

# **EVOLUTIE VAN DE HEELKUNDIGE BEHANDELING VAN HALSSLAGADERSTENOSEN**

**Gilles Soenens**

Stamnummer: 01309695

Promotor: Prof. dr. Isabelle Van Herzeele

Copromotor: Prof. dr. Frank Vermassen

Masterproef voorgelegd in het kader tot het behalen van de graad Master of Medicine in de Geneeskunde

Academiejaar: 2017 - 2018



## Voorwoord

In het kader van mijn opleiding tot arts aan Universiteit Gent heb ik deze masterproef geschreven om de graad van Master of Medicine in de Geneeskunde te behalen. Het was een werk van lange adem. In maart 2016 koos ik het onderwerp en in december 2017 kan ik dit verslag afleveren. Hierbij heb ik veel steun gekregen van een aantal personen die ik in het bijzonder wil bedanken.

In de eerste plaats, dank aan mijn grootvader Emmanuel en stiefgrootvader Paul die beiden op korte tijd van elkaar geopereerd zijn voor symptomatische halsslagaderstenose. Zij wekten de interesse voor het onderwerp.

Ten tweede wil ik mijn promotor, Prof. Dr. Isabelle Van Herzeele, bedanken voor de snelle antwoorden, de goede raad en het veelvuldige nalezen van deze masterproef. Haar gedrevenheid en passie werkten aanstekelijk, het heeft me begeistert.

Daarnaast verdient de dienst thoracale en vasculaire heelkunde (TVHK) van het UZ Gent een speciaal woord van dank. De vele uren die ik op de dienst doorbracht waren nooit saai, altijd gebeurde er iets. Als ik met problemen of vragen zat, stond er altijd iemand klaar om te helpen.

Ook mijn vrienden wil ik graag bedanken; Bram, Jonas, Laurence en Louis in het bijzonder. De vele uren in de FEB en lange dagen op het UZ zal ik niet snel vergeten. Ze stimuleerden mij en zorgden voor raad en steun wanneer ik vast zat.

Mijn zus Hannah dank ik voor de hulp en steun thuis wanneer ik weer eens aan mijn masterproef moest werken. Voor haar luisterend oor.

Bedankt Jo voor de hulp bij het afdrukken en inbinden van deze masterthesis.

Ten slotte wil ik mijn ouders graag bedanken voor het nalezen, maar vooral voor de niet aflatende steun voor hun zoon die arts wil worden.

Gilles Soenens  
Gent, december 2017

## Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Lijst van afkortingen .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Inleiding.....</b>	<b>5</b>
3.1	Algemeen .....	5
3.1.1	Problematiek.....	5
3.1.2	Definitie.....	5
3.1.3	Pathogenese.....	5
3.1.4	Risicofactoren en epidemiologie.....	7
3.2	Symptomatologie.....	7
3.2.1	Asymptomatisch .....	7
3.2.2	Amaurosis fugax.....	7
3.2.3	TIA.....	8
3.2.4	Ischemische beroerte .....	8
3.2.5	Progressieve cerebrovasculaire symptomen.....	9
3.3	Diagnose .....	9
3.3.1	Anamnese.....	9
3.3.2	Klinisch onderzoek.....	9
3.3.3	Technische onderzoeken.....	10
3.3.3.1	Acute fase .....	10
3.3.3.2	Semi-urgente fase.....	10
3.4	Behandeling.....	11
3.4.1	Niet-heelkundig.....	12
3.4.2	Heelkundig.....	13
3.4.2.1	Open chirurgische techniek: CEA.....	13
3.4.2.1.1	Indicatie .....	13
3.4.2.1.2	Timing.....	14
3.4.2.1.3	Techniek .....	15
3.4.2.2	Endovasculaire techniek: CAS.....	16
3.4.2.2.1	Indicatie .....	16
3.4.2.2.2	Timing.....	17
3.4.2.2.3	Techniek .....	17
3.5	Resultaten en complicaties van heelkundige behandeling.....	18
3.6	Evidentie.....	21
3.7	Doel van de masterthesis .....	21
<b>4</b>	<b>Methode.....</b>	<b>22</b>

4.1	Literatuurstudie .....	22
4.2	Studiedesign en onderzoeksmethoden .....	22
4.2.1	Gegevensverzameling .....	22
4.2.2	Exclusiecriteria.....	23
4.2.3	Berekening stenosegraad.....	23
4.2.4	Studiedoelen.....	23
4.2.5	Statistische verwerking.....	24
<b>5</b>	<b>Resultaten .....</b>	<b>25</b>
5.1	Kenmerken van de steekproefpopulatie .....	25
5.2	Indicatie voor heelkundige behandeling .....	27
5.3	Heelkundige behandeling .....	27
5.4	Perioperatieve complicaties.....	29
5.5	Tijdsinterval tussen symptoom en heelkundige behandeling .....	30
5.6	Invloed van tijdsinterval op perioperatieve complicaties.....	31
5.7	Invloed van doorsturen op tijdsinterval .....	31
<b>6</b>	<b>Discussie.....</b>	<b>32</b>
6.1	Indicatie voor heelkundige behandeling .....	32
6.2	Timing – symptomatische patiënten .....	32
6.3	Asymptomatische patiënten .....	35
6.4	Limitaties .....	35
6.5	Aanbevelingen.....	36
6.5.1	Asymptomatische patiënten.....	36
6.5.2	Symptomatische patiënten .....	36
6.6	Evidentie.....	38
6.7	Conclusie.....	39
<b>7</b>	<b>Referentielijst.....</b>	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>Bijlages.....</b>	<b>I</b>
	Bijlage A: Variabelen opgenomen bij dataverzameling .....	I
	Bijlage B: Niet-anatomische patiëntenvariabelen gecodeerd volgens Stoner, et al .....	II
	Bijlage C: Algoritme voor halslagaderstenose > 50% in UZ Gent.....	V
	Bijlage D: 30 dagen Perioperatieve complicaties .....	VI
	Bijlage E: Goedkeuring ethisch comité.....	VIII

## 1 Lijst van afkortingen

ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACC	Arteria Carotis Communis
ACE	Arteria Carotis Externa
ACI	Arteria Carotis Interna
ACST-1	Asymptomatic Carotid Surgery Trial (eerste studie)
ACST-2	Asymptomatic Carotid Surgery Trial (tweede studie)
ACT-1	Asymptomatic Carotid Trial (eerste studie)
AHA	American Heart Association
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body mass index
BMT	Best medical therapy
CAS	Carotis angioplastie en stenting
CEA	Carotisendarterectomie
CETC	Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration
CI	Confidence interval = betrouwbaarheidsinterval
CREST	Carotid Revascularization versus Stenting Trial
CREST-2	Carotid Revascularization versus Stenting Trial (tweede studie)
CT	Computed tomography
CTA	Computed tomography angiography
CVA	Cerebrovascular accident = stroke = beroerte
ECST	European Carotid Surgery Trial
ECST-2	European Carotid Surgery Trial (tweede studie)
EPD	Elektronisch patiëntendossier
ESVS	European Society of Vascular Surgeons
EVA-3S	Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis
GALA	General Anaesthesia versus Local Anaesthesia

GFR	Glomerular filtration rate = glomerulaire filtratiesnelheid
IA DSA	Intra-arteriële digitale substractieangiografie
ICSS	International Carotid Stenting Study
LDL	Low density lipoprotein
MAE	Major adverse events
MI	Myocard infarct = hartinfarct
MR DWI	Magnetic resonance diffusion weighted imaging
MRA	Magnetic resonance angiography
MRI	Magnetic resonance imaging
mRS	Modified Rankin Scale
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NNT	Number needed to treat
NSAID's	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
PSV	Peak systolic velocity = piekstroomsnelheid
RCT	Randomized clinical trial = gerandomiseerde klinische studie
SAPPHIRE	Stenting & Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy
SPACE	Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
SPACE-2	Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (tweede studie)
TCAR	Trans Carotid Artery Revascularization
TIA	Transient ischemic attack = transiënt ischemische aanval
UZ	Universitair Ziekenhuis
VACS	Veterans Affairs Carotid Study
WHO	World Health Organization

## 2 Abstract

**Achtergrond:** Een halsslagaderstenose verhoogt het risico op neurologische events zoals transiënt ischemische aanval (TIA), amaurosis fugax en beroerte. Een beroerte kan sterk invaliderend of fataal zijn. Patiënten die een neurologisch event doormaakten hebben in de daaropvolgende periode een duidelijk verhoogd risico op beroerte. Een heelkundige ingreep kan worden uitgevoerd om dat risico in te perken.

Meta-analyse van gerandomiseerde studies die de behandeling van symptomatische halsslagaderstenose vergeleken, namelijk carotisendarterectomie (CEA) versus beste medische behandeling (BMT), toonde aan dat heelkunde het beroerterisico significant vermindert voor stenosen van 50 tot 99%. Er is aanzienlijk minder risicoreductie als operatie langer dan 14 dagen na de neurologische klachten plaatsvindt. Respectievelijk in 2009 en 2011 implementeerden ESVS en AHA/ASA deze bevindingen in hun richtlijnen. Sindsdien wordt aanbevolen een operatie uit te voeren binnen 14 dagen na symptomen. Richtlijnen stellen ook dat carotis angioplastie en stenting (CAS) een alternatief voor CEA kan zijn in geselecteerde patiënten.

**Doelstelling:** Dit onderzoek gaat na in hoeverre het UZ Gent de gewijzigde internationale richtlijnen nakomt qua indicatiestelling en timing van heelkundige behandeling voor halsslagaderstenose. Verder werd geëvalueerd of een snellere ingreep na de initiële neurologische symptomen leidt tot een verhoogde 30 dagen morbiditeit en of doorsturen van patiënten uit andere ziekenhuizen een invloed heeft op interval tussen symptomen en datum van operatie.

**Methode:** Retrospectieve cohorte, monocentrische studie waarbij patiënten met significant atherosclerotische halsslagaderstenoses die in 2005 of 2006 (periode 1) CEA of CAS ondergingen vergeleken worden met patiënten uit 2014, 2015 en 2016 (periode 2). Demografische gegevens, behandelkarakteristieken, interval tussen symptoom en operatie en 30 dagen postoperatieve uitkomsten werden retrospectief verzameld.

**Resultaten:** In totaal werden de data van 337 patiënten weerhouden waarbij in periode 1 38,8% van de patiënten werden behandeld omwille van symptomatisch carotislijden, in periode 2 bedroeg dit 66,5% ( $p < 0,001$ , 95% CI: 0,179-0,383). De mediane tijdsspanne tussen neurologische symptomen en heelkundige behandeling (CAS/CEA) bij symptomatische patiënten is gedaald van 30 naar 13 dagen ( $p < 0,001$ , 95% CI: 1,476-2,763). Vroegtijdige behandeling lijkt niet te leiden tot een toename van het aantal 30 dagen postoperatieve complicaties ( $p = 0,19$ , 95% CI: 0,987-1,003). Verwijzing uit perifere ziekenhuizen veroorzaakt

wel bijna een verdubbeling van het tijdsinterval tussen neurologische symptomen en heelkundige behandeling in periode 2 ( $p < 0,001$ , 95% CI: 1,386-2,827).

**Conclusie:** De indicatiestelling voor CEA/CAS in het UZ Gent is substantieel veranderd zoals aangegeven door internationale richtlijnen. Patiënten met een halsslagaderstenose worden liefst binnen 2 weken na het optreden van neurologische klachten heelkundig behandeld. Het aantal asymptomatische carotisstenosen welke (endo)vasculair worden behandeld, is drastisch verminderd.

**Kernwoorden:** carotis endarterectomie, carotis angioplastie en stenting, TIA, beroerte, symptomatische halsslagaderstenose, tijd tot operatie, 30 dagen postoperatieve complicaties



## 3 Inleiding

### 3.1 Algemeen

#### 3.1.1 Problematiek

Stijgende levensverwachting zorgt ervoor dat mensen langer worden blootgesteld aan risicofactoren waardoor het ziekterisico hoger is. Atherosclerose speelt hierin een belangrijke rol en kan aanleiding geven tot hartinfarct (MI), beroerte, embolie, etc. Al deze ziektebeelden berusten op hetzelfde pathofysiologisch mechanisme, namelijk het vernauwen of afsluiten van bloedvaten. In deze masterthesis zal worden gefocust op atherosclerose in het gebied van de halsslagaders.

Belangrijkste consequentie van atherosclerose in het halsslagadergebied is een beroerte of stroke, in de literatuur als cerebrovasculair accident (CVA) aangeduid. Soms voorafgegaan door een transiënt ischemische aanval (TIA) of amaurosis fugax die waarschuwen voor een CVA. De helft van alle patiënten die een beroerte overleven zijn levenslang afhankelijk. Beroertes kosten zorgverstrekkers in Europa jaarlijks meer dan 38 miljard euro. Succesvolle preventiestrategieën die het aantal beroertes verminderen kunnen enorme klinische, sociale en financiële voordelen opleveren. (1,2)

#### 3.1.2 Definitie

De halsslagader of A. Carotis communis (ACC) ontspringt rechts uit de truncus brachiocephalicus en links uit de aorta. Beiderzijds splitsen de arteriën zich ter hoogte van het strottenhoofd in een A. Carotis externa (ACE) en een A. Carotis interna (ACI). De ACI is belangrijk voor de hersenbevloeiing. Ter hoogte van de circulus van Willis bevoeit ze de A. Cerebri anterior en A. Cerebri media. Wanneer men spreekt over halsslagaderstenose heeft men het over vernauwing van de ACI van ten minste 50%, ter hoogte van de splitsing van de carotiden of de overgang tussen ACC en ACI zoals weergegeven in **figuur 1**. Dit wil zeggen dat er een oppervlaktereductie is van minstens 75%. (3,4)

Patiënten worden als symptomatisch beschouwd wanneer zij een TIA, amaurosis fugax of een CVA doormaakten in de laatste 6 maanden. (2,4,5)

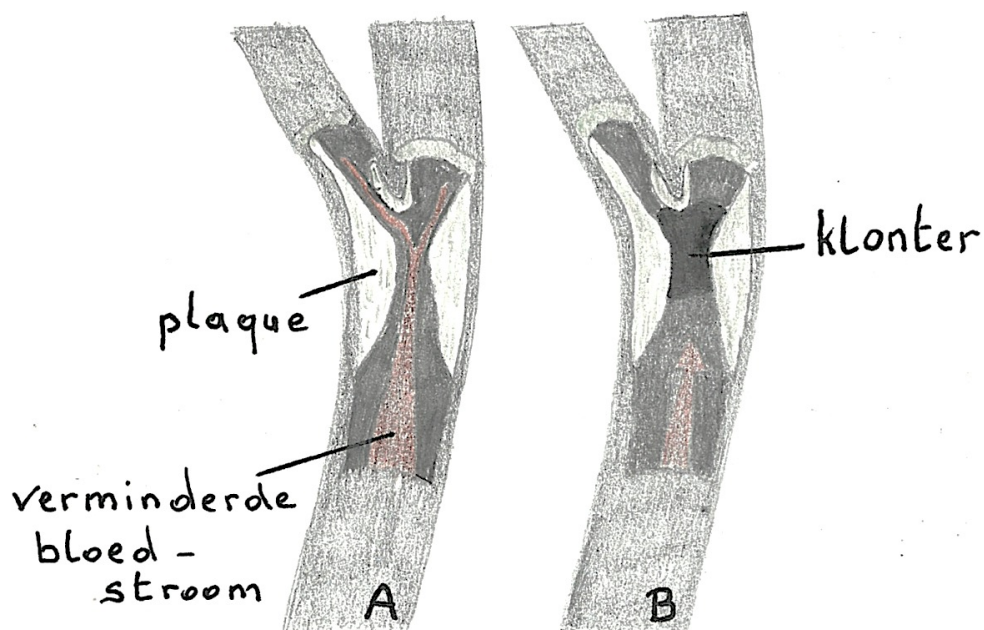
#### 3.1.3 Pathogenese

Atherosclerose, een inflammatoire systeemziekte, ontstaat door accumulatie van lipoproteïnen ter hoogte van de intima van de vaatwand. Het belangrijkste lipoproteïne betrokken in dit proces is low density lipoproteïne (LDL). Lipoproteïnen oxideren aldaar en trekken cytokines aan die op hun beurt adhesiemoleculen aantrekken en chemoattractie bewerkstelligen. Zo

vindt er migratie van monocytten plaats naar de arteriële wand. Deze monocytten vormen zich om tot macrofagen vol met lipiden, schuimcellen genoemd. Schuimcellen laten cytokines, oxidantia en matrix metalloproteïnen vrij. Gladde spiercellen migreren vanuit het mediale gedeelte van de wand naar de intima waar ze prolifereren. Uiteindelijk vormt zich een fibreus kapsel met daaronder lipidendebris en inflammatoire cellen. Dit kapsel kan eventueel calcifiëren. In het begin groeit de plaque naar buiten, maar na verloop van tijd gaat de plaque ook het lumen van de arterie vernauwen. Wanneer dit gebeurt spreekt men van stenose. (4,6)

Door turbulente bloedstroom en vele veranderingen in schuifspanning bevindt de voorkeursplaats voor atherosclerose zich vaak op het niveau van een splitsing. Eerst wordt het vat vernauwd door een atheroomplaat met progressie tot draadvormige stenose en uiteindelijk volledige occlusie van het vat zoals in **figuur 1A** aangegeven. De atheroomplaat kan ook niet volledig occlusief zijn, maar eroderen met ulcusvorming. De ulcusbodem is dan bekleed met emboligeeen debris bestaande uit bloedplaatjes, cholesterolkristallen, bloedcelaggregaten, etc. (3,6)

Het grootste deel van de beroertes wordt veroorzaakt door embolisatie vanuit plaques waarbij stukken plaque loskomen en meer distaal in de circulatie vast komen te zitten door de kleinere vaatdiameter. Het mechanisme is afgebeeld in **figuur 1B**. Vooraleer een beroerte kan plaatsvinden moet ook de collaterale circulatie (gedeeltelijk) deficiënt zijn. Het lichaam heeft met de circulus van Willis een verdedigingsmechanisme tegen ischemie om bij occlusie van een vat toch nog bevoeiing te voorzien aan meer distale arterieën. (3,6)



**Figuur 1:** A. Atherosclerotische plaque vernauwt de diameter van de slagader waardoor de bloedstroom vermindert. B. Onregelmatig oppervlak van de bloedvatwand kan klontervorming geven die ofwel het vat occludeert ofwel stukken afgeeft die meer distaal een vat occluderen.

