

# Het cerebrale hyperperfusiesyndroom

W.N.K.A. van Mook, R.J.M.W. Rennenberg, G.W.H. Schurink, R.J. van Oostenbrugge, W.H. Mess, P.A.M. Hofman en A.A. Kroon

Het cerebrale hyperperfusiesyndroom dat kan optreden na carotis endarteriëctomie wordt gekenmerkt door hoofdpijn aan de geopereerde zijde, hypertensie, insulten en focale neurologische symptomen. Onbehandeld kunnen hersenoedeem, intracerebrale of subarachnoïdale bloedingen ontstaan met persisterende invaliditeit of overlijden tot gevolg.

De kennis van het cerebrale hyperperfusiesyndroom bij artsen is echter beperkt. De meeste studies tonen incidenties van 0-3% na carotis endarteriëctomie. Het syndroom komt meestal voor bij patiënten met een toename van de cerebrale perfusie van meer dan 100% ten opzichte van de pre-operatieve waarde, maar zelden bij patiënten met een toename van minder dan 100%.

Verminderde cerebrovasculaire reserve, postoperatieve hypertensie en cerebrale hyperperfusie die langer aanhoudt dan enkele uren tot dagen na carotis endarteriëctomie, zijn in de literatuur de meest frequent genoemde risicofactoren voor het ontstaan van het cerebrale hyperperfusiesyndroom. Gestoorde autoregulatie ten gevolge van endotheeldisfunctie door geproduceerde vrije zuurstof-radicalen lijkt een rol te spelen in de pathogenese van het syndroom.

De behandeling van het cerebrale hyperperfusiesyndroom is gebaseerd op de regulatie van de bloeddruk en daarmee de cerebrale perfusie. Compleet herstel treedt op bij minder ernstige gevallen, maar persisterende beperkingen en overlijden kunnen optreden bij ernstige gevallen. Kennis van en vroeg instellen van een adequate behandeling zijn essentieel om deze ernstige complicaties te kunnen voorkomen. (*Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:106-16*)

## Inleiding

Carotis endarteriëctomie (CEA) is de voorkeursbehandeling bij patiënten met symptomatische arteria carotisvernauwing. Het grootste voordeel wordt bereikt bij een vernauwing van meer dan 70% maar zonder dreigende afsluiting. De 'asymptomatic carotid surgery trial' toonde aan dat het verrichten van CEA ook bij asymptomatische patiënten (zonder CVA, TIA of andere relevante neurologische symptomen tijdens de laatste 6 maanden) jonger dan 75 jaar met vernauwingen van 70% of meer, het 5-jaars risico op CVA halveert (van 12 naar 6%).<sup>1</sup> Dit is echter uitsluitend het geval als het complicatiepercentage onder de 3% blijft.<sup>1</sup>

Angioplastiek met stentplaatsing ('carotid artery

stenting': CAS) is een alternatief voor CEA. In 1978 werd de 'normal-pressure-breakthrough-theory' beschreven als verklaring voor oedeem en bloeding na verwijdering van een cerebrale arterioveneuze malformatie.<sup>2</sup> In 1981 werd vervolgens het cerebraal hyperperfusiesyndroom (CHS) na CEA beschreven.<sup>3</sup> De meeste patiënten met CHS na CEA hebben geen ernstige symptomen maar levensbedreigende vormen kunnen optreden (zie *Figuur 1*, pagina 107).<sup>4</sup> CHS kan na CAS en CEA optreden maar ook na andere revascularisatieprocedures (zie *Tabel 1*, pagina 108). Een deel van de patiënten ontwikkelt CHS na ontslag uit het ziekenhuis.

In deze bijdrage wordt een overzicht gegeven van CHS.

Auteurs: dr. W.N.K.A. van Mook, afdeling Interne Geneeskunde en Intensive Care, drs. R.J.M.W. Rennenberg en dr. A.A. Kroon, afdeling Interne Geneeskunde en Vasculaire Geneeskunde, dr. G.W.H. Schurink, afdeling Vasculaire Chirurgie, dr. R.J. van Oostenbrugge, afdeling Neurologie, prof. dr. W.H. Mess, afdeling Klinische Neurofysiologie en dr. P.A.M. Hofman, afdeling Radiologie, academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht.

