patiënten die na een herseninfarct of hersenbloeding aan mentale traagheid leden ($t = -2,7$; $p = 0,01$) (Winkens, 2009). Bij 37 patiënten werd tien uur aan behandeling gegeven om de TPM (Time Pressure Management) strategie aan te leren en vergeleken met de gebruikelijke behandeling (onderzoeksgroep $n = 20$; controlegroep $n = 17$).

Geheugenstoornissen

In de meest recente Cochrane review (Das Nair, 2013) werd de effectiviteit van cognitieve revalidatie op geheugenproblemen onderzocht, specifiek bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Hiervoor werden twee studies (Doornhein, 1998; Kaschel, 2002) met in totaal 18 patiënten geïnccludeerd. In een studie (Doornhein, 1998) verbeterde de interventiegroep na het trainingsprogramma significant meer dan de controlegroep na een pseudobehandeling op de getrainde geheugentaken, maar niet op de controletaken. Er waren geen verschillen op de subjectieve beoordeling van dagelijkse geheugenfuncties tussen beide groepen. In een gemengde studiegroep ($n = 21$) (Kaschel, 2002) lijkt het gebruik van 'imagery mnemonics' (i.e. denkbeeldige ezelsbruggetjes) de prestaties op 'delayed recall' van verbaal materiaal zoals verhalen en afspraken te verbeteren en geobserveerde fouten te verminderden. Dit blijft stabiel bij follow up. Echter, hoewel de bevindingen bij de patiënten na een herseninfarct of hersenbloeding hiermee overeenkwamen, was dit niet statistisch significant.

Gillespie (2014) voert nog een extra studie aan (Fish, 2008) die verbetering van geheugen aantoonde bij individueel gestelde doelen door middel van een elektronische pager, met echter nog de kanttekening dat de studie herhaald dient te worden.

Een recente meta-analyse van Elliot en Parente (2014) onderzocht de effectiviteit van cognitieve revalidatiestrategieën voor het verbeteren van geheugen na niet-aangeboren hersenletsel en herseninfarct of hersenbloeding, door middel van een meta-analyse van 26 studies voor geheugentraining en herstel die zijn gepubliceerd tussen 1985 en 2013. De resultaten van deze studie toonden aan dat het geheugen ook in de tijd spontaan een significante verbetering liet zien, maar een geringere verbetering dan na therapie.

De aanvullende search van studies na 2004 leverde drie RCTs op. Een RCT van Das Nair en Lincoln (2012) bij 72 patiënten met geheugenproblemen na traumatisch hersenletsel, herseninfarct of hersenbloeding of multiple sclerose naar het effect van geheugentraining toonde aan dat groepsbehandeling (cohort van vier patiënten) met compensatie- of restitutietraining meer effect toont dan een zelfhulpgroep. Er werden significant meer interne geheugensteuntjes gebruikt in de onderzoeksgroepen dan in de zelfhulpgroep. Een

RCT van Aben in 2014 liet zien dat een 'Memory Self-Efficacy' (MSE) training programma (n=153) vergeleken met een 'peer support programma' (lotgenotencontactgroep) bij patiënten met een chronisch herseninfarct of hersenbloeding een significante verbetering laat zien ($B=0,40$; $p=0,019$) op MSE vergeleken met de controlegroep. Met name jongere patiënten en patiënten met een beter geheugen zouden het meest van deze training profiteren. Een RCT van Chen (2012) onderzocht het effect van 'global processing training' (GPT) (i.e. opslaan van informatie in het geheugen van globaal naar specifiek) bij patiënten (n=66) met herseninfarct of hersenbloeding in de rechter hemisfeer (dat over het algemeen leidt tot een verstoring van de perceptuele organisatie, resulterend in een versnipperde informatieopslag en daarmee zwak visuospatieel geheugen). De GPT werd vergeleken met de Rote Repetition Training (geen opslagstrategie). Het effect van de training was direct en na 24 uur zichtbaar.

Samenvatting

Geheugentraining door gebruik van geheugenstrategieën (Das Nair, 2012) is zinvol, en externe hulpmiddelen gekoppeld aan functionele activiteiten zijn van toegevoegde waarde (onder andere elektronische pagers, agenda's). Cognitieve revalidatie ter verbetering van het geheugen leidt tot verbetering van het directe werkgeheugen. Daarnaast is er effect aangetoond van een Memory Self-Efficacy training, en een Global Processing training (Aben, 2013; Chen, 2012).

Neglect

Een recente Cochrane review uit 2013 van Bowen heeft de effectiviteit van revalidatie van unilateraal spatieel neglect onderzocht. Er werden 23 trials geïncludeerd met een totaal van 628 patiënten.

Er werd een statistisch significant effect gevonden in het voordeel van cognitieve revalidatie vergeleken met controle-behandeling gevonden voor directe effecten op gestandaardiseerde neglect bepalingen (16 studies, n=437). Na sensitiviteitanalyses van deze studies werd deze bevinding echter weer verworpen (Parton, 2004). Meta-analyses toonden geen blijvend significant effect van cognitieve revalidatie ten opzichte van een controle-behandeling op verbetering van functionele beperkingen (vijf studies, n=143), noch op gestandaardiseerde neglect bepalingen (8 studies, n=172) noch op directe effecten op ADL (tien studies, n=343).

De systematische review van Lisa (2013) gericht op behandelmodaliteiten om de symptomen van neglect te verminderen werd niet in de Cochrane review van Bowen, 2013 beschreven. Er werden 15 RCT's geïncludeerd. De meeste studies beschreven add-on therapieën en alle studies vonden verbeteringen in beide groepen, maar zeven trials (n=219) toonden een statistisch significant verschil tussen de groepen ten faveure van de experimentele groep. Met name Transcutane Elektrische Neuro Stimulatie (TENS), optokinetische stimulatie, spiegeltherapie en virtual reality training lijken de meest effectieve behandelmethodes ($d>0,80$).

De aanvullende search voor artikelen na 2004 leverde nog slechts een enkele RCT op, die niet meegenomen was in de review van Bowen (2013). Dit betrof een studie van van Kessel (2013) waarin geen toegevoegde waarde werd gevonden van een gecomputeriseerde dubbeltaak naast conventionele behandeling.

Apraxie

Gillespie (2014) beschrijft drie trials in de Cochrane review (West, 2008) met in totaal 132 patiënten waarbij strategietraining, transfertraining en gebarentraining werden onderzocht. Twee studies (Donkervoort, 2001; Edmans, 2000) onderzochten de uitkomsten van apraxie-training op stoornisniveau, geen studie onderzocht kwaliteit van leven of de stemming van de patiënt of de waardering daarvan door mantelzorgers of naaste. De grootste van deze studies concludeerde dat er verbetering op ADL direct na de behandeling optrad na vijf maanden (Mean Difference, MD 1,28; 95% BI 0,19 tot 2,38; $p=0,02$), maar niet meer zichtbaar na zes maanden (MD 0,17; 95% BI -0,41 tot 1,75; $p=0,83$).

Een aanvullende search van reviews en RCTs na 2004 heeft geen nieuwe studies opgeleverd die aan onze vraagstelling voldeden.

Waarnemingsstoornissen

Hier werd uitgegaan van Gillespie (2014). De bewijsvoering is daarom gebaseerd op 275 patiënten na herseninfarct of hersenbloeding in vier trials. Groepsgrootte varieerde van 20 tot 97 patiënten met een leeftijdsrange van 26 tot 86 jaar. Alle studies gaven sensorische stimulatie (bijvoorbeeld vormherkenningstaken) en dit was in één training gecombineerd met strategietraining (Mazer, 2003) en functionele training in een andere studie (Edmans, 2000). Helaas was de beschrijving van de interventies weinig gedetailleerd. Slechts één studie gaf duidelijk de methodiek van blinde randomisatie weer en geen studie heeft lange-termijn uitkomsten onderzocht.

Er is geen bewijs gevonden voor de voordelen van behandeling op de gebruikte uitkomstmaten (Barthel Index, Functional Independence Measure (FIM), en Assessment of Motor and Process Skills (AMPS)) ($p>0,05$ voor perceptuele interventie versus controle; $p>0,05$ voor functionele training versus sensorische stimulatie). Er werden geen additionele studies gevonden in een recentere search (Intercollegiate Stroke Working Party, 2012).

De aanvullende search van reviews en RCT's na 2004 leverde een RCT van Kang (2009) op. Waarneming van de groep verbeterde significant na een gecomputeriseerd revalidatieprogramma ter verbetering van de visuele waarneming door middel van 'motion tracking technology' ten opzichte van een cognitief revalidatieprogramma ($n=8$ in beide groepen, vier weken training, drie sessies per week van 30 minuten).

Executieve stoornissen

Uit de Cochrane review van Chung (2013) naar het effect van cognitieve revalidatie op executieve stoornissen bij niet-aangeboren hersenletsel, waaronder herseninfarct of hersenbloeding, werden 19 studies geïncludeerd met in totaal 907 patiënten, waarvan slechts vijf studies met een totaal van 211 patiënten de effecten op executief functioneren na een herseninfarct of hersenbloeding beschreven. Meta-analyses (Gillespie, 2014) toonden geen statistisch significante verbetering van executief functioneren na herseninfarct of hersenbloeding door cognitieve revalidatie.

Computer-based cognitive training (CBCR)

Cha (2013) verrichtte recent een systematische review en meta-analyse naar het effect van CBCR in het verbeteren van cognitief functioneren na een herseninfarct of hersenbloeding. Hij beschreef 12 studies (uit in totaal 108) met in totaal 461 herseninfarct of hersenbloeding patiënten. CBCR omvatte simulator-gebaseerde

trainingen voor geheugen, aandacht, executieve functies, en oriëntatie.

Langetermijneffecten en generalisatie naar het dagelijks functioneren werden niet aangetoond. Vergelijkbare resultaten zijn gevonden in een recente review naar nieuwe behandelmethoden voor geheugenstoornissen na hersenletsel, waaronder CBCR (Spreij, 2014).

Samenvattend:

Behandeling van aandacht, neglect en apraxie laten verbeteringen op gestandaardiseerde neuropsychologische testen direct na de behandeling zien. Strategietraining en gebruik van externe hulpmiddelen is effectief bij mentale traagheid (tijdsdruk management), geheugenstoornissen en executieve functiestoornissen (Goal Managementtraining gecombineerd met problem-solving therapy). Er is geen effect aangetoond op langere termijn of op functionele uitkomstmaten. Strategietraining bij apraxie laat ook verbeteringen op ADL-functioneren zien, kort na training.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er gezocht naar recent gepubliceerde systematische reviews, die sinds de CBO Richtlijn Beroerte, zoals vastgesteld in 2008, zijn gepubliceerd met de volgende vraagstelling:

Wat is het effect van neuropsychologische behandeling bij patiënten met cognitieve stoornissen na een herseninfarct of hersenbloeding?

Er werden de volgende subvragen gesteld: wat is het effect van neuropsychologische behandeling bij patiënten na een herseninfarct of hersenbloeding met

- aandachtstoornissen, inclusief stoornissen in de snelheid van informatieverwerking;
- geheugenstoornissen;
- neglect;
- apraxie;
- waarnemingstoornissen;
- executieve stoornissen.