### 3.1.4 Risicofactoren en epidemiologie

De incidentie van carotispathologie is ongeveer 2 per 1000 mensen, maar er zijn talrijke risicofactoren geïdentificeerd die de incidentie verhogen. Volgens de World Health Organization (WHO) is beroerte wereldwijd de tweede meest voorkomende doodsoorzaak. (7) Een beroerte kan hemorragisch zijn (door een bloeding) of ischemisch (door een klonter). 80% van de beroertes is ischemisch van aard. Ipsilaterale stenose van de ACI is verantwoordelijk voor 15 tot 20% van alle beroertes door thromboembolie. Verder hebben atheroscleroselijders in het carotisgebied niet alleen een verhoogd risico op cerebrovasculaire, maar ook cardiale aandoeningen. (1,2,5,6,8)

Risicofactoren voor halsslagaderstenosen overlappen grotendeels met risicofactoren voor hart- en vaatziekten zoals: mannelijk geslacht, hogere leeftijd, obesitas, roken, diabetes mellitus, hyperlipidemie, arteriële hypertensie, gebrek aan fysieke activiteit en coronair lijden. Specifieke gevaren voor progressie naar een beroerte zijn voorafgaande neurologische symptomen en plaquesamenstelling (echoarme, weke plaques geven hoger risico op embolisatie). Talrijke risicofactoren kunnen beïnvloed worden via medicamenteuze therapie of niet-medicamenteuze inspanningen van de patiënt. (5,6,9,10)

## 3.2 Symptomatologie

De klinische uiting van carotisstenose is variabel, soms kan er enkel op beeldvorming een probleem te zien zijn, maar plotse halfzijdige verlamming kan ook het eerste symptoom zijn. Hier wordt een artificiële opsplitsing gemaakt in vijf grote categorieën: asymptomatisch, amaurosis fugax, TIA, CVA en progressieve cerebrovasculaire symptomen. Syncopes en drop attacks horen meestal niet thuis in de symptomatologie van halsslagaderstenose. Deze vragen ook verdere diagnostische uitwerking, maar men moet op zoek naar oorzaken buiten het carotisgebied. (6)

### 3.2.1 Asymptomatisch

Elke patiënt met een onderliggende carotisstenose welke geen neurologische klachten veroorzaakte gedurende de laatste zes maanden is asymptomatisch. Het is anamnestic mogelijk dat de patiënt eerder een TIA of CVA doorgemaakte. (5,6,11)

### 3.2.2 Amaurosis fugax

Minder voorkomend is amaurosis fugax of voorbijgaande blindheid aan één oog ten gevolge van A. Centralis retina embolisatie. Dit uit zich als een zwart gordijn dat het zicht in het ipsilaterale oog (al dan niet volledig) doet verdwijnen. Na verloop van tijd komt het zicht

geleidelijk terug (seconden tot meerdere uren). Flikkeringen of scotomen behoren niet tot een beeld van amaurosis fugax. (2,5,6)

### 3.2.3 TIA

De WHO definieert dit symptoom als voorbijgaande motorische en/of sensibele uitval in het A. Cerebri anterior en media bevoeiingsgebied. Uitvalsverschijnselen zijn kortdurend en binnen een tijdspanne van 24 uur volledig verdwenen. Er kunnen gevoelsstoornissen, tintelingen, een afhingende mondhoek, krachtsvermindering in ledematen of spraakmoeilijkheden zijn. Een combinatie van symptomen is eveneens mogelijk. De symptomen treden contralateraal van de halsslagadervernauwing op doordat hersenbanen gekruist verlopen. TIA's moeten als waarschuwing voor recidieven of ernstiger episodes worden beschouwd. Daarom is onmiddellijke verwijzing noodzakelijk.

In 2013 introduceerde de American Heart Association (AHA) een op weefsel gebaseerde definitie van een TIA: op beeldvorming (computed tomography (CT) of magnetic resonance imaging (MRI)) is er ischemie te zien, maar geen infarct. Er zijn geen afgestorven cellen zichtbaar. (12) De op tijd gebaseerde definitie zal enkel nog gebruikt worden als er geen beeldvorming beschikbaar is. De nieuwe definitie wordt vandaag reeds gehanteerd in de VS, in Europa gebruikt men nog de WHO definitie. (2,5,6,9)

### 3.2.4 Ischemische beroerte

Ischemische beroerte of stroke wordt door de WHO gedefinieerd als focale of occasioneel globale neurologische uitval voor meer dan 24 uur met een vasculaire oorzaak. Mogelijke symptomen zijn dezelfde als bij een TIA. Urgente verwijzing is aangewezen. Sinds 2013 maakt de AHA minder tijdsafhankelijk onderscheid tussen TIA en CVA omdat de preventieve en curatieve strategieën gelijk zijn. De AHA omschrijft stroke als celdood in de hersenen, het ruggenmerg of de retina, veroorzaakt door ischemie. Men baseert zich op neuropathologisch, beeldvormend of klinisch bewijs van een blijvend letsel. Het verschil met TIA is de onomkeerbare celdood die bij stroke optreedt en niet bij TIA. (5,6,9,12)

Neurologische uitval kan zich uiten als gevoelsstoornissen, afhingende mondhoek, hemiplegie, afasie, coma en zelfs dood. Deze uitvalsverschijnselen kunnen tijdelijk of permanent zijn. Indien nodig probeert men via revalidatie optimale recuperatie van neurologische functie na te streven door andere delen van de hersenen de functie van het uitgevallen deel te laten overnemen. Hiermee gaat een langdurig leerproces gepaard. (5,6,9,12)

### 3.2.5 Progressieve cerebrovasculaire symptomen

Er is progressieve uitbreiding van het aangetaste ischemische en necroserende gebied met toenemende symptomernst. Dit kan leiden tot een majeure beroerte. Een synoniem is evolutieve beroerte. Een andere vorm is 'crescendo TIA's' waarbij er met steeds korter wordende tussenpauzes TIA's optreden. Ook hier is snelle verwijzing nodig. (5,6)

## 3.3 Diagnose

Men begint met anamnese (indien mogelijk), klinisch onderzoek en gaat dan pas over tot het uitvoeren van technische onderzoeken.

In een acute symptomatische situatie is het van vitaal belang zo weinig mogelijk tijd te verliezen, anamnese en klinisch onderzoek zijn ondergeschikt in dat geval. Irreversibele weefselschade kan vermeden worden door een snelle behandeling (door to needle time), want 'time is brain'.

Bij asymptomatische diagnose van carotisstenose is er geen reden tot urgentie. Aangezien atherosclerose een systeemziekte is wordt de patiënt volledig cardiovasculair uitgewerkt.

### 3.3.1 Anamnese

In het geval van een TIA is het goed mogelijk dat het beeld klinisch opgeklaard is, daarom is het van essentieel belang om hoger beschreven symptomen te bevragen. Soms zijn symptomen discreet en worden deze door patiënten geminimaliseerd.

Verder kan men familiale en persoonlijke voorgeschiedenis, risicofactoren en medicatie navragen in een poging de differentiaal diagnose te optimaliseren.

Bij een acute beroerte schat men anamnestic het bloedingsrisico in. Een patiënt die recent heelkunde onderging of een gastro-intestinale bloeding heeft doorgemaakt, kan geen trombolysie krijgen.

### 3.3.2 Klinisch onderzoek

Klinisch onderzoek is voor deze pathologie minder relevant. Soms kan men een soufflé over de A. Carotis horen, maar dit kan ook wijzen op aortakleppathologie. Als men een soufflé hoort, ontdekt men in 31% van de gevallen een carotisstenose (> 50%). Een carotissoufflé maakt het 3,65 keer meer waarschijnlijk dat er onderliggende stenose 50-99% aanwezig is (positieve likelihood ratio). (13)

Het neurologisch onderzoek staat centraal. De bevindingen zijn afhankelijk van de symptomatologie op het tijdstip van onderzoek (zie 3.2). Verder wordt klinisch onderzoek gebruikt om te differentiëren met andere pathologie. Een irregulaire pols zal bijvoorbeeld voorkamerfibrillatie doen vermoeden wat op zich ook aanleiding geeft tot klontervorming en risico op beroerte. (4)

### 3.3.3 Technische onderzoeken

Het zijn de belangrijkste diagnostische tools in zowel acute als niet-acute, electieve situaties. In een acute situatie achterhaalt men via deze onderzoeken de oorzaak van de symptomen. In semi-urgente situaties kan men stenosegraad en eventuele voorgaande ischemische accidenten identificeren. De sequentie van onderzoeken is verschillend in acute en semi-urgente situatie. (10)

#### 3.3.3.1 Acute fase

Bij beroerte wil men zo snel mogelijk onderscheid maken tussen ischemische en hemorragische oorzaak. Men verwijst snel, er wordt een evaluatie gemaakt via CTA en perfusie CTA scan. Bij ischemische oorzaak waarbij op beeldvorming een geïnfarceerde zone te zien is met daarrond een duidelijke ischemische zone (penumbra, 'tissue at risk') kan men overgaan tot thrombolysie en/of thrombectomie. Op die manier tracht men te voorkomen dat de penumbra ook necroseert. Deze interventie kan tot maximaal 4,5u na symptoombegin plaatsvinden.

Eén onderzoek kan onderscheid maken tussen ischemische of hemorragische beroerte. Supra-aortische vaten die de beroerte kunnen veroorzaken worden hierbij mee in beeld gebracht. Standaard voert men daarnaast een echo van het hart, MR hersenen, telemetrie en duplex ultrasonografie van de halsvaten uit. Snelle heelkundige behandeling is aangewezen als blijkt dat ACI stenose de beroerte heeft veroorzaakt (cfr. 3.4.2). (5,6,9,10,14)

#### 3.3.3.2 Semi-urgente fase

Het meest gebruikte onderzoek is duplex ultrasonografie, goedkoop en niet invasief. Het combineert echografische beeldvorming met doppler bloedstroomanalyse en bloed piekstromsnelheid (PSV, peak systolic velocity). Kenmerkend voor de bloedstroom in de ACI is een duidelijke diastolische bloedstroom die minder aanwezig is in de ACE of ledematen omdat het bevoeiingsgebied van de ACI een lage perifere weerstand heeft. Een verhoogde PSV wijst op stenose, een spectrumverbreding op turbulenties en het verdwijnen van diastolische bloedstroom op een hindernis stroomopwaarts.

Nadelen van duplex echografie zijn dat de intracraniële vaten en de oorsprong van supra-aortische vaten niet in beeld worden gebracht en dat het resultaat onderzoeker afhankelijk is. Ten derde meet deze methode slechts indirect de diameter van het vat of de stenosegraad. Men weet uit uitgebreid onderzoek dat PSV zich recht evenredig verhoudt met de graad van stenose. De inschatting van stenosegraad aan de hand van piekstromsnelheidsmetingen is moeilijker bij obese patiënten, tortueuze vaten, hoge carotisbifurcaties en uitgebreide calcificaties. Daarnaast dient men rekening te houden met hogere bloedstromsnelheden bij vrouwen, aanwezigheid van stents en contralaterale oclusies. Bovendien kan tijdens dit onderzoek een subtotale oclusie soms voor totale oclusie worden aanzien.

Uit meta-analyse blijkt dat specificiteit en sensitiviteit van dit onderzoek respectievelijk 88% en 98% bedraagt voor stenose van meer dan 50%. Het geldt als gouden standaard, maar vals positieve resultaten zijn mogelijk. (4,6,10,15,16)

Alvorens heelkundig in te grijpen voert men daarom bijkomend een CTA of MRA, telemetrie en echo van het hart uit (zoals in de acute fase). MR onderzoek geniet de voorkeur, omdat er geen stralingsbelasting is, maar het is tijdrovend en niet steeds beschikbaar. In de praktijk wordt daarom vaak CTA verricht. Via CTA of MRA worden de vasculaire anatomie en kenmerken van de atherosclerotische plaque ter hoogte van de halsslagader onderzocht.

Intra-arteriële digitale substractieangiografie (IA DSA) gebeurt niet meer routinematig, maar wordt nog gebruikt bij diagnostische moeilijkheden en in acute beroerte aanpak als voorbereiding voor een trombectomie of tromboaspiratie. Een gevreesde complicatie is angiografie gerelateerde beroerte. (2,6)

Talrijke technieken zoals echo, CT, MRI of biomarkers worden gebruikt om de plaque morfologisch te ontleden, maar er is nog geen gouden standaard. Meer onderzoek op dit terrein is nodig. (5)

### 3.4 Behandeling

Doel van de behandeling is het risico op CVA op duurzame wijze verminderen. Risicofactorcontrole en medicamenteuze therapie zijn effectief om beroerterisico te verminderen. Invasieve behandelingen kunnen enkel verantwoord worden indien ze het risico op CVA verminderen in vergelijking met medicamenteuze behandeling. Optimale heelkundige behandeling kan slechts veilig worden verricht als patiënten de juiste medicamenteuze therapie krijgen. (11)



Zes symptomatische patiënten met een stenose van 70 tot 99% moeten een operatie ondergaan binnen twee weken na de laatste symptomen om één CVA in de volgende vijf jaar te vermijden (NNT, number needed to treat). Wanneer de stenose 50-69% is, bedraagt het NNT 13. Op die manier worden per 1000 uitgevoerde carotisendarterectomieën (CEA's) respectievelijk 156 en 78 beroertes voorkomen per 5 jaar. Het NNT is afhankelijk van stenosegraad en van de tijd tussen symptoom en operatie. Bij symptomatische patiënten met een stenose van 50 tot 69% bedraagt het NNT 30 bij operatie tussen twee en vier weken na het eerste symptoom en zelfs 40 als men 4 tot 12 weken na beginsymptoom opereert. (2,4,10)

Asymptomatische carotislidgers opereren geeft minder risicoreductie. ACST-1 concludeerde dat er per 1000 CEA's 46 beroertes worden voorkomen per 5 jaar. Veel meer asymptomatische patiënten moeten geopereerd worden om één CVA te vermijden in vergelijking met symptomatische patiënten. Data waarvan gebruik werd gemaakt om deze cijfers te berekenen dateren van jaren 1980-2000. In tussentijd is het risico op CVA sterk gedaald door nieuwe medicijnen. (zie 2.4.1). (2,11,15)

#### 3.4.1 Niet-heelkundig

Zowel asymptomatische als symptomatische patiënten krijgen therapie om de risicofactoren voor atherosclerose optimaal te controleren via levensstijlaanpassing en medicatie, samen BMT genoemd. Essentieel voor symptomatische patiënten die heelkundig behandeld zullen worden zijn anti-aggregantia en statines, hoog gedoseerd. Het vroeg opstarten van anti-aggregantia na een neurologisch event vermindert het beroerterisico op zes weken met 60%. (2,5,9)

Door drastische vooruitgang in medicamenteuze behandeling is het risico op ipsilateraal CVA over vijf jaar gedaald van 11% naar 3,6% bij asymptomatische patiënten. Dit betekent tussen een half en één procent op jaarbasis. Deze verbetering wordt toegeschreven aan de ontwikkeling van statines en vermindering van het aantal rokers. Daardoor ontstaat twijfel of het nuttig is om asymptomatische patiënten te opereren. Hopelijk kunnen de lopende studies ECST-2, ACST-2 en CREST-2 antwoorden bieden over welke behandeling aangewezen is. (2,5,6,17-20)