Correspondentie graag richten aan dr. W.N.K.A. van Mook, internist-intensivist, academisch ziekenhuis Maastricht, afdeling Interne Geneeskunde en Intensive Care, P. Debeyelaan 25, 6202 AZ Maastricht, tel: 043 387 63 85, e-mailadres: wvm@sint.azm.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

## Afkortingen

ACM	a. cerebri media
CAS	'carotid artery stenting': angioplastiek met stentplaatsing
CBF	'cerebral blood flow'
CEA	carotis endarteriëctomie
CHS	cerebraal hyperperfusiesyndroom
PfV	'peak flow velocity': piekstromsnelheid
PLED	'periodic lateralized epileptiform discharge'
PTA	percutane transluminale angioplastiek

## Epidemiologie

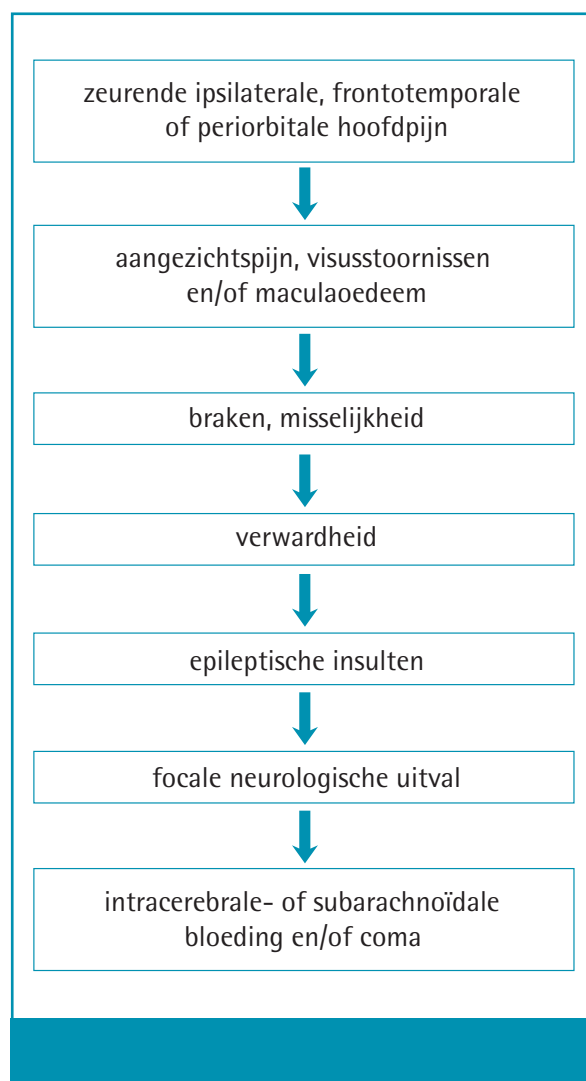
Bij de meeste patiënten neemt de ipsilaterale cerebrale bloeddorstrooming ('cerebral blood flow': CBF) na CEA ten opzichte van de preoperatieve waarde direct met 20-40% toe, hetgeen enkele uren duurt en asymptomatisch verloopt.<sup>3</sup> Bij een klein deel van de patiënten is deze CBF-toename meer uitgesproken met toenames van 100-200% die langer dan enige uren aanhouden.<sup>3</sup> Ernstige hyperperfusie (gedefinieerd als een toename van CBF van meer dan 100% ten opzichte van de preoperatieve waarde) wordt dus gezien bij een deel van de patiënten, en een nog kleiner deel hiervan ontwikkelt CHS (zie *Figuur 2*, pagina 110).

Onlangs gepubliceerd onderzoek toont aan dat in zeldzamere gevallen, patiënten ook CHS kunnen ontwikkelen bij geringe tot matige toename van perfusie (dus minder dan 100% ten opzichte van de uitgangswaarde).<sup>5,6</sup> Nagenoeg alle andere studies beschrijven CHS bij een perfusietoename van meer dan 100% (in vergelijking met preoperatieve waarden).

