

HOOFDSTUK 19

CEREBROVASCULAIRE AANDOENINGEN

S. Blecic,¹ Ph. Desfontaines,² P. Laloux,³ A. Peeters,⁴ G. Vanhooren,⁵
W. Van Landegem,⁶ V. Thijs⁷ vanwege de Belgian Stroke Council.

1. Dienst Neurologie, Erasmusziekenhuis, ULB, Brussel
2. Dienst Neurologie, Saint Joseph Ziekenhuizen, Luik
3. Dienst Neurologie, Universitaire Ziekenhuizen Mont-Godinne, UCL, Yvoir
4. Dienst Neurologie, Universitaire Ziekenhuizen Saint Luc, UCL, Brussel
5. Dienst Neurologie, AZ Sint Jan, Brugge
6. Dienst Neurologie, AZ Sint Augustinus, Wilrijk
7. Dienst Neurologie, UZ Gasthuisberg, Leuven

CEREBROVASCULAIRE AANDOENINGEN

S. Bleicic,¹ Ph. Desfontaines,² P. Laloux,³ A. Peeters,⁴ G. Vanhooren,⁵
W. Van Landegem,⁶ V. Thijs⁷ vanwege de Belgian Stroke Council.

1. Dienst Neurologie, Erasmusziekenhuis, ULB, Brussel

2. Dienst Neurologie, Saint Joseph Ziekenhuizen, Luik

3. Dienst Neurologie, Universitaire Ziekenhuizen Mont-Godinne, UCL, Yvoir

4. Dienst Neurologie, Universitaire Ziekenhuizen Saint Luc, UCL, Brussel

5. Dienst Neurologie, AZ Sint Jan, Brugge

6. Dienst Neurologie, AZ Sint Augustinus, Wilrijk

7. Dienst Neurologie, UZ Gasthuisberg, Leuven

Inleiding

Het CVA is een bij uitstek te voorkomen aandoening aangezien de meeste risicofactoren voor CVA behandelbaar zijn. Tot onlangs werd een beroerte door de medische wereld beschouwd als een onbehandelbare aandoening eens er symptomen aanwezig waren. Klinische trials gebaseerd op evoluties in beeldvorming en nieuwe inzichten in de ontstaansmechanismen van CVA hebben deze nihilistische houding gewijzigd. De implementatie van deze behandelingsmethoden schiet echter nog te kort. Verschillende factoren spelen hierin een rol: gebrekkige informatie over beroerte bij het grote publiek, een onvoldoende snelle doorverwijzing naar het hospitaal en een gebrekkige organisatie van de meeste hospitalen bij de opvang van het CVA zijn de belangrijkste redenen waarom slechts enkele percenten van de totale CVA populatie in 2005 een adequate behandeling krijgen.

In dit hoofdstuk bespreken we kort de stand van zaken in verband met therapie en preventie van cerebrovasculaire aandoeningen.

Epidemiologie

Classificatie

Naargelang de oorzaak kan een CVA worden ingedeeld in 2 grote groepen. Een spontane *hersenvloeding* wordt veroorzaakt door hypertensie of een arterio-veneuze misvorming (angioom) en een hersenvliesbloeding door een ruptuur van een aneurysma. Er zijn 3 belangrijke oorzaken van *ischemisch CVA*: atherosclerose macroangiopathie van de grote halsvaten (stenose van minstens 50%), microangiopathie van de slagaders die diep in de hersenen liggen (lipohyalinose, atheroomplaat), met lacunaire infarcten als gevolg en emboligene hartziekten.

Een transient ischemic attack (TIA) wordt gedefinieerd als een neurologisch deficit dat volledig geneest binnen 24 uur en in de overgrote meerderheid van de gevallen binnen 2 uur. Een definitief herseninfarct wordt gekenmerkt door een deficit dat langer dan 24 uur aanhoudt. **(Tabel 1)**

Tabel 1. Prevalentie van de subtypes van CVA

Hemorragisch CVA	18 %
Ischemisch CVA	82 %
Atheromatose van de grote vaten	18 %
Diepe microangiopathie	21 %
Cardiogene embolie	15 %
TIA	31 %
Definitief infarct	69 %
Mont-Godinne Stroke Data Bank - ziekenhuispatiënten (n=1.100)	

Incidentie van CVA in België

Volgens het Belgisch Instituut voor Epidemiologie (poortstudie) is de totale incidentie van CVA geleidelijk aan het dalen.¹ De incidentie bedroeg 185 nieuwe gevallen per jaar per 100.000 inwoners in de periode 1998-1999, 225 in 1989 en 262 in 1984. De incidentie is hoger bij vrouwen (192 gevallen/jaar/100.000 inwoners) dan bij mannen (179 gevallen/jaar/100.000 inwoners) en stijgt sterk met de leeftijd. Als we die cijfers doortrekken naar de Belgische populatie, komen we uit op 18.875 nieuwe gevallen van CVA per jaar (8.928 mannen, 9.947 vrouwen) waarvan 11.254 in Vlaanderen en 5.870 in Wallonië. Een derde (29%) van de aanvallen zijn recidieven met een tweemaal hogere mortaliteit.

Mortaliteit

6% van de patiënten overlijdt binnen 24 uur na het CVA.¹ Een derde (29%) sterft binnen een maand en bijna de helft (47%) overlijdt binnen het jaar. 1 jaar na het CVA is de helft van de vrouwen overleden tegen 44% van de mannen. De mortaliteit stijgt met de leeftijd en is hoger dan 50% bij 80-plussers. Als we die cijfers doortrekken naar de ganse

populatie, sterven jaarlijks bijna 9.000 mensen aan een CVA (ongeveer 4.000 mannen en 5.000 vrouwen). Mannen sterven vaker aan een myocardinfarct dan aan een CVA, bij vrouwen is dat net het omgekeerde. Een hemorragisch CVA loopt vaker fataal af dan een ischemisch CVA: de mortaliteit na 1 jaar bedraagt respectievelijk 74% en 40%.

Handicap

Ongeveer 30% van de patiënten die een CVA doormaken, blijft gehandicapt en heeft hulp nodig van derden. Voor de Belgische populatie betekent dat jaarlijks bijna 6.000 nieuwe gehandicapten. Bovendien wordt 25 tot 50% van de patiënten na een CVA depressief en 25% van de 65-plussers ontwikkelt vasculaire dementie.

Risicofactoren

De risicofactoren van CVA zijn dezelfde als die van myocardinfarct. Drie risicofactoren verhogen specifiek het risico van CVA: voorkamerfibrillatie, carotisstenose en TIA. Atherotrombose tast meerdere doelorganen aan. Ongeveer 15% van de patiënten lijdt aan atherosclerose van minstens twee vaatgebieden.² Dat is toe te schrijven aan plaatselijke (arteriële

stenose, ontstekingsfactoren), systemische (hypertensie, hyperlipidemie, diabetes, obesitas, hyperhomocysteinemie, stoornissen van de hemostase) en genetische factoren (leeftijd <55 jaar, mannelijk geslacht, familiale cardiovasculaire antecedenten) en de levenswijze (onvoldoende lichaamsbeweging, voeding, roken).^{3,4} Hypertensie is de belangrijkste corrigeerbare risicofactor. Hypercholesterolemie is eerder geassocieerd met coronaire ischemie, maar een cholesterolconcentratie van meer dan 180 mg/dl verhoogt het relatieve risico van CVA (hoewel minder dan hypertensie).

Andere risicofactoren zijn roken, diabetes, inname van orale anticonceptiva en een hormonale substitutietherapie. Matige alcoholconsumptie (tot 2 glazen wijn per dag) heeft een beschermend effect (de "Franse paradox"), maar bij een hoger alcoholverbruik stijgt het risico van CVA sterk. De risicofactoren zijn niet louter additief, ze versterken elkaars

effect. **Tabel 2** toont het relatieve risico van CVA naargelang de beïnvloedbare risicofactoren.

Risico van recidief

De kans dat men een herseninfarct ontwikkelt na een TIA of een eerste ischemisch CVA, is groot (**tabel 3**). Daarom moet snel worden gezocht naar de oorzaak om snel een secundaire preventie te kunnen starten.