Medicamenteuze behandeling van asymptomatische carotislidgers bestaat uit antihypertensieve therapie om de bloeddruk onder 140/90 mmHg te houden. Bloeddruk en beroerterisico hebben een recht evenredige relatie. Elke bloeddrukverhoging van 10 mmHg verhoogt het risico op CVA met 30 tot 45%. (4) Voor symptomatische patiënten is het nut van bloeddrukverlagende medicatie onduidelijk; volgens de meest recente Cochrane review verandert het de uitkomst niet. Ten tweede worden anti-aggregantia toegevoegd aan het



medicatieschema, meestal gaat het om laag gedoseerd acetylsalicylzuur (75-325mg). Vaak wordt duale antiaggregerende therapie voorgeschreven met een extra anti-aggregans naast acetylsalicylzuur. Ten derde worden hoog gedoseerde statines opgestart (doel: LDL < 70 mg/dl). Deze drie elementen zijn de basis van BMT. NSAID's en anticoagulantia hebben geen plaats in medicamenteuze behandeling van carotisstenosen. (4,6,10,17,19,21)

Op vlak van levensstijl wordt elke carotispatiënt aangeraden te stoppen met roken. Roken verdubbelt het relatieve risico op ischemisch CVA door verhoogde hartslag, hogere bloeddruk en minder uitzettende vaatwand. Bij rookstop valt het beroerterisico bijna helemaal terug naar het niveau van personen die nooit rookten. Vervolgens wordt aangeraden body mass index (BMI) onder 25 kg/m<sup>2</sup> te houden, meer te bewegen, stress te controleren, een mediterraan dieet te volgen, zoutconsumptie te verlagen en alcohol met mate te consumeren. Er moet een gezonde levensstijl geïmplementeerd worden om het risico op cardiovasculaire events in het algemeen te verminderen. (4,6,10,21)

### 3.4.2 Heelkundig

Neurologische symptomatologie en graad van carotisstenosering bepalen of er al dan niet heelkundige behandeling genoodzaakt is. Medische co-morbiditeit, plaque morfologie, vasculaire anatomie, unilaterale stembandverlamming en operaties ter hoogte van de hals in de voorgeschiedenis bepalen welke heelkundige behandeling aangewezen is. Wanneer welke behandeling de voorkeur draagt, is terug te vinden in de richtlijnen, welke multidisciplinair worden opgesteld: neurologen, cardiologen, interventieradiologen en vasculaire chirurgen. (5)

#### 3.4.2.1 Open chirurgische techniek: CEA

##### 3.4.2.1.1 Indicatie

De Amerikaanse NASCET studie stelde vast dat het risico op ipsilateraal CVA over 2 jaar bij symptomatische patiënten 9% is na CEA en 26% onder BMT. CEA draagt daarom de voorkeur bij symptomatische patiënten. (21) Het biedt 50% reductie in aantal beroertes, maar de effectiviteit daalt als interval tussen symptoom en operatie stijgt. (11)

CEA is aanbevolen bij symptomatische patiënten met een stenosegraad tussen 50 en 99% als 30 dagen risico op beroerte of dood lager is dan 6%. Symptomen kunnen beroerte (modified rankin scale (mRS) 0-2), TIA of amaurosis fugax zijn. Bij een beroerte met mRS  $\geq 3$  wordt heelkundige behandeling uitgesteld omdat het risico op hersenbloeding of hemorragische transformatie van het infarct te groot is. De operatie wordt 2 tot 4 weken uitgesteld of tot mRS < 2 is. (2,9)

Voor asymptomatische patiënten wordt CEA aangeraden bij een stenosegraad tussen 60 en 99% met 30 dagen risico op beroerte of dood kleiner dan 3% en levensverwachting > 5 jaar. Er is geen verhoogd chirurgisch risico en er moet minstens één klinisch of beeldvormend kenmerk aanwezig zijn dat het risico op late ipsilaterale beroerte verhoogt: silentieus infarct op CT/MRI, progressieve stenose, grote plaque, echoarme plaque, bloeding in de plaque te zien op MRI, verminderde cerebrale reserve, spontane embolisatie bij doppler ultrasonografie en groot juxta-luminaal zwart gebied (echoarm) op beeldvormingsanalyse. (2,4)

De rationale achter het in rekening brengen van perioperatief risico, ook wel 30 dagen complicatierisico, valt af te leiden uit studies die medicamenteuze therapie met of zonder CEA vergelijken. Met medicamenteuze therapie alleen ligt het risico op beroerte of dood rond de 6% na neurologische symptomen. Voor asymptomatische patiënten is dat ongeveer 3%. (5,9)

Er is een belangrijke gendercomponent aan effectiviteit van beroertereductie na CEA. Symptomatische mannen (stenose > 50%) hebben steeds baat bij CEA om het risico op CVA te doen dalen. Bij vrouwen ligt het anders; ze hebben in het algemeen minder voordeel bij cardiovasculaire reconstructies. Voor vrouwen blijkt CEA enkel effectief tot en met 4 weken na de eerste symptomen als de stenosegraad tussen 70 en 99% ligt. Indien de stenosegraad 50 tot 69% bedraagt is CEA zelfs enkel effectief tot en met twee weken na de eerste symptomen. Met effectief wordt hier bedoeld dat de operatie een significante preventie biedt voor CVA in vergelijking met BMT. Men probeert vrouwen sneller te behandelen. (11)

#### 3.4.2.1.2 Timing

Wanneer men CEA (of carotis angioplastie en stenting (CAS)) uitvoert is essentieel. Het is balanceren tussen risico op (latere) beroerte en risico op perioperatieve complicaties. In de eerste dagen tot weken na TIA is het risico op beroerte het grootst, dan is de plaque onstabiel en kan bovenliggende trombus worden aangetroffen. Het risico is 5-8% in de eerste 48u, 4-18% binnen 72u, 8-22% in de eerste zeven dagen en stijgt tot 11-25% na twee weken. Na verloop van tijd stabiliseert de plaque zich, de trombus verdwijnt en het risico op embolisch CVA vermindert. Het risico op vijf jaar volgens VACS, ESCT en NASCET bedraagt 21%, ongeveer even veel als het risico dat vandaag wordt gezien op twee weken. Gelijklopend slinkt de (kosten)effectiviteit van CEA. Een meta-analyse van de CREST studie toonde aan dat er geen verschil in perioperatief risico is wanneer men vroeg of laat heelkundig ingrijpt bij symptomatische, maar stabiele patiënten. Dit geldt niet voor evolutieve beroerte. (2,4,11,14,15,22–24)

Huidige richtlijnen stellen dat CEA maximaal 14 dagen na symptomen moet worden uitgevoerd, liefst zo snel mogelijk dus. Zo zullen het grootste aantal beroertes voorkomen

worden. In de praktijk bedraagt tijdsinterval van symptomen tot CAS 29 dagen en 32 dagen tot CEA, zo toont meta-analyse van de SPACE, ICSS en EVA-3S studies. Data van deze studies werd verzameld tussen 2001 en 2009, wanneer er wereldwijd nog geen duidelijke aanbeveling was omtrent vroegtijdige interventies. Een prospectieve cohorte uit Zweden (2008-2011, 2596 patiënten) vond dat mediane tijd tot interventie varieerde van 5 tot 22 dagen in verschillende behandelingscentra. Loftus et al bestudeerden retrospectief data van 23.235 symptomatische patiënten tussen 2009 en 2014. In 2009 was de mediane tijd tot chirurgie 22 dagen, in 2014 was dit nog slechts 12 dagen. (8,24) Een populatie gebaseerde cohorte (16.298 patiënten) van 2005 tot 2013 werd retrospectief geanalyseerd door Reznik en collega's. De tijd van ischemische beroerte tot CEA/CAS verminderde van 25 dagen in 2005 naar 6 dagen in 2013, een significante vermindering ( $p < 0,001$ ). Over de gehele periode werd 58% binnen de 2 weken geopereerd, het cijfer vermeerderde van 40% naar 73% over tijd ( $p < 0,001$ ). (25) De gerandomiseerde CREST studie gaf geen bevindingen over timing weer, enkel tijd van randomisatie tot chirurgie. (26)

#### 3.4.2.1.3 Techniek

De ingreep kan onder plaatselijke of algemene narcose worden uitgevoerd. Resultaten van de gerandomiseerde GALA studie toonden geen verschil in uitkomst. (27) Meestal bevindt de stenose zich ter hoogte van de carotisbifurcatie. De ACC wordt proximaal vrijgemaakt waar deze gezond is. Identificatie gebeurt via preoperatieve ultrasonografie. Daarna zoekt men distaal de plaats waar de ACI gezond is. De bloeddruk wordt verhoogd en men dient heparine toe. De distale ACI wordt geklemd waar deze gezond is, vervolgens worden ACC en ACE omteugeld en geklemd. Een arteriotomie wordt verricht en de plaque wordt verwijderd. (4–6,10,28)

Bij het opereren zijn er twee technieken mogelijk. Bij de normale, klassieke en meest gebruikte techniek wordt longitudinaal ingesneden. Soms gebruikt men de eversie techniek, waarbij men de A. Carotis transversaal insnijdt. Bij die techniek reïmplantiert men achteraf de arterie primair op de bifurcatie. Het hangt af van de voorkeur van de chirurg welke techniek gebruikt wordt. Er werd geen verschil in uitkomst gevonden na meta-analyse. (10,29)

Tijdens de operatie maakt de chirurg een evaluatie van de cerebrale perfusie via hemodynamische en/of elektrofysiologische en/of saturatiemetingen. Dit gebeurt op het moment dat de bloedtoevoer langs één zijde wordt gestopt door klemplaatsing op de ACI. Als deze niet voldoende blijkt kan men gebruik maken van een shunt om toch bloed naar de hersenen te brengen terwijl men werkt ter hoogte van de stenose. (28)

Op het einde van de operatie kan de slagader op verschillende manieren gesloten worden: primair met hechtingen, met een synthetische patch, bovine (dierlijk materiaal) patch of een lichaamseigen vene als patch. De sluitingswijze heeft geen invloed op de uitkomst van de operatie, maar primair sluiten van een longitudinale arteriotomie wordt afgeraden omwille van hoger risico op restenose. Na gemiddeld 80 minuten is de operatie afgelopen. Operatietijd is afhankelijk van de snelheid van de chirurg, de dikte van de hals en het al dan niet optreden van peroperatoire complicaties. Gemiddeld verblijft de patiënt 3 tot 4 dagen in het ziekenhuis. (10,30,31)

### 3.4.2.2 Endovasculaire techniek: CAS

#### 3.4.2.2.1 Indicatie

Globaal genomen is CAS niet de voorkeursbehandeling, maar in geselecteerde gevallen gebruikt men deze techniek wel. De procedure wordt uitgevoerd in ervaren centra, met lage complicatieratio's, bij patiënten met te hoog risico voor CEA en in klinische studies (op dit moment lopen er enkel gerandomiseerde klinische studies (RCT's) met asymptomatische patiënten die CAS includeren als behandelmogelijkheid). Men moet steeds individueel onderzoeken welke heelkundige behandeling het beste is voor de patiënt. Daarnaast speelt de voorkeur van de patiënt eveneens een rol. (5)

Een meta-analyse van vier recente RCT's toont een leeftijdsafhankelijk verschil in perioperatief risico bij CAS, maar niet bij CEA. Er is een verhoogd perioperatief risico bij CAS. Per 10 jaar veroudering is het risico 1,76 keer groter. Mogelijke verklaringen zijn atherosclerose van de aortaboog, veranderingen in de vasculaire anatomie en plaque kwetsbaarheid. (2,10,21,32–34)

Belangrijkste voorwaarden om CAS te kunnen uitvoeren zijn: een toegang tot de aortaboog vanuit de lies met een katheter, de hoek van inplanting van de halsvaten op de aortaboog moet gunstig zijn en de A. Carotis interna oorsprong mag niet te tortueus zijn. Als men meerdere pogingen nodig heeft om de katheder op te schuiven kan men endotheliale microtraumata veroorzaken of plaque losmaken en zo cerebrale embolen veroorzaken.

Indicaties om voor CAS te kiezen in plaats van CEA zijn: eerdere operatie ter hoogte van de hals, voorgaande radicale hals dissectie, vroegere halsbestraling, carotis restenose, contralaterale carotisocclusie, extreem hoge (boven C2) of lage (onder clavicula) carotisbifurcatie, aanwezige tracheostomie of contralaterale stembandverlamming (N. Laryngeus recurrens beschadiging). Echoarme ('soft') plaques zijn een relatieve contra-indicatie gezien het verhoogde embolisatierisico. Andere (relatieve) contra-indicaties zijn:

oudere patiënten, afwijkende anatomie ter hoogte van de aortaboog of recente neurologische symptomen (< 7 dagen). Deze indicaties zijn niet sluitend, consensus is nog niet bereikt. Elke patiënt dient steeds individueel geëvalueerd te worden. (2,6,9,34)

#### 3.4.2.2.2 Timing

Richtlijnen voor timing van CAS lopen gelijk met die van CEA. Voor rationale verwijs ik naar 3.4.2.1.2. Bij vroege CAS (binnen zeven dagen na symptoom) werd een hoger percentage perioperatieve complicaties vastgesteld. Misschien te verklaren doordat de plaque net dan het meest kwetsbaar en onstabiel is. Bij de klassieke CAS techniek kunnen ondanks gebruik van een protectiesysteem stukken plaque loskomen omdat er geen bescherming is voor men de laesie passeert, het embolisch protectiesysteem slecht gepositioneerd is door tortuositeit van de arterie of omdat micro embolen door de filterporiën geraken. Het zou kunnen dat optimale timing voor klassieke CAS en CEA niet gelijk is als het protectiesysteem onvoldoende werkt. Verder onderzoek is nodig. (2,35)

#### 3.4.2.2.3 Techniek

Bij klassieke, transfemorale CAS met filterprotectie voert men een dilatatie uit van het vernauwde slagadergedeelte waarbij een stent wordt achtergelaten om de slagader open te houden. Meestal gebruikt men lokale verdoving en verricht men een punctie ter hoogte van de A. Femoralis communis. Aangezien er lokaal verdoofd wordt kan de neurologische toestand makkelijk gemonitord worden. Men brengt een katheter in het arteriële systeem van de patiënt en een geleidingskatheter die over een voerdraad zit wordt opgeschoven tot proximaal van de carotisbifurcatie. Via röntgenopnames kan men het katheterverloop volgen en de halsvaten visualiseren (angiografie). Via contrastinspuiting visualiseert men de precieze plaats van vernauwing om alle therapeutische acties precies te kunnen uitvoeren. Dan brengt men de voerdraad voorbij de stenose waarna een filter wordt ontplooid als embolisch protectiesysteem. Beroerterisico zou hierdoor verminderen, maar er is discussie over. Optioneel brengt men een ballonkatheter tot aan de vernauwing en blaast men deze op (predilatatie). Vervolgens ontplooit men een zelf expandeerbare stent om het vat open te houden. Na een eventuele nadilatatie wordt de filter gesloten en verwijderd, er is controle beeldvorming. Indien het resultaat bevredigend is wordt alle materiaal verwijderd. (2,28)

Er kan ook gekozen worden om geen protectiesysteem te gebruiken (wanneer de laesie moeilijk te passeren is met een katheter). Andere alternatieven zijn proximale afklemming van de arterie of MOMA (Medtronic ontwikkelde dit als flowstop met aspiratie van mogelijke klonters). CAS duurt gemiddeld 70 minuten, iets korter dan CEA, maar operatietijd is sterk afhankelijk van de chirurg. Gemiddeld is de opnameduur 3 tot 4 dagen. (30)

Heden zijn er ook andere technieken om de halsslagader te stenten. Men kan in plaats van via de A. Femoralis ook via de ACC zelf toegang verkrijgen tot het arteriële systeem, dichtbij het te behandelen letsel. In dat geval maakt men een extra toegang, in het veneuze systeem via de lies (V. Femoralis). Op die manier kan men de bloedstroom tijdelijk omdraaien zodat er minder kans is op embolisatie naar de hersenen toe tijdens de passage en stenting van de carotisstenose. Bijkomend voordeel is dat de aortaboog wordt vermeden bij deze techniek. Ter hoogte van de aortaboog is meestal ook atherosclerose aanwezig, een belangrijke bron van embolisatie tijdens een transfemorale CAS procedure. Wanneer CAS op deze manier wordt uitgevoerd spreekt men van een TCAR-procedure. (36)

### 3.5 Resultaten en complicaties van heekkundige behandeling

De meest gevreesde complicaties zijn 30 dagen mortaliteit en per- of postoperatief CVA door embolisatie of trombose van de reconstructie. Incidentie was 7,1% blijkt uit een meta-analyse van de drie grootste, historische RCT's (NASCET, ECST, VACS). Volgens populatie gebaseerde studies zou dat percentage nu lager dan 6% zijn door verbetering in medicamenteuze therapie. Het mortaliteitsrisico (1-2% in de beste reeksen) is vooral te wijten aan cardiale problematiek en minder aan cerebrale. (4,6,9)

**Tabel 1:** Resultaten van gerandomiseerde studies chronologisch gerangschikt naar einddatum van gegevensverzameling. Percentages voor 30 dagen mortaliteit en/of CVA na heekkundige behandeling.