Om uniformiteit in onderzoek te waarborgen, wordt de volgende definitie voor CHS voorgesteld: hoofdpijn, neurologische uitval, insult en/of bloeding die optreden na cerebrale revascularisatie, ipsilateraal van de behandelde arterie gelokaliseerd met bewezen perfusietoename van meer dan 100% in vergelijking met preoperatieve waarden die vastgesteld is met perfusie-MRI, TCD of SPECT, waarbij alternatieve diagnoses met CT-scan of MRI onwaarschijnlijk zijn gemaakt. Het ontwikkelen van CHS is beschreven tot 28 dagen na CEA en het toepassen van een tijdslimiet in de definitie is daarom niet wenselijk.<sup>7</sup> Een overzicht van de studies die verricht zijn naar CHS staat in *Tabel 2*, pagina 109.

## Normale autoregulatie en pathofysiologie van CHS

CBF wordt beïnvloed door veranderingen in arteriële CO<sub>2</sub>-concentratie en wordt beschermd door de cere-



**Figuur 1.** Klachten die voorkomen bij het hyperperfusie-syndroom.

brale autoregulatie. Hierdoor blijft de CBF constant over het bloeddruktraject tussen 60-160 mmHg. De kleinere arteriën reageren het sterkst op CO<sub>2</sub>-veranderingen, terwijl de grotere (diameter >2,5 mm) arteriën zoals de a. carotis, geen reactie vertonen.

Naast een myogene component van de autoregulatie, waarbij de vaattonus direct afhankelijk is van de CBF, heeft het sympathische zenuwstelsel invloed op de diameter van de cerebrale vasculatuur. Dit fenomeen heet neurovasculaire koppeling. Er bestaan regionale variaties in neurovasculaire koppeling, waardoor het vertebrobasilaire stroomgebied minder beschermd is tegen veranderingen in CBF dan de overige stroomgebieden. De belangrijkste factoren die CBF bepalen staan vermeld in *Tabel 3*, pagina 111. Drie mechanismen spelen een rol in de pathofysiologie van CHS. Ten eerste kan CBF na CEA toenemen

doordat de normale beschermingsmechanismen falen door een verlamming van de cerebrale autoregulatie.<sup>3</sup> De verminderde cerebrovasculaire reactiviteit bij toediening van acetazolamide ondersteunt deze theorie (zie *Diagnostiek*, pagina 110).<sup>8</sup> Het afklemmen van de a. carotis, nieuwe ischemie of hypertensie kan de cerebrale perfusie verder verhogen.<sup>8,9</sup> Verlaging van de arteriële bloeddruk kan de CBF inderdaad verlagen, waarbij de symptomen van CHS verdwijnen.<sup>10</sup> Dit kan ook gebeuren zonder dat er sprake is van hypertensie.<sup>4</sup> NO-veranderingen bij endotheeldisfunctie, en veranderingen in de pH en CO<sub>2</sub>-concentratie van het bloed spelen een rol bij de gestoorde autoregulatie.<sup>11-13</sup> Zuurstofradicalen die gegenereerd worden tijdens CEA, induceren cerebrovasculaire endotheelschade en toediening van een vrijradicaalscavenger verlaagt de incidentie van hyperperfusie na CEA (zie *Preventie*, pagina 111).<sup>14,15</sup> Ten tweede is reflexon gevoeligheid van de baroreceptor na CEA beschreven.<sup>16</sup> Het baroreceptorsysteem vangt acute veranderingen in systemische arteriële bloeddruk op en disfunctie van dit systeem zou kunnen bijdragen aan de toename van cerebrale perfusie na CEA.

Ten derde zou de trigeminovasculaire reflex een rol kunnen spelen.<sup>17</sup> Het trigeminovasculaire systeem is de enige sensorische afferente innervatie van de cerebrale vasculatuur. Het is een protectief mechanisme waardoor de vaattonus terugkeert naar de uitgangswaarde door het vrijkomen van vasodilatatie-inducerende neuropeptiden. Hierdoor neemt de CBF toe.