Acute aanpak van ischemisch CVA

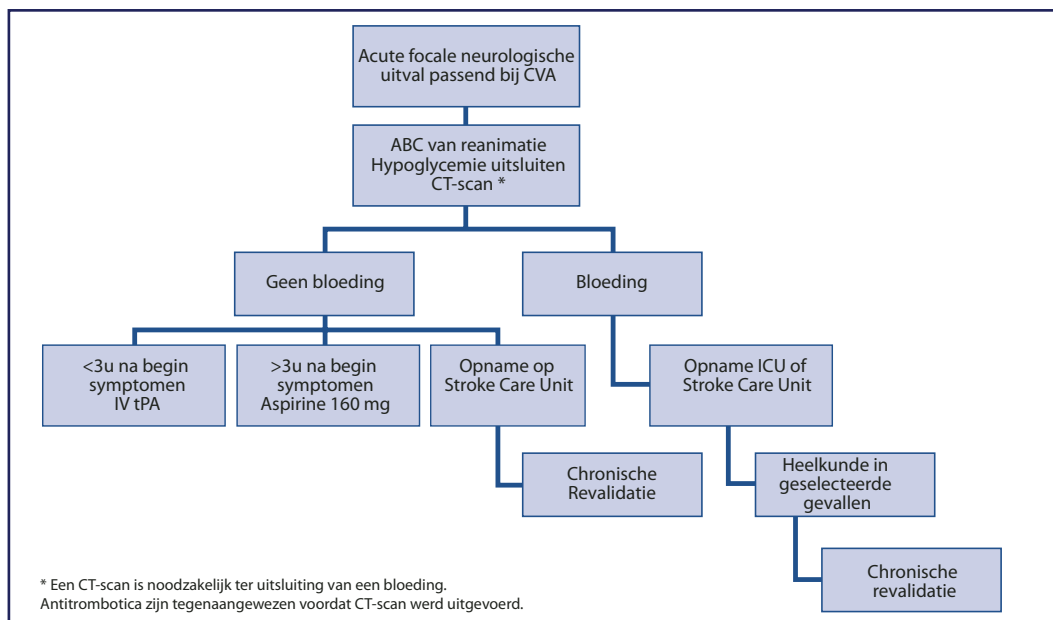
In de voorbije 30 jaar is er belangrijke vooruitgang geboekt op het gebied van de diagnostiek en de medicamenteuze en heelkundige behandeling van beroerte-patiënten in de acute fase. **Figuur 1** toont een beknopt evidence based algoritme voor de behandeling van CVA anno 2005.

Tabel 2. Relatief risico van CVA^{5,6}

Risicofactoren	Relatief risico
Hypertensie	4 - 7
Hypercholesterolemie	1,5 - 2
Roken	2
Diabetes	2
Orale anticonceptiva	2
Hormonale substitutietherapie	1,4

Tabel 3. Relatief risico van herseninfarct

	Na een TIA ⁷	Na een CVA ⁸
7 dagen	15 %	2 %
30 dagen	-	4 %
1 jaar	10 %	12 %



Figuur 1. evidence based algoritme voor de behandeling van CVA anno 2005.

Stroke care units

Veel aandacht wordt geschonken aan de organisatie van eenheden voor beroertezorg en het complexe tijdkritische, diagnostische en therapeutische parcours dat de beroertepatiënt dient af te leggen. Een stroke care unit of SCU is een geografisch afgeïsoleerde afdeling binnen het hospitaal waar patiënten met een acute (dreigende) beroerte, herseninfarct of hersenbloeding worden opgenomen. Overtuigende wetenschappelijke evidentie toont aan dat patiënten die behandeld worden op een goed georganiseerde multidisciplinaire eenheid voor beroertezorg, een betere uitkomst hebben dan op een gewone verpleegeenheid.^{4,7} De wetenschappelijke gegevens die dit resultaat ondersteunen, werden door de Cochrane Collaboration samengevat in een meta-analyse.⁹ Eén jaar na de beroerte is er een significante en klinisch relevante vermindering van het overlijdensrisico (OR=0,83; 95% CI=0,71-0,93) met een kleinere kans op afhankelijkheid (OR=0,75; 95% CI=0,65-0,87). De hospitalisatieduur vermindert ge-

middeld met 2 dagen (95% CI=1,2-2,8). Deze gunstige resultaten op overleving blijven na verloop van 5 en 10 jaar bestaan. In 2 studies werd aangetoond dat, bij normale behandeling, na 5 jaar nog slechts 29% en na 10 jaar nog slechts 13% van de patiënten in leven is.^{10, 11} Na behandeling op een eenheid voor beroertezorg zijn de overlevingscijfers respectievelijk 36-41% en 25%. Na 10 jaar is ook de graad van onafhankelijkheid nog beter. Dat deze resultaten niet alleen in het strikte kader van klinische studies kunnen worden gerealiseerd, blijkt uit een observationele Zweedse studie.¹² Een behandeling op een eenheid voor beroertezorg leidt in de dagelijkse klinische praktijk tot minder overlijden en een betere functionele uitkomst.¹³

De elementaire sleutels voor het succes van een stroke unit zijn nog niet volledig omschreven.¹⁴ De overlevingscurven van een gewone behandeling en een behandeling op de eenheid voor beroertezorg lopen vooral uiteen in de eerste dagen tot 2 weken na de beroerte. Het verschil

inzake interventies kort na de beroerte is dus bepalend. Vroegtijdige aanpak en preventie van medische complicaties en het snel opstarten van revalidatie spelen een sleutelrol.

Acute opvang van de CVA-patiënt

Anamnese en neurologisch onderzoek vormen de hoeksteen bij het vermoeden van een beroerte. Het tijdstip van het begin van het CVA moet zo precies mogelijk gekend zijn. Urgent aanvullend onderzoek (medische beeldvorming, electrocardiogram, glycemie, elektrolyten, nierfunctie, hematologie met stolling) is noodzakelijk. Een eenheid voor beroertezorg moet deze onderzoeken 24u op 24 kunnen aanbieden.¹⁵

Medische beeldvorming is absoluut noodzakelijk in de differentiële diagnose tussen een ischemische en een hemorragische beroerte. Het belangrijkste onderzoek blijft de CT-scan. NMR biedt - indien voorhanden - waardevolle bijkomende informatie.¹⁶ Een MRI toont bijvoorbeeld vaak ischemische letsels aan

bij TIAs zodat de diagnose van hersenischemie bevestigd wordt.¹⁵ Een MRI kan een positieve diagnose van hersenischemie al binnen de eerste minuten aantonen, waar een CT pas duidelijke ischemische letsels aantoon na 24 tot 36 uur. (Figuur 2) Bepaalde patronen op MRI kunnen suggereren dat therapie nog zinvol is, maar dit is voorlopig nog een experimentele benadering.

Beeldvorming kan pas van start gaan na medische en neurologische stabilisatie. Indien luchtwegobstructie bestaat of het bewustzijn verminderd is, moet de luchtweg worden verzekerd. Alleen bij hypoxie heeft extra zuurstoftoediening zin. In de acute fase van een ischemische beroerte is het niet aangewezen de bloeddruk plots en drastisch te laten dalen. Kortwerkende preparaten zijn te verkiezen voor behandeling van een systolische bloeddruk boven 220 mmHg of een diastolische bloeddruk boven 120 mmHg, tenzij de patiënt een kandidaat is voor trombolytische behandeling. Bij deze patiënten wordt de bloeddruk onder 185/110 mmHg gehouden. Hoewel er aanwijzingen zijn dat acuut zieke



Figuur 2. CT en MRI hersenen bij patiënt met linker herseninfarct in het arteria cerebri media gebied. Een trombus is te zien op de CT (volle pijl), maar het hersenparenchym is quasi normaal. Een MRI enkele minuten later toont duidelijk het grote linkszijdige herseninfarct op diffusie gewogen beelden (onderbroken pijl).

patiënten een betere prognose hebben bij streng behandelen van hyperglycemie kan bij patiënten met ischemische beroerte best een voorzichtige controle van de hyperglycemie worden geadviseerd. Glucose-infusen worden in de acute fase best vermeden.

Na de eerste evaluatie op de urgentiedienst en na de medische beeldvorming wordt op de beroertezorgzaamheid cardiale monitoring ingesteld. Algemeen wordt aangenomen dat hiermee (paroxismale) atriale fibrillatie en potentieel levensbedreigende ritmestoornissen kunnen worden herkend.