Speciale aandacht besteden we aan interventies die gebruik maken van computers en multimedia en interventies die gericht zijn op meerdere domeinen. De therapie en diagnostiek van afasie wordt behandeld in de module 'Behandeling afasie na herseninfarct/-bloeding'.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is gezocht met de zoektermen stroke, cognitive rehabilitation naar systematische reviews gepubliceerd na 2008 naar de effectiviteit van cognitieve revalidatie na een herseninfarct of hersenbloeding. De literatuurzoekactie leverde zes Cochrane reviews op naar het effect van cognitieve revalidatie na een herseninfarct of hersenbloeding op aandachtsstoornissen (Loetscher, 2013), geheugenstoornissen (Das Nair, 2007), visuospatieel neglect (Bowen, 2013), executieve stoornissen (Chung, 2013), motorische apraxie (West, 2008) en waarnemingsstoornissen⁷. De search in Medline leverde één meta-analyse op van Rohling in 2009 en twee recente systematische reviews, een tweede herziening van Cicerone

in 2011 en Gillespie in 2014.

In aanvulling op de bovenvermelde Cochrane reviews is in de databases Medline (OVID), Embase en Psycinfo vanaf 2004 met zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde klinische trials (RCTs) naar het effect van cognitieve revalidatie na een herseninfarct of hersenbloeding. De literatuurzoekactie leverde 444 artikelen op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: herseninfarct of hersenbloeding, cognitieve revalidatie interventie, meta-analyse, systematische review of RCT, Engelse taal. Alleen de studies die niet waren meegenomen in de Cochrane reviews zijn beoordeeld. Op basis van titel en abstract werden vier additionele meta-analyses, zes systematische reviews en 19 RCTs geselecteerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Aben L, Heijenbrok-Kal MH, van Loon EM, et al. Training memory self-efficacy in the chronic stage after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(2):110-7.
- Bowen A, Hazelton C, Pollock A, et al. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003586.
- Bowen A, Knapp P, Gillespie D, et al. Non-pharmacological interventions for perceptual disorders following stroke and other adult-acquired, non-progressive brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(4):CD007039.
- Brands IM, Bouwens SF, Wolters Gregorio G, et al. Effectiveness of a process-oriented patient-tailored outpatient neuropsychological rehabilitation programme for patients in the chronic phase after ABI. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2013;23(2):202-15.
- Cha and Kim; Effect of computerbased cognitive rehabilitation for people with stroke: a systematic review and meta-analysis; *Neurorehabilitation.* 2013;32:359-368
- Chen P, Hartman AJ, Priscilla GC, et al. Global processing training to improve visuospatial memory deficits after right-brain stroke. *Arch Clin Neuropsychol.* 2012;27(8):891-905.
- Chung C, Pollock A, Campbell T, et al. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in adults with stroke or other adult nonprogressive acquired brain damage. *Stroke.* 2013;44(7):e77-e78.
- Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(12):1596-615.
- Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(8):1681-92.
- Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(4):519-30.
- Das Nair R, Lincoln N. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
- Das Nair R, Lincoln NB. Evaluation of rehabilitation of memory in neurological disabilities (ReMiND): a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2012;26(10):894-903.
- Donkervoort M, Dekker J, Stehmann-Saris FC, et al. Efficacy of strategy training in the left hemisphere stroke patients with apraxia: a randomised clinical trial. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2001;11(5):549-66.
- Doornhein K, de Haan EH. Cognitive training for memory deficits in stroke patients. *Neuropsychological Rehabilitation.* 1998;8(4):393-400.

- Edmans JA, Webster J, Lincoln NB. A comparison of two approaches in the treatment of perceptual problems after stroke. *Clin Rehabil.* 2000;14(3):230-43.
- Elliot M, Parente F. Efficacy of memory rehabilitation therapy: a meta-analysis of TBI and stroke cognitive rehabilitation literature; *Brain Inj.* 2014; 28(12):1610-1616.
- Fish J, Manly T, Emslie H, et al. Compensatory strategies for acquired disorders of memory and planning: differential effects of a paging system for patients with brain injury of traumatic versus cerebrovascular aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(8):930-5.
- Geurtsen GJ, van Heugten CM, Martina JD, et al. A prospective study to evaluate a residential community reintegration program for patients with chronic acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011a;92(5):696-704.
- Geurtsen GJ, van Heugten CM, Martina JD, et al. Three-year follow-up results of a residential community reintegration program for patients with chronic acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(5):908-11.
- Geurtsen GJ, van Heugten CM, Meijer R, et al. Prospective study of a community reintegration programme for patients with acquired chronic brain injury: effects on caregivers' emotional burden and family functioning. *Brain Inj.* 2011b;25(7-8):691-7.
- Gillespie DC, Bowen A, Chung CS, et al. Rehabilitation for post-stroke cognitive impairment: an overview of recommendations arising from systematic reviews of current evidence. *Clin Rehabil.* 2014 June 18.
- Intercollegiate Stroke Working Party (ICSWP). National clinical guideline for stroke. 4. 2012. London, Royal College of Physicians.
- Kang SH, Kim D-K, Seo KM, et al. A computerized visual perception rehabilitation programme with interactive computer interface using motion tracking technology - a randomized controlled, single-blinded, pilot clinical trial study. *Clinical Rehabilitation.* 2009; 23:434-444.
- Kaschel R, Della Sala S, Cantagallo A, et al. Imagery mnemonics for the rehabilitation of memory: a randomised group controlled trial. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2002;12(2):127-53.
- Krasny-Pacini A, Chevignard M, Evans J. Goal Management Training for rehabilitation of executive functions: a systematic review of effectiveness in patients with acquired brain injury. *Disabil Rehabil.* 2014;36(2):105-16.
- Lisa LP, Jughters A, Kerckhofs E. The effectiveness of different treatment modalities for the rehabilitation of unilateral neglect in stroke patients: a systematic review. *NeuroRehabilitation.* 2013;33(4):611-20.
- Loetscher T, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD002842.
- Mazer BL, Sofer S, Korner-Bitensky N, et al. Effectiveness of a visual attention retraining program on the driving performance of clients with stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(4):541-50.
- Parton A, Malhotra P, Hussain M. Hemispatial neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:13-21.
- Rasquin SM, Bouwens SF, Dijcks B, et al. Effectiveness of a low intensity outpatient cognitive rehabilitation programme for patients in the chronic phase after acquired brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2010;20(5):760-77.
- Rohling ML, Faust ME, Beverly B, et al. Effectiveness of cognitive rehabilitation following acquired brain injury: a meta-analytic re-examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) systematic reviews. *Neuropsychology.* 2009;23(1):20-39.
- Sivan M, Neumann V, Kent R, et al. Pharmacotherapy for treatment of attention deficits after non-progressive acquired brain injury. A systematic review. *Clin Rehabil.* 2010;24(2):110-21.
- Spreij L, Visser-Meily J, et al. Novel insights into the rehabilitation of memory post acquired brain injury: a systematic review. *Frontiers in human neuroscience.* 2014 Dec 16 (epub ahead of print).
- Van Kessel ME, Geurts AC, Brouwer WH, Fasotti L. Visual Scanning Training for Neglect after Stroke with and without a Computerized Lane Tracking Dual Task. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:358.
- West C, Bowen A, Hesketh A, et al. Interventions for motor apraxia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1):CD004132.
- Winkens I, van Heugten CM, Wade DT, et al. Efficacy of time pressure management in stroke patients with slowed information processing: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90(10):1672-9.

Reduceren angst en depressie na herseninfarct

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

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

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

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

Voor angstklachten en post-traumatische stressreactie kan de richtlijn Angststoornissen worden gevolgd.

Overwegingen

In 2007 verscheen de CBO richtlijn Behandeling van neuropsychiatrische gevolgen van niet-aangeboren hersenletsel (Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen, 2007). Deze richtlijn wordt in 2015 herzien maar is nog niet beschikbaar bij het verschijnen van deze richtlijn Beroerte. De aanbevelingen van de werkgroep uit 2007 met betrekking tot diagnostiek en behandeling van stemming na herseninfarct of hersenbloeding worden voor zover actueel en relevant in onderstaande aanbevelingen meegenomen. Wat betreft de diagnostiek van angst en depressie wordt aanbevolen om screeningsinstrumenten te gebruiken naast het klinisch oordeel en niet al te rigoureuus om te gaan met afkappunten. Aben (2002) onderzocht de diagnostische waarde van diverse checklijsten om depressieve klachten te inventariseren en raadt aan om de HADS, BDI, SCL-90 subschaal depressie en de HDS te gebruiken. De volgende afkappunten worden aanbevolen voor gebruik bij herseninfarct of hersenbloeding patiënten:

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): afkappunt 10/11 op de totale schaal en 7/8 op de subschalen voor angst en depressie;

- Beck Depression Inventory (BDI): afkappunt 9/10;
- Symptom CheckList (SCL-90) subschaal depressie; afkappunt 24/25;
- Hamilton Depression Scale; afkappunt 11/12.

Vanwege het gebrek aan onderzoek naar de effectiviteit van behandeling van angst na een herseninfarct of hersenbloeding, wordt in de CBO richtlijn Behandeling van neuropsychiatrische gevolgen van niet-aangeboren hersenletsel (Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen, 2007) aangeraden om de landelijke richtlijn Angststoornissen (Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen, 2003) te hanteren.

Naast onderzoek naar het effect van behandeling van depressie en angst, wordt ook onderzocht of farmacologische en psychologische interventies effectief kunnen zijn om depressie en/of angst te voorkomen. Uit een Cochrane review van Hackett (2008) naar preventieve behandeling van depressie bleek dat de tien gevonden farmacologische trials geen effect lieten zien terwijl de vier psychotherapie trials een kleine maar significante verbetering van stemming en preventie van depressie lieten zien. 'Problem solving therapy' en 'motivational interviewing' zijn effectieve technieken. Yi (2010) liet in een meta-analyse zien dat fluoxetine effectief is om depressie te voorkomen, maar niet om de ernst van de symptomen te verminderen. Mihacipram bleek effectief in het voorkomen van depressie bij acute herseninfarct patiënten (Tsai, 2011), evenals vitamine B toediening (Almeida, 2010). De meta-analyse van Juagnco (2014) liet zien dat SSRIs de incidentie van depressie kunnen reduceren (RR=0,36) waarbij er geen significante verschillen waren in bijwerkingen. De SSRIs worden bij voorkeur voor een jaar voorgeschreven (Salter, 2013). Uit een recente review van Mikami (2014) bleek dat escitalopram en problem solving therapy effectief zijn om gegeneraliseerde angststoornissen te voorkomen.

Uit de aanvullende search kwamen diverse alternatieve behandelvormen voor angst en depressie naar voren die mogelijk veelbelovend kunnen zijn, maar meer kwalitatief hoogwaardig effectonderzoek is nodig op deze gebieden: non-invasieve corticale stimulatie zoals rTMS (Mehta, 2012;), 'mindfulness-based' interventies (Lawrence, 2013), vitamine B (Gothe, 2012), informatievoorziening en andere verpleegkundige interventies (de Man-van Ginkel, 2010), ketenzorg (Joubert, 2008) en revalidatie in de eerste lijn (Chaiyawat, 2012), systeembehandeling (Alexopoulos, 2012), oosterse geneeswijzen (Li, 2008; Peng, 2014), een specifiek Activate-Initiate-Monitor programma (Williams, 2007) en tenslotte electroconvulsieve therapie voor ernstige refractaire depressie (Lokk, 2010). Daarnaast worden er ook studies uitgevoerd waarbij behandeling met antidepressiva wordt toegepast om functionele uitkomsten te verbeteren, ongeacht de aanwezigheid van depressieve klachten; deze studies worden hier verder niet besproken.