### Bevindingen bij histopathologisch onderzoek

Als de intravasculaire druk de grenzen van de (defecte) autoregulatie overstijgt, treedt vocht uit de bloedbaan tussen de pericapillaire astrocyten in het interstitium en neemt de permeabiliteit van de vaatwand toe door pinocytose, in een poging een intracerebrale bloeding te voorkomen. Het oedeem is het meest uitgesproken in het vertebrobasilaire gebied, waarschijnlijk door regionale variatie in sympathische innervatie. Postmortem onderzoek laat afwijkingen zien die ook voorkomen bij hypertensieve crisis, waaronder zwelling en hyperplasie van endotheelcellen, extravasatie van erythrocyten en fibrinoïdnecrose.<sup>18</sup>

### Risicofactoren voor CHS

Verminderde cerebrovasculaire reserve (zie *Diagnostiek*, pagina 110), postoperatieve hypertensie en hyperperfusie die meer dan enkele uren tot dagen na CEA aanhoudt, vormen de belangrijkste risicofactoren.

**Tabel 1.** Overzicht van interventies waarbij het cerebrale hyperperfusiesyndroom is beschreven.

carotis endarteriëctomie
chirurgie van aorta - a. carotis
extracraniële-intracraniële bypass
stenting van a. carotis
PTA van a. carotis
PTA van a. vertebralis
PTA van a. cerebri media
PTA van arteriën tr. brachiocephalica
PTA/stenting van a. subclavia
resectie arterioveneuze malformatie rechts temporo-occipitaal met arteriële bloedvoorziening van a. cerebri media en posterior
clippen van 'giant' aneurysma van a. carotis interna
a. subclavia-carotisbypass
endarteriëctomie van a. anonyma
embolisatie van durale arterioveneuze fistel
<i>PTA=percutane transluminale angioplastiek.</i>

Met name patiënten met preoperatief verlaagde CBF én verminderde cerebrovasculaire reserve lopen een verhoogd risico op postoperatieve hyperperfusie (en dus op CHS).<sup>4</sup> *Tabel 4* op pagina 112 geeft een overzicht van de in de literatuur genoemde risicofactoren. Het is de vraag of deze factoren daadwerkelijk risicofactoren zijn voor CHS of risicofactoren voor atherosclerose, en dus vaak voorkomen bij deze patiëntenpopulatie.