	<b>PATIËNTENPOPULATIE</b>	<b>CEA (%)</b>	<b>CAS (%)</b>	<b>SIGNIFICANT? (P &lt; 0,05)</b>
<b>VACS (2)</b>	A	4,6	NB	NB
<b>NASCET (37)</b>	A en S	6,5	NB	NB
<b>ACAS (1,2)</b>	A	2,3	NB	NB
<b>ECST (38)</b>	S	9,6	NB	NB
<b>SAPPHIRE (39)</b>	A en S	9,9	4,4	Nee
	A	6,1	5,8	Nee
<b>ACST-1 (1,2)</b>	A	2,8	NB	NB
<b>EVA-3S (30)</b>	A en S	3,9	9,6	Ja
<b>SPACE (40)</b>	S	6,5	7,7	Nee
<b>ICSS (41)</b>	S	3,4	7,4	Ja
<b>CREST (2,19,26)</b>	A en S	2,3	4,4	Ja
	A	1,4	2,5	Nee
	S	2,3	5,5	Ja
<b>ACT-1 (2)</b>	A	1,7	2,9	Nee
<b>SPACE-2 (2,19)</b>	A	2,0	2,5	Nee

NB = niet beschikbaar  
 A = Asymptomatisch  
 S = Symptomatisch

Perioperatieve incidentie van CVA of dood bedraagt 3,8% in een grote Zweedse cohorte van symptomatische patiënten die CEA ondergingen tussen 2008 en 2012. Dit cijfer is vergelijkbaar met hedendaagse gerandomiseerde studies. Een duidelijk verschil met de historische ECST studie (9,6%). Op 20 jaar tijd zijn er 2,5 maal minder perioperatieve complicaties. Deze daling is toe te schrijven aan verbeterde BMT en betere indicatiestelling. (38,42) De evolutie in heelkundige technieken heeft geleid tot daling van lokale complicaties: NASCET rapporteerde 7,1% wondhematomen en 2% wondinfectie na CEA, terwijl dat in recentere EVA-3S studie respectievelijk 0,8% en 0,4% was na CEA. Patiëntenpopulatie in deze studies was vergelijkbaar. (5)

In **tabel 1** staan de belangrijkste RCT's beschreven die heelkundige behandeling van carotisstenose onderzochten. Enkel de SPACE en SAPPHIRE studie vonden geen significant verschil tussen CEA en CAS als heelkundige behandeling bij symptomatische patiënten. SAPPHIRE kon bewijzen dat CAS niet inferieur is aan stenting bij geselecteerde hoog risicopatiënten. Het verschil met de resultaten van andere RCT's kan waarschijnlijk verklaard worden door verschillende patiëntenpopulatie. De studie werd vroegtijdig stopgezet door trage patiëntenrecrutering. SPACE vond geen significant verschil in perioperatieve complicaties tussen CAS en CEA. Uit een meta-analyse van de grootste RCT's die CEA met CAS vergelijken bij symptomatische patiënten blijkt de odds ratio 1,72 (95% CI: 1,29-2,31) in het voordeel van CEA. Dit wil zeggen dat patiënten binnen 30 dagen na CAS 72% meer risico op dood of beroerte hebben in vergelijking met patiënten die CEA ondergingen. (2,39,40)

**Tabel 2:** Detailresultaten van studies, chronologisch gerangschikt naar einddatum van gegevensverzameling. Percentages voor optreden van MI, dood en beroerte binnen 30 dagen na heelkundige behandeling worden weergegeven.

	PATIËNTENPOPULATIE	EVENT	CEA (%)	CAS (%)	SIGNIFICANT? (P < 0,05)
<b>EVA-3S (30)</b>	A en S	MI	0,8	0,4	Nee
		Dood	1,2	0,8	Nee
		Beroerte	2,7	8,8	Ja
<b>SPACE (40)</b>	S	MI	NB	NB	NB
		Dood	0,9	0,7	Nee
		Beroerte	6,2	7,5	Nee
<b>ICSS (41)</b>	A en S	MI	0,6	0,4	Nee
		Dood	0,5	1,3	Nee

		Beroerte	3,3	7,4	Ja
<b>CREST (26)</b>	A en S	MI	2,3	1,1	Ja
		Dood	0,3	0,7	Nee
		Beroerte	2,3	4,1	Ja
<b>JALBERT, ET AL (33)</b>	A en S	MI	NB	2,5	NB
		Dood	NB	1,7	NB
		Beroerte	NB	3,3	NB
<b>ACT-1 (2)</b>	A	MI	0,9	0,5	Nee
		Dood	0,3	0,1	Nee
		Beroerte	1,4	2,8	Nee
<b>SHARPE, ET AL (23)</b>	S	MI	6,6	1,9	Ja
		Dood	2,0	0,6	Nee
		Beroerte	3,3	3,1	Nee
<b>BOULANGER, ET AL (43)</b>	A en S	MI	0,9	0,7	Nee
		Dood	0,9	1,0	Nee
		Beroerte	NB	NB	NB

NB = niet beschikbaar  
A = Asymptomatisch  
S = Symptomatisch  
MI = Myocardinfarct

**Tabel 2** toont aan dat er bij CAS een hoger risico op beroerte is, significant bij EVA-3S, ICSS en CREST. Op MR DWI beelden werd vastgesteld dat er meer embolisatie optreedt na CAS dan na CEA. Daartegenover staat dat er meer myocardinfarcten optreden na CEA in vergelijking met CAS (significant bij CREST en Sharpe et al). Belangrijke opmerking is dat MI in de CREST studie gedefinieerd werd als troponinstijging, troponinstijging met ECG veranderingen of klinisch MI. Er is discussie of MI ook gedefinieerd kan worden als geïsoleerde stijging van troponinegehalte, want het is geen hard eindpunt. Patiënten met troponinstijging in CREST hadden wel 4 maal meer kans op laattijdige mortaliteit in vergelijking met patiënten zonder troponinstijging. (2,6,32)

Een andere, belangrijke complicatie is craniaal zenuwletsel. Voornamelijk bij CEA omdat er bij halsdissectie talrijke craniale zenuwen of takken gepasseerd worden. Het gaat om de N. Glossopharyngeus IX, N. Vagus X, N. Accesorius XI, N. Hypoglossus XII, N. Laryngeus recurrens en marginale mandibulaire tak van de N. Facialis VII. Incidentie van perifere zenuwletsels in recente gerandomiseerde studies ligt rond de vijf procent. De meeste letsels herstellen spontaan. Bij CAS ligt de incidentie veel lager, namelijk minder dan een half procent. (2,5,26,37,41,44)



Er is een duidelijk verschil in techniek tussen CEA en CAS. Uit verschillende studies, opgelijst in **tabel 1**, blijkt dat CEA minder perioperatieve complicaties geeft dan CAS (significant bij EVA-3S, ICSS en CREST). Na de eerste 30 dagen, waar het verschil groot is, lopen risico's gelijk voor MI, dood, ipsilaterale beroerte, etc. De eerste 30 dagen zijn cruciaal, bij ongecompliceerd verloop is er geen verschil tussen beide technieken op lange termijn. Na CAS stelt men meer restenosen vast, maar deze zijn meestal asymptomatisch. Als asymptomatische patiënten geopereerd worden hebben zij, onafhankelijk van geslacht of type behandeling, minder kans op perioperatieve complicaties, zoals weergegeven in **tabel 1** en **tabel 2**. (5,20,43)

### 3.6 Evidentie

In recente AHA richtlijnen (2014) werd CAS als alternatief voor CEA voorgesteld zonder sluitende evidentie. Indiciestelling voor CAS is bovendien niet afgebakend. Meta-analyse van 3 grote Europese RCT's stelt dat CAS 3 keer meer perioperatief risico inhoudt dan CEA. Er zijn tegenstrijdige meta-analyses van verschillende studies over de perioperatieve complicatieratio van CEA ten opzichte van CAS. In veel studies zijn de artsen die CAS uitvoeren relatief onervaren, maar bij vergelijking met meer ervaren artsen werd aangetoond dat zij een hogere complicatieratio hebben. Mogelijks kan dit verklaard worden door een verschillende patiëntenpopulatie. CAS is de toekomst aangezien het minimaal invasief is en daardoor attractief voor patiënten, het is een procedure die continu evolueert en innoveert. Zo komen er continu nieuwe protectiesystemen en (membraneuze) stents op markt. Nieuwe (gerandomiseerde) studies zijn nodig om het effect van die innovaties op de uitkomsten te meten. (4,45)

Vandaag is en blijft carotisendarterectomie (CEA) de gouden standaard voor de meeste patiënten met hooggradige carotisstenose, zowel voor asymptomatische als symptomatische patiënten. CAS wordt selectief gebruikt (zie 3.4.2.2.1 voor uitgebreide lijst aan indicaties). (2,4,5)

### 3.7 Doel van de masterthesis

Veel chirurgen opereren patiënten met symptomatische carotisstenosen ondanks de duidelijke evidentie en richtlijnen te laat. Er is een soort 'comfort zone' ontstaan. Uitgestelde operaties hebben een lager perioperatief risico. Dit neemt niet weg dat ze veel minder beroertes gaan voorkomen, want in deze wachtperiode lopen patiënten net het meeste risico. Netto voorkomt men meer beroertes als men vroeg (binnen 14 dagen) opereert, ondanks het hogere perioperatief risico. In de ECST studie doet België het goed, in vergelijking met veel andere

landen. Hier was de tijd tussen symptoom en operatie kort, namelijk gemiddeld 28 dagen. (11,23,45,46)

Deze masterthesis gaat via retrospectief onderzoek in één centrum, UZ Gent, na of de richtlijnen worden opgevolgd. Twee periodes worden vergeleken: 2005-2006 en 2014-2016 qua indicatiestelling en timing van carotisingrepen. Hypothese is dat er nu minder asymptomatische en meer symptomatische patiënten worden geopereerd in vergelijking met vroeger. Als de uitkomsten overeen komen met wat er in de literatuur geschreven wordt zou bovendien de tijdspanne tussen neurologische symptomen en operatie verkort moeten zijn. Secundair wordt enerzijds nagegaan of de tijd tussen het neurologisch event en heelkundige behandeling het aantal perioperatieve complicaties beïnvloedt. Anderzijds wordt bestudeerd of doorverwijzing vanuit een ander ziekenhuis invloed heeft op tijdsinterval tussen symptoom en uiteindelijke operatie. Studiedoelen staan beschreven bij 4.2.5.

## 4 Methode

### 4.1 Literatuurstudie

Om de juiste variabelen te selecteren voor het onderzoek en informatie over het onderwerp te bekomen werd eerst wetenschappelijk literatuuronderzoek verricht. Daarvoor werden Pubmed, Embase, Web of Science en Google Scholar geraadpleegd. Web of Science werd gebruikt om de kwaliteit en relevantie van de gevonden literatuur te controleren en invloedrijke researchers over het onderwerp te identificeren. Het zoekalgoritme voor Pubmed werd geconstrueerd door een combinatie van medical subject headings, MeSH termen, te gebruiken. Nadien werd ook op 'free text' gezocht.

Er werd gefilterd op titel en abstract om uit te maken of artikels relevant zijn voor het besproken onderwerp. Eerst werd gefocust op recente richtlijnen om zo via de sneeuwbalmethode originele gerandomiseerde klinische studies terug te vinden. Naast gerandomiseerde studies werden ook grote observationele studies geïnccludeerd. Na een eerste selectie werd de full text gescreend op relevantie. Daarnaast werd ook specifiek naar bepaalde gespecialiseerde onderwerpen gezocht die slechts kort behandeld worden in deze masterthesis.

### 4.2 Studiedesign en onderzoeksmethoden

#### 4.2.1 Gegevensverzameling

Patiënten die in periodes 2005-2006 of 2014-2016 CEA of CAS ondergingen in het UZ Gent werden retrospectief geïnccludeerd. Goedkeuring van het ethisch comité werd verkregen, zie **bijlage E**. Patiënten werden niet op de hoogte gebracht van het gebruik van hun gegevens.

Patiëntengegevens werden geëxtraheerd uit het elektronisch patiënten dossier (EPD) en anoniem verwerkt. Voor de gegevensverzameling werden de te bestuderen variabelen bepaald op basis van literatuurstudie en gevalideerd door cel biostatistiek, Universiteit Gent. Via gegevens van het operatiekwartier werd een lijst van alle relevante ingrepen verkregen.

#### 4.2.2 Exclusiecriteria

Volgende procedures ter hoogte van de halsslagaders werden niet geïnccludeerd: heelkundige verwijdering van een katheder in A. Carotis, glomus caroticum tumoren, stenting van de oorsprong van de ACC of truncus brachiocephalicus en operatie van een arterioveneuze malformatie. Patiënten die gecombineerde ingrepen ondergingen werden eveneens geëxcludeerd zoals combinatie met open hartchirurgie of een operatie in hoofd-halsgebied.

In het kader van deze masterthesis werden resultaten en complicaties opgevolgd tot 30 dagen postoperatief. Voor resultaten en complicaties op lange termijn wordt verwezen naar gespecialiseerde literatuur. Perioperatief risico wordt gedefinieerd als het risico op complicaties binnen 30 dagen na heelkundige behandeling.

#### 4.2.3 Berekening stenosegraad

Stenosegraad kan volgens verschillende criteria bepaald worden, namelijk ECST of NASCET (respectievelijk Europese en Amerikaanse criteria). Er is een belangrijk verschil in stenosegraad bij het gebruik van verschillende methodes. In deze masterproef worden NASCET criteria gebruikt. De methode volgens NASCET: op beeldvorming zoekt men de kleinste diameter van het vat veroorzaakt door de stenose en trekt men deze af van de normale diameter meer distaal in de ACI. Deze waarde deelt men door de normale distale diameter en zet men om naar een percentage. Op die manier wordt de stenosegraad bepaald. (4,5,47) Gebruikte beeldvorming is duplexonderzoek. Dit onderzoek wordt in het UZ Gent uitgevoerd door technici onder supervisie van een arts van het hartcentrum.

#### 4.2.4 Studiedoelen

Primaire uitkomsten:

1A. Is de indicatiestelling voor heelkundige behandeling van een halsslagaderstenose gewijzigd tussen beide bestudeerde periodes?

1B. Is het tijdsinterval tussen het optreden van neurovasculaire symptomen en ingreep gewijzigd als beide bestudeerde periodes worden vergeleken?

Secundaire uitkomsten:

2A. Beïnvloedt de tijd tussen het neurologisch symptoom en heelkundige behandeling het aantal perioperatieve complicaties?

2B. Heeft het doorverwijzen uit een ander ziekenhuis een invloed op de tijd tussen het neurologisch event en heelkundige behandeling?

#### 4.2.5 Statistische verwerking

Na doorlopen van bovenstaande exclusiecriteria werden 337 patiënten weerhouden. Data werden verwerkt met behulp van IBM, SPSS Statistics 24. In **bijlage A** een tabel met alle variabelen die werden opgenomen. Enkele patiëntvariabelen werden gecodeerd via standaardisering: rookstatus, diabetesstatus, cardiale status, functionele longstatus, renale status, en ASA-classificatie voor functionele toestand. In **bijlage B** vindt u een tabel met meer uitleg over de gebruikte standaardisering en rapportage daarvan in deze dataset. De informatie is uitgebreider in vergelijking met **tabel 3** die de populatiekarakteristieken beschrijft (zie 5.1). (48,49)

Statistische analyse werd uitgevoerd in samenspraak met cel biostatistiek, Universiteit Gent. Er werd steeds tweezijdig statistisch getest. Significantieniveau werd vastgelegd op  $p = 0,05$ .

Beschrijvende tabellen voor populatie- en behandelingskarakteristieken werden geëxtraheerd en gerapporteerd voor beide bestudeerde periodes. Significante verschillen tussen beide periodes werden gezocht. Er worden telkens 2 ongepaarde steekproeven vergeleken. Bij categorische variabelen werd gekozen voor de Chi<sup>2</sup>-test indien aan de voorwaarden werd voldaan, anders werd het resultaat van de Fisher Exact test gerapporteerd. Als dit het geval was werd dit met een asteriks '\*' aangeduid. Voor continue variabelen (leeftijd en BMI) werd gecontroleerd of deze normaal verdeeld waren via de Shapiro-Wilk test. Dit was niet het geval dus werd voor de Mann Whitney U test gekozen. Resultaten zijn gerapporteerd in **tabel 3** en **tabel 4**.

Hieronder volgt een opsomming van de rationale voor gebruikte statistische test bij elk studiedoel.

1A. Het gaat om 2 ongepaarde steekproeven met categorische variabelen, er werd gekozen voor de Chi<sup>2</sup>-test omdat aan de voorwaarden werd voldaan. Nadien werd via program R extra info verkregen over de uitkomst van de test. (50)

1B. Eerst werd gekeken of de variabele interval al dan niet normaal verdeeld is. Dit bleek niet het geval. Er werd een transformatie uitgevoerd, de natuurlijke logaritme van de variabele interval werd genomen. Nadien werd onderzocht of er nu een normale verdeling te zien was.