Onderbouwing

Achtergrond

Depressie en angst komen vaak voor na een herseninfarct of hersenbloeding. Depressieve symptomen kunnen bij meer dan een vijfde van de patiënten in de eerste maanden na met een herseninfarct of hersenbloeding optreden (Aben, 2003). Vergelijkbare resultaten zijn recent gevonden (Van Mierlo, 2015) in een cohort van 395 herseninfarct of hersenbloeding patiënten, waarbij 21,5% twee maanden na de herseninfarct of hersenbloeding lichte tot zeer ernstige depressieve symptomen had, Meer dan zes maanden na herseninfarct of hersenbloeding is nog steeds 23 tot 25% van de patiënten depressief, terwijl 19 tot 23%

angstig is en na twee jaar worden zelfs nog percentages van 20% depressie gevonden (Whyte, 2002; Aben, 2003; De Wit, 2008; Kouwenhoven, 2011). Depressie en angst komen vaak samen voor, maar angst kan ook op zichzelf staan en wordt vaak onderschat. Gezien de prevalentie en de negatieve impact van depressie en angst op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven (Kouwenhoven, 2011) is het van belang hierop alert te zijn in de klinische praktijk en effectieve behandeling aan te bieden.

Conclusies

Matig GRADE	<p>De antidepressiva-groepen SSRIs en TCAs zijn effectief om depressieve klachten te verminderen vergeleken met geen behandeling of placebo. Antidepressiva zijn effectief om emotionele labiliteit te verminderen en controle over emotionele ontremming (dwanglachen en -huilen) te verkrijgen.</p> <p><i>Bronnen (Hackett, 2008, Hackett, 2010, Burton 2011, Mead, 2012)</i></p>
Matig GRADE	<p>Het is onduidelijk wat het effect van cognitieve gedragstherapie is op reductie van depressie.</p> <p><i>Bronnen (Hackett, 2008, Hackett, 2010, Burton 2011, Mead, 2012)</i></p>
Matig GRADE	<p>Het is onduidelijk hoe angst na herseninfarct of -bloeding het beste kan worden behandeld.</p> <p><i>Bronnen (Hackett, 2008, Hackett, 2010, Burton 2011, Mead, 2012)</i></p>

Samenvatting literatuur

Er zijn vier recente Cochrane reviews gevonden die relevant zijn voor de uitgangsvraag.

Behandeling van depressie

In een review uit 2008 (Hackett) over de behandeling van depressie werden 16 trials meegenomen waarin 13 farmacologische middelen zijn onderzocht en vier trials het effect van gedragsmatige behandeling onderzochten. In de meeste trials werden selectieve serotonine-heropname remmers (SSRIs: citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline) onderzocht; daarnaast vooral tricyclische antidepressiva (TCAs: amitriptyline, nortriptyline). Er werden kleine maar significante effecten gevonden voor de remissie van depressie (pooled OR 0,47; 95% BI 0,22 tot 0,98) en verbetering van scores op depressie vragenlijsten door farmacologische behandeling (pooled OR 0,22; 95% BI 0,09 tot 0,52). Er werd echter ook een significante toename aan neurologische en gastro-intestinale bijwerkingen gevonden. De farmacologische behandeling had geen effect op verbetering van cognitieve functies, ADL functioneren of vermindering van beperkingen. In de review van Mead (2013) is onderzocht welk effect toediening van SSRIs heeft op het herstel na een herseninfarct of hersenbloeding. In de meta-analyse werden 52 trials meegenomen waarbij een positief effect op neurologische stoornissen, ADL afhankelijkheid, mate van beperkingen, angst en depressie werd gevonden. Echter, de grote variabiliteit tussen de studies en de methodologische beperkingen laten geen eenduidige conclusies toe.

Uit de aanvullende search naar farmacologische behandeling van depressie bleek uit een kleine studie dat SSRIs, in het bijzonder fluvoxamine, naast een gunstige invloed op de depressieve toestand, ook een gunstig effect had op slaapstoornissen na een herseninfarct (Sunami, 2012). Delban (2011) combineerde fysiotherapie met andersoortige medicatie (levodopa en methylfenidaat) gedurende 15 dagen, hetgeen resulteerde in een verbeterde stemming.

De gedragsmatige interventies in de review van Hackett (2008) betroffen problem solving therapy in combinatie met 'counseling', cognitieve gedragstherapie, motivational interviewing en een ondersteunende interventie gecombineerd met educatie. Er werden geen significante behandel-effecten gevonden.

Uit de aanvullende search naar gedragsmatige interventies komen twee RCTs naar voren met veelbelovende resultaten. Een gedragstherapie specifiek ontwikkeld voor herseninfarct of hersenbloeding patiënten met afasie (CALM: Communication and Low Mood) bleek effectief in het verbeteren van stemming (Thomas, 2013) en tot kostenbesparing te kunnen leiden ten opzichte van usual care over een periode van zes maanden (Humphreys, 2015). In de RCT van Mitchell (2009) kregen patiënten (n=101) een korte psychosociale gedragsinterventie aangeboden naast het gebruik van antidepressiva. Deze behandeling bleek zowel op korte ($p < 0,001$) als lange termijn ($p < 0,05$) effectief in termen van lagere depressie scores en grotere remissie. Het gemiddelde percentage afname (47% interventiegroep versus 32% controlegroep, $p = 0,02$) en de absolute afname op de Hamilton Rating Scale for Depression was -9,2 (5,7) voor de interventiegroep versus -6,2 (6,4) voor de controlegroep na 12 maanden statistisch significant ($p = 0,02$) en klinisch relevant verschillend tussen de groepen.

Behandeling van angst

Uit twee reviews (Burton, 2011; Anger, 2012) blijkt dat er geen studies zijn uitgevoerd naar de behandeling van angst en slechts twee trials zijn uitgevoerd naar de behandeling van angst in combinatie met depressie. Behandeling met paroxetine al of niet in combinatie met psychotherapie bleek effectiever te zijn dan usual care (n=81): de gemiddelde angstscores op de Hamilton Anxiety Scale (HAM) waren 58% respectievelijk 71% lager dan in de usual care groep ($p < 0,001$) (Whang, 2005). Zang (2005) onderzocht de effectiviteit van buspirone hydrochloride ten opzichte van usual care (n=94); de patiënten in de buspirone groep lieten een significant grotere afname in HAM ernst score zien na vier weken behandeling ($p < 0,001$).

Dwanglachen en -hulien

In 2010 verscheen een review naar de farmacologische behandeling van dwanglachen en -hulien (Hackett, 2010). Van de zeven gevonden trials (n=237) waren gegevens beschikbaar uit vijf trials (n=213). In deze studies werden de volgende behandel-effecten gevonden: 50% reductie van toegenomen emotionaliteit, reductie van huilbuien en afname van labiliteit op de Pathological Laughter and Crying Scale. Er lijkt niet één specifiek antidepressivum het meest geschikt voor de behandeling van toegenomen emotionaliteit.

Zoeken en selecteren

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database van Cochrane reviews is gezocht naar reviews met betrekking tot stroke, depression en anxiety. Hieruit kwamen vier recente reviews naar voren (Hackett, 2008; Hackett, 2010; Burton, 2011; Mead,

2013). In aanvulling op de Cochrane reviews is in de databases Medline (OVID), Embase Psychinfo vanaf 2007 met relevante zoektermen gezocht naar farmacologische en gedragsmatige interventies. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 83 reviews en 220 RCTs op voor de search naar farmacologische interventies en 52 reviews en 177 RCTs voor gedragsmatige interventies. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: herseninfarct of hersenbloeding, emoties/depressie/angst, farmacologische of gedragsmatige interventie, meta-analyse, systematische review of RCT, Engelse taal. Alleen de studies die niet waren meegenomen in de Cochrane reviews zijn geselecteerd voor inclusie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 42 studies met betrekking tot farmacologische interventies en 25 studies met betrekking tot gedragsmatige interventies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst en verwijdering van dubbelingen werden 12 studies met betrekking tot farmacologische behandeling en 14 studies met betrekking tot gedragsmatige behandeling definitief geselecteerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Aben I, Denollet J, Lousberg R, et al. Personality and vulnerability to depression in stroke patients: a 1-year prospective follow-up study. *Stroke*. 2002a;33:2391-5.
- Aben I, Verhey F, Lousberg R, et al. Validity of the beck depression inventory, hospital anxiety and depression scale, SCL-90, and hamilton depression rating scale as screening instruments for depression in stroke patients. *Psychosomatics*. 2002b;43(5):386-93.
- Alexopoulos GS, Wilkins VM, Marino P, et al. Ecosystem focused therapy in poststroke depression: a preliminary study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012;27(10):1053-60.
- Almeida OP, Marsh K, Alfonso H, et al. B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP trial. *Ann Neurol*. 2010;68(4):503-10.
- Anger WH, Jr. Interventions for treating anxiety after stroke. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*. 2012;10(1):82-3.
- Campbell Burton CA, Holmes J, Murray J, et al. Interventions for treating anxiety after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(12):CD008860.
- Chaiyawat P, Kulkantrakorn K. Randomized controlled trial of home rehabilitation for patients with ischemic stroke: impact upon disability and elderly depression. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2012;12(3):193-9.
- De Man-van Ginkel JM, Gooskens F, Schuurmans MJ, et al. Rehabilitation Guideline Stroke Working G. A systematic review of therapeutic interventions for poststroke depression and the role of nurses. *Journal of Clinical Nursing*. 2010;19(23-24):3274-90.
- De Wit L, Putman K, Baert I, et al. Anxiety and depression in the first six months after stroke. A longitudinal multicentre study. *Disabil Rehabil*. 2008;30:185866.
- Delbari A, Salman-Roghani R, Lökk J. Effect of methylphenidate and/or levodopa combined with physiotherapy on mood and cognition after stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neurol*. 2011;66(1):7-13.
- Gothé F, Enache D, Wahlund LO, et al. Cerebrovascular diseases and depression: epidemiology, mechanisms and treatment. *Panminerva Medica*. 2012;54(3):161-70.
- Hackett ML, Anderson CS, House A, et al. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008.