Voor het gebruik van intraveneuze trombolyse met recombinant weefsel plasminogeen activator (rtPA) (0,9 mg/kg, maximum dosis 90 mg, 10% bolus, 90% over 1 uur) binnen de 3 uur bij de goed geselecteerde patiënt (op basis van de NINDS-studie gebaseerde criteria) bestaat klinisch wetenschappelijke evidentie van niveau I.¹⁷ Het effect van deze behandeling is groot: de NNT bedraagt ongeveer 10. Hierbij wordt de duidelijke toename van het aantal hersenbloedingen mee in rekening gebracht. Momenteel heeft rtPA als enige middel in Europa een licentie als cerebraal trombolyticum. De mogelijkheden van trombolyse meer dan de 3 uur na het event en het gebruik van andere trombolytica worden momenteel in klinische proeven onderzocht.

Klinische proeven onderzoeken of intra-arteriële trombolyse met tPA of mechanische trombectomie veilig en doeltreffend zijn. Een trial met pro-urokinase toonde een vermindering van de graad van handicap aan bij patiënten met een arteria cerebri media occlusie. Dit product is echter niet beschikbaar.¹⁸

Bij basilaris-trombose wordt, gezien de spontane ongunstige prognose vaak gekozen voor intra-arteriële trombolyse. Recent kon met een IV aanpak recanaliserende in 52% van een basilaristrombose worden aangetoond.¹⁹

Verskillende trials onderzochten het gebruik van niet gefractioneerde heparines en lage molecuulair gewicht heparines in de acute fase na een ischemische beroerte. Een positief effect van deze producten kon niet worden aangetoond. Het verdient aanbeveling ze enkel bij uitzondering te gebruiken.²⁰

Twee grote trials onderzochten het effect van aspirine in de acute fase van een ischemische beroerte. Hoewel het effect beperkt is, is er toch een significante vermindering van het aantal recidieven. Dat leidt tot een daling van het aantal afhankelijke patiënten. Indien patiënten niet in aanmerking komen voor trombolyse is een behandeling met aspirine dus de eerste keuze behandeling.²¹ De veiligheid en doeltreffendheid van andere plaatjesremmers zoals clopidogrel in de acute fase van de ischemische beroerte zijn onvoldoende bestudeerd. Een trial met abciximab, een GpIIb/IIIa antagonist in de acute fase van een beroerte werd stopgezet wegens een toename van het aantal majeure bloedingen.

Specifieke aanpak van het intracerebraal hematoom

In principe zijn de symptomen en tekens van een intracerebrale bloeding dezelfde als bij het ischemisch CVA.²² Vaak treedt er een snellere progressie op en is er een minder goede correlatie met de vasculaire territoria en zijn er wat meer geassocieerde symptomen zoals hoofdpijn, nausea, braken en bewustzijnsvermin-

dering. De specificiteit van deze tekens is echter zeer beperkt. Het is daarom op basis van klinische gronden onmogelijk het hemorragisch CVA te onderscheiden van het ischemisch CVA en bijkomende beeldvorming met CT of MRI is dus noodzakelijk.¹⁶

Medische behandeling van het intracerebraal hematoom

Gezien het risico op snelle klinische achteruitgang, is opname op een gespecialiseerde dienst (stroke unit, intensieve zorgen) eveneens aangewezen om de neurologische en cardiovasculaire toestand nauwgezet te monitoren. In geval van neurologische achteruitgang (Glasgow Coma Scale ≤ 8) is intubatie aangewezen. Hyperventilatie en osmotherapie zijn van nut bij dreigende herniatie, in afwachting van een neurochirurgische ingreep.

De behandeling van arteriële hypertensie in het acute stadium van de hersenbloeding blijft een controversieel gegeven. Het is niet duidelijk in hoeverre deze bijdraagt tot de volumetoename van het hematoom. Het kan immers ook gaan om een protectieve reflex om de cerebrale doorbloeding in geval van intracraniële hypertensie te vrijwaren. Men dient er ook rekening mee te houden dat bij chronisch hypertensieve patiënten de cerebrale autoregulatiecurve naar rechts verschoven is. Nochtans tonen een aantal observationele studies een trend aan voor een betere functionele afloop in geval van systolische bloeddrukwaarden onder 150 mmHg.²³ De officiële richtlijnen vermelden volgende streefdoelen:

1) bij personen met een voorgeschiedenis van arteriële hypertensie: een gemiddelde arteriële bloeddruk van 130 mm Hg en

2) bij patiënten met een verhoogde intracraniële druk: een cerebrale perfusiedruk (CPP=MAP-ICP) van minstens 70 mmHg.²⁴ Ondertussen blijft het wachten op de resultaten van een aantal prospectieve interventionele studies.

Chirurgische evacuatie

Het hoofddoel van een chirurgische evacuatie is het reduceren van het direct massa effect uitgeoefend door het hematoom en het hierdoor opgewekte oedeem. Kleine bloedingen en bloedingen bij patiënten met een zeer ernstig coma worden meestal niet geopereerd tenzij de bloeding zich in het cerebellum bevindt. Jonge patiënten met een lobair hematoom bij wie deterioratie optreedt en cerebellaire bloedingen worden doorgaans chirurgisch behandeld. Bij vermoeden van een onderliggend vasculair letsel (aneurysma, arterioveneuze malformatie) kan heelkunde eveneens nuttig zijn.²⁴ Voor de meeste patiënten is echter de indicatie tot heelkunde onduidelijk, getuige de belangrijke variatie in de aanpak tussen verschillende centra. De International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) beoogde hierin meer klaarheid te brengen. Initiële neurochirurgie werd vergeleken met initieel conservatieve therapie in geval van supratentoriële bloeding bij 1033 patiënten.²⁵ In geval van neurologisch achteruitgang kon de patiënt in een tweede tijd geopereerd worden. Het resultaat was ontgoochelend: globaal gesproken was er geen voordeel van initiële chirurgie. Oppervlakkige hematomen hadden bij operatief ingrijpen een licht voordeel ten opzichte van diep gelegen hematomen (ten gevolge van de geringere weefseldestructie om het hematoom te bereiken), maar dit was een subgroepanalyse. Een medische

behandeling van een intracerebraal hematoom lijkt haalbaar. In een prospectieve, dubbelblind gerandomiseerde studie werd het effect van verschillende dosissen recombinant FVIIa, een product dat onmiddellijke hemostase veroorzaakt, op de groei van het hematoma en de klinische uitkomst nagegaan.²⁶ Deze behandeling ging gepaard met het verhoopte effect, namelijk een geringere expansie van het hematoma, een geringere mortaliteit en een betere functionele eindtoestand. Het is wachten op bevestiging van deze gegevens in een tweede studie, maar nu al is duidelijk dat er voor het eerst hoop bestaat op een werkzame behandeling voor deze invaliderende aandoening.

Revalidatie en prognose na CVA

Beroertes zijn de hoofdoorzaak van handicap en afhankelijkheid van derden op volwassen leeftijd. Revalidatie beoogt de impact van de functionele hinder ten gevolge van de beroerte te verminderen, hetzij door herstelmechanismen te stimuleren, hetzij door compensatiemechanismen voor de functionele deficits aan te leren. Niet alleen snelle therapie en diagnose zijn op een stroke unit noodzakelijk, maar ook een zo vroegtijdig mogelijk instellen van de revalidatie.²⁷

Op een stroke unit is een geroutineerd team van paramedici aanwezig die alle aspecten van stroke volgens zorgplannen aanpakt.⁹ Revalidatie wordt best binnen enkele dagen na het begin van de beroerte tijdens de diagnostische en medisch-therapeutische fase opgestart, en wordt beëindigd wanneer het niet langer een positief effect genereert. Meer dan de helft van de patiënten die de eerste maand na een beroerte overleven,

zullen langdurige gespecialiseerde revalidatie nodig hebben.

Evaluatie / selectie voor revalidatie

Het succes van revalidatie hangt af van de selectie van patiënten die hiervoor in aanmerking komen. De selectie van de patiënt gebeurt van zodra de toestand op medisch vlak is gestabiliseerd. Dit is het geval wanneer er geen progressie van neurologische deficits plaats heeft, meestal binnen de eerste 24 tot 48 uur volgend op de beroerte. Sommige behandelingen kunnen al de eerste dag beginnen, vooral diegene die dienen om complicaties te voorkomen zoals wisselhouding en passieve mobilisatie van ledematen.

De leeftijd van de patiënt heeft geen duidelijk belang. Het argument dat het leven van patiënten na een beroerte dikwijls niet lang genoeg is om de grote inspanning en kost van een revalidatie te verantwoorden, is fout. Minstens 50 % van de overlevenden overleeft immers langer dan 7 jaar.