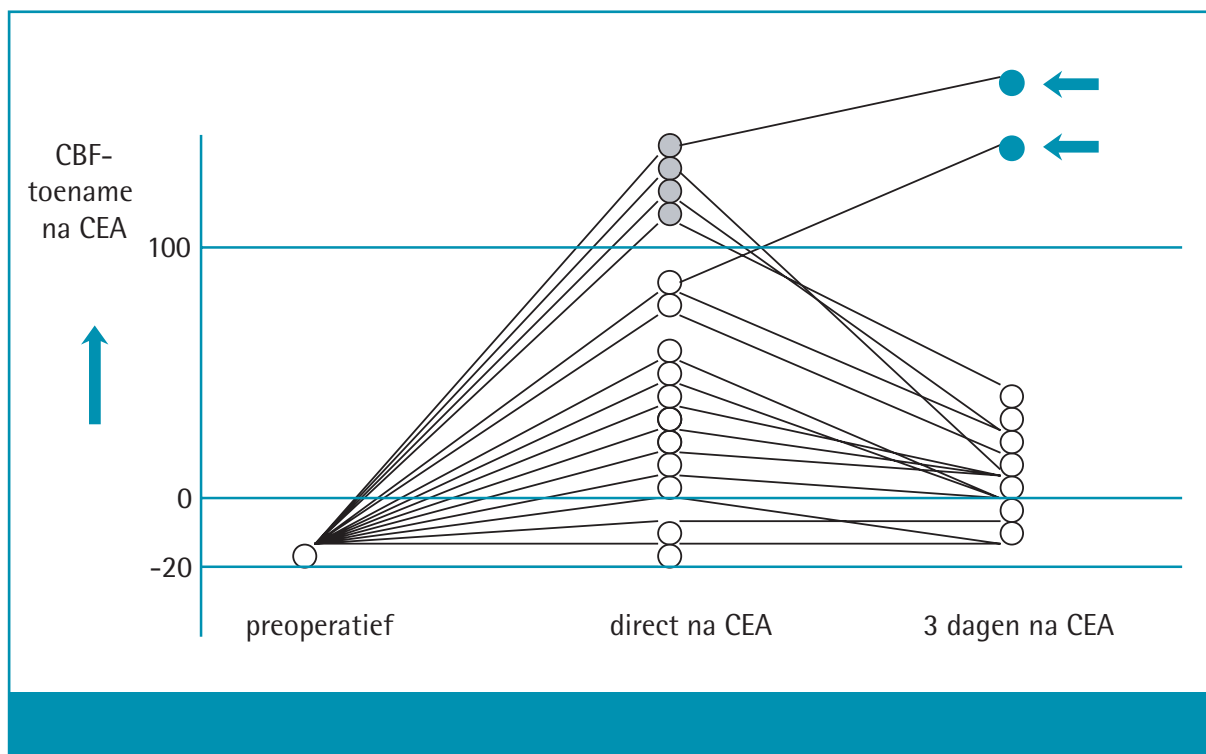
### Differentiaaldiagnose

In het geval van klassieke symptomatologie, hypertensie én een >100% CBF-toename na CEA zijn er weinig andere overwegingen dan CHS. In alle andere gevallen is de differentiaaldiagnose echter uitgebreid doordat de neurologische verschijnselen specifiek zijn. Overwegingen zijn (in ieder geval) een intracerebrale bloeding (hoofdpijn, focale verschijnselen, sufheid), een herseninfarct (focale verschijnselen), een sinustrombose (hoofdpijn, focale

**Tabel 2.** Overzicht van studies naar het cerebrale hyperperfusiesyndroom (CHS) na een carotis endarteriëctomie (CEA). Deze tabel is met toestemming van Elsevier overgenomen uit referentienummer 4.