Dit was het geval. Er worden 2 ongepaarde steekproeven vergeleken voor een continue variabele dus werd geopteerd voor de ongepaarde student T-test. Nadien werden de resultaten getransformeerd (e-machtsname) om correcte rapportage mogelijk te maken. Dit gebeurde via Microsoft Excel.

2A. Analyse via logistische regressie. Door het kleine aantal complicaties (48 in totaal, 14,2%) was het enkel mogelijk om beschrijvende statistiek uit te voeren op individuele complicaties.

2B. De variabele interval moet opnieuw gebruikt worden (cfr. studiedoel 1B); aangezien deze niet normaal verdeeld is werd hier ook een transformatie uitgevoerd. Er worden 2 ongepaarde steekproeven vergeleken voor een continue variabele dus werd geopteerd voor de ongepaarde student T-test en hertransformatie via Microsoft Excel. Eerst uitgevoerd voor de gehele populatie, daarna opgesplitst per periode.

## 5 Resultaten

### 5.1 Kenmerken van de steekproefpopulatie

Er werden 337 patiënten geïdentificeerd die CEA of CAS ondergingen in 2005-2006 (periode 1) of 2014-2016 (periode 2) in het UZ Gent.

De basiskarakteristieken van de steekproefpopulatie zijn vergelijkbaar over beide periodes zoals weergegeven in **tabel 3**. Mediane leeftijd is 69-70 jaar, de meerderheid van de patiënten zijn mannen (74-75%) ingedeeld in ASA III (73-75%). Co-morbiditeiten zijn vaak aanwezig, 26-27% heeft diabetes, 14-21% heeft ischemische hartziekte of hartfalen, 11-14% heeft een abnormale functionele longstatus en 8-10% heeft een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Er is een significante verschuiving in het gebruik van beeldvormende onderzoeken tussen beide periodes waarbij vroeger meer MRA werd gebruikt (57,4%), nu meer CTA (68,1%). In periode 2 werden significant meer mensen doorgestuurd vanuit andere ziekenhuizen, 93 (51,1%) tegenover 32 (20,6%). Er worden significant meer cholesterolverlagende middelen ingenomen in periode 2 (74,2%) in vergelijking met periode 1 (63,9%).

**Tabel 3:** basiskarakteristieken van de steekproefpopulatie

	PERIODE		
	1: 2005-2006	2: 2014-2016	P-waarde
<b>Algemeen – n (%)</b>			
N	155	182	-
Leeftijd (in jaar) – gemiddelde (standaardfout)	69 ± 1	70 ± 1	0,388

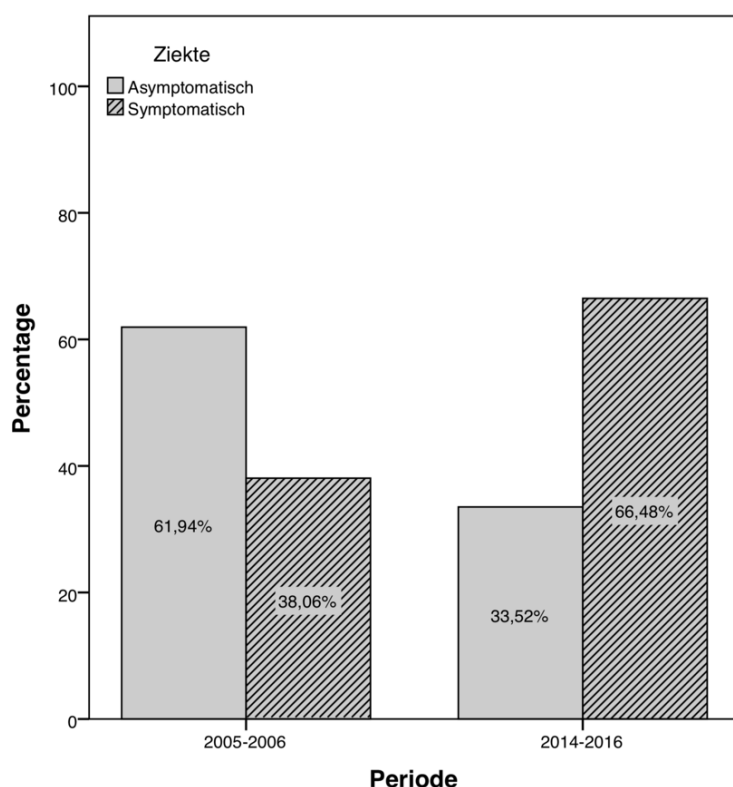
Geslacht, man		116 (74,8)	134 (73,6)	0,800
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) – gemiddelde (standaardfout)		26,32 ± 0,35	25,62 ± 0,32	0,117
TIA/CVA in voorgeschiedenis > 6m geleden		49 (31,6)	49 (26,9)	0,345
Duplex doppler		155 (100,0)	182 (100,0)	1,000
CTA		21 (13,6)	124 (68,1)	< 0,001
MRA		89 (57,4)	54 (29,7)	< 0,001
Roker		41 (26,5)	56 (30,8)	0,383
Doorgestuurd vanuit ander ziekenhuis?		32 (20,6)	93 (51,1)	< 0,001
Aanmeldings- symptoom	Asymptomatisch	96 (61,9)	61 (33,5)	< 0,001
	Symptomatisch:	59 (38,1)	121 (66,5)	
	TIA	29 (18,7)	59 (32,4)	
	CVA	24 (15,5)	48 (26,4)	
	Amaurosis Fugax	6 (3,9)	13 (7,1)	
<b>Stenosegraad (NASCET criteria) – n (%)</b>				
Ipsilateraal	<50%	2 (1,3)	3 (1,6)	0,154
	50-59%	2 (1,3)	11 (6,0)	
	60-69%	20 (12,9)	25 (13,7)	
	70-79%	41 (26,5)	49 (26,9)	
	80-89%	29 (18,7)	28 (15,4)	
	90-99%	57 (36,8)	55 (30,2)	
	(Bijna) occlusie	2 (1,3)	8 (4,4)	
Contralateraal ≥ 70%		33 (21,3)	32 (17,6)	0,390
<b>Co-morbiditeiten – n (%)</b>				
Diabetes		42 (27,1)	48 (26,4)	0,881
Ischemische hartziekte of hartfalen		32 (20,6)	26 (14,3)	0,123
Abnormale functionele longstatus		21 (13,5)	20 (11,0)	0,474
Renale status, GFR < 90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>		15 (9,7)	14 (7,7)	0,517
ASA-classificatie	ASA 1	0 (0,0)	1 (0,5)	0,457*
(49)	ASA 2	39 (25,2)	38 (20,9)	
	ASA 3	113 (72,9)	136 (74,7)	
	ASA 4	3 (1,9)	7 (3,8)	
	ASA 5	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Medicatie voor het kwalificerend neurologisch event – n (%)</b>				
Anti-coagulantia		13 (8,4)	16 (8,8)	0,895
Anti-aggregantia		114 (73,5)	138 (75,8)	0,632

Cholesterolverlagers	99 (63,9)	135 (74,2)	<b>0,041</b>
Antihypertensiva	123 (79,4)	134 (73,6)	0,218

**Opmerking:** \*\* werd toegevoegd als de voorwaarden voor Chi<sup>2</sup>-test niet gerespecteerd werden. Meer dan 20% van de cellen hebben een verwachte waarde < 5 en in minstens 1 categorie is de verwachte waarde < 1. Daardoor is het resultaat van Chi<sup>2</sup>-test invalide dus werd de Fisher exact test gebruikt.

## 5.2 Indicatie voor heelkundige behandeling

De primaire uitkomst van de studie is of de indicatiestelling voor heelkundige behandeling veranderde tussen beide bestudeerde periodes. Uit **figuur 3** en **tabel 3** blijkt dat er een duidelijke verschuiving is in het type patiënten die heelkundig behandeld worden, namelijk in periode 1 werden 38.1% symptomatische carotisstenosen behandeld in vergelijking met 66,5% in periode 2 ( $p < 0,001$ ). Dat is een significante stijging van 28,2% (95% CI: 17,9%-38,3%).



**Figuur 3:** Percentage van heelkundig behandelde symptomatische en asymptomatische patiënten uitgezet over de twee bestudeerde periodes.

## 5.3 Heelkundige behandeling

Karakteristieken voor heelkundige behandeling zijn weergegeven in **tabel 4**. Er zijn significante verschillen te observeren tussen beide periodes. CAS werd verricht bij 26 tot 35% van de patiënten, doch de gebruikte techniek is duidelijk verschillend tussen beide periodes. In

periode 2 wordt de aortaboog vermeden en wordt in meer dan de helft van de CAS procedures de ACC als toegangsweg (59,2%) gebruikt met flow reversal als neuroprotectie (51%), dit is de TCAR-procedure. In periode 1 was de A. Femoralis bijna altijd de toegangsweg (98,2%) en waren filters het meest gebruikte protectiesysteem (96,3%) (**tabel 4**). Distale ballonocclusie en MOMA werden in de steekproef niet gebruikt als cerebrale protectie en dus weggelaten in verdere analyse.

Bij CEA (65 tot 74% van de heelkundige behandelingen) werden significant meer shunts gebruikt in periode 2. In de meerderheid van de gevallen wordt de arteriotomie met een synthetische patch (> 80%) gesloten. In periode 2 werd het gebruik van een boviene patch geïntroduceerd (12,7%). In periode 1 werd eversie techniek met primair sluiten duidelijk meer toegepast (11,9% versus 3,0% in periode 2). Locale anesthesie werd in de eerste periode meer gebruikt (34,8% ten opzichte van 11%). In de beide bestudeerde periodes werd zeldzaam een hybride procedure uitgevoerd (1 maal in elke periode).

**Tabel 4:** behandelingskarakteristieken van de steekproefpopulatie

		PERIODE		
		2005-2006	2014-2016	P-waarde
Heelkundige behandeling – n (%)	CEA	100 (64,5)	134 (73,6)	0,121*
	CAS	54 (34,8)	47 (25,8)	
	Hybride procedure	1 (0,6)	1 (0,5)	
Anesthesie – n (%)	Algemeen	101 (65,2)	161 (88,5)	<b>&lt; 0,001</b>
	Lokaal	54 (34,8)	20 (11,0)	
<b>CEA – n (%)</b>				
Synthetische patch		88 (87,1)	109 (81,3)	<b>&lt; 0,001*</b>
Lichaamseigen vene als patch		0 (0,0)	3 (2,2)	
Boviene patch		0 (0,0)	17 (12,7)	
Primaire suture		1 (1,0)	1 (0,8)	
Primair sluiten na eversie		12 (11,9)	4 (3,0)	<b>0,007</b>
Shuntgebruik		62 (62,0)	114 (85,1)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>CAS – n (%)</b>				
Toegangsweg	A. Carotis Communis	1 (1,8)	29 (59,2)	<b>&lt; 0,001</b>
	A. Femoralis	54 (98,2)	20 (40,8)	
Cerebrale protectie	Geen	2 (3,7)	2 (4,1)	<b>&lt; 0,001*</b>
	Filters	52 (96,3)	20 (40,8)	
	Proximale klem	0 (0,0)	2 (4,1)	



Proximale reverse flow	0 (0,0)	25 (51,0)
------------------------	---------	-----------

**Opmerking:** \*\* werd toegevoegd als de voorwaarden voor Chi<sup>2</sup>-test niet werden gerespecteerd. Meer dan 20% van de cellen hebben een verwachte waarde < 5 en/of in minstens 1 categorie is de verwachte waarde < 1. Daardoor is het resultaat van Chi<sup>2</sup>-test invalide, als alternatief werd de Fisher exact test gebruikt.

#### 5.4 Perioperatieve complicaties

Complicatieratio's zijn gelijkaardig in beide periodes, namelijk 14% van de patiënten vertoonden perioperatief een complicatie (**tabel 5**). Per periode traden respectievelijk 22 en 26 complicaties op. **Bijlage D** splitst de perioperatieve complicaties verder op. Naast opsplitsing per periode wordt opgesplitst voor symptomatologie en uitgevoerde heekkundige behandeling.

Complicaties werden in 3 categorieën ingedeeld; neurologisch, dood en major adverse events (MAE). Neurologische complicaties zijn: TIA, CVA of craniaal zenuwletsel. Dood als verwikkeling spreekt voor zichzelf. MAE wordt nog opgesplitst in procedure gerelateerde complicaties en algemene MAE. Gerelateerd aan de procedure kan er een infectie, pseudo-aneurysma, postoperatieve bloeding of hematoom voorkomen. Algemeen werden volgende complicaties weerhouden: hartinfarct, pneumonie of urosepsis. Pneumonie, urosepsis en infectie kwamen niet voor als complicatie in de bestudeerde steekproef. Ze werden weggelaten in **tabel 5**.

De 30 dagen beroerte/mortaliteit ratio was vergelijkbaar in beide periodes, ongeveer drie procent. In periode 2 werden veel meer craniale zenuwletsels beschreven na carotisoperatie, 15 (8,2%) versus 6 (3,9%).

**Tabel 5:** Perioperatieve complicaties (30 dagen) bij de steekproefpopulatie. In **bijlage D** een uitgebreide versie van de tabel met verdere opsplitsing voor symptomatologie en type operatie.

	PERIODE	
	2005-2006	2014-2016
<b>Algemeen - n (%)</b>		
Complicatie	22 (14,2)	26 (14,3)
Mortaliteit	3 (1,9)	2 (1,1)
Stroke/mortaliteit	5 (3,2)	5 (2,7)
<b>Neurologisch – n (%)</b>		
TIA	2 (1,3)	0 (0,0)

CVA	Mineur	0 (0,0)	1 (0,5)
	Majeur	2 (1,3)	2 (1,1)
Craniaal zenuwletel		6 (3,9)	15 (8,2)
<b>MAE – procedure gerelateerd – n (%)</b>			
Post operatieve bloeding		2 (1,3)	1 (0,5)
Pseudo-aneurysma		2 (1,3)	1 (0,5)
Hematoom		5 (3,2)	3 (1,6)
<b>MAE – algemeen – n (%)</b>			
Myocard infarct		1 (0,6)	2 (1,1)

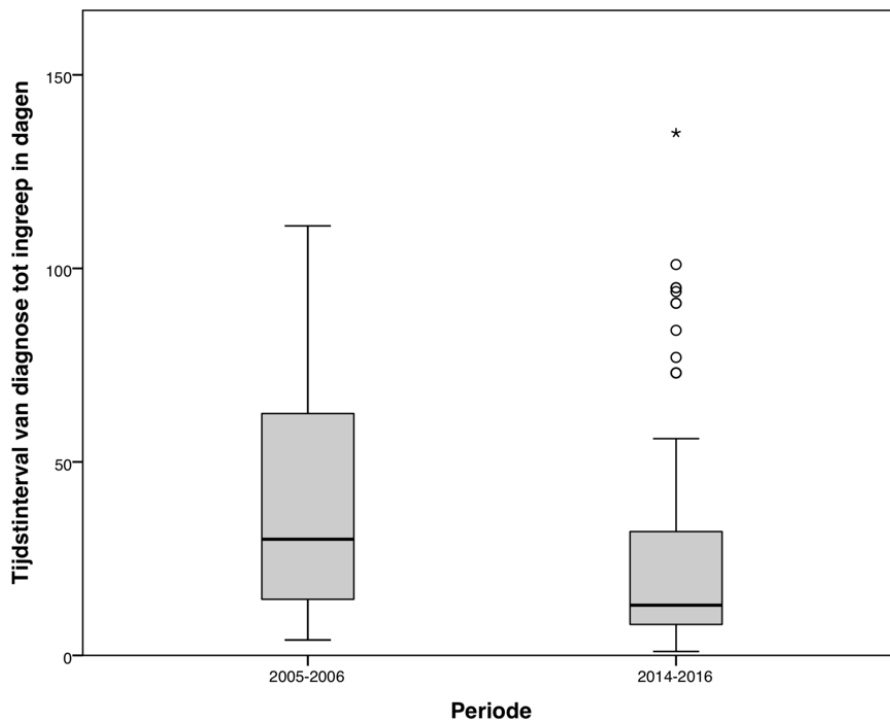
## 5.5 Tijdsinterval tussen symptoom en heelkundige behandeling

De andere primaire uitkomst van deze studie onderzoekt eventuele wijziging in tijdspanne tussen symptoom en ingreep als men beide bestudeerde periodes vergelijkt. In **tabel 6** staat het aantal patiënten, gemiddelde tijdsinterval en mediane tijdsinterval weergegeven voor beide bestudeerde periodes. Over beide periodes daalt het mediane interval tussen neurologische symptomatologie en operatie van 30 naar 13 dagen. Een significante daling van het interval met gemiddeld 101,9% ( $p < 0,001$ , 95% CI: 47,6%-176,3%).