In het verleden was er de vrees - wanneer men te snel zou starten met bvb. het laten opzitten van de patiënt - voor progressie van beroerte door een daling van de hersenperfusie. Nu is men het erover eens dat een patiënt die een cerebrovasculair accident (CVA) opliep reeds het bed kan verlaten van zodra de beroerte is gestabiliseerd.

Ervaring op stroke units heeft ook geleerd dat precies door revalidatietechnieken vroeg in de behandeling op te starten heel wat aspecten van een beroerte, die voorheen werden beschouwd als deel van het natuurlijk verloop, in realiteit in essentie te voorkomen complicaties zijn

zoals decubitus, diepe veneuze trombose en contracturen.

Vroeg opstarten van de revalidatie na beroerte verkort ook de duur van de hospitalisatie. Patiënten die pas aan een revalidatieprogramma beginnen 35 dagen na de beroerte, hebben nood aan tweemaal zoveel revalidatie als patiënten bij wie het revalidatieprogramma sneller werd opgestart.

Revalidatietechnieken

Er is een waaier van mogelijke programma's voor fysieke revalidatie die kan worden gebruikt bij patiënten met beroerte, doch er is geen duidelijke evidentie welke van deze programma's de voorkeur geniet.²⁸ Het is essentieel patiënten uit bed te halen, ze te mobiliseren en ze te laten beginnen stappen, zo vroeg als mogelijk. De patiënt dient te worden aangeleerd opnieuw te zitten, zijn evenwicht te bewaren, langzamerhand te staan en te steunen, te proberen meer en meer van zijn lichaamsgewicht op de zwakkere zijde te verplaatsen en te stappen, eerst met ondersteuning, tussen baren of andere artificiële hulp, en uiteindelijk alleen.

Er zijn een aantal elementen die kunnen worden geassocieerd met een minder goede outcome, zoals ernstige bijkomende ziektes, faecale of urinaire incontinentie die meer dan 3 tot 4 weken aanhoudt, belangrijk perceptueel deficit, slappe paralyse die langer dan 2 maanden duurt, ernstige dysfagie, geprolongeerde bedrust, klinische depressie en lange tijd tussen begin van de aandoening en begin van revalidatie.²⁹

Patiënten die medisch instabiel zijn verblijven best langer op de eenheid. Voor patiënten waarbij men geen verdere verbetering meer verwacht dienen plaatsingsprocedures te worden opge-

start. Dit kan bvb. het geval zijn bij oudere patiënten met uitgesproken cognitief verval.

Geen enkele van deze opties sluit uiteraard de mogelijkheid van revalidatie in een later stadium uit. Vandaar dat het belangrijk is dat de verantwoordelijke artsen regelmatig de toestand evalueren om die patiënten te selecteren die intermitterende behandeling kunnen gebruiken om hun functionaliteit te behouden of te verbeteren.

Multidisciplinair revalidatieteam

In een revalidatieprogramma is er een holistische aanpak van de patiënt. Revalidatie zal enkel succesvol zijn als zowel het team, de patiënt en zijn zorgverleners productief samenwerken. Regelmatige vergaderingen van een multidisciplinair team, ontmoetingen met leden van de familie en het verpleegkundig team zijn dan ook essentieel. De individuele leden van het team brengen elk hun specifieke expertise bij:

De fysiotherapeut schenkt vooral aandacht aan parese of motorische uitval, abnormale tonus (slap of spastisch) en het herstel van het evenwicht en de gang. Hij probeert zoveel mogelijk een onafhankelijke mobiliteit voor de patiënt te bekomen.

De ergotherapeut probeert opnieuw onafhankelijkheid in dagelijkse leefactiviteiten aan te leren, gaande van persoonlijke hygiëne tot huishoudelijke en meer algemene activiteiten. Hij leert de patiënt de resterende functies te gebruiken voor activiteiten zoals tanden poetsen, wassen, scheren, eten, enz.

De logopedist behandelt problemen van spraak, kauwen en slikken. Dysfagie is belangrijk omwille van het risico voor aspiratie en aspiratiepneumonie.

Gestoorde articulatie door een onvoldoende controle van de spieren nodig voor het spreken (dysartrie), moet onderscheiden worden van een taalstoornis (afasie) waarbij alle aspecten van de communicatie (begrip, expressie, grammatica, schrijven) individueel of in combinatie verstoord zijn.

De verpleging heeft naast algemene verpleegkundige taken ook een preventieve rol. Doorligwonden worden vermeden door wisselhouding. Eventuele blaas- en darmproblemen worden vroegtijdig gedetecteerd.

De neuropsycholoog komt aan bod ter evaluatie van cognitieve deficits. Vaak gaat een beroerte gepaard met belangrijke persoonlijkheidsveranderingen. Bepaalde hersenbeschadigingen kunnen aanleiding geven tot specifieke klinische syndromen. Het is belangrijk voor het revalidatieteam dat deze accuraat werden gedefinieerd (vb. frontaal syndroom na bloeding of infarct, waarbij een aantal sociale inhibities of andere controlefuncties zijn aangetast).

De sociaal verpleegkundige is zeer belangrijk in het evalueren van de premorbide toestand van de patiënt binnen zijn sociaal netwerk en zijn omgeving als een geheel. Tevens organiseert en coördineert hij/zij de mogelijkheden van opvang en verzorging vóór en na ontslag.

De huisarts is in essentie ook in het multidisciplinair team betrokken en dit vooral na het ontslag van de patiënt. Heel wat patiënten hebben een verlies aan mobiliteit en onafhankelijkheid. Naast de secundaire preventie en de verdere opvolging van risicofactoren zoals oa. hypertensie en hypercholesterolemie, de aanpak van comorbiditeit zoals diabetes, osteoporose enz., is er ook de nodige aandacht voor symptomen zoals depressie, constipatie, incontinentie en dergelijke. De huisarts is een spilfiguur in de aanpak van al deze elementen, niet alleen als promotor voor een gezonde levensstijl en voor het nemen van preventieve maatregelen, maar ook als arts bij het opvolgen van de secundaire preventie en als toeverlaat bij emotionele distress.

Tabel 4. Frequente complicaties

Frequente complicaties na CVA	Frequentie
Depressie	33% ³⁰
Post-stroke dementie	9% (tussen 3-15 maand na CVA) ³¹
Post-stroke cognitieve verandering	50% (tussen 3-15 maand na CVA) ³¹
Vermoeidheid	57% ³²
Hemiplegische schouderpijn	25% ³³
Centrale poststroke pijn	8-11% ³⁴
Diepe veneuze trombose	40% (na 21 d) ³⁵

Fremente complicaties (tabel 4)

De oorzaak van een *depressie* na een beroerte is multifactorieel. Depressie komt mogelijk wat meer voor bij patiënten met een linker frontaal cerebraal infarct.^{36,37} Uit studies blijkt dat patiënten behandeld met antidepressiva (SSRI) beter scoren of sneller verbeteren dan deze behandeld met placebo.³⁸

Persoonlijkheidsveranderingen en cognitieve achteruitgang worden frequent vastgesteld. Acetylcholinesteraseremmers zijn ook bij vasculaire dementie in onderzoek.

Vermoeidheid is zelfs bij patiënten die goed hersteld zijn van de beroerte een hardnekkig probleem.³⁹

Contracturen waren vroeger een zeer frequente complicatie en zijn quasi altijd voorkombaar. Contracturen leiden tot pijn en verminderde mobiliteit. Hier zijn het juist positioneren van aangetaste ledematen in bed of in de zetel en passieve preventieve oefeningen noodzakelijk.

Urinaire incontinentie leidt vaak tot blaasinfecties en sepsis. Incontinentie komt voor bij 50% van de patiënten bij opname en persisteert langer dan 6 maanden bij 20%. Bij urinaire incontinentie of retentie meet men residuele urinevolumes met catheterisatie of echo of bij voorkeur met een bladderscan. Bij volumes boven de 100 cc kan een programma van reguliere intermitterende catheterisatie kortstondig nodig zijn. Voor patiënten met urge incontinentie zijn anticholinergica dikwijls behulpzaam. Door blaastrainingsprogramma's kan het demoraliserende effect van incontinentie worden voorkomen en het plaatsen van een catheter worden vermeden.