Auteur	Jaar	Type studie	Interventie	Aantal patiënten/ interventies	Definitie van hyperperfusie (syndroom)	Percentage patiënten met hyperperfusie	Percentage CHS- patiënten
Sundt	1981	retrospectief	CEA	1.145	regionale CBF >100%	niet vermeld	22/1.145 (1,9%)
Reigel	1987	retrospectief	CEA	2.439	unilaterale hoofdpijn, insulten en tijdelijke neurologische uitval in de postoperatieve fase na CEA	niet vermeld	10/2.439 (0,4%)
Piepgras	1988	retrospectief	CEA	2.362	>100% toename ten opzichte van basale CBF	274/2.362 (11,6%)	12/2.362 (0,5%)
Nicholas	1993	retrospectief	CEA	2.331	OBF ipsilateraal van CEA boven normaal waarden (= gemiddelde + 3 SD, = 4,12 ml/min)	12/2.331 (0,5%)	5/2.331 (0,2%)
Sbarigia	1993	prospectief	CEA	36	unilaterale hoofd-, oog- of gelaatspijn, contralateraal insulten, late intracerebrale bloeding	3/36 (8%)	3/36 (8,3%)
Jansen	1993	prospectief	CEA	130	niet vermeld	niet vermeld	2/130 (1,5%)
Jorgensen	1993	prospectief	CEA	95	symptomen gerelateerd aan excessieve CBF-toename	niet vermeld	18/95 (18,9%)
Chambers	1994	prospectief	CEA	35/40	tijdelijke CBF-toename van ten minste 20% ten opzichte van uitgangswaarde 1 maand voor CEA	16/40 (40%)	1/35 (2,9%)
Jansen	1994	retrospectief	CEA	233	niet vermeld	niet vermeld	17/233 (7,3%)
Breen	1996	retrospectief	CEA	184	niet vermeld	niet vermeld	5/184 (2,7%)
Spencer	1997	retrospectief	CEA	500	persisteren van ACM-stroomsnelheden >1,5 maal de waarde voor afklemmen, tijdens shunt, of na loslaten van carotisklemmen, voor instellen van adequate correctieve maatregelen	73/500 (15%, MCAV >2x MCAV voor klemmen)	8/500 (1,6%*)
Gosetti	1997	retrospectief	CEA	198/178	gemiddelde stroomsnelheid >100% van basale waarde	niet vermeld	12/198 (6,1%)
Dalman	1999	casecohort	CEA	688	>100% toename in piekflowsnelheden; 100% toename van Goslingpulsatilitiesindex	62/688 (9%)	7/688 (1,1%)
Meyers	2000	retrospectief	PTA craniocervicale arteriën	140	klinische en radiologische tekenen van hyperperfusie	niet vermeld	7/140 (5%)
Dunne	2001	retrospectief	CEA	30	CBF >1.000 cm/sec, of 3 maal de waarde in de 24 uur voorafgaand aan ingreep	6/30 (20%)	1/30 (3,3%)
Keunen	2001	retrospectief	CEA	55	verandering van bloedstroomsnelheid >100% van preoperatieve waarde	5/55 (9,1%)	1/55 (1,8%)
Beard	2001	prospectief	CEA	300	cerebraal oedeem ten gevolge van toename van cerebrale perfusie	niet vermeld	4/300 (1,3%)
Hosoda	2001	prospectief	CEA	26	CBF-toename $\geq$ 100%	2/26 (7,7%)	2/26 (7,7%)
Nielsen	2002	prospectief	CEA	61	symptomen die enkele dagen na operatie ontstaan gepaard gaande met hypertensie en insulten	100% direct postoperatief	2/61 (3,3%)
Hingorani	2002	retrospectief	CEA	444	hypertensie, hoofdpijn, insulten, intraparenchymale bloeding, oedeem, inklemming en overlijden	niet vermeld	2/444 (0,5%)
Ogasawara	2003	prospectief	CEA	50	CBF-toename $\geq$ 100% in vergelijking met preoperatieve waarden	6/50 (12%)	1/50 (2%)
Naylor	2003	prospectief	CEA	949	niet vermeld	3/8 (als MCAV >100% na verwijderen klemmen en na 3 uur)	8/949 (0,8%)
Ogasawara	2003	prospectief	CEA	55	CBF-toename $\geq$ 100% in vergelijking met preoperatieve waarden	8/55 (14,5%)	2/55 (3,6%)
Hosoda	2003	prospectief	CEA	41	CBF-toename $\geq$ 100%	5/41 (12,2%)	4/41 (9,8%)
Ascher	2003	retrospectief	CEA	404	ernstige unilaterale postoperatieve hoofdpijn ipsilateraal van CEA, insulten, of CVA, gepaard gaande met toename van ipsilateral ICA-flow (100%) t.o.v. intraoperatieve waarden	niet vermeld	9/404 (2,2%)
Coutts	2003	retrospectief	CEA/CAS	129/44	neurologische stoornis na cerebrale revascularisatie ipsilateraal van CEA, niet gerelateerd aan trombo-embolisatie	niet vermeld	4/129 (3,1%)/ 3/44 (6,8%)
Fujimoto	2004	prospectief	CEA	95	hyperperfusiesyndroom werd waarschijnlijk geacht als de patiënt een focaal insult, tijdelijke achteruitgang van bewustzijn met opvallend abnormale spraak of gedrag gedurende 6 uur na stoppen van propofol sedatie, of focale neurologische afwijkingen vertoont	niet vermeld	12/95 (12,6%)
Yoshimoto	2005	prospectief	CEA	18	niet vermeld	7/18 (38,9%)	2/18 (11,1%)
Karapanayiotides	2005	retrospectief	CEA	388	tijdelijke neurologische uitval die geassocieerd is met een migraineachtige hoofdpijn, insulten en/of intracerebrale bloeding	niet vermeld	5/388 (1,3%)
Wagner	2005	retrospectief	CEA	1.602	ernstige hoofdpijn leidend tot significante verlenging van opnameduur, niet eerder opgetreden insulten, of intracraniale bloeding ontstaan na beëindiging van de endarteriëctomie	niet vermeld	6/1.602 (0,4%)
Ogasawara	2005	prospectief	CEA	67	CBF-toename $\geq$ 100% in vergelijking met preoperatieve waarden	7/67 (10,4%)	2/67 (3,0%)

CAS='carotid artery stenting': angioplastiek met stentplaatsing, CBF='cerebral blood flow', OBF='ocular blood flow' ACM=a. cerebri media, MCAV='middle cerebral artery flow velocity': stroomsnelheid in ACM, PTA=percutane transluminale angioplastiek, CVA=cerebrovasculair accident, ICA='internal carotid artery': a. carotis interna, \*\*=hyperperfusie, soms in combinatie met andere causale factoren.