- Hackett ML, Yang M, Anderson CS, et al. Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. Update of Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003690; PMID: 15106213]. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(2):CD003690.
- Humphreys I, Thomas S, Phillips C, et al. Cost analysis of the Communication and Low Mood (CALM) randomised trial of behavioural therapy for stroke patients with aphasia. *Clinical Rehabilitation*. 2015;29(1):30-41.
- Joubert J, Joubert L, Reid C, et al. The positive effect of integrated care on depressive symptoms in stroke survivors. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(2):199-205.
- Juangco DNA. Selective serotonin reuptake inhibitors for the prevention of post stroke depression: A meta analysis. *Eur J Neurol*. 2014;21:282.
- Kouwenhoven SE, Kirkevold M, Engedal K, et al. Depression in acute stroke: prevalence, dominant symptoms, and associated factors. A systematic literature review. *Disabil Rehabil*. 2011;33:539-556.
- Lawrence M, Booth J, Mercer S, et al. A systematic review of the benefits of mindfulness-based interventions following transient ischemic attack and stroke. *International Journal of Stroke*. 2013;8(6):465-74.
- Li LT, Wang SH, Ge HY, et al. The beneficial effects of the herbal medicine free and easy wanderer plus (FEWP) and fluoxetine on post-stroke depression. *J Altern Complement Med*. 2008;14(7):841-6.
- Lokk J, Delbari A. Management of depression in elderly stroke patients. *Neuropsychiatric Disease & Treatment*. 2010;6:539-49.
- Mead GE, Hsieh C, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
- Mehta S, Lobo L, Salter K, et al. Post stroke depression symptoms: Therapeutic interventions initiated more than six months post-stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(10):E35.
- Mikami K, Jorge RE, Moser DJ, et al. Prevention of post-stroke generalized anxiety disorder, using escitalopram or problem-solving therapy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2014;26(4):323-8.
- Mitchell PH, Veith RC, Becker KJ, et al. Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces poststroke depression significantly more than usual care with antidepressant: living well with stroke: randomized, controlled trial. *Stroke*. 2009;40(9):3073-8.
- Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen. Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen cliënten met een angststoornis. Utrecht: CBO/Trimbos-instituut, 2003.
- Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen. Richtlijn Behandeling van neuropsychiatrische gevolgen van niet-aangeboren hersenletsel. CBO: Utrecht, 2007.
- Peng L, Zhang X, Kang DY, et al. Effectiveness and safety of Wuling capsule for post stroke depression: a systematic review. *Complement Ther Med*. 2014;22(3):549-66.
- Salter KL, Foley NC, Zhu L, et al. Prevention of poststroke depression: does prophylactic pharmacotherapy work?. [Review]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2013;22(8):1243-51.
- Sunami E, Usuda K, Nishiyama Y, et al. A preliminary study of fluvoxamine maleate on depressive state and serum melatonin levels in patients after cerebral infarction. *Intern Med*. 2012;51(10):1187-93.
- Thomas SA, Walker MF, Macniven JA, et al. Communication and Low Mood (CALM): a randomized controlled trial of behavioural therapy for stroke patients with aphasia. *Clinical Rehabilitation*. 2013;27(5):398-408.
- Tsai CS, Wu CL, Chou SY, et al. Prevention of poststroke depression with milnacipran in patients with acute ischemic stroke: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(5):263-7.
- Van Mierlo M, van Heugten C, Post M, et al. Psychological Factors Determine Depressive Symptomatology After Stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Feb 12 (epub ahead of print).
- Wang X, Yan H, Xiao CL. A clinical trial of paroxetine and psychotherapy in patients with poststroke depression and anxiety. *Chinese Mental Health Journal*. 2005;19(8):5646.
- Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: Epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry*. 2002;52:253-64.
- Williams LS, Kroenke K, Bakas T, et al. Care management of poststroke depression: a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2007;38(3):998-1003.
- Yi ZM, Liu F, Zhai SD. Fluoxetine for the prophylaxis of poststroke depression in patients with stroke: a meta-analysis. [Review]. *Int J Clin Pract*. 2010;64(9):1310-7.
- Zhang YX, Zhang HL, Wang H. Effects of buspironehydrochloride on post-stroke affective disorder and neuralfunction. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*. 2005;9(12):89.

Mantelzorg na na herseninfarct/-bloeding

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

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

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

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

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

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

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

Overwegingen

In de vorige versie van de Richtlijn Beroerte werd naast de vraag welke interventies effectief zijn voor begeleiding van mantelzorgers, ook geadviseerd over de wijze waarop overbelasting bij mantelzorgers het

beste in kaart kan worden gebracht en welke mantelzorgers at risk zijn voor overbelasting. De aanbevelingen op deze uitgangsvragen zijn als volgt geformuleerd:

Na ontslag van een patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding naar huis, zowel na ziekenhuisopname als na (poli)klinische revalidatiebehandeling, moet er altijd een controleafspraak worden aangeboden voor zowel de patiënt als de partner. Het verdient aanbeveling om bij deze contacten de door de partner ervaren belasting met een standaard meetinstrument vast te leggen. De Caregiver Strain Index (CSI) heeft hierbij de voorkeur. De vragenlijst kan vooraf aan de partner worden toegestuurd. Gezien het feit dat overbelasting van naastbetrokkenen van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding op langere termijn vaak al voorspeld kan worden aan het begin van de revalidatie, is het van belang om deze naasten met een hoog-risicoprofiel bij de start van de revalidatie op te sporen en extra te begeleiden. Bij de controleafspraak met de herseninfarct of hersenbloeding patiënt en de partner/naastbetrokkenen wordt expliciet nagegaan wat de specifieke problemen en behoeften van de betrokkenen zijn. Indien het juist de mantelzorgers zijn die klachten presenteren op emotioneel gebied, wordt de begeleiding specifiek gericht op de mantelzorgers als aparte vorm van zorg en niet als onderdeel van de zorg voor de patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding. Het is van belang om binnen de stroke service af te spreken en vast te leggen wie de contacten en eventuele zorg voor de naastbetrokkenen op zich neemt.

Partners die overbelast zijn (vastgesteld met een gestandaardiseerde meting) of een grotere kans hebben op overbelasting op basis van het risicoprofiel, dienen adequate professionele zorg aangeboden te krijgen. Nu in de huidige zorg steeds meer patiënten naar huis worden ontslagen, wordt de rol voor mantelzorgers steeds groter. Bij mantelzorgers dient niet alleen gedacht te worden aan partners, maar ook aan andere familieleden (kinderen) en andere naastbetrokkenen van de patiënt. De zorg op de lange termijn dient dan ook van een patiëntgericht perspectief naar een familiegericht perspectief te worden verschoven. De draagkracht van de mantelzorgers dient expliciet meegenomen te worden bij de beslissing over ontslag naar huis.

Onderbouwing

Achtergrond

Druk op mantelzorgers van patiënten na herseninfarct of hersenbloeding is hoog, 19-47% heeft klachten passend bij overbelasting (Kruithof), 30 tot 68% heeft angst of somberheidsgevoelens (Witz, 2008). Een hoge mate van stress kan een negatief effect hebben op de gezondheidstoestand, welbevinden en kwaliteit van leven van mantelzorgers. Zo kan stress bij mantelzorgers een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen en mortaliteit geven vergeleken met niet-mantelzorgers. (Haley, 2010). Ook kan een depressie bij de mantelzorgers juist depressieve klachten bij de patiënt doen verergeren. Informatievoorziening, gecombineerd met educatie, is belangrijk voor de patiënt, maar ook voor de mantelzorgers.

Conclusies

Laag GRADE	<p>Gerichte informatievoorziening kan de kennis over de gevolgen van een herseninfarct of hersenbloeding bij mantelzorgers vergroten, maar heeft geen effect op stemming van mantelzorgers of tevredenheid van de mantelzorgers.</p> <p><i>Bronnen (Legg, 2011; Forster, 2012; Loupis, 2013; Cheng, 2014, Smith, 2012)</i></p>
-----------------------	--

Laag GRADE	Psychosociale interventies gericht op het vergroten van probleem-oplossende vaardigheden en omgaan met stress kunnen het welbevinden van mantelzorgers vergroten en de zorgconsumptie door patiënten verlagen. <i>Bronnen (Legg, 2011; Forster, 2012; Loupis, 2013; Cheng, 2014, Smith, 2012)</i>
Laag GRADE	In de behoefte aan educatie en steun bij patiënten en mantelzorgers tijdens de revalidatiefase kan worden voorzien door het organiseren van familiebesprekingen. <i>Bronnen (Legg, 2011; Forster, 2012; Loupis, 2013; Cheng, 2014, Smith, 2012)</i>

Samenvatting literatuur

De review van Legg (2011) beschrijft de effecten van interventiestudies gericht op mantelzorgers van herseninfarct of hersenbloeding patiënten en of het effect van de interventies in bepaalde groepen van mantelzorgers groter is. Er werden acht RCTs geïncludeerd met een totaal van 1007 mantelzorgers. Primair werd gekeken naar effecten op mantelzorgers' ervaren stress en druk, secundair naar angst, depressie, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en tevredenheid. De interventies werden verdeeld in drie vormen: 1) aanleren van vaardigheden voor het geven van persoonlijke verzorging; 2) steun en informatie over de te bereiken instanties en hulp; 3) psycho-educatie gericht op zelfvertrouwen en copingstrategieën. In één studie werden mantelzorgers getraind in vaardigheden m.b.t. het geven van persoonlijke verzorging (Kalra 2004). Het welbevinden van mantelzorgers in de interventiegroep verbeterde significant; de verschillscore van de 'caregiver burden scale' van de interventie- en controlegroep was -8,67 (95% BI -11,30 tot = -6,04; $p=0,001$). Het effect van steun en informatie op ervaren stress werd in twee studies onderzocht (Mant, 2000; Yoo, 2007) en gaf in beide studies geen verbetering van ervaren stress. Psycho-educatie gaf in een gepoold resultaat van twee studies geen significant verschil in effect op ervaren stress en druk bij mantelzorgers, gemeten met de burden interview (Hartke, 2003) en de relatives stress scale (Draper, 2007) (0,01; 95% BI -0,34 tot 0,36). Eén studie (Kalra, 2004) onderzocht het effect van het aanleren van vaardigheden op angst, gemeten met de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), en vond geen verschil tussen interventie en controlegroep. Wel vonden zij een significant verschil in depressie, eveneens gemeten met de HADS, ten faveure van de interventiegroep (gemiddeld verschil -0,61; 95% BI -0,85 tot -0,37; $p<0,0001$). De interventies gericht op ondersteuning en informatie en psycho-educatie lieten geen verschil zien op preventie van depressie van de mantelzorger in interventie- en controlegroep. Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, gemeten met de EuroQOL, werd als beter ervaren in de interventiegroep die vaardigheden aangeleerd kregen (MD -11,97; 95% BI -15,59 tot -8,35; $p<0,001$) (Kalra, 2004). Het geven van ondersteuning en informatie werd in twee studies onderzocht en gaf geen eensluidend positief resultaat op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. Larson (2005) kon geen verschil aantonen op de EuroQOL tussen interventie en controlegroep, terwijl Mant (2000) significante verbeteringen op vijf van de acht domeinen van de SF36 liet zien. De ervaren tevredenheid over geboden informatie (over het herseninfarct of de hersenbloeding zelf of beschikbare voorzieningen) gaf in de ene studie deels een significante verbetering (alleen over tevredenheid omtrent de geboden informatie over oorzaken van het herseninfarct of de hersenbloeding, niet over voorkomen van een recidief) in de interventiegroep en in de andere werd een meer constante tevredenheid over tijd gezien ten opzichte van een afnemende tevredenheid in de controlegroep.