Spasticiteit is een gevolg van aantasting van de piramidale baan. Een aangetast lidmaat kan evolueren van een slappe paralyse naar een toegenomen tonus met flexiespasmen en contracturen. Dit patroon van herstel kan in gelijk welke fase ophouden te evolueren. Sommige vormen van spasticiteit zijn ook nuttig voor de patiënt, vooral dan voor het staan en gaan. Bij behandeling van spasticiteit is dan ook steeds een inschatten van het handicaperend effect nodig. Orale antispastische medicatie heeft slechts een beperkt nut.⁴⁰ Factoren die spasticiteit kunnen versterken zijn de aanwezigheid van contracturen, angst of locoregionale pijn, zoals bij infectie of doorligwonden. Al deze factoren dienen te worden geëlimineerd vooraleer klassieke of nieuwere (vb. botulinetoxine) farmacologische technieken of chirurgische benaderingen te voorzien.

Apraxie is een stoornis van de willekeurige beweging waarbij men een gewilde beweging of activiteit niet kan initiëren ondanks de aanwezigheid van adequate kracht, gevoel, coördinatie en begrip. Zo kent men de constructionele apraxie, kledingsapraxie, ideationele apraxie en dergelijke.

Sensorische deficits worden soms onderschat omdat de patiënt hier vaak niet van klaagt. Dit ziet men bvb. ter hoogte van het op motorisch gebied goed gerecupereerde bovenste lidmaat dat echter niet wordt gebruikt omwille van een persistent sensorisch deficit. Bij laesies van de thalamus of de sensorische cortex of de medulla oblongata kunnen zeer invaliderende centrale neuropathische pijnsyndromen optreden.³⁴

Schouderpijn bij hemiplegie verhindert een adequate revalidatie. Het *schouder-*

hand syndroom (complexe regionale pijn syndroom) wordt gevonden bij ongeveer 7 % van de patiënten met enkel een motorisch deficit, bij 59 % met sensorimotorisch deficit en bij 61 % met motorisch deficit, sensibele uitval en visueel neglect. Het vroegtijdig aanhangen van een sling of ondersteuning van de arm vermindert de kans op beschadiging.

Diepe veneuze trombose en longembolie zijn een groter risico bij bedlegerige of rolstoelgebonden patiënten. Laag moleculair gewicht heparines verminderen de kans op diepe veneuze trombose. De meest effectieve preventieve maatregel is vroegtijdige mobilisatie en activatie.

Uitkomst

De prognose bepalen van een beroerte bij de individuele patiënt is quasi onmogelijk in de acute fase van de beroerte. Het geslacht lijkt de mate van herstel niet te beïnvloeden. Leeftijd en de mate van uitval bij het begin van de klachten zijn de beste predictoren van herstel.

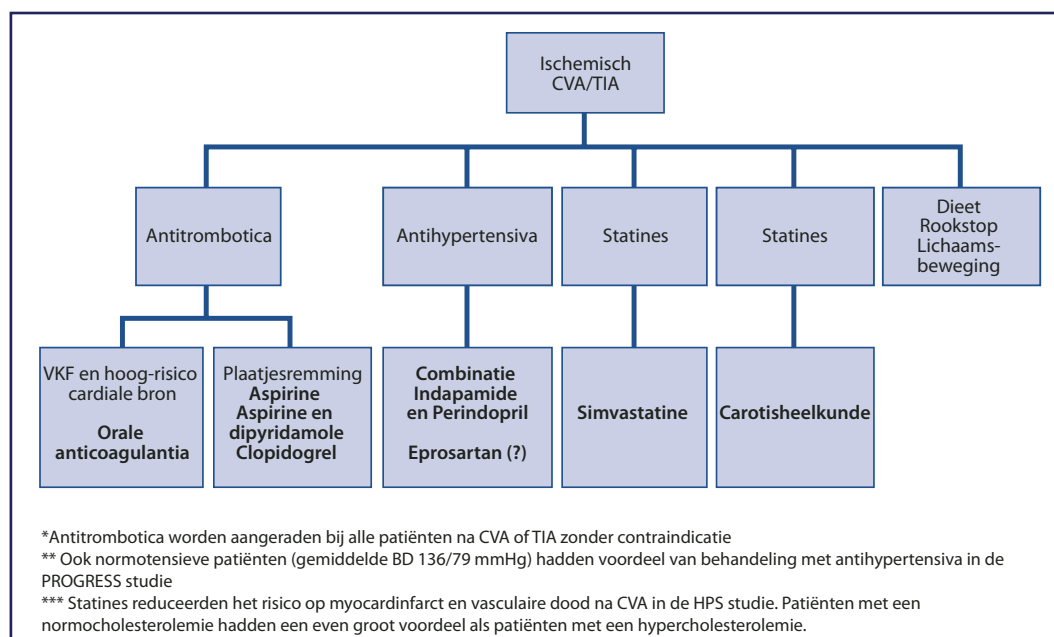
Sommige subtypes, zoals de lacunaire herseninfarcten, genezen beter dan andere vormen. Het grootste herstel treedt op in de eerste maanden na een beroerte, met een tragere verbetering na enkele maanden. Handicapschalen verbeteren slechts minimaal na 6 maanden en quasi niet meer 12 maanden na het ontstaan van de beroerte.^{41, 42}

Preventie van CVA

Figuur 3 toont een beknopt overzicht van de evidence based secundaire preventie maatregelen afgeleid van grote klinische trials na CVA of TIA.

Antitrombotica ter Preventie Van CVA

In functie van de oorzaak van het CVA worden patiënten wegens het hoog risico op recidief CVA en andere vasculaire events met plaatjesremming of orale ontstolling behandeld. Orale ontstolling voorkomt bij patiënten met VKF ook het risico op het krijgen van een eerste CVA.



Figuur 3. Evidence based secundaire preventie na CVA of TIA Anno 2005

Orale ontstolling

Orale ontstolling met vitamine K antagogen wordt verkozen bij patiënten met een duidelijke cardiale emboligene pathologie zoals VKF of een biologische of metalen kunstklep. De therapeutische doelstelling is een INR waarde tussen 2 en 3.⁴³

Secundaire preventie

Bij patiënten met een TIA of een CVA bij wie ook VKF werd vastgesteld was orale ontstolling in de European Atrial Fibrillation Trial duidelijk superieur aan aspirine en placebo. Het risico op CVA bij deze patiënten zonder therapie bedroeg ongeveer 12% per jaar.⁴⁴

Primaire preventie

Orale ontstolling is ook aangewezen in primaire preventie en verkiest de voorkeur boven aspirine bij patiënten met een hoog risico op CVA.⁴⁵ Risicomodellen hebben aangetoond dat orale ontstolling aangewezen is bij patiënten met VKF die ouder zijn dan 75 of arteriële hypertensie, diabetes mellitus of hartfalen hebben.⁴⁶ Orale anticoagulantia worden onvoldoende voorgeschreven. Het risico op bloedingen door vallen wordt door de meeste artsen overschat.⁴⁷

Plaatjesremming

Plaatjesremming is aangewezen bij patiënten zonder cardiale emboligene bron of bij wie er een contra-indicatie is voor orale ontstolling na CVA.⁴⁸

A. Acetylsalicylzuur

Primaire preventie

Zes studies hebben de rol van aspirine in de preventie van CVA onderzocht bij patiënten zonder antecedenten van myocardinfarct of CVA. Het effect van aspirine verschilde naargelang het geslacht. Bij mannen werd een niet-

significante stijging van het risico van CVA waargenomen, waarschijnlijk door een toename van het aantal hersenbloedingen. Het risico op hersenbloeding door aspirinebehandeling bedraagt 2 gevallen per 10.000 patiënten die gedurende één jaar in primaire preventie worden behandeld.⁴⁹ Een recente grote studie bij ongeveer 40.000 vrouwen heeft een daling van de incidentie van CVA vastgesteld, maar zonder daling van het risico van AMI of van de totale mortaliteit.⁵⁰

Een primaire preventie met aspirine lijkt nuttig bij patiënten met multipole risicofactoren zoals arteriële hypertensie, diabetes en een asymptomatische carotisstenose.