**Figuur 2.** Typisch patroon van veranderingen in 'cerebral blood flow' (CBF) na carotis endarteriëctomie (CEA). Slechts enkele patiënten ontwikkelen uiteindelijk een cerebraal hyperperfusiesyndroom (CHS). De open cirkels geven de patiënten weer zonder CHS-criteria. De grijze cirkels geven de patiënten weer bij wie sprake is van hyperperfusie, de blauwe cirkels geven de twee patiënten weer met een CHS. Dit figuur is met toestemming van Elsevier overgenomen uit referentienummer 4.

verschijnselen, sufheid, insulsten), post-CVA-epilepsie (insulsten) en effecten van de anesthesie (misselijkheid, braken, hoofdpijn, insulsten).

### Diagnostiek

Door middel van twee verschillende benaderingen probeert men de risicofactorstratificatie van patiënten te verbeteren. Dit gebeurt enerzijds door het aantonen van preoperatieve cerebrale hypoperfusie en anderzijds door het aantonen van per- en postoperatieve cerebrale hyperperfusie.

Transcraniële Doppler-onderzoek, EEG-monitoring, SPECT, transmissie computertomografie (TCT), MRI, PET, en Doppler-onderzoek van de periorbitale arteriële vasculatuur worden toegepast om cerebrale hypoperfusie aan te tonen.<sup>19-24</sup> Naast het bestuderen van de basale CBF, kan ook de cerebrovasculaire reactiviteit op CO<sub>2</sub> of acetazolamide (die beide vasodilatatie induceren) gebruikt worden als test voor preoperatieve CBF-reserve. Normaal stijgt de CBF na toediening van acetazolamide met 70-80%. Bij patiënten met ernstige, langer bestaande a. carotisstenose kan de CBF soms niet verder toenemen (daar reeds maximale vasodilatatie bestaat). Weinig of

geen respons betekent dan ook dat er weinig tot geen reserve bestaat wat betreft vasculaire reactiviteit.

TCD, PET, MRI, SPECT, periorbitale pneumoplethysmografie en transcraniële regionale zuurstofsaturatiemeting kunnen worden toegepast voor de detectie van postoperatieve hyperperfusie en/of CHS.

### CT

CT is preoperatief van weinig waarde omdat het de meeste risicofactoren voor CHS zoals die genoemd zijn in *Tabel 4*, pagina 112, niet kan identificeren. Een CT-scan direct na het ontstaan van de symptomen van CHS na CEA kan normaal zijn, terwijl SPECT in deze fase reeds hyperperfusie kan aantonen. Afwijkingen die suggestief zijn voor CHS zijn diffuus of verspreid oedeem in de witte stof (in het stroomgebied van de cerebrovasculaire circulatie), massawerking en/of locale, puntvormige bloedingen, of een intracerebrale bloeding aan de ipsilaterale zijde van CEA.

### MRI

MRI is sensitiever voor ischemische veranderingen dan CT. Diffusie MRI die gebaseerd is op de diffusieverschillen van watermoleculen, is hiervoor weer gevoeliger dan conventionele MRI. MR-angiografie

**Tabel 3.** De belangrijkste factoren die de 'cerebral blood flow' bepalen.

Parameter	Effect
<b>arteriële CO<sub>2</sub>-concentratie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ CO<sub>2</sub></li> <li>- ↓ CO<sub>2</sub></li> </ul>	vasodilatatie vasoconstrictie
<b>cerebrale autoregulatie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>myogene autoregulatie</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ bloeddruk</li> <li>- ↓ bloeddruk</li> </ul> </li> <li>• <i>neurogene autoregulatie</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ sympathische activiteit</li> <li>- ↓ sympathische activiteit</li> </ul> </li> </ul>	vasoconstrictie vasodilatatie  vasoconstrictie vasodilatatie

kan ook bijdragen aan de evaluatie van preoperatieve risicofactoren. Met MRI-technieken als dynamische ontvankelijkheid contrast-MRI ('dynamic susceptibility contrast MRI': DSC-MRI) of perfusiegewogen MRI die gebaseerd is op de passage van een bolus contrastmateriaal, kan ook de cerebrovasculaire reserve bepaald worden. Deze technieken worden echter nog weinig toegepast bij CHS. De afwijkingen op een conventionele MRI bij CHS zijn dezelfde als die beschreven zijn bij CT. Deze afwijkingen geven niet altijd aanleiding tot symptomatologie en omgekeerd sluit een normale MRI CHS-symptomatologie niet uit.