Uit deze review kan geconcludeerd worden dat er momenteel te weinig bekend is over 'informatie en ondersteuning' interventies en 'psycho-educatie' interventies om een uitspraak te doen over het effect ervan op de hoeveelheid stress, angst, depressie en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van mantelzorgers van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding. Interventies, die vaardigheden voor het geven van persoonlijke verzorging aan partners aanleren, lijken een verbetering te geven van de hoeveelheid ervaren stress, depressie en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in vergelijking met usual care. Dit is echter gebaseerd op het resultaat van een klein, single-center onderzoek (Kalra, 2004). Deze resultaten worden ondersteund door een kleinschalig uitgevoerde web-based RCT (N interventie 19, N controle 19), waarbij de partners (allen vrouw) kennis, vaardigheden en hulpbronnen aangeboden kregen. Depressie symptomen, gemeten met de CES-D, waren significant lager in de interventiegroep (Smith, 2012). De resultaten van een groot uitgevoerde multicenter RCT onder 930 koppels (herseninfarct of hersenbloeding patiënten en hun partners), welke een vervolg is op de studie van Kalra uit 2004, laten echter een ander resultaat zien (Forster, 2013). Mantelzorgers kregen de 14-item 'London Stroke Carers Training Course' aangeboden, waarbij zowel psycho-educatie als vaardigheden training onderdeel waren van de cursus. De caregiver burden scores, de HADS, de EQ-5D en de Frenchay Activities Index als maat voor participatie, verschilde na zes maanden en na 12 maanden niet tussen interventie- en controlegroep. De auteurs geven als belangrijkste reden voor de grote verschillen tussen het multicenter (Forster, 2013) en single-center (Kalra, 2004) onderzoek aan dat de training niet goed geïmplementeerd was. Het grote onderzoek werd in korte tijd volgens cascade training geïmplementeerd bij de multidisciplinaire teams. In de praktijk bleken verpleegkundigen het slechtst getraind en werd onvoldoende multidisciplinair samengewerkt. De studie van Ostwald (2013) onderzocht of een gecombineerde interventie van psycho-educatie en aanleren van praktische vaardigheden (door ergotherapeut, fysiotherapeut en verpleegkundige) leidde tot betere uitkomsten op gebied van ervaren gezondheidsstatus (onderdeel van SF-36), depressie en ervaren stress in vergelijking met alleen aanbieden van gerichte informatie via maandelijks aangeboden emails. In deze studie werden verschillen gevonden voor beide groepen op baseline en follow-up, maar er waren nauwelijks verschillen tussen interventie en controlegroep. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door een cross-over effect.

In de Cochrane review van Forster (2012) werd de effectiviteit van informatievoorziening onderzocht op de uitkomsten na revalidatie van patiënten na herseninfarct of hersenbloeding en/of hun mantelzorgers. Daarbij werd primair gekeken naar de kennis over herseninfarct of hersenbloeding en er werd gekeken naar de invloed van de informatie-interventie op de stemming van de patiënt of mantelzorger. Er werden secundaire uitkomstmaten benoemd op het gebied van functioneren, sociale activiteiten, tevredenheid, ziekenhuisopnames en motivatie voor therapie/revalidatie. De informatievoorziening werd als passief geclassificeerd indien er sprake was van een enkele manier van informatieverstrekking zonder systematische follow-up, en actief indien er een actief aanbod was om de geboden informatie toe te passen. Er werden 21 RCTs, tezamen 1290 mantelzorgers, geïnccludeerd. Uit een meta-analyse, die werd verricht op vier trials, werd een significant verschil gevonden in kennis bij mantelzorgers in het voordeel van de interventiegroep (SMD 0,74 95%BI 0,06 tot 1,43). Er werd geen verschil gevonden in ervaren psychologische druk. Er werd geen verschil gevonden tussen interventie en controlegroepen bij studies die op een passieve manier informatie verstrekten op depressie, mantelzorger belasting en kwaliteit van leven. Bij actieve informatieverstrekking werd een positief verschil gevonden in depressie. Er worden twee studies beschreven die de mantelzorgerbelasting onderzoeken bij actieve informatieverstrekking: in de studie van Kalra 2004 wordt een lagere ervaren belasting beschreven tussen interventie- en controlegroep en in de studie van Draper (2007) kunnen geen

verschillen worden aangetoond tussen interventie- en controlegroep. Dezelfde uitkomst wordt beschreven bij studies die kwaliteit van leven beschrijven bij actieve informatieverstrekking, waarbij één grote studie (Kalra, 2004) een positief verschil van kwaliteit van leven laat zien gemeten met de EuroQOL VAS en twee kleinere studies (Rodgers, 1999; Larson, 2005) geen significant verschil vonden. Bij geen van de studies werd een significant verschil gezien in ervaren tevredenheid met ontvangen informatie. Uit deze review kan geconcludeerd worden dat de beste manier van informatieverstrekking niet geheel duidelijk is, maar het lijkt het beste resultaat te hebben indien mantelzorgers actief informatie aangeboden krijgen en betrokken worden bij geplande follow-up.

De review en meta-analyse van Cheng (2014) onderzoekt de effectiviteit van psychosociale interventies bij patiënten en mantelzorgers van herseninfarct of hersenbloeding patiënten. Van de 18 geïncludeerde studies, werden er 16 gecategoriseerd als psycho-educatie, waarbij uitleg en informatieverstrekking werd gecombineerd met psychotherapeutische strategieën (voornamelijk verbeteren van vaardigheden rondom stress coping met behulp van de stress coping theorie en vergroten probleemoplossend vermogen met behulp van cognitieve gedragstherapie), en twee studies als sociale support groepen met lotgenotencontact voornamelijk via videoverbinding en internet onder begeleiding van verpleegkundigen. Er werd een meta-analyse verricht op basis van de data van zeven studies. Er waren geen verschillen te zien tussen interventie en controlegroepen in ervaren belasting voor de psycho-educatie interventies. Bij de sociale supportgroepen hadden mantelzorgers een significante reductie van ervaren belasting vergeleken met hun baseline gegevens (Torp, 2008) en hadden mantelzorgers in de interventiegroep significant lagere ervaren belasting bij probleemoplossende vaardigheden training via de telefoon vergeleken met de controlegroep (Perrin, 2010). Een gepoolde analyse van effect van studies met psycho-educatie op depressie bij mantelzorgers liet een niet-significant verschil zien tussen interventie en controlegroepen. Uit de studies die niet werden meegenomen in de analyse bleek dat er significant minder depressie voorkwam in de interventiegroepen die psycho-educatie kreeg aangeboden. Voor de groepen die sociale support kregen, was er geen verschil in depressiescores. Op de uitkomstmaat angst werd voor geen van de studies die dat onderzochten een verschil in uitkomst gevonden. Individuele psycho-educatie bleek een klein effect te laten zien op familie functioneren (SMD, -0,12). Geen van de studies die de ervaren gezondheidstoestand, inclusief somatische klachten, onderzochten vond een verschil tussen interventie- en controlegroep. De ervaren kwaliteit van leven op fysieke, psychologische en sociale domeinen direct na de interventie verschilden niet tussen de interventie en controlegroep na individuele- of groeps psycho-educatie. Een studie (Wilz, 2007) vond een significant verschil na individuele psycho-educatie op de psychologische en sociale domeinen van kwaliteit van leven gemeten na zes maanden, terwijl deze effecten niet kon worden aangetoond na 11 maanden (Shyu, 2010). Individuele psycho-educatie en supportgroepen interventies leidden tot significante vermindering van zorgconsumptie op de middellange termijn (drie tot 12 maanden) door de patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding. Op de lange termijn zijn er ook duidelijke verschillen in de hoeveelheid verpleeghuisopnames in het voordeel van de interventiegroepen.

Concluderend kan gesteld worden dat psychosociale interventies voor mantelzorgers van patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding leiden tot een kleine verbetering in familie-functioneren, een trend laten zien richting verbeteren van depressie en gevoel van competentie en een vermindering van zorgconsumptie van de patiënt met een herseninfarct of hersenbloeding. De effectiviteit van verschillende types psychosociale interventies kon niet worden aangetoond. Franzen-Dahlin (2008) onderzocht de effecten van een psycho-

sociale interventie, geleid door verpleegkundigen uit het ziekenhuis, op de psychologische gezondheid van mantelzorgers, gemeten met de 'Comprehensive Psychopathological Rating Scale-Self-Affective' (CPRS-S-A). De resultaten op groepsniveau na zes (einde interventie) en 12 maanden (telefonische booster) lieten geen verschillen zien tussen interventie- en controlegroep op de CPRS-S-A. Bij een subanalyse, bleek dat er wel verschillen waren in psychologische gezondheid tussen interventie- en controlegroep bij mantelzorgers die vijf of meer van de zes groepsbijeenkomsten hadden bijgewoond.

Zoeken en selecteren

De tekst in deze module is in eerste instantie gebaseerd op twee recent gepubliceerde Cochrane reviews (Forster, 2012; Legg, 2011), aangevuld met reviews en RCTs die zijn verschenen na 2012. Daartoe is een aanvullende search gedaan in de databases Medline (OVID), Embase, Psycinfo en Cochrane en is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en randomised controlled trials. De search leverde veel nieuwe literatuur op, die is verschenen na de richtlijn CBO Beroerte van 2008.

In de aanvullende search kwamen 67 reviews en 205 RCTs naar voren. Na selectie bleven er 16 reviews en 25 RCTs over. Na bestudering van de volledige tekst is er één review relevant gebleken die na 2012 is verschenen (Cheng, 2014) en drie RCTs (Forster, 2013; Ostwald, 2014; Smith, 2012) die na 2012 zijn verschenen en één RCT (Franzen Dahlin, 2008) uit 2008 die niet in de reviews waren opgenomen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-05-2019

Laatst geautoriseerd : 15-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Carnwath TC, Johnson DA. Psychiatric morbidity among spouses of patients with stroke. *British medical journal.* 1987;294(6569):409-11.

Cheng HY, Chair SY, et al. The effectiveness of psychosocial interventions for stroke family caregivers and stroke survivors: a systematic review and meta-analysis. *Patient education and counseling.* 2014;95(1):30-44.

Draper B, Bowring G, et al. Stress in caregivers of aphasic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation.* 2007;21(2):122-30.

Forster A, Brown L, et al. Information provision for stroke patients and their caregivers. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2012;11:CD001919.

Forster A, Dickerson J, et al. A structured training programme for caregivers of inpatients after stroke (TRACS): a cluster randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet.* 2013;382(9910):2069-76.

Franzen-Dahlin A, Larson J, et al. A randomized controlled trial evaluating the effect of a support and education programme for spouses of people affected by stroke. *Clinical rehabilitation.* 2008;22(8):722-30.

Haley WE, Roth DL, et al. Caregiving strain and estimated risk for stroke and coronary heart disease among spouse caregivers: differential effects by race and sex. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2010;41(2):331-6.

Hartke RJ, King RB. Telephone group intervention for older stroke caregivers. *Topics in stroke rehabilitation.* 2003;9(4):65-81.

Kalra L, Evans A, et al. Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. *Bmj.* 2004;328(7448):1099.

Kruihof WJ, van Mierlo ML, et al. Associations between social support and stroke survivors' health-related quality of life--a systematic review. *Patient education and counseling.* 2013;93(2):169-76.