Secundaire preventie

Meerdere multicentrische gerandomiseerde studies hebben het effect onderzocht van een behandeling met aspirine bij patiënten met antecedenten van een ischemisch vasculair accident. Een meta-analyse heeft een gunstig effect aangetoond op alle vasculaire evenementen (CVA, AMI en vasculaire mortaliteit): daling met ongeveer 25%. Het risico van recidief-CVA daalt maar weinig (13 tot 16%).⁵¹ De FDA raadt een dosis van 50 tot 325 mg/d aan.⁴⁸

B. De thiënopyridines

Ticlopidine is een derivaat met antitrombotische eigenschappen waarvan het mechanisme nog niet volledig is opgehelderd. Die plaatjesaggregatieremmer begint doorgaans te werken na zeven dagen en het aggregatieremmende effect houdt zeven dagen aan na stopzetting van de behandeling. Ticlopidine inhibeert de plaatjesactivatie en de vrijzetting van de korrels door een effect op het ADP-metabolisme. De placebogecontroleerde CATS-studie heeft de doeltref-

fendheid van ticlopidine in de secundaire preventie van cerebrovasculair accident aangetoond. De TASS-studie heeft aspirine (1,3 g/d) in die indicatie vergeleken met ticlopidine (500 mg/d) bij 3.000 patiënten. Na een jaar was de incidentie van CVA 21% lager met ticlopidine dan met aspirine. Er was echter geen verschil in incidentie van myocardinfarct en mortaliteit. De aanbevolen dosering bedraagt momenteel 500 mg/d in twee innames. Bijwerkingen zijn diarree, huidletsels en uitgesproken neutropenie of trombotische trombocytopenische purpura (fataal in 50% van de gevallen). Ticlopidine was dus de eerste plaatjesaggregatiemmer die een alternatief vormde voor aspirine in de secundaire preventie van cerebrovasculair accident. Maar sinds de komst van clopidogrel wordt ticlopidine eigenlijk niet meer voorgeschreven gezien zijn hematologische bijwerkingen waarvoor regelmatige controles aangewezen zijn gedurende 3 maanden.⁴⁸

Clopidogrel is een thiënopyridine dat een iets andere scheikundige structuur heeft dan ticlopidine. De CAPRIE-studie heeft aangetoond dat clopidogrel doeltreffender is dan aspirine: een risicoreductie van 8,7% voor CVA, myocardinfarct en vasculaire mortaliteit werd aangetoond in een groep van 18.000 patiënten met een CVA, coronairlijden of claudicatio van de onderste ledematen.²

De MATCH-studie heeft de combinatie clopidogrel-aspirine vergeleken met clopidogrel alleen bij patiënten met een hoog risico voor recidief. Volgens deze studie heeft het weinig zin die twee geneesmiddelen te combineren: het voordeel van de combinatie is klein en niet significant in vergelijking met clopidogrel alleen.⁵²

C. Dipyridamol

De ESPS2-studie heeft met de combinatie dipyridamol-aspirine een risicoreductie van 18% aangetoond voor CVA en mortaliteit in vergelijking met aspirine 50 mg bij patiënten met antecedenten van een CVA of een TIA.^{48, 53}

Antihypertensiva ter preventie van CVA

Hypertensie is de belangrijkste behandelbare risicofactor voor beroerte, zowel voor het ischemisch CVA als voor het intracerebraal hematoom. Zelfs licht gestegen bloeddrukwaarden (130/85 mmHg) lijken op lange termijn het risico van een CVA te verhogen. Zowel een aanpak van gestegen diastolische bloeddruk als systolische bloeddruk zijn hierin belangrijk. Een agressieve behandeling van geïsoleerde, systolische hypertensie is eveneens bij bejaarden belangrijk. De kans op een CVA kon in deze groep vermindert worden met 40%, naast de voordelen op het gebied van hartfalen en dementie.

De behandeling van hypertensie in de primaire preventie van CVA en andere vasculaire eindpunten valt buiten het bestek van dit hoofdstuk. Twee trials werden in secundaire preventie specifiek bij patiënten met een CVA uitgevoerd. De PROGRESS-studie bestudeerde het effect van een monotherapie met perindopril en een combinatie-therapie met een diureticum en perindopril versus placebo zowel bij normotensieve patiënten (volgens de oude definitie <160/90 mmHg) als bij hypertensieve patiënten.⁵⁴ De MOSES-studie bestudeerde het effect van eprosartan in de secundaire preventie na CVA in vergelijking met nitrendipine.⁵⁵

In de dubbelblinde PROGRESS-studie (n=6.105) werd na een run in periode door de behandelende arts beslist of de patiënt monotherapie perindopril of placebo kreeg of dat de patiënt combinatietherapie behoefted ter behandeling. Deze laatste groep kreeg dan een combinatietherapie perindopril en indapamide of een dubbele placebo. Het primaire eindpunt, een reductie in het heroptreden van een CVA werd bereikt (4% absolute risicoreductie, 28% relatieve risicoreductie). In de monotherapiegroep, met de minste bloeddrukdaling, was er echter geen significant voordeel van perindopril (5% relatieve risicoreductie). In de combinatietherapiegroep, met de belangrijkste bloeddrukdaling, was er een spectaculaire daling van het CVA-risico (42% relatieve risicoreductie). Voor het eerst werd aangetoond dat zowel bij patiënten met een ischemisch CVA als bij patiënten met een hersenbloeding het risico op een recidief ischemisch of hemorragisch CVA verminderd was.⁵⁴ Het effect van behandeling werd ook gezien bij die patiënten die een bloeddruk hadden onder de 160/90 mmHg bij aanvang en die met combinatietherapie werden behandeld (n=822, 42% relatieve risicoreductie).

In de onafhankelijk uitgevoerde open MOSES studie (n=1.405) werd een rechtstreekse vergelijking uitgevoerd van het effect van eprosartan versus nitrendipine, een calciumantagonist die voorheen getest werd in de Syst-Eur studie. Tussen beide groepen was er geen verschil in de bereikte bloeddrukwaarden op een 24u bloeddrukmeting. Het primaire eindpunt, de combinatie van mortaliteit en optreden van CVA en MI, inclusief recidieven kwam significant vaker voor bij patiënten die primair behandeld werden met nitrendipine

(21% relatieve risicoreductie, p=0,014). Waar in de meeste studies statistisch de nadruk ligt op het voorkomen van het eerste recidief, was er in deze studie geen effect op het bereiken van dit eindpunt: enkel door de inclusie van alle recidieven die voorkwamen bij alle patiënten kon er een significant effect worden aangetoond. De vraag blijft open of sartanen bijkomende protectieve eigenschappen hebben waardoor deze medicatie de voorkeur verdient na een CVA.

Vetverlagende behandeling

Hypercholesterolemie (totale cholesterol >180 mg/dl) is een beïnvloedbare risicofactor van ischemisch CVA (relatief risico van 1,6), vooral van ischemisch CVA door atheromateuze macroangiopathie (relatief risico van 3,2) en door microangiopathie van de diepe hersenslagaders (lacunair CVA; relatief risico van 2,4). Die associatie is sterker bij patiënten jonger dan 65 jaar en patiënten met een HDL-cholesterol <50 mg/dl.

Volgens een meta-analyse zijn fibraten (met uitzondering van gemfibrozil dat in België niet te verkrijgen is), harsen en een vetarm dieet niet doeltreffend in de preventie van CVA. Statines daarentegen hebben een gunstig effect niet alleen door hun vetverlagend effect, maar ook door effecten op het ontstaan en de stabilisatie van atheroomplaten (anti-inflammatoir en antitrombotisch effect, herstel van de endotheelfunctie). Een meta-analyse van alle gerandomiseerde studies toont aan dat statines het risico van CVA significant verlagen met 21%, maar niet het risico van fataal CVA (- 9%).⁵⁶ Elke daling van de LDL-cholesterol met 10% verlaagt het totale risico van CVA met 15,6%.

Statines

In België zijn vijf statines te verkrijgen: pravastatine, simvastatine, atorvastatine, fluvastatine en rosuvastatine. Ze verlagen de totale cholesterol en de LDL significant, maar ze werden niet allemaal geëvalueerd in gerandomiseerde klinische studies van preventie van CVA.