**Figuur 4** toont grafisch de verkorting van het interval voor symptomatische patiënten. Er zijn op de figuur ook enkele uitschieters te zien. Sommige operaties vinden, zelfs in periode 2, nog meer dan 50 dagen na het laatste neurologische event plaats.

**Tabel 6:** Tijdsinterval van diagnose tot ingreep in dagen

Patiëntenpopulatie	Periode					
	2005-2006			2014-2016		
	N	Gemiddelde	Mediaan	N	Gemiddelde	Mediaan
<b>Symptomatisch</b>	59	48,9	30	121	24,4	13
<i>doorgestuurd</i>	16	54,3	26	74	28,4	15,5
<i>niet doorgestuurd</i>	43	47	31	47	18,17	9



**Figuur 4:** Box plot van het tijdsinterval van diagnose tot ingreep vergeleken tussen beide bestudeerde periodes, enkel voor symptomatische patiënten.

## 5.6 Invloed van tijdsinterval op perioperatieve complicaties

Secundair werd onderzocht of de tijd tussen neurologisch event en heelkundige behandeling het aantal perioperatieve complicaties beïnvloedt. Door het klein aantal complicaties (48 in totaal) werd beslist om niet te vergelijken tussen beide periodes. Statistische testing toonde aan dat er geen significante verandering is in kans op complicatie per toename van tijdseenheid tussen symptoom en heelkundige behandeling bij symptomatische patiënten ( $p = 0,249$ , 95% CI: 0,970-1,008). Voor onderzoek naar invloed van het tijdsinterval op specifieke perioperatieve complicaties was de steekproef te klein.

## 5.7 Invloed van doorsturen op tijdsinterval

Er werd onderzocht of doorverwijzing van patiënten uit andere ziekenhuizen een invloed had op interval tussen symptoom en operatie. Dit werd enkel onderzocht voor symptomatische patiënten. Er kon over de gehele steekproef geen significant verschil aangetoond worden ( $p = 0,189$ , 95% CI: 0,91-1,67). Wanneer binnen beide periodes onderzocht kon wel een significant verschil aangetoond worden in periode 2, niet in periode 1. **Tabel 6** geeft weer dat het interval wanneer men werd doorgestuurd mediaan 15,5 dagen bedraagt in vergelijking met 9 dagen wanneer niet doorgestuurd in periode 2. In periode 2 is het interval tussen neurologische symptomen en operatie gemiddeld 98,0% groter indien verwezen vanuit perifere centra ( $p < 0,001$ , 95% CI: 38,6%-182,7%).

## 6 Discussie

### 6.1 Indicatie voor heelkundige behandeling

Deze retrospectieve monocentrische studie toont aan dat de indicatiestelling voor heelkundige behandeling van halsslagaderstenosen significant wijzigde tussen 2005-2006 en 2014-2016. Recent werden significant meer symptomatische patiënten behandeld in vergelijking met vroeger. Het doel van heelkundige behandeling is het risico op beroerte verminderen. NASCET toonde aan dat CEA het aantal beroertes halveert in vergelijking met enkel BMT voor symptomatische patiënten. Per 1000 CEA's bij symptomatische patiënten worden 78 tot 156 beroertes voorkomen per 5 jaar afhankelijk van stenosegraad. Data van deze belangrijke RCT dateren van 1988-1991, BMT toen is niet te vergelijken met BMT nu. (2,11,37)

Het is twijfelachtig of heelkundige behandeling bij asymptomatische patiënten zinvol is gezien de evolutie en verbetering in medicamenteuze therapie. Sommigen gaan zelfs zo ver dat ze zich afvragen of het uitvoeren van gerandomiseerde studies voor heelkundige behandeling bij asymptomatische patiënten nog ethisch verantwoord is. (51) De ACST-1 studie (1993-2003) concludeerde dat er per 1000 CEA's 46 beroertes worden voorkomen per 5 jaar. Veel meer asymptomatische patiënten moeten geopereerd worden om één CVA te vermijden in vergelijking met symptomatische patiënten. (2,11,15) Door het gebrek aan internationale consensus varieert het percentage revascularisaties sterk per land. In de USA gebeurt > 75% van de revascularisaties bij asymptomatische patiënten, terwijl dat in Denemarken nul procent is. In het UZ Gent was het percentage tussen 2014 en 2016 33,5%. (20)

Door de gewijzigde operatieve indicatie werd in 2005-2006 meer MRA (57,4%) en tussen 2014 en 2016 meer CTA (68,1%) verricht om de intra- en extracranieële vaten in beeld te brengen. Voor MRA is er langere wachttijd, maar geen stralingsbelasting. Klassiek kiest men voor dit onderzoek bij asymptomatische patiënten. Tussen 2014 en 2016 werden veel meer symptomatische patiënten geopereerd bij wie CTA werd verricht bij uitwerking van de acute beroerte, waarbij halsvaten mee gescand worden. Daarnaast ondergaan symptomatische patiënten doorgestuurd uit ZorgSaam Terneuzen (Nederland) routinematig CTA.

### 6.2 Timing – symptomatische patiënten

Symptomatische patiënten werden in 2014-2016 binnen de twee weken na hun neurologische klachten heelkundig behandeld. In 2005-2006 was dat niet het geval. Volgens CETC, een meta-analyse van de historische VACS, ECST en NASCET studies, worden er 180 beroertes op 5 jaar voorkomen per 1000 CEA's als de patiënt binnen twee weken na neurologische klachten geopereerd wordt. (37,38,52) Als CEA 12 weken wordt uitgesteld zullen slechts 8

beroertes op 5 jaar worden voorkomen per 1000 operaties, terwijl er nog steeds een belangrijk operatief risico is. Dat komt doordat het risico op beroerte het grootst is binnen twee weken na neurologisch event (11-25%). Resultaten van CETC werden in belangrijke internationale richtlijnen van ESVS (2009) en AHA/ASA (2011) geïmplementeerd. (45,47)

Data die CETC gebruikte voor meta-analyse zijn verouderd. Enerzijds door evoluties in BMT en anderzijds door de wijze waarop het interval tussen neurologisch symptoom en operatie gedefinieerd wordt. VACS includeerde, net zoals NASCET, patiënten tussen 1988 en 1991, ECST tussen 1981 en 1994. Tijdstip van neurologische symptomen die de indicatie vormden voor heelkundige behandeling ontbrak vaak. Meestal definieerde men enkel tijd van randomisatie tot operatie. Voor symptomatische patiënten betekent dat per definitie dat het gerapporteerde interval korter is dan het werkelijke interval tussen symptoom en operatie. De grens van twee weken is dus arbitrair, maar doordat die historisch gegroeid is wordt die nog altijd zo gebruikt.

Deze studie toont aan dat de nieuwste internationale richtlijnen in het UZ Gent worden opgevolgd. Het mediaan tijdsinterval tussen neurologische symptomen en operatie daalde van 30 dagen in 2005-2006 naar 13 dagen in 2014-2016. Dit is vergelijkbaar met resultaten uit andere landen zoals het Verenigd Koninkrijk waar het mediane interval 12 dagen is, 9 dagen in Duitsland en 8 dagen in Zweden. Jammer genoeg worden vandaag nog steeds 45,5% van de symptomatische patiënten meer dan twee weken na neurologische symptomen geopereerd in UZ Gent. In een meta-analyse van de CREST studie met enkel symptomatische patiënten was dit 59%. (2,22)

Verwijzing vanuit perifere centra leidde in 2014-2016 tot een significante verlenging van de tijdspanne tussen optreden van neurologische klachten en operatie, maar niet in 2005-2006. Er is nog verbetering mogelijk met betrekking tot het verwijzingsbeleid. Vergelijking tussen beide bestudeerde periodes is moeilijk omdat het steekproefaantal in 2005-2006 de helft kleiner is en er toen, relatief gezien, 2,3 keer minder werd doorverwezen. Vandaag wordt meer doorverwezen omdat er een samenwerkingsverband is tussen UZ Gent en ZorgSaam Terneuzen (Nederland). In Nederland worden de patiënten preoperatief op punt gesteld, de operatie gebeurt in UZ Gent. Ten tweede is UZ Gent een tertiair centrum waar complexe gevallen zoals een symptomatische restenose na CEA naar verwezen worden. Vaak wordt deze behandeld via CAS in UZ Gent omwille van de beschikbare expertise.

Ondanks het feit dat er vandaag niet alleen meer symptomatische carotisstenosen worden behandeld, maar ze ook sneller een ingreep ondergaan na neurologische klachten is het risico op complicaties niet toegenomen. Uitgesteld opereren om perioperatieve complicatieratio te

verminderen heeft geen zin, want het risico op complicaties daalt niet per toename van tijdseenheid tussen symptoom en heelkundige behandeling.

UZ Gent haalt de drempel voor 30 dagen risico zoals gesteld in internationale richtlijnen (< 3% bij asymptomatische en < 6% bij symptomatische patiënten). In deze studie (gemengde populatie van symptomatische en asymptomatische patiënten) was het 30 dagen risico op beroerte of dood in 2005-2006 3,2%, in 2014-2016 2,7%. Resultaten zijn vergelijkbaar met een gemengde populatie in recente RCT's zoals EVA-3S en CREST. Dit geldt zowel voor 30 dagen risico op beroerte of mortaliteit als eindpunt als voor individuele complicaties zoals beschreven in **tabel 5** en **bijlage D**. (23,33,51,53)

Myocard infarct werd in deze studie anders gedefinieerd in vergelijking met RCT's zoals bijvoorbeeld CREST. De complicatie werd gerapporteerd indien er klinisch MI werd waargenomen. In studies rapporteert men vaak reeds MI bij troponinestijging. De reden voor de andere definitie in deze studie is de retrospectieve dataverzameling. Routine bloedonderzoek met troponinebepaling gebeurde niet. Het is moeilijk te vergelijken met grootschalige studies aangezien MI slechts drie maal voorkwam in de gehele studiepopulatie. **Tabel 2** leert dat 0,4 tot 2,3% van de patiënten in een gemengde studiepopulatie postoperatief een MI krijgt, in deze studie was dat in 2005-2006 0,6% en in 2014-2016 1,1%. Een vergelijkbaar resultaat, maar moeilijk te vergelijken door andere definiëring. (2,26)

Craniaal zenuwletsel is een vaak voorkomende complicatie bij operatie in het halsslagadergebied. In het merendeel van de gevallen is er spontane opklaring, desalniettemin wil men deze situatie vermijden. In deze steekproef werd na CAS geen enkel craniaal zenuwletsel gerapporteerd. CREST rapporteerde 0,3% craniale zenuwletsels na CAS, ACT-1 0,1% en EVA-3S 1,1%. De complicatie treedt meer op na CEA omdat de vaten ter hoogte van de hals worden vrijgelegd. In 2005-2006 werd bij 3,9% van de patiënten de complicatie vastgesteld, in 2014-2016 8,2%. Andere studies hadden een vergelijkbaar aantal craniale zenuwletsels na CEA: ICSS 5,5%, CREST 4,7%, ECST 5,1%, NASCET 8,6%, EVA-3S 7,7%. (5,26,30,37,38,41,54)

Hoe komt het dat het aantal craniaal zenuwletsels recent frequenter werd gerapporteerd? Bij symptomatische patiënten is het 30 dagen risico op beroerte of dood na CEA drie keer groter als een neuroloog de evaluatie maakt in vergelijking met een vasculair chirurg (7,7% versus 2,3%). Er is nood aan objectieve evaluatie van eventuele complicaties. (55) In het UZ Gent wordt elke patiënt pre- en postoperatief neurologisch onderzocht door een neuroloog. Dat verklaart waarschijnlijk dat er meer dan dubbel zo veel craniale zenuwletsels in 2014-2016 werden vastgesteld ten opzichte van 2005-2006. Vroeger was het meestal de vaatchirurg zelf

die instond voor evaluatie en rapportering terwijl dat in 2014-2016 obligaat door een neuroloog gebeurde. Detectie van vroeger ongerapporteerde of niet opgemerkte complicaties kan zowel de patiënt als de chirurg ten goede komen. De patiënt kan beter revalideren en de chirurg kan postoperatieve uitkomsten valideren. (4,44,56)

### 6.3 Asymptomatische patiënten

Het huidige 5-jaars risico op ipsilaterale beroerte bij asymptomatische patiënten onder BMT is 3,6%. In de gerandomiseerde ACAS en ACST-1 studie was dat respectievelijk 11% en 5,3% onder BMT. Het 5-jaars risico op beroerte gecombineerd met perioperatief risico op beroerte of dood bij asymptomatische patiënten na CEA bedraagt 4,4% bij ACST-1 en 5,1% bij ACAS. Met huidige medische behandeling is het 5-jaars risico op beroerte lager dan het gecombineerd risico na CEA. Daarom wordt aanbevolen enkel symptomatische en asymptomatische hoog risicopatiënten heelkundig te behandelen voor halsslagaderstenose. Resultaat van deze studie is overeenkomstig met aanbevelingen in de meest recente internationale richtlijnen. (2,10,57,58)

### 6.4 Limitaties

Door het retrospectieve studie design werden data naar aanleiding van deze studie geëxtraheerd uit het EPD. Enkel gerapporteerde variabelen konden worden bestudeerd. Verder werd niet alle informatie consciëntieus bijgehouden waardoor er bepaalde data 'missing' bleef. Doorverwijzing uit andere ziekenhuizen was een andere oorzaak van verloren data. Data kan fout of niet ingegeven zijn destijds waardoor geen realistische analyse kan gemaakt worden. Een voorbeeld: pneumonie, urosepsis en infectie kwamen niet voor als complicatie in de bestudeerde steekproef. Ze kunnen aanleiding geven tot verlengde opnameduur, daarom werd initieel gekozen om ze op te nemen als variabelen. Slikpneumonie bij CVA patiënten is eveneens een bekende complicatie doch werd ze in deze retrospectieve analyse niet vastgesteld.

Modified rankin scale wordt in veel internationale studies en richtlijnen gebruikt om graad van afhankelijkheid na beroerte in te schatten. Op die manier wordt ernst van beroerte beoordeeld. In deze studie kon deze schaal niet als variabele worden opgenomen omdat ze meer niet dan wel gerapporteerd werd. Desalniettemin werd geprobeerd om onderscheid te maken tussen mineure en majeure beroerte als complicatie na heelkundige behandeling. Dit gebeurde op basis van mRS indien mogelijk of NIHSS (national institutes of health stroke scale) of klinische rapportage. Het gebrek aan uniformiteit kan voor fouten gezorgd hebben.

## 6.5 Aanbevelingen

Op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur en toonaangevende internationale richtlijnen is in **bijlage C** een flowchart toegevoegd hoe halsslagaderstenose momenteel wordt aangepakt binnen het UZ Gent.

### 6.5.1 Asymptomatische patiënten

Een groot probleem bij asymptomatische carotispatiënten is identificatie. Uit een cohorte van meer dan 2 miljoen mensen blijkt 2,5% een asymptomatische carotisstenose van meer dan 50% te hebben. Slechts 0,5% van deze cohorte heeft een asymptomatische stenose van meer dan 70%, de drempel om eventueel heelkundig in te grijpen. Op dit moment is er geen goed instrument om op gerichte wijze de algemene populatie te screenen zodat er kosten-effectief kan worden ingegrepen. Daarnaast moet men bij screening altijd opletten voor vals positieven die eventueel onnodig een risicovolle operatie ondergaan. Op dit moment bevelen de meeste richtlijnen screening niet aan. (2,15)

Indien er een goed screeningsinstrument zou zijn, lost dit niet alle problemen op. In het Verenigd Koninkrijk berekende men dat als alle asymptomatische carotislidgers met een stenose van 70 tot 99% CEA ondergingen er per jaar 230 beroertes voorkomen worden. Dat is 0,2% van alle jaarlijkse beroertes in het VK. Elke voorkomen beroerte zou € 88.300 kosten. Men is nog steeds op zoek naar een screeningsmethode die hoog risico patiënten kan identificeren. Verder onderzoek is vereist om tot een tool te komen die specifiek en sensitief is om hoog risico asymptomatische carotispatiënten te identificeren. Deze kunnen dan heelkundig behandeld worden om beroerte te vermijden. (1,2,59)

### 6.5.2 Symptomatische patiënten

Alle mensen die vermoedelijk een TIA hadden, zouden binnen zeven dagen een duplex ultrasonografie moeten ondergaan. In de praktijk blijkt echter dat slechts 50% zich laat onderzoeken binnen 12 weken. Belangrijkste vertragingen ontstaan door wachttijden bij aanvragen van beeldvorming en doorverwijzing naar het ziekenhuis. Andere mogelijke vertragende factoren zijn de wachttijd tot operatie kan plaatsvinden, medische co-morbiditeit die moeten uitgewerkt worden, etc. (4,5,8,9,11,22,42,45)

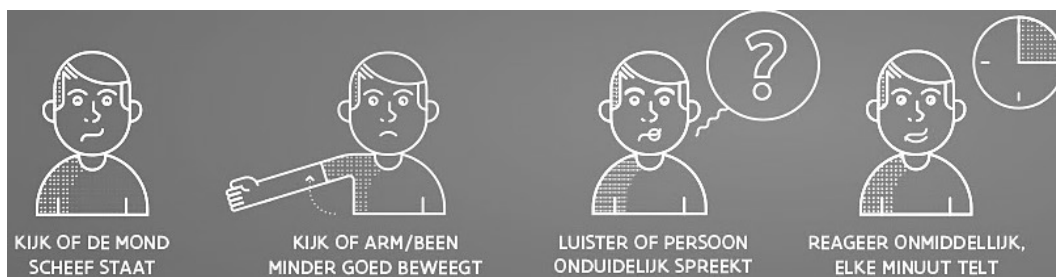
Verder is de ernst van symptomen mogelijks een vertragende factor. Patiënten die een beroerte hebben met  $mRS \geq 3$  worden niet onmiddellijk heelkundig behandeld. Men wacht soms 2 tot 4 weken of tot  $mRS < 2$  wegens een verhoogd risico op hyperperfusiesyndroom. Anderzijds kunnen relatief onopvallende, vage, onduidelijke symptomen een vertragende factor zijn. Patiëntenvoorkeur kan eveneens een rol spelen. (23)



Er zijn verschillende niveaus waarop ingespeeld moet worden om interval tussen neurologisch symptoom en operatie te verkleinen. Op politiek niveau moet meer geld vrijgemaakt worden om sneller beroertes te kunnen diagnosticeren en behandelen. Daarnaast moeten alle artsen enerzijds bewust gemaakt worden van de symptomen en anderzijds van de gouden regel bij beroerte die is en blijft: 'time is brain'. Daarom is het aangewezen ook het bewustzijn van de algemene bevolking voor beroerte te stimuleren.