- Larson J, Franzen-Dahlin A, et al. The impact of a nurse-led support and education programme for spouses of stroke patients: a randomized controlled trial. *Journal of clinical nursing*. 2005;14(8):995-1003.
- Legg LA, Quinn TJ, et al. Non-pharmacological interventions for caregivers of stroke survivors. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(10):CD008179.
- Mant J, Carter J, et al. Family support for stroke: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9232):808-13.
- Ostwald SK, Godwin KM, et al. Home-based psychoeducational and mailed information programs for stroke-caregiving dyads post-discharge: a randomized trial. *Disability and rehabilitation*. 2014;36(1):55-62.
- Perrin PB, Johnston A, et al. A culturally sensitive Transition Assistance Program for stroke caregivers: examining caregiver mental health and stroke rehabilitation. *Journal of rehabilitation research and development*. 2010;47(7):605-17.
- Rodgers H, Atkinson C, et al. Randomized controlled trial of a comprehensive stroke education program for patients and caregivers. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(12):2585-91.
- Shyu YI, Kuo LM, et al. A clinical trial of an individualised intervention programme for family caregivers of older stroke victims in Taiwan. *Journal of clinical nursing*. 2010;19(11-12):1675-85.
- Smith GC, Egbert N, et al. Reducing depression in stroke survivors and their informal caregivers: a randomized clinical trial of a Web-based intervention. *Rehabilitation psychology*. 2012;57(3):196-206.
- Torp S, Hanson E, et al. A pilot study of how information and communication technology may contribute to health promotion among elderly spousal carers in Norway. *Health & social care in the community*. 2008;16(1):75-85.
- Wilz G, Barskova T. Evaluation of a cognitive behavioral group intervention program for spouses of stroke patients. *Behaviour research and therapy*. 2007;45(10):2508-17.
- Wilz G, Kalytta T. Anxiety symptoms in spouses of stroke patients. *Cerebrovascular diseases*. 2008;25(4):311-5.
- Yoo EK, Jeon S, et al. [The effects of a support group intervention on the burden of primary family caregivers of stroke patients]. *Taehan Kanho Hakhoe chi*. 2007;37(5):693-702.

Organisatie van zorg, informatievoorziening en informatieoverdracht bij herseninfarct en hersenbloeding

Uitgangsvraag

1. Hoe dient de zorg rond de patiënt met een TIA, herseninfarct of hersenbloeding te worden vormgegeven na ontslag uit het ziekenhuis?
2. Hoe ziet de optimale informatievoorziening voor patiënten met een TIA, herseninfarct of hersenbloeding eruit?

Aanbeveling

Aanbevelingen gericht op het ziekenhuis / de 2^e lijn

Draag bij ontslag uit het ziekenhuis zorg voor het schrijven en tijdig* verzenden van een ontslagbrief naar de zorgverlener(s) die de zorg overneemt/overnemen en neem hierin gegevens op over de diagnose en de gegeven behandeling. Neem hierin ook een medicatieoverzicht op met vermelding van nieuw gestarte of gestaakte geneesmiddelen en/of wijzigingen in dosering.

** Raadpleeg hiervoor de HASP-richtlijn*

Zorg vanuit het ziekenhuis, de revalidatie-instelling en/of het verpleeghuis bij medische of psychosociale bijzonderheden voor een warme overdracht naar de zorgverlener die de zorg overneemt: dit houdt in dat er telefonisch contact is tussen zorgverleners onderling. Vermeld deze warme overdracht expliciet in de (digitale) ontslagbrief.

Zie de patiënt en naaste(n) altijd ter controle terug op de polikliniek Neurologie. Zet hierbij de expertise in van een verpleegkundig specialist, physician assistant of gespecialiseerd verpleegkundige.

Besteed tijdens het poliklinische contact naast aandacht aan de medicatie ter secundaire preventie en het verbeteren van de leefstijl ook aandacht aan de diagnose met de mogelijke symptomen, de cognitieve en emotionele gevolgen en de prognose en mogelijkheden tot revalidatie.

Bied aan de patiënt informatie op maat. Dus gebruik niet alleen een standaard tekst op een website of bijvoorbeeld een standaard folder, maar geef expliciet aan welke informatie voor deze individuele patiënt van belang is. Verifieer bij herhaling of patiënt en naaste(n) voldoende geïnformeerd zijn.

Aanbevelingen gericht op de 1^e lijn

Bel als huisarts de patiënt en de naaste(n) en verricht een thuisvisite binnen enkele dagen na ontslag uit het ziekenhuis of de (revalidatie-)instelling. Een deel van de verdere zorg kan gedelegeerd worden naar een praktijkondersteuner.

Indien de patiënt stabiel is en alle benodigde zorg is ingeschakeld, komt de nadruk bij de controles in de 1^e lijn op de voortzetting van het cardiovasculair risicomangement te liggen, op het leren omgaan met blijvende beperkingen en op het monitoren en bevorderen van maatschappelijk functioneren. Het eerste jaar

bedraagt de controlefrequentie minstens viermaal per jaar. Indien de streefwaarden van bijvoorbeeld de bloeddruk en/of het cholesterolgehalte behaald zijn, kan de controlefrequentie na een jaar verlaagd worden.

Verwijs (terug) naar de neuroloog als er klachten en symptomen spelen waarvan de vraag is of die het gevolg kunnen zijn van een recidief TIA, herseninfarct of hersenbloeding of als er vragen blijven spelen bij patiënt of naaste(n) over de gestelde diagnose en het ingezette beleid.

Verwijs (terug) naar de revalidatie-arts bij aanwijzingen voor problemen bij het uitvoeren van ADL-taken of werkhervatting of hervatting van hobbies en dagelijkse bezigheden moeizaam verloopt of patiënt door vermoeidheid minder goed functioneert.

Overwegingen

Organisatie van zorg in de acute fase (1^e week na de TIA, herseninfarct of hersenbloeding)

Er gebeurt na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding heel veel met de patiënt in korte tijd. In de acute fase (in deze module wordt daarmee de eerste week na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding bedoeld) ondergaat de patiënt mogelijk in verschillende ziekenhuizen reperfusetherapie of operatieve behandeling om daarna te worden overgeplaatst naar een stroke unit in een dichterbij gelegen ziekenhuis. Aldaar is bij de zorg in het algemeen een multidisciplinair team betrokken, bestaande uit een neuroloog (in opleiding), (gespecialiseerd) verpleegkundige, verpleegkundig specialist, fysiotherapeut, ergotherapeut, logopedist, maatschappelijk werker, psycholoog, revalidatiearts, specialist ouderengeneeskunde, die tezamen beslissen over het vervolgtraject. De meeste patiënten (61%) gaan na een mediane ligduur van 5 dagen direct vanuit het ziekenhuis met ontslag naar huis. Anderen gaan naar een instelling om daar te revalideren: naar een revalidatiecentrum voor medisch-specialistische revalidatie (MSR) (ongeveer 6%) of voor opname naar een instelling voor geriatrische revalidatie (ongeveer 20%) (CVA Benchmark, 2013; Dutrieux, 2016, <https://santeon.nl/aandoening/cva/?highlight=CVA>). Ook daar zijn multidisciplinaire teams verantwoordelijk voor de zorg. Dit vergt een intensieve, regionale samenwerking tussen al deze zorgverleners en hun zorgorganisaties en vormt de basis voor de vrijwel overal in Nederland functionerende stroke-service of CVA-zorgketen (Vat, 2016). Uit het onderzoek van Harteraad kwam naar voren dat het van belang is te investeren in de samenwerking binnen het netwerk van de patiënten met een TIA, herseninfarct of hersenbloeding. Het is aan te bevelen bijeenkomsten met regionale ketenpartners te organiseren om kennis te delen, transmurale afspraken te maken en zo netwerkgericht te werken.

Patiënten bij wie de diagnose TIA wordt gesteld bezoeken vaak een TIA-service of de Spoedeisende Hulp en worden vaak met geneesmiddelen en adviezen naar huis ontslagen. Ongeveer 1/3 van de patiënten in deze patiëntengroep ervaart tot maanden na het event hinder van cognitieve en emotionele problemen (Kjörk, 2016). Besteed in de eerste lijn daarom ook aandacht aan de TIA patiënt: begeleiding is belangrijk met oog op deze eventuele cognitieve en emotionele gevolgen en om het risico op een nieuw cerebrovasculair of ander cardiovasculair event te verkleinen.

Organisatie van zorg in de subacute fase (week 2 t/m maand 3)

In de acute fase staan na een herseninfarct of hersenbloeding de focale neurologische uitvalsverschijnselen vooral op de voorgrond, zoals bijvoorbeeld een afasie, hemiparese of neglect. In de volgende fase van het zorgproces, de subacute fase genoemd die vanaf de 2^e week na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding tot

en met 3 maanden erna duurt, en zeker als patiënt direct naar huis gaat, worden bij veel patiënten ook de onzichtbare problemen duidelijk: vermoeidheid, cognitieve en emotionele klachten en cognitieve functiestoornissen. Ook is er in deze subacute fase de noodzaak tot aanpassing van leefstijl. Het is in deze fase waarin de patiënt met een TIA, herseninfarct of hersenbloeding extra kwetsbaar is: het vangnet van het ziekenhuis is deels weggefallen en soms moet er langer dan de aanbevolen periode van maximaal 2 weken gewacht worden op het starten met een poliklinisch revalidatietraject in de MSR. Aangezien deze situatie precair is, is het belangrijk om een extra vinger aan de pols te houden en goed te screenen op mogelijke paramedische hulpvragen. Ook kunnen er hulpvragen spelen die leefstijl betreffen. Hierbij kan de huisarts, POH-er en/of een paramedisch zorgverlener behulpzaam zijn. Goede onderlinge afstemming is in geval van betrokkenheid van meerdere zorgverleners essentieel.

Ook wordt in deze fase meestal pas echt goed duidelijk wat de impact van de TIA, herseninfarct of hersenbloeding op de naaste(n) is. Om nogmaals uitleg te geven over de diagnose en nog resterende vragen daarover te bespreken is het van groot belang dat patiënten en hun naaste(n) enkele weken (tot maanden) na de opname poliklinisch terug gezien worden op de polikliniek Neurologie, door een neuroloog of arts-assistent neurologie, een verpleegkundig specialist, physician assistant of gespecialiseerd verpleegkundige. In de meeste ziekenhuizen in Nederland worden een of twee poliklinische contacten aangeboden voor nazorg. (Van Schaik, 2015). Er zijn hiernaast ook een aantal organisatievormen mogelijk waarbij nog meer integratie van zorg in eerste en tweede lijn plaatsvindt, zoals met een langere follow-up. Dit zou jaarlijks kunnen worden georganiseerd door middel van signaleringsgesprekken vanuit en door het ziekenhuis, een standaard signaleringsgesprek, een bezoek van de thuiszorg of begeleiding door een instelling voor revalidatie. Het is belangrijk dat tijdens het bovengenoemde poliklinische contact aandacht besteed wordt aan de diagnose met de specifieke symptomen, de prognose en mogelijkheden tot revalidatie, aan de medicatie ter secundaire preventie en het verbeteren van de leefstijl. Specifiek verdienen ook de cognitieve en emotionele gevolgen aandacht. Recent onderzoek heeft aangetoond dat de groep patiënten die met een licht herseninfarct ontslagen wordt naar huis 2 maanden erna evenveel cognitieve en emotionele gevolgen ervaart als de groep patiënten die klinisch gaat revalideren in een revalidatie-instelling (Slenders, 2020). Bij het bespreken van de cognitieve en emotionele gevolgen kan gebruik gemaakt worden van de Checklist for Cognitive and Emotional Consequence of Stroke (CLCE-24) (Van Heugten, 2007).