#### *Transcranieel Doppler-onderzoek (TCD)*

TCD meet de CBF-snelheid in het M1-segment van de a. cerebri media die niet wordt beïnvloed door de cerebrale autoregulatie. Veranderingen in CBF-snelheid zijn goed gecorreleerd met veranderingen in perfusie. Met name het meten van de piekflowsnelheid op het einde van CEA kent een hoge sensitiviteit en specificiteit. Dit in tegenstelling tot het meten direct na het verwijderen van de klemmen. Fout-negatieve resultaten zijn zeldzaam. TCD geeft direct informatie over preoperatieve hypoperfusie, postoperatieve hyperperfusie, én over embolisatie na CEA, en is in veel centra beschikbaar.

Het gebruik van TCD wordt beperkt doordat bij 10% van de patiënten door een te dik schedeldak geen (goede) meting verricht kan worden. Als cerebrale hyperperfusie wordt geconstateerd in de postoperatieve fase, is herhaling van de meting geïndiceerd tot de cerebrale hyperperfusie en/of symptomen verdwenen zijn. *Tabel 5*, pagina 113, vermeldt de normaalwaarden voor de piekflowsnelheid in de a. cerebri media naar leeftijd en geslacht.<sup>25</sup>

#### *EEG*

EEG-controle is van waarde voor het intraoperatief evalueren van de CEA-effecten en de noodzaak tot aanleggen van een omleiding tijdens afklemmen van de a. carotis. Bij CHS kan het EEG zogenoemde periodieke gelateraliseerde epileptiforme ontladingen (PLED's) laten zien; ook bij patiënten zonder insulpen of die een insult hebben doorgemaakt. De aanwezigheid van PLED's is een sensitief, maar niet specifiek teken van lokale cerebrale foci van verhoogde prikkelbaarheid die spontaan verdwijnen. EEG heeft waarde in de postoperatieve fase bij insulpen. Subklinische epileptische activiteit op het EEG wordt in de literatuur genoemd als mogelijke indicatie voor toediening van anti-epileptica.

#### **Preventie van CHS**

Het operatieve risico van CEA neemt toe als CEA vroeg na het ontstaan van symptomen wordt verricht, met name bij grote cerebrale infarcten en een zich nog ontwikkelend CVA.<sup>26</sup> De kans op een hernieuwd CVA na TIA neemt echter in het daaropvolgende jaar snel af. Het voordeel van CEA is met name aanwezig als CEA verricht wordt binnen twee weken na het ontstaan van de laatste symptomen.<sup>27</sup> Deze bevindingen lijken in tegenspraak. Bovendien wordt een recentere dan drie maanden tevoren verrichte CEA aan de contralaterale zijde, in de literatuur genoemd als een additionele risicofactor voor CHS.<sup>28</sup>

Het gebruikte anestheticum bij CEA is belangrijk. Isoflurane is het middel van keuze bij neurochirurgische ingrepen, en heeft alleen in hogere dosering effect op de cerebrale autoregulatie.<sup>29</sup> NO in concentraties

**Tabel 4.** Overzicht van de in de literatuur genoemde potentiële risicofactoren voor cerebrale hyperperfusiesyndroom (CHS). Deze tabel is met toestemming van Elsevier overgenomen uit referentienummer 4.

#### Comorbiditeit/-medicatie

- diabetes mellitus
- systemische hypertensie
- pre-existente hypertensieve microangiopathie
- CVA in voorgeschiedenis
- leeftijd  $\geq 72$  jaar
- recent (<3 maanden tevoren) uitgevoerde contralaterale carotis endarteriëctomie
- hooggradige (>90%) stenose

#### Bloeddrukgerelateerde factoren

- *preoperatief*