Primaire preventie

De ASCOT-LLA-studie was positief bij hoogrisicopatiënten. In die studie verlaagde atorvastatine 10 mg/d het risico van CVA (-27%) bij hoogrisicopatiënten en patiënten met behandelde hypertensie.⁵⁷ In de studies WOSCOP (hoogrisicopatiënten zonder antecedenten van coronairlijden) en ALLHAT-LLT (hoogrisicopatiënten met een behandelde hypertensie) is pravastatine 40 mg/d niet doeltreffend gebleken in de preventie van CVA.^{58,59} Bij hoogrisicopatiënten met cardiovasculaire antecedenten (coronairlijden, CVA, perifeer arterieel lijden, diabetes) heeft de HPS-studie een significante daling van het risico van niet-fataal ischemisch CVA aangetoond met simvastatine 40 mg (-30%) en een statistisch niet-significante tendens tot daling van de incidentie van fataal CVA (-25%).⁶⁰ In die studie daalde het risico in dezelfde mate ongeacht de cholesterolspiegel. De CARDS-studie heeft aangetoond dat atorvastatine 10 mg het risico van ernstige cardiovasculaire evenementen met 37% en het risico van CVA met 48% verlaagt bij patiënten met type 2-diabetes, een normale LDL-cholesterol (gemiddeld 117 mg/dl) en albuminurie of retinopathie (wijzende op eindorgaanaantasting) of een risicofactor zoals arteriële hypertensie of roken.⁶¹

Bij 70-plussers en patiënten met een hoog cardiovasculair risico hebben de studies HPS (simvastatine 40 mg) en

ASCOT (atorvastatine 10 mg) een daling van de incidentie van CVA met respectievelijk 29% en 31% vastgesteld. De PROSPER-studie daarentegen heeft geen significant verschil in de preventie van CVA vastgesteld met pravastatine 40 mg, maar de follow-up was kort (3 jaar) en het aantal neurovasculaire evenementen was te laag om een statistisch voldoende kracht te bereiken.⁶²

Secundaire preventie

In de secundaire preventie na een myocardinfarct verlagen pravastatine 40 mg (-23 en -32%) (LIPID, CARE) en simvastatine 40 mg (-24%) (4S) het risico van CVA.⁶³⁻⁶⁵ De TNT-studie, die werd uitgevoerd bij patiënten met stabiel coronairlijden en een LDL-cholesterol <130 mg/dl voor behandeling, heeft aangetoond dat atorvastatine 80 mg (gemiddelde LDL onder behandeling 77 mg/dl) de incidentie van ernstige cardiovasculaire evenementen en de incidentie van al dan niet fataal CVA sterker verlaagt (respectievelijk -22% en -25%) dan atorvastatine 10 mg (gemiddelde LDL onder behandeling 101 mg/dl). In aansluiting op die studie werden nieuwe richtlijnen opgesteld voor de behandeling van patiënten met antecedenten van coronairlijden, ook als ze een lage LDL-cholesterolconcentratie hebben, en werd de streefspiegel nog verlaagd tot <100 mg/dl.⁶⁶

In de secundaire preventie na een CVA verlaagt simvastatine 40 mg het risico van ernstige cardiovasculaire evenementen met 20%⁷ maar niet dat van ischemisch of hemorragisch CVA (-2%). De daling van het risico van ischemisch CVA alleen is niet statistisch significant (-19%) (HPS).⁶⁰ Dat het verschil niet statistisch significant was, kan te wijten zijn aan het lage aantal neurovasculaire

evenementen dat zich heeft voorgedaan, en aan het lange interval tussen het optreden van het eerste CVA en de inclusie in de studie (gemiddeld 4 jaar). Aangezien het risico van CVA significant daalt na een eerste aanval, zou dat de lage incidentie van neurovasculaire evenementen in die studie kunnen verklaren. De SPARCL-studie onderzoekt momenteel het nut van atorvastatine in de secundaire preventie na een CVA.

Tot besluit, bij hoogrisicopatiënten met arteriële hypertensie wordt atorvastatine aanbevolen om CVA te voorkomen, ook als de LDL-cholesterol lager is dan 130 mg/dl. Simvastatine wordt aanbevolen bij patiënten met ernstige cardiovasculaire antecedenten (myocardinfarct, CVA of perifeer arterieel lijden) of diabetes. Bij die hoogrisicopatiënten dient de preventie van CVA echter te kaderen in een totale cardiovasculaire preventie en dient men bij het voorschrijven van een statine redelijk te blijven en zich te baseren op voorspellende scores (Framingham, SCORE).

Bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt, verlagen pravastatine, simvastatine en atorvastatine (80 mg versus 10 mg) het risico van CVA significant en kunnen ze dus worden aanbevolen. In de secundaire preventie na een CVA blijft het nut van statines nog omstreden. Simvastatine verlaagt de incidentie van CVA, maar het verschil is net niet significant. We kijken vol ongeduld uit naar de resultaten van de SPARCL-studie (preventie van CVA door atorvastatine).

Maar hoe lager de LDL-cholesterol, des te lager is het risico van CVA en andere ernstige cardiovasculaire evenementen. De streef-LDL-cholesterol is <115 mg/dl

en zelfs <100 mg/d bij patiënten met antecedenten van stabiel coronairlijden.

Carotisstenose

Symptomatische carotisstenose: medische versus chirurgische behandeling

In het begin van de jaren negentig werden twee grote klinische studies uitgevoerd: NASCET en ECST. Beide hebben aangetoond dat een carotisendarterectomie beter is dan een medische behandeling bij een symptomatische carotisstenose van $\geq 70\%$. Symptomen van een carotisstenose zijn unilaterale amaurosis fugax of andere symptomen die te wijten zijn aan ischemie in het territorium van de carotis. Syncope, vertigo en diplopie zijn geen symptomen van carotisstenose.

De meta-analyse van de Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration die in 2003 werd gepubliceerd, werd uitgevoerd bij alle patiënten die de laatste 20 jaar werden gerandomiseerd, in totaal 6.092 gevallen en een follow-up van 35.000 patiëntjaren.⁶⁷ Die meta-analyse heeft aangetoond dat chirurgie de morbiditeit door CVA en de perioperatieve mortaliteit significant verhoogt bij patiënten met een stenose van minder dan 30%, geen voordelen biedt bij een stenose van 30 tot 49%, een zeker voordeel biedt bij patiënten met een stenose van 50 tot 69% ($n=1.549$, ARR=7,8%, $p=0,002$) en significant beter is bij een stenose $\geq 70\%$ ($n=1.095$, ARR=15,3%, $p<0,0001$). Het gemiddelde perioperatieve risico van CVA of overlijden bedroeg 7,0% (95 % CI=6,2 tot 8,0%). Interessant is dat de meta-analyse van de Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration ook heeft aangetoond dat de doeltreffend-

heid van chirurgie niet alleen afhangt van de ernst van de stenose, maar ook van de kenmerken ervan (geëlcereerde of onregelmatige atheroomplaat versus gladde atheroomplaten) en dat het gunstige effect verminderde naarmate er meer tijd was verlopen tussen het vasculaire evenement en de operatie.⁶⁸

Tijd tussen het vasculaire evenement en de endarteriëctomie

Doorgaans werd arbitrair aanbevolen na een CVA 4 tot 6 weken te wachten vooraleer een endarteriëctomie uit te voeren. Oude retrospectieve studies wezen immers op een hoog risico van complicaties waaronder hemorragische transformatie van het CVA na vroegtijdige carotischirurgie (1,2 tot 20% naargelang de studie). Een secundaire analyse van de resultaten van de NASCET-studie heeft aangetoond dat het risico van recidief van het CVA in de medisch behandelde groep het hoogst was binnen 30 dagen na het initiële evenement. Diezelfde subanalyse van de NASCET-studie heeft ook aangetoond dat het aantal complicaties bij patiënten die "vroeg" werden geopereerd (binnen 30 dagen na het CVA), niet hoger was dan bij patiënten die "laat" werden geopereerd (meer dan 30 dagen na het CVA). Dat wordt bijgetreden door andere recente studies die aantonen dat men een endarteriëctomie kan uitvoeren minder dan een week na het CVA zonder dat de frequentie van complicaties daardoor toeneemt. Bij een patiënt met een niet-invaliderend CVA of een TIA wordt een behandeling binnen twee weken na het begin van de symptomen aanbevolen.