Een aantal jaren geleden is in de zorg voor patiënten met een TIA, herseninfarct of hersenbloeding door het Kennisnetwerk CVA de centrale zorgverlener geïntroduceerd. Deze zorgverlener fungeert in de fase na ontslag uit het ziekenhuis als centraal aanspreekpunt voor patiënt en naaste(n) in de thuissituatie (Kennisnetwerk CVA, <https://www.kennisnetwerkcv.nl/wp-content/uploads/2018/08/Centrale-zorgverlener-brochure-printversie.pdf>). Deze zorgverlener heeft deskundigheid op het gebied van signalering en voorlichting ten aanzien van de complexe problematiek van de patiënt met een TIA, herseninfarct of hersenbloeding. Tevens heeft deze zorgverlener een monitorfunctie en bezit een uitgebreid netwerk binnen de regio waarnaar hij/zij kan verwijzen. In de praktijk vervult aanvankelijk een zorgverlener binnen het ziekenhuis (bijvoorbeeld een gespecialiseerd verpleegkundige, verpleegkundig specialist of physician assistant) deze rol. Zodra de zorg wordt overgedragen naar de medisch-specialistische of geriatrische revalidatie of naar de huisarts moet ook het centrale zorgverlenerschap worden overgedragen en dient dit expliciet te worden benoemd.

In geval van ontslag naar huis is het wenselijk- en al in enkele regio's in het land in de praktijk doorgevoerd- dat de huisarts de patiënt binnen enkele dagen na ontslag uit ziekenhuis of revalidatie-instelling bezoekt. De controlefrequentie hierna wordt in eerste instantie bepaald door de beperkingen van de patiënt. Afhankelijk van de beperkingen en comorbiditeit maakt de huisarts afspraken met de patiënt en de partner en/of mantelzorger over de wijze waarop periodiek contact wordt onderhouden. Een deel van de zorg kan gedelegeerd worden naar een praktijkondersteuner. Daarnaast kan er vanuit de eerste lijn ook andere zorg worden ingeschakeld, zoals fysiotherapie, ergotherapie of logopedie. Dit kan bij de huisarts liggen, maar dit kan ook vanuit het ziekenhuis worden overgedragen naar de eerste lijn. Het is dus belangrijk dat zowel in het ziekenhuis als in de eerste lijn gescreend/gemonitord wordt op het inschakelen van andere zorg.

Indien de patiënt stabiel is en alle benodigde zorg is ingeschakeld, komt de nadruk bij de controles op de voortzetting van het cardiovasculair risicomanagement (CVRM) te liggen en op monitoren en bevorderen van maatschappelijk functioneren. Het eerste jaar bedraagt de controlefrequentie minstens viermaal per jaar. Indien de streefwaarden voor bijvoorbeeld bloeddruk en cholesterolgehalte behaald zijn, kan de controlefrequentie na één jaar verlaagd worden. In de periode ná ontslag kan er een (nieuwe) hulpvraag ontstaan bij de patiënt. De huisarts zal in de controles hier op moeten signaleren en zo nodig (paramedische) zorgverleners inschakelen.

Organisatie van zorg in de chronische fase (>3 maanden)

In de chronische fase (vanaf 3 maanden na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding) zal vooral de huisarts, samen met eventuele praktijkondersteuners (POH) met aandachtsgebieden GGZ en CVRM, de regie over de zorg gaan voeren. Soms is er hiernaast een gespecialiseerd verpleegkundige beschikbaar die in de 1e lijn deze centrale zorgverlenersfunctie vervult. Hierbij verandert de zorg ook van inhoud: terwijl in de acute en subacute fase er voornamelijk wordt gedacht vanuit het 'disease management model' (gericht op klinische en functionele prognose) gaat het in de chronische fase om het leren omgaan met blijvende beperkingen, met andere woorden 'disability management'. Hierbij ligt het accent op versterking van autonomie, zelfmanagement en 'empowerment'. Huisartsen hebben in hun praktijk vaak maar enkele patiënten per jaar die een TIA, herseninfarct of hersenbloeding krijgen waarvan een deel overlijdt of permanent in een verpleeghuis komt en daarom de huisarts niet als hoofdbehandelaar heeft. Het aantal patiënten dat echter in de huisartsenpraktijk ook jarenlang na een CVA nog met de gevolgen ervan moet leven is vele malen groter. Vanuit de eerste lijn kan ook in een latere instantie zorgverleners zoals een revalidatiearts of specialist ouderengeneeskunde op consultbasis (opnieuw) betrekken voor diagnostiek en behandeladvies, zeker bij vastlopen in werk, hobby en gezinssituaties. Ook in de chronische fase kunnen andere (paramedische) zorgverleners in de eerste lijn betrokken zijn. Waar het gaat om aanpassingen in het dagelijks leven of het behoud van functie, kunnen ergotherapeut of fysiotherapeut ingeschakeld worden. In deze fase is het de centrale zorgverlener die signaleert en aanstuurt op het inschakelen van andere (para)medische disciplines wanneer hiertoe een aanleiding is.

Informatievoorziening naar de patiënt en zijn of haar naaste(n)

Informatievoorziening naar de patiënt en zijn of haar naaste(n) is het overdragen van feitelijke gegevens over de TIA, het herseninfarct of de hersenbloeding, de behandeling en/of voorzieningen binnen en buiten de stroke service. Via educatie helpt men de patiënt en/of de directbetrokkene bij het zich eigen maken van de informatie, waardoor een beter inzicht ontstaat in de eigen situatie, achtergrond en de gevolgen van de TIA,

het herseninfarct of de hersenbloeding. Uit diverse onderzoeken komt naar voren dat patiënten en de naaste(n) in alle fasen behoefte hebben aan voorlichting (Wachters-Kaufmann, 2004). De aard van de vragen die men heeft, verandert in de loop van de tijd (Beunder, 2015). Men wenst vaak meer informatie te ontvangen dan wordt verkregen. Het is ook niet ongebruikelijk dat patiënten, vooral in de acute en herstelfase, rapporteren geen informatie te hebben gekregen over hun ziekte, terwijl hulpverleners dit onderwerp wel hebben besproken en geschreven informatie hebben gegeven. Hiervoor kunnen meerdere redenen zijn: de informatie werd niet onthouden als gevolg van de stresssituatie, was niet duidelijk, te gecompliceerd, te veel en te algemeen, had geen betrekking op de persoonlijke situatie of werd niet onthouden door cognitieve stoornissen. Het is nog steeds niet precies duidelijk hoe het best aan de informatiebehoefte voldaan kan worden. Het lijkt wel van belang om in te schatten of de informatie eerder op het juiste moment is gegeven en als dit niet het geval is dit te herhalen en ook de naaste(n) hierbij te betrekken. Ook is duidelijk dat de informatie het beste beklijft als de informatie op maat wordt gegeven (voor deze unieke patiënt), waarbij onderscheid gemaakt wordt en aandacht besteed wordt aan drie facetten: oorzaak en symptomen van de TIA, het herseninfarct en de hersenbloeding in de individuele patiënt, prognose en revalidatie en tenslotte behandeling van vasculaire risicofactoren en leefstijlverbetering (Brouwer-Goossensen, 2020). 'Samen Beslissen' ofwel gedeelde besluitvorming is onontbeerlijk om in samenspraak met de patiënt en hun naaste(n) de behandeldoelen vast te stellen, zie https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/FMS_Visiedoc-SamenBeslissen%282019%29_v03.pdf. Bij gezamenlijke besluitvorming speelt (individuele) uitkomstinformatie een belangrijke rol. Voor patiënten na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding wordt dit type informatie in toenemende mate verzameld en op een website weergegeven (zie <https://santeon.nl/aandoening/cva/?highlight=CVA>). Deze informatie kan soms ook al toegespitst worden op de situatie waarin een individuele patiënt zich bevindt, bijvoorbeeld hoeveel klachten en symptomen een patiënt ervaart en hoe oud hij of zij is. Dit wordt het 'patients like me' model genoemd. Het gebruik van gestructureerde uitkomstinformatie is een belangrijke voorwaarde voor de informatie overdracht in de keten/het netwerk. Deze gestructureerde uitkomstinformatie kan later ook weer worden teruggekoppeld aan patiënten (om ook dan gebruik te maken van het 'patients like me' model. Voor verschillende klachten en symptomen na een herseninfarct of hersenbloeding zijn hiernaast inmiddels modellen ontwikkeld, die bijvoorbeeld als uitkomst de arm- en handfunctie voorspellen (van Vliet, 2020). Het is van belang om niet alleen te werken aan het vergroten van de beschikbaarheid van gestructureerde uitkomstinformatie maar ook in te zetten op de verdere ontwikkeling en implementatie van dergelijke voorspelmodellen. Al deze informatie zal naar verwachting een positieve bijdrage kunnen leveren aan verbetering van informatievoorziening en het werkelijk toepassen van gedeelde besluitvorming. Tenslotte is het van belang om informatie te verschaffen via verschillende kanalen: mondeling, schriftelijk en via websites. Het visiedocument over de moderne medisch specialist in 2025 van de Federatie Medisch Specialisten refereert naar het belang van het rekening houden met verschillen in gezondheidsvaardigheden bij patiënten en breekt een lans voor het vergroten van de gezondheidsvaardigheden van patiënten door gerichte voorlichting ([Visiedocument 2025](#)).

Informatie-overdracht tussen zorgverleners

Bij het werken in de stroke keten is goede overdracht van informatie van groot belang (zie <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/informatie-uitwisseling-tussen-huisarts-en-specialist>). Het belang van een goede informatieoverdracht is de afgelopen jaren nog groter geworden, niet alleen door

de toegenomen behandelmogelijkheden en daardoor meer overplaatsingen maar ook omdat er vanwege fusies van zorginstellingen nieuwe samenwerkingsvormen gezocht moesten worden, met in plaats van een keten- een meer netwerkgerichte samenwerking. Bij ontslag van de afdeling neurologie naar een volgende instelling of naar huis moet aan de zorgverlener(s) die de zorg (gedeeltelijk) over gaan nemen de volgende informatie beschikbaar worden gemaakt: beschrijving van de neurologische klachten en symptomen en actuele functionele toestand van de patiënt, mogelijke onzichtbare gevolgen als vermoeidheid of cognitieve en emotionele klachten op het moment van overdracht, stoornissen en beperkingen op het gebied van de communicatie, psychosociale gegevens, adviezen over medische, verpleegkundige en paramedische behandelingen. Bij een poliklinisch vervolg op de polikliniek Neurologie is het van belang om de mate van nog aanwezige klachten en symptomen vast te leggen en over te dragen en dat (nogmaals) voorlichting over oorzaak en prognose gegeven wordt en medicatie ter secundaire preventie zo nodig bijgesteld wordt.