Politiek moet men inzetten op gespecialiseerde stroke centra die in acute setting beroertes behandelen en de oorzaak verder opsporen. Indien de oorzaak een halsslagerstenose is kan de ingreep zo snel mogelijk worden uitgevoerd na multidisciplinair overleg. Sharpe et al. beschreven de werkwijze in Leicestershire, Verenigd Koninkrijk. De huisarts of spoedgevallendienst verwijst elektronisch, maakt een risico inschatting via een scoresysteem en start alvast anti-agregerende therapie en statine. Aan de hand van de risico inschatting wordt de patiënt binnen de week of nog dezelfde dag gezien in het stroke centrum. In het stroke centrum is 24/24, 7/7 de nodige expertise aanwezig voor neurologische evaluatie, diagnostiek, eventuele thrombolysie of thrombectomie en vasculaire heelkunde. (11,21,23)

SAFE (Stroke Alliance for Europe) is een non-profitorganisatie die bewustzijn omtrent beroerte in Europa probeert te vergroten bij de algemene bevolking. **Figuur 5** toont een tekening die gebruikt wordt in campagnes. Het FAST-principe staat afgebeeld. Scheefstaande mond (F - face), verlamde arm (A - arm) en spraakproblemen (S - speech) zijn alarmsignalen. T staat voor time of tijd, want het is cruciaal onmiddellijk de medische hulpdiensten verwittigen. Op die manier probeert men ervoor te zorgen dat mensen sneller hulp zoeken bij beroerte. (60)



**Figuur 5:** FAST-principe

Op dit moment is er geen consensus naar optimale timing van interventie binnen de tijdspanne van 14 dagen. Definiëring van het interval is een probleem. Het interval eindigt eenduidig op het tijdstip van de operatie. Het beginpunt van het interval is variabel. In deze studie werd het begin vastgelegd wanneer neurologische symptomen gediagnosticeerd werden door een arts of anamnestic weehouden werden. (2) In andere studies bepaalde men het beginpunt op een andere manier. Reznik et al. classificeerde de dag van opname als dag van beroerte. (25) Rantner et al. definieerde het interval tussen het initiële neurologische symptoom en operatie,

maar indien er meerdere neurologische gebeurtenissen plaatsvonden, werd de termijn berekend vanaf de laatste gebeurtenis tot chirurgie. (60) Door verschillen in definitie is het soms moeilijk om de resultaten van studies te vergelijken.

Sharpe et al. en Rantner et al. toonden retrospectief aan dat CEA binnen 48 uur na het begin van symptomen geen verhoogd perioperatief risico inhoudt. Strömberg et al. spreken dit tegen met resultaten uit prospectief onderzoek (148 patiënten binnen 48 uur geopereerd), zij vonden dat CEA veilig is vanaf drie dagen na begin van symptomen. Mogelijks profiteren niet alle patiënten van een urgente revascularisatie door verhoogd risico op hemorragische transformatie in het recent geïnfarceerde gebied. Opmerking bij deze studie is dat de groep geopereerd binnen 48u zich vaker presenteerde met crescendo TIA's. Deze symptomatologie op zich houdt reeds verhoogd perioperatief risico in. In het Verenigd Koninkrijk wordt operatie binnen 48u reeds nationaal aanbevolen indien er geen evolutieve neurologische symptomen zijn (zoals bijvoorbeeld crescendo TIA's). Er is nog veel werk om deze aanbeveling überhaupt mogelijk te maken in de klinische praktijk. (15)

Deze studie kon, omwille van de kleine steekproefgrootte, niet onderzoeken of heelkundige behandeling voor symptomatische halsslagaderstenose binnen 48u na begin van symptomen veilig is. Verder onderzoek is vereist, het is mogelijk dat CEA binnen 48u na beroerte door symptomatische halsslagaderstenose de standaard wordt. Een voorbeeld van verder onderzoek is de Italiaanse gerandomiseerde SPREAD-STACI studie die momenteel loopt. CEA binnen 48 uur na symptomen en CEA tussen 48 uur en twee weken na symptomen worden vergeleken. De primaire uitkomst van deze studie gaat na of er een verschil is tussen de twee bestudeerde groepen voor het optreden van beroerte, MI of dood binnen 90 dagen na operatie. (2,10,23,24,35,60)

## 6.6 Evidentie

Door snelle technische ontwikkelingen neigt de klinische praktijk deze te implementeren zonder evidentie uit RCT's. Daarnaast hebben RCT's vaak tegenstrijdige resultaten door de technische evoluties. Dit zorgt voor een breed gemis aan evidentie. Nieuwe ESC richtlijnen uit 2017 geven aan waar nog onvoldoende evidentie is: werkzaamheid van nieuwe embolische protectiesystemen bij CAS, optimale CEA timing in acute fase na beroerte, de effecten van nieuwe anti-aggregantia om asymptomatische carotisstenose te behandelen en zoals eerder aangegeven gestandaardiseerde risicostratificatie voor beroerte bij asymptomatische patiënten om kandidaten voor revascularisatie te selecteren. Nieuwe RCT's zullen hopelijk een antwoord geven op sommige vragen. (10)

CREST-2 is een RCT die nog steeds patiënten includeert en het verschil tussen BMT en CEA + BMT enerzijds en verschil tussen BMT en CAS + BMT anderzijds onderzoekt. Er zijn 2 verschillende onderzoekarmen en enkel asymptomatische patiënten worden bestudeerd. De studie vergelijkt CEA en CAS dus niet, maar wil de effecten van hedendaagse BMT onderzoeken ten opzichte van heelkundige behandeling bij asymptomatische carotislidiers. De primaire uitkomst die men gebruikt is het optreden van beroerte of dood binnen 44 dagen na randomisatie of ipsilaterale ischemische beroerte tot 4 jaar na randomisatie. BMT wordt in CREST-2 gedefinieerd als agressieve antihypertensieve therapie, lipidenverlagende therapie en een levensstijl coaching programma (rookstop, meer bewegen, diabetescontrole en gewichtsverlies). (17,61)

De Europese ACST-2 randomiseert ook enkel asymptomatische patiënten en vergelijkt CEA en CAS. Voorwaarde is dat zowel CAS als CEA technisch mogelijk moet zijn op basis van de anatomische bevindingen om veilig de procedure te verrichten. Er moet eveneens medisch behandeld worden, maar er worden geen richtlijnen gegeven over wat dit precies inhoudt. Primair wil men enerzijds het 30 dagen risico op MI, beroerte of dood nagaan en anderzijds op lange termijn ( $\geq 5$  jaar) onderzoeken hoeveel beroertes (gedeeltelijk handicaperend of dodelijk) voorkomen worden. (18)

ECST-2, een Europese RCT die nu patiënten recruteert, vergelijkt BMT met heelkundige behandeling (CEA of CAS) + BMT voor symptomatische en asymptomatische patiënten met laag of intermediair risico op beroerte (aan de hand van de CAR score). Patiënten met hoog risico op beroerte worden geëxcludeerd. Anders dan CREST-2 en ACST-2 worden dus ook symptomatische patiënten onderzocht. Doel van de studie is risico's en voordelen van huidige BMT evalueren versus BMT gecombineerd met heelkundige behandeling. De primaire uitkomst omvat 30 dagen mortaliteit (niet door beroerte veroorzaakt) en beroerte op elk moment (men beoogt lange termijn follow up van 5 tot maximaal 10 jaar na operatie). (19)

## 6.7 Conclusie

Verbeterde BMT en nieuwe heelkundige therapeutische evoluties leiden tot een beter management van carotisstenose. Vandaag worden meer symptomatische patiënten behandeld in vergelijking met vroeger en bovendien vindt de heelkundige behandeling plaats binnen 14 dagen na neurologische symptomen zonder toename van de complicaties. Daardoor worden meer beroertes voorkomen op lange termijn in vergelijking met vroeger.

Vandaag wordt nog steeds 45,5% van de patiënten met symptomatisch carotislidien langer dan 14 dagen na neurologische symptomen heelkundig behandeld in het UZ Gent. Om nog meer beroertes te voorkomen dient een multidisciplinair vasculair team bestaande uit

neurologen, vasculaire chirurgen, cardiologen en interventieradiologen samen te werken om patiënten strikt op te volgen en een optimaal behandelingsplan uit te werken. Er moeten initiatieven ondersteund worden om het medisch en algemeen bewustzijn rond deze problematiek te verhogen zodat er nog meer patiënten binnen 14 dagen na neurologische symptomen behandeld worden. (2,10)

## 7 Referentielijst

1. Naylor AR. Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *Surgeon*. 2015 Feb;13(1):34–43.
2. Naylor AR, Ricco J-B, De Borst GJ, Debus S, De Haro J, Halliday A, et al. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) ESVS Guideline Reviewers. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;1–79.
3. Paulsen F, Waschke J. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. 13th ed. Oxford: Elsevier Ltd; 2013.
4. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Stroke Association. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 Jan;81(1):E76-123.
5. Liapis CD, Bell PRF, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandez e Fernandes J, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Apr;37(4 Suppl):1–19.
6. Founreau I, Van den Brande P, Van Schil P, Vermassen F. *Handboek vaatheelkunde*. In: 2nd ed. Leuven: Acco; 2013. p. 93–139.
7. WHO site [Internet]. 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
8. Loftus IM, Paraskevas KI, Johal A, Waton S, Heikkila K, Naylor AR, et al. Editor's Choice – Delays to Surgery and Procedural Risks Following Carotid Endarterectomy in the UK National Vascular Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Oct;52(4):438–43.
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, 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*. 2014 Jul;45(7):2160–236.
10. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017 Aug 26;
11. Naylor AR. Time is brain: an update. *Surg J R Coll Surg Edinburgh Irel*. 2015 Oct;13(10):1111–26.
12. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013 Jul 1;44(7):2064–89.
13. Johansson EP, Wester P. Carotid bruits as predictor for carotid stenoses detected by ultrasonography: an observational study. *BMC Neurol*. 2008 Dec 24;8(1):23.
14. Naylor AR. Thrombolysis and expedited carotid revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015 Apr;56(2):159–64.

15. Naylor AR, Sillesen H, Schroeder T V. Clinical and imaging features associated with an increased risk of early and late stroke in patients with symptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 May;49(5):513–23.
16. Jonas DE, Feltner C, Amick HR, Sheridan S, Zheng ZJ, Watford DJ, et al. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Vol. 161, *Annals of Internal Medicine.* 2014. p. 336–46.
17. Brott TG, Lal BK, Howard G. 141st Annual Meeting of the American Neurological Association. *Ann Neurol.* 2016 Oct;80(s20):S1–265.
18. Halliday A, Bulbulia R, Gray W, Naughten A, Den Hartog AG, Delmestri A, et al. Status update and interim results from the Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Nov;46(5):510–8.
19. De Borst GJ. Recruiting RCTs comparing CAS, CEA and best medical treatment for asymptomatic carotid stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2015 Dec;56(6):837–44.
20. Spence JD, Naylor AR. Endarterectomy, Stenting, or Neither for Asymptomatic Carotid-Artery Stenosis. Vol. 374, *New England journal of medicine.* United States; 2016. p. 1087–8.
21. Bazan HA, Smith TA, Donovan MJ, Sternbergh WC. Future management of carotid stenosis: role of urgent carotid interventions in the acutely symptomatic carotid patient and best medical therapy for asymptomatic carotid disease. *Ochsner J.* 2014;14(4):608–15.
22. Meschia JF, Hopkins LN, Altafullah I, Wechsler LR, Stotts G, Gonzales NR, et al. Time from symptoms to carotid endarterectomy or stenting and perioperative risk. *Stroke.* 2015;46(12):3540–2.
23. Sharpe R, Sayers RD, London NJM, Bown MJ, McCarthy MJ, Nasim A, et al. Procedural risk following carotid endarterectomy in the hyperacute period after onset of symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Nov;46(5):519–24.
24. Strömberg S, Gelin J, Österberg T, Bergström GML, Karlström L, Österberg K, et al. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke.* 2012 May;43(5):1331–5.
25. Reznik M, Kamel H, Gialdini G, Pandya A, Navi BB, Gupta A. Timing of Carotid Revascularization Procedures After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017;48(1):225–8.
26. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010 Jul;363(1):11–23.
27. GALA Trial Collaborative Group, Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, Colam B, Rothwell PM, Torgerson D, Dellagrammaticas D, Horrocks M, Liapis C, Banning AP, Gough M GM. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9656):2132–42.
28. Grimm JC, Arhuidese I, Beaulieu RJ, Qazi U, Perler BA, Freischlag JA, et al. Surgeon's 30-day outcomes supporting the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *JAMA Surg.* 2014 Dec;149(12):1314–8.
29. Demirel S, Attigah N, Bruijnen H, Ringleb P, Al E. Multicenter Experience on Eversion Versus Conventional Carotid Endarterectomy in Symptomatic Carotid Artery Stenosis Observations From the Stent-Protected .... *Stroke.* 2012;43(7).

30. Mas J-L, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-PJ-P, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006 Oct;355(16):1660–71.
31. Tsantilas P, Kuehnl A, König T, Breitkreuz T, Kallmayer M, Knappich C, et al. Short time interval between neurologic event and carotid surgery is not associated with an increased procedural risk. *Stroke*. 2016 Nov;47(11):2783–90.
32. Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet*. 2016 Mar;387(10025):1305–11.
33. Jalbert JJ, Nguyen LL, Gerhard-Herman MD, Jaff MR, White CJ, Rothman AT, et al. Outcomes After Carotid Artery Stenting in Medicare Beneficiaries, 2005 to 2009. *JAMA Neurol*. 2015 Mar;27705(3):1–11.
34. Müller MD, Ahlhelm FJ, Von Hessling A, Doig D, Nederkoorn PJ, MacDonald S, et al. Vascular Anatomy Predicts the Risk of Cerebral Ischemia in Patients Randomized to Carotid Stenting Versus Endarterectomy. *Stroke*. 2017;48(5):1285–92.
35. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas J-L, Fraedrich G. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg*. 2013 Mar;57(3):616–9.
36. Kwolek CJ, Jaff MR, Leal JI, Hopkins LN, Shah RM, Hanover TM, et al. Results of the ROADSTER multicenter trial of transcarotid stenting with dynamic flow reversal. *J Vasc Surg*. 2015;62(5):1227–34.
37. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). *Stroke*. 1999;(30):1751–8.
38. Warlow C, Farrell B, Fraser A, Sandercock P, Slattery J. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351(9113):1379–87.
39. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2004 Oct;351(15):557–68.
40. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein H-H, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006 Oct;368(9543):1239–47.
41. Ederle J, Dobson J, Featherstone RFL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Mar;375(9719):985–97.
42. Koraen-Smith L, Troeng T, Bjorck M, Kragsterman B, Wahlgren C-M. Urgent carotid surgery and stenting may be safe after systemic thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2014 Mar;45(3):776–80.