Asymptomatische carotisstenose: medische versus chirurgische behandeling

De ACAS-studie (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study), die in 1995 werd gepubliceerd, heeft het nut van carotisendarteriëctomie aangetoond. Een meta-analyse van de belangrijkste gerandomiseerde studies van chirurgie bij asymptomatische carotisstenose kwam tot het besluit dat het absolute nut van een endarteriëctomie in die indicatie beperkt is gezien de lage incidentie van CVA bij de medisch behandelde patiënten.⁶⁹ Volgens de ACAS-studie bedraagt de incidentie van CVA 2,3% per jaar bij een stenose van meer dan 60%. Die resultaten worden bijgetreden door de Europese ACST-studie: significant effect van de behandeling op de incidentie van CVA, maar laag jaarlijks risico.⁷⁰ De behandeling is dus enkel doeltreffend op lange termijn. In geen enkele studie werden tachtigers opgenomen. De ACST-studie heeft geen gunstig effect aangetoond bij 75-plussers.⁷¹

De EUSI geeft geen precies antwoord in haar "richtlijnen voor de behandeling van CVA" die in 2003 werden gepubliceerd, en stelt dat een "louter medische behandeling het beste alternatief is voor vele asymptomatische patiënten".¹⁵ Het enige duidelijke antwoord is dat een endarteriëctomie niet mag worden uitgevoerd bij een asymptomatische stenose van minder dan 60% (gemeten volgens NASCET). Bij stenosen van meer dan 60% biedt chirurgie een zeker voordeel ten opzichte van een medische behandeling, maar de risico-batenverhouding van endarteriëctomie dient individueel te worden bepaald in het licht van de literatuurgegevens en de incidentie van perioperatieve complicaties (CVA) (die niet hoger mag zijn dan 3%).

Behandeling van een carotisstenose: endarteriëctomie versus endovasculaire behandeling?

Onlangs werd een eerste meta-analyse gepubliceerd van de 5 gerandomiseerde vergelijkende studies endovasculaire behandeling versus carotisendarteriëctomie die totnogtoe werden uitgevoerd bij in totaal 1.269 patiënten.⁷² Na 30 dagen werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van CVA, myocardinfarct en overlijden vastgesteld tussen de endovasculaire en de chirurgische behandeling, maar het betrouwbaarheidsinterval was zeer breed tengevolge van de verschillen in eindpunten tussen de verschillende studies. Bovendien werd niet in alle studies een systeem voor bescherming van de hersenen gebruikt voor het ontvouwen van de stent. Na een jaar follow-up wees het samengestelde eindpunt van CVA en mortaliteit in het voordeel van de endovasculaire behandeling. Dat resultaat is vooral te danken aan de SAPPHIRE-studie. In die studie bedroeg het aantal complicaties (overlijden, CVA en myocardinfarct) 12,5% in de endovasculair behandelde groep en 20,1% in de chirurgisch behandelde groep.⁷³ Die studie telde een groot aantal gevallen van asymptomatische stenose (71%), vooral patiënten met een hoog chirurgisch risico, en bovendien was myocardinfarct een van de primaire eindpunten. Dat zou dus een selectiebias kunnen geven hebben in het voordeel van de endovasculaire behandeling. Anderzijds was de incidentie van paralyse van craniale zenuwen in de 5 gerandomiseerde studies significant lager met de endovasculaire behandeling dan met chirurgie.

Momenteel lopen 4 gerandomiseerde studies die endovasculaire behandeling van carotisstenose vergelijken met chirurgie. Die studies zouden ons moeten leren of stenting van de carotis werkelijk een alternatief vormt voor endarteriëctomie bij de behandeling van carotisstenose.⁷⁴

Referenties

- Devroey D, Van Casteren V, Buntinx F. Registration of stroke through the belgian sentinel network and factors influencing stroke mortality. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16:272-279
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). Caprie steering committee. *Lancet.* 1996;348:1329-1339
- Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J, Bath P, Brainin M, Diener HC, Kaste M, Sivenius J, Hennerici MG, Hacke W. Prevention. European stroke initiative. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17 Suppl 2:15-29
- Langhorne P. *Stroke units: An evidence based approach.* London: BMJ Publishing Group; 1998.
- Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA. American heart association prevention conference. Iv. Prevention and rehabilitation of stroke. Risk factors. *Stroke.* 1997;28:1507-1517
- Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the stroke council of the american heart association. *Stroke.* 2001;32:280-299
- Rothwell PM. Incidence, risk factors and prognosis of stroke and tia: The need for high-quality, large-scale epidemiological studies and meta-analyses. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16 Suppl 3:2-10
- Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: A population-based study in rochester, minnesota, 1975 through 1989. *Neurology.* 1998;50:208-216
- Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD000197
- Jorgensen HS, Kammersgaard LP, Nakayama H, Raaschou HO, Larsen K, Hubbe P, Olsen TS. Treatment and rehabilitation on a stroke unit improves 5-year survival. A community-based study. *Stroke.* 1999;30:930-933
- Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke.* 1999;30:1524-1527
- Asplund K, Hulter Asberg K, Norrving B, Stegmayr B, Terent A, Wester PO. Riks-stroke - a swedish national quality register for stroke care. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15 Suppl 1:5-7
- Stegmayr B, Asplund K, Hulter-Asberg K, Norrving B, Peltonen M, Terent A, Wester PO. Stroke units in their natural habitat: Can results of randomized trials be reproduced in routine clinical practice? Riks-stroke collaboration. *Stroke.* 1999;30:709-714
- Langhorne P, Pollock A. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing.* 2002;31:365-371
- Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, Leys D, Kwiecinski H, Toni P, Langhorne P, Diener C, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Gunnar N, Bath P, Olsen TS, Gugging M. European stroke initiative recommendations for stroke management-update 2003. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16:311-337
- Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S. Comparison of mri and ct for detection of acute intracerebral hemorrhage. *Jama.* 2004;292:1823-1830
- 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
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The proact ii study: A randomized controlled trial. *Prolyse in acute cerebral thromboembolism.* *Jama.* 1999;282:2003-2011
- Lindsberg PJ, Soenne L, Tatlisumak T, Roine RO, Kallela M, Hapola O, Kaste M. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *Jama.* 2004;292:1862-1866
- Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD000024
- Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003:CD000029
- Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;344:1450-1460
- Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: Relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke.* 2004;35:1364-1367
- Broderick JP, Adams HP, Jr., Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Tilley B, Zabramski JM, Zuccarello M. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, american heart association. *Stroke.* 1999;30:905-915
- Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH. 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;365:387-397

26. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T. Recombinant activated factor vii for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005;352:777-785
27. Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med.* 2005;352:1677-1684
28. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: A meta-analysis. *Stroke.* 2004;35:2529-2539
29. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RW, Rother J, Buecker-Nott HJ, Berger K. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: The german stroke registers study group. *Arch Intern Med.* 2004;164:1761-1768
30. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke.* 2005;36:1330-1340
31. Ballard C, Rowan E, Stephens S, Kalaria R, Kenny RA. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age. *Stroke.* 2003;34:2440-2444
32. De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:1714-1720
33. McLean DE. Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:466-469
34. Nicholson BD. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology.* 2004;62:S30-36
35. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Coshall C, Moody A, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: A prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke.* 2004;35:2320-2325
36. Khan F. Poststroke depression. *Aust Fam Physician.* 2004;33:831-834
37. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and poststroke depression: Systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke.* 2004;35:794-802
38. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1051-1057
39. Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: A major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis.* 2001;12:75-81
40. Montane E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: A systematic review. *Neurology.* 2004;63:1357-1363
41. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part ii: Time course of recovery. The copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76:406-412
42. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part i: Outcome. The copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76:399-405
43. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The seventh accp conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126:429S-456S
44. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Eaft (european atrial fibrillation trial) study group. *Lancet.* 1993;342:1255-1262
45. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, Hellemons BS, Koefed BG, Laupacis A. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med.* 2003;163:936-943
46. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: An individual patient meta-analysis. *Jama.* 2002;288:2441-2448
47. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med.* 1999;159:677-685
48. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: The seventh accp conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126:483S-512S
49. Gorelick PB, Weisman SM. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: An update. *Stroke.* 2005;36:1801-1807
50. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-1304
51. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:255
52. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (match): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:331-337
53. Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG, Davalos A, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Sivenius J, Yatsu F, Dewey ME. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke.* 2005;36:162-168
54. 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

55. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (moses). *Stroke*. 2005;36:1218-1226
56. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902-2909
57. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial--lipid lowering arm (ascot-lla): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-1158
58. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the west of scotland coronary prevention study (woscops). *Circulation*. 1998;97:1440-1445
59. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat-llt). *Jama*. 2002;288:2998-3007
60. 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
61. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (cards): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-696
62. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry LJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (prosper): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-1630
63. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-1009
64. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2000;343:317-326
65. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The scandinavian simvastatin survival study (4s). *Lancet*. 1994;344:1383-1389
66. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-1435
67. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107-116
68. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363:915-924
69. Chambers B, Donnan G. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD001923
70. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-1502
71. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: Asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke*. 2004;35:2425-2427
72. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: A cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke*. 2005;36:905-911
73. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351:1493-1501
74. Brown MM, Hacke W. Carotid artery stenting: The need for randomised trials. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:57-61