Na ontslag uit ziekenhuis of revalidatie-instelling zijn patiënten op functioneel gebied veelal niet klaar met de behandeling. Paramedische behandeling of psychologische begeleiding dient veelal voortgezet te worden in de eerste lijn. De overdracht van zorg vanaf de polikliniek naar de eerste lijn kan het beste geschieden door middel van een poliklinische brief, maar aanvullend kan een rechtstreeks telefoontje met de huisarts en/of een POH - een zogenaamde 'warme' overdracht - een goede aanvulling op die brief vormen en leiden tot meer aandacht van huisarts en/of POH voor de betreffende patiënt. (Transmuraal Platform Amsterdam, 2019). Dit is met name van belang bij patiënten waar er - ook na de klinische of revalidatie-fase - bijzonderheden spelen of sprake is een instabiele medische situatie. Het is van belang dat in de (digitale) ontslagbrief deze warme overdracht expliciet vermeld staat. Deze warme overdracht is in meerdere stroke ketens in het land verwerkt in de transmurale afspraken die omtrent zorg voor patiënten na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding tussen de eerste en tweede lijn zijn gemaakt en worden toegepast (Transmuraal Platform Amsterdam (TPA), 2019; zie ook <https://www.mumc.nl/verwijzers/regionale-samenwerking/cva-ketenzorg>). Huisartsen geven aan bij deze patiëntengroep graag gerichte adviezen voor deelgebieden te krijgen hoe voor de patiënten relevante deelgebieden in de zorg op te pakken en hier is een warme overdracht van zorg uitermate geschikt voor. In deze eventueel mondelinge overdracht en in de poliklinische brief wordt (al dan niet gebruik makend van tekstsjablonen in het elektronisch patiëntendossier) vermeld of er resterende neurologische klachten en symptomen zijn en zo ja in welke mate, of er cognitieve en emotionele klachten en symptomen zijn, of er een accurate secundaire preventie is of niet en zo nee, aan welke risico- of leefstijlfactor de huisarts en/of POH-er extra aandacht kan besteden. Voor bijvoorbeeld het LDL-cholesterolgehalte staat vermeld welke streefwaarde gehanteerd wordt. Tijdens de controles bij de huisarts en/of zijn of haar praktijkondersteuner, afhankelijk van de fase waarin de patiënt verkeert, komen de volgende aspecten aan de orde (Zie NHG Standaard Beroerte):

- Inventariseren van het eerder ingezette beleid, zo nodig alsnog aanmelden voor revalidatie.
- Geven van voorlichting
- Inventariseren en vervolgen van de functionele beperkingen.
- Het maatschappelijk functioneren (sociale situatie, woonomstandigheden en -voorzieningen, dagbesteding, huishouding).
- Knelpunten in de re-integratie in het arbeidsproces. Nagaan of de bedrijfsarts het proces van arbeidsre-integratie begeleidt.
- Belastbaarheid van de mantelzorg.

- Aanwijzingen voor een depressie, angststoornis en/of cognitieve stoornissen.
- Coping mechanismen en/of stressmanagement.
- Beperkingen in de communicatie en waarneming.
- Voortzetten van de secundaire preventie: inventariseer de leefstijl en het gebruik van medicatie (therapietrouw, problemen met gebruik en mogelijke bijwerkingen).

Voor patiënten die eerst klinisch zijn gaan revalideren verwijst de revalidatiearts of specialist ouderengeneeskunde de patiënt terug naar de 1^e lijn op het moment dat patiënt ontslagen wordt uit de revalidatie-instelling of verpleeghuis. In de brief staat vermeld hoe de patiënt op dat moment functioneert en hoe de prognose is voor eventueel verder herstel. Daarin is het ook aan te bevelen te vermelden hoe het functioneren met betrekking tot de ADL is, hoe het cognitieve en emotionele functioneren is, of en als dit van toepassing is, welke hulpmiddelen of aanpassingen in huis en leefomgeving zijn gedaan. Ook kan hierin vermeld worden of een poliklinisch behandeltraject in de medisch specialistische of geriatrische revalidatie-setting is opgestart of is overgedragen aan de 1^{ste} lijn (thuiszorg, paramedici, gemeente) en zo ja aan welke zorgverlener/instelling.

Als er een poliklinisch traject wordt opgestart dan schrijft de revalidatiearts of specialist ouderengeneeskunde bij afronden daarvan nogmaals een brief aan de huisarts waarbij hij of zij de actuele stand van zaken met betrekking tot extra zorg/hulp/dagbesteding doorgeeft. Ook hier wordt een zogenaamde warme overdracht aanbevolen. In de chronische fase is het belangrijk dat de neuroloog, revalidatiearts en specialist ouderengeneeskunde voor de 1^e lijn ook na overdracht van zorg hun consultatieve functie behouden, dat wil zeggen laagdrempelig bereikbaar zijn voor de huisarts en andere betrokken zorgverleners om te overleggen over aanpassing van zorg/begeleiding mocht de patiënt en/of de naaste(n) op elk willekeurig deelgebied van de zorg problemen ondervinden of vastlopen.

Websites

Er is veel betrouwbare informatie voor TIA, herseninfarct- of hersenbloeding-patiënten te vinden op websites van ziekenhuizen. Bovendien zijn de volgende websites aan te bevelen:

- www.hersenletsel.nl: met informatie en voor lotgenotencontact
- www.hersenletsel-uitleg.nl
- www.afasie.net: met specifieke informatie over afasie
- www.thuisarts.nl: met brochures en informatie over TIA, herseninfarct, hersenbloeding (van de huisartsenorganisatie)
- www.kennisnetwerkcvva.nl: met informatie voor patiënten en zorgprofessionals
- www.harteraad.nl: met brochures voor patiënten over TIA, herseninfarct, hersenbloeding, informatie, lotgenotencontact
- www.hartstichting.nl: met informatie over TIA, herseninfarct, hersenbloeding, wetenschappelijk onderzoek

Onderbouwing

Achtergrond

De behandelmogelijkheden voor patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding in de acute fase zijn de laatste jaren flink toegenomen. Een deel van deze behandelingen kan alleen in centra plaatsvinden waar zowel intraveneuze trombolysen als endovasculaire trombectomie als behandeling worden toegepast, hetgeen leidt tot frequente overplaatsingen. Ook wordt de opnameduur in het ziekenhuis steeds korter en vindt revalidatie vaker poliklinisch plaats. Het is voor patiënten en naasten niet altijd duidelijk welke zorgverlener in welke fase van de behandeling de regie voert. Daarnaast geven patiënten en naasten regelmatig aan informatie te missen over de diagnose, oorzaak, behandeling/revalidatie en prognose van hun ziekte.

In 2014 heeft de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie kwaliteitscriteria beschreven vanuit het perspectief van kwetsbare ouderen en in 2018 heeft de patiëntenorganisatie Harteraad kwaliteitscriteria voor de zorg voor herseninfarct en hersenbloeding ontwikkeld volgens de methode van de Patiëntenfederatie <https://toolkidz.patiëntenfederatie.nl/>. Deze kwaliteitscriteria beschrijven wat patiënten en naasten verwachten van goede zorg. De werkgroep heeft deze kwaliteitscriteria bestudeerd. In deze module geeft de werkgroep aanbevelingen voor de organisatie van zorg voor patiënten na een TIA, herseninfarct of hersenbloeding. Deze aanbevelingen hebben als doel de zorg en informatievoorziening voor deze patiëntengroep te optimaliseren. Hierbij heeft de werkgroep zich specifiek gericht op de organisatie van zorg na de acute fase, dat wil zeggen de periode vanaf ontslag uit het ziekenhuis naar huis of een instelling voor revalidatie.

Zoeken en selecteren

Deze module is een verdere uitwerking van de hierboven genoemde kwaliteitscriteria van patiëntenorganisatie Harteraad. Er is geen (aanvullende) literatuurzoekactie uitgevoerd. Hier wordt verwezen naar de 'kwaliteitscriteria CVA zorg' <https://harteraad.nl/wp-content/uploads/2018/08/Kwaliteitscriteria-CVA-zorg-geformuleerd-vanuit-patientenperspectief.pdf>, 'toelichting en resultaten bij kwaliteitscriteria CVA-zorg' <https://harteraad.nl/wp-content/uploads/2019/07/Toelichting-Resultaten-bij-kwaliteitscriteria-CVA-zorg.pdf>.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 20-09-2021

Laatst geautoriseerd : 20-09-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Beunder C, Dekker JH, Brasser JA, Depla MF. Home after a stroke; 'that's when it really begins'. A qualitative study into the needs for aftercare of stroke patients after being discharged home. Tijdschr Gerontol Geriatr. 2015 Sep;46(4):196-203. doi: 10.1007/s12439-015-0139-z. Epub 2015 Jun 2. Dutch. PMID: 26319670.

D. Brouwers—Goossensen, Health-related behavior change after TIA or minor ischemic stroke; 2020). (thesis).

Dutrieux RD1, van Eijk M, van Mierlo ML, van Heugten CM, Visser-Meily JM, Achterberg WP. Discharge home after acute stroke: Differences between older and younger patients. J. Rehabil Med. 2016 Jan;48(1):14-8. doi: 10.2340/16501977-2045.

C. van Heugten, S. Rasquin, I. Winkens, G. Beusmans, F. Verhey. Checklist for cognitive and emotional consequences following stroke (CLCE-24): development, usability and quality of the self-report version. Clinical Neurology and Neurosurgery 109 (2007) 257–262.

Federatie van Medisch Specialisten. Visiedocument Medisch Specialist 2025. <http://introdunctie.2025.demedischspecialist.nl/>

Kennisnetwerk CVA NL. Rapport CVA Benchmark 2013. Rapportage en achtergrond informatie.

Kjörk E, Blomstrand C, Carlsson G, Lundgren-Nilsson Å, Gustafsson C. Daily life consequences, cognitive impairment, and fatigue after transient ischemic attack. *Acta Neurol Scand*. 2016 Feb;133(2):103-110.

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Federatie Medisch Specialisten (FMS). Richtlijn Informatie-uitwisseling tussen huisarts en medisch specialist (Richtlijn HASP). 2017.

van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou ER, Nijland R, Ribbers GM, Frens MA, Meskers C, Kwakkel G. Predicting Upper Limb Motor Impairment Recovery after Stroke: A Mixture Model. *Ann Neurol*. 2020 Mar;87(3):383-393.

van Schaik SM, de Vries BS, Weinstein HC, Visser MC, Van den Berg-Vos RM. Practice variation in long-term secondary stroke prevention in The Netherlands. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Mar;24(3):566-72.

Santeon website Samen Sterk over CVA. (<https://santeon.nl/aandoening/cva/?highlight=CVA> Zie figuur 17. Geraadpleegd op 01 februari 2021.

Slenders JPL, Verberne DPJ, Visser-Meily JMA, Van den Berg-Vos RM, Kwa VIH, van Heugten CM. Early cognitive and emotional outcome after stroke is independent of discharge destination. *J Neurol*. 2020 Nov;267(11):3354-3361.

Transmuraal Platform Amsterdam (TPA). Stedelijke Transmurale Afspraak CVA [Internet]. 2019 [cited 2019 7th of October]. Available from: <https://amsterdam-transmuraal.nl/documenten#stedelijke-transmurale-afspraak-cva>.

Vat LE, Middelkoop I, Buijck BI, Minkman MM. The Development of Integrated Stroke Care in the Netherlands a Benchmark Study. *Int J Integr Care*. 2016 Nov 16;16(4):12. doi: 10.5334/ijic.2444.

Wachters-Kaufmann CS, Schuling J. Patient information after a stroke: the needs in relation to the different phases. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2004 Jan 3;148(1):4-6. Dutch. PMID:14750446.