43. Boulanger M, Cameliere L, Felgueiras R, Berger L, Rerkasem K, Rothwell PM, et al. Periprocedural myocardial infarction after carotid endarterectomy and stenting: Systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2843–8.
44. Rudarakanchana N, Halliday AW, Kamugasha D, Grant R, Waton S, Horrocks M, et al. Current practice of carotid endarterectomy in the UK. *Br J Surg*. 2012 Feb 1;99(2):209–16.
45. Naylor AR. Part One: For the Motion. Carotid Endarterectomy is Safer than Stenting in the Hyperacute Period After Onset of Symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Jun;49(6):623–7.
46. Lanza G, Ricci S, Speziale F, Toni D, Sbarigia E, Setacci C, et al. SPREAD-STACI study: a protocol for a randomized multicenter clinical trial comparing urgent with delayed endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Int J Stroke*. 2012 Jan;7(1):81–5.
47. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003 Jan 11;361(9352):107–16.
48. Stoner MC, Calligaro KD, Chaer RA, Dietzek AM, Farber A, Guzman RJ, et al. Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for endovascular treatment of chronic lower extremity peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2016 Jul;64(1):e1–21.
49. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1941;2(3):281–4.
50. Wilson EB. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference. *J Am Stat Assoc*. 1927 Jun;22(158):209.
51. Abbott AL, Paraskevas KI, Kakkos SK, Golledge J, Eckstein HH, Diaz-Sandoval LJ, et al. Systematic Review of Guidelines for the Management of Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke*. 2015;46(11):3288–301.
52. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA [Internet]*. 1991 Dec 18 [cited 2017 Dec 5];266(23):3289–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1960828>
53. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/Death Rates Following Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Contemporary Administrative Dataset Registries: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Jan;51(1):3–12.
54. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med*. 2016 Mar;374(11):1011–20.
55. Rothwell P, Warlow C. Is self-audit reliable? Vol. 346, *The Lancet*. 1995. p. 1623.
56. Halliday AW, Lees T, Kamugasha D, Grant R, Hoffman A, Rothwell PM, et al. Waiting times for carotid endarterectomy in UK: observational study. *BMJ*. 2009 Jun 4;338:b1847.
57. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3754–832.



58. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who Benefits Most from Intervention for Asymptomatic Carotid Stenosis: Patients or Professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Jun 1;37(6):625–32.
59. Hosseini AA, Simpson RJ, Altaf N, Bath PM, Macsweeney ST, Auer DP. Magnetic Resonance Imaging Plaque Hemorrhage for Risk Stratification in Carotid Artery Disease With Moderate Risk Under Current Medical Therapy. *Stroke.* 2017;48(3):678–85.
60. Rantner B, Schmidauer C, Knoflach M, Fraedrich G. Very urgent carotid endarterectomy does not increase the procedural risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 Feb;49(2):129–36.
61. Mott M, Koroshetz W, Wright CB. CREST-2: Identifying the Best Method of Stroke Prevention for Carotid Artery Stenosis: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Organizational Update. *Stroke.* 2017;48(5):e130–1.

## 8 Bijlages

### Bijlage A: Variabelen opgenomen bij dataverzameling

Algemeen	Onderzoeken	Co-morbiditeit	Medicatie bij opname
Patiënten ID	CTA	Diabetes	Anti-coagulantia
Geboortedatum	MRA	Ischemische hartziekte	Anti-aggregantia
Diagnosedatum	Duplex doppler	Renale status	Cholesterolverlagers
Ingreepdatum		Abnormale functionele longstatus	Antihypertensiva
Rookstatus		Voorgeschiedenis TIA/CVA > 6m geleden	
Geslacht		ASA classificatie	
Gewicht (in kg)			
Lengte (in cm)			
Doorgestuurd?			

Ziektespecifiek	Operatie	CEA	CAS
Stenosegraad (in %)	Anesthesie	Shuntgebruik	Toegangsweg
Contralaterale stenose (in %)	Soort heelkundige behandeling	Operatietechniek	Cerebrale protectie
Symptomatisch?		Sluitingstechniek	
Aanmeldingssymptoom			

30 dagen complicaties	Berekende variabelen
Dood	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Neurologisch (CVA/TIA/craniaal zenuwletsel)	Leeftijd (in jaar)
MAE procedure gerelateerd (bloeding/infectie/pseudoaneurysma/hematoom)	Tijdsinterval symptoom – operatie (in dagen)
MAE algemeen (pneumonie/myocardinfarct/urosepsis)	Complicatie (dichotoom)
	CVA/dood?
	Ln (tijdsinterval symptoom – operatie)
	< of > 14 dagen interval (dichotoom)

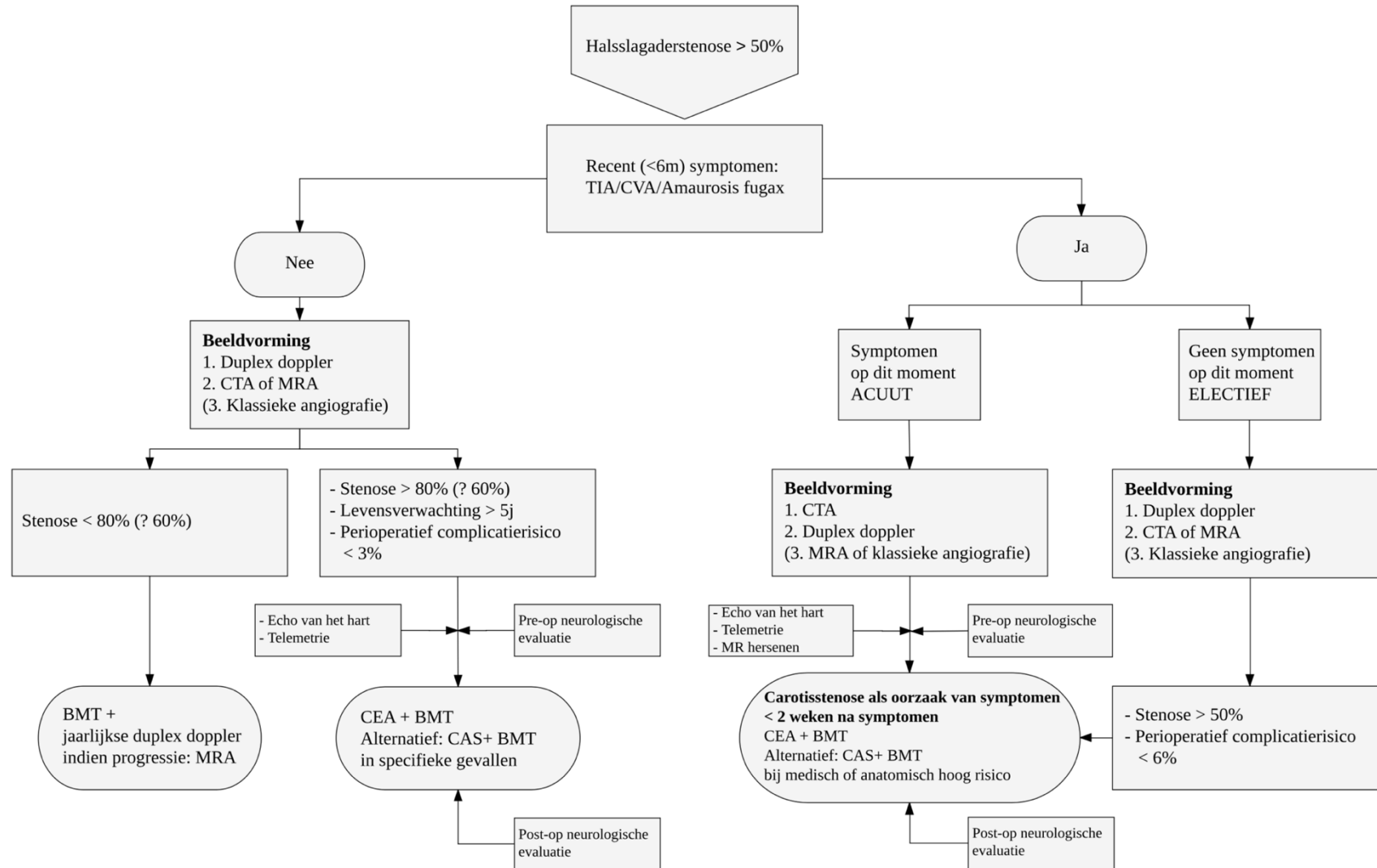
## Bijlage B: Niet-anatomische patiëntvariabelen gecodeerd volgens Stoner, et al

Gestandaardiseerde rapportage van co-morbiditeiten om externe validiteit en algemene toepasbaarheid te garanderen, overgenomen uit een artikel over chronische onderste lidmaat ischemie door perifere arteriële vaatziekte. (48) ASA classificatie geïntroduceerd in 1941 wordt eveneens weergegeven. (49)

		2005 - 2006	2014 - 2016	
<b>ROOKSTATUS</b>	0 Niet-roker of >10j gestopt	105 (67,7%)	101 (55,5%)	
	<b>0, 1 = NIET-ROKER 2 OF 3 = ROKER</b>	1 1-10j geleden rookstop	9 (5,8%)	25 (13,7%)
		2 Roker in het laatste jaar, ≤ 1 pak per dag	24 (15,5%)	34 (18,7%)
		3 Roker in het laatste jaar, >1 pak per dag	16 (10,3%)	21 (11,5%)
<b>DIABETES</b>	0 Geen	113 (72,9%)	134 (73,6%)	
	<b>0 = NEE 1,2 OF 3 = JA</b>	1 Geen insuline nodig	37 (23,9%)	39 (21,4%)
		2 Insuline gecontroleerd	4 (2,6%)	5 (2,7%)
		3 Type 1 of ongecontroleerd	1 (0,6%)	4 (2,2%)
<b>CARDIALE STATUS</b>	0 Asymptotisch, met normaal ECG	123 (79,4%)	156 (85,7%)	
	<b>1,2 OF 3 = ABNORMAAL</b>	1 Asymptotisch maar met remote MI in voorgeschiedenis (6m) of occult MI 1 of meer van de volgende: stabiele angor, geen angor maar wel significant reversibel perfusiedefect op dipyridamole thallium scan, significante silentieuze ischemie (1% van de tijd) op Holter monitoring, ejectie fractie tussen 25 en 45%, gecontroleerde ectopische of asymptotische aritmie, voorgeschiedenis van hartfalen dat nu goed gecompenseerd is	21 (13,5%)	18 (9,9%)
		2 1 of meer van de volgende: onstabiele angor, symptomatisch, slecht gecompenseerd of reccurent hartfalen, ejectiefractie < 25%, MI < 6m geleden	8 (5,2%)	3 (1,6%)
		3	3 (1,9%)	5 (2,7%)
<b>FUNCTIONELE LONGSTATUS</b>	0 Normaal	134 (86,5%)	162 (89,0%)	
	<b>1,2 OF 3 = ABNORMAAL</b>	1 Asymptotisch of milde dyspnoe	15 (9,7%)	5 (2,7%)
		2 Tussen 1 en 3	6 (3,9%)	13 (7,1%)
		3 1 of meer van de volgende: Vitale capaciteit < 1,85l, FEV <sub>1</sub> < 1,2l of < 35% van de voorspelde waarde, maximale vrijwillige ventilatie < 50% van de voorspelde waarde, PCO <sub>2</sub> > 45 mmHg, extra O <sub>2</sub> medisch noodzakelijk, pulmonale hypertensie	0 (0,0%)	2 (1,1%)
<b>NIERSTATUS</b>	0 Normaal	140 (90,3%)	168 (92,3%)	
	<b>2,3,4 OF 5 = ABNORMAAL</b>	1 Bewijs van nierziekte, GFR > 90ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		2 GFR 60-89ml/min/1,73m <sup>2</sup>	1 (0,6%)	3 (1,6%)
		3 GFR 30-59ml/min/1,73m <sup>2</sup>	7 (4,5%)	8 (4,4%)

	4	GFR 15-29ml/min/1,73m <sup>2</sup>	3 (1,9%)	3 (1,6%)
	5	GFR < 15ml/min/1,73m <sup>2</sup> of dialyse	4 (2,6%)	0 (0,0%)
<b>ASA CLASSIFICATIE</b>	1	Gezonde persoon	0 (0,0%)	1 (0,5%)
	2	Milde systemische ziekte	39 (25,2%)	38 (20,9%)
	3	Ernstige systemische ziekte	113 (72,9%)	136 (74,7%)
	4	Ernstige systemische ziekte die constant levensbedreigend is	3 (1,9%)	7 (3,8%)
	5	Een stervende die zonder operatie niet zal overleven	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Bijlage C: Algoritme voor halslagaderstenose > 50% in UZ Gent



CEA is de gouden standaard voor heelkundige behandeling van halslagaderstenose. Bij patiënten met een moeilijke arteriële toegang (bvb. na bestraling, voorafgaande CEA, etc.) kan CAS worden overwogen in plaats van CEA. BMT bestaat uit rookstop, gewichtsreductie, lipiden verlagende therapie, lichaamsbeweging, anti-aggregantia, anti-hypertensiva indien nodig en hyperglycemie behandelen indien nodig

## Bijlage D: 30 dagen Perioperatieve complicaties

Verdeling van de steekproefpopulatie over periode (2005-2006/2014-2016), symptomatologie (symptomatisch/asymptomatisch) en operatie-techniek (CAS/CEA).

	PERIODE									
	2005-2006					2014-2016				
	Alles	Symptomatisch		Asymptomatisch		Alles	Symptomatisch		Asymptomatisch	
		CEA	CAS	CEA	CAS		CEA	CAS	CEA	CAS
<b>Algemeen - n (%)</b>	<b>154</b>	<b>43</b>	<b>16</b>	<b>57</b>	<b>38</b>	<b>182</b>	<b>89</b>	<b>31</b>	<b>45</b>	<b>16</b>
Complicatie	22 (14,2)	9 (20,9)	1 (6,3)	7 (12,3)	4 (10,5)	26 (14,3)	10 (11,2)	0 (0,0)	14 (31,2)	2 (12,5)
Mortaliteit	3 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,5)	1 (2,6)	2 (1,1)	2 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stroke/mortaliteit	5 (3,2)	1 (2,3)	0 (0,0)	2 (3,5)	2 (5,2)	5 (2,7)	3 (3,3)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)
<b>Neurologisch – n (%)</b>										
TIA	2 (1,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CVA										
Mineur	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)
Majeur	2 (1,3)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	2 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Craniaal zenuwletel	6 (3,9)	2 (4,7)	0 (0,0)	3 (5,3)	0 (0,0)	15 (8,2)	5 (5,6)	0 (0,0)	10 (22,2)	0 (0,0)
<b>MAE – procedure gerelateerd – n (%)</b>										
Post operatieve bloeding	2 (1,3)	2 (4,7)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)
Pseudo-aneurysma	2 (1,3)	1 (2,3)	0 (0,0)	0	1 (2,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)
Hematoom	5 (3,2)	3 (7,0)	0 (0,0)	2 (3,5)	0 (0,0)	3 (1,6)	1 (1,1)		1 (2,2)	1 (6,3)
<b>MAE – algemeen – n (%)</b>								0 (0,0)		
Myocard infarct	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	2 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)

In de categorie asymptomatisch 2005-2006 en symptomatisch 2014-2016 is telkens 1 patiënt weggelaten die een hybride procedure onderging om tabel niet te overbelasten. De asymptomatische patiënt in periode 1 die een hybride procedure onderging had een craniaal zenuwletsel als complicatie. Verder werden voor 31 symptomatische patiënten die CAS ondergingen in 2014-2016 geen complicaties gerapporteerd. In 2 subgroepen had 1 patiënt meer dan 1 complicatie: 1 keer in beide periodes in de groep van patiënten die asymptomatisch CEA ondergingen.

*Afz: Commissie voor Medische Ethiek*

Alg., thoracale & cardiovasculaire heekunde  
Kliniekgebouw 12-D, 2de verdiep  
Prof. dr. Isabelle VAN HERZEELE  
ALHIER

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

**Voorzitter:**  
Prof. Dr. D. Matthys  
**Secretaris:**  
Prof. Dr. J. Decruyenaere

<b>CONTACT</b>	<b>TELEFOON</b>	<b>FAX</b>	<b>E-MAIL</b>
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
<b>UW KENMERK</b>	<b>ONS KENMERK</b>	<b>DATUM</b>	<b>KOPIE</b>
	2016/0623	13-mei-16	Zie "CC"

**BETREFT** Advies voor monocentrische studie met als titel:  
Evolutie van de heekkundige behandeling van haïssslagaderstenosen - Scriptie Gilles Soenens  
Belgisch Registratienummer: B670201628622  
Fase (Phase): NVT/NA

- \* Adviesaanvraagformulier dd. 2/05/2016 (volledig ontvangen dd. 03/05/2016)
- \* Begeleidende brief
- \* Informatie- en waarschuwingsnota over de verwerking van informatie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dd. 25/04/2016 Gilles Soenens
- \* CV: Gilles Soenens
- \* Antwoord onderzoekers  
via mail van prof.dr. I. Van Herzeele dd. 11/05/2016 (ontv. 12/05/2016) op opmerkingen EC dd. 11/05/2016

**Advies werd gevraagd door:** Prof. dr. I. VAN HERZEELE ; Hoofdonderzoeker

**BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.  
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 13/05/2016. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART  
VOOR 13/05/2017, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.**

Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

**THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.  
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 13/05/2016. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 13/05/2017, THIS  
ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.**

Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

**DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 17/05/2016  
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 17/05/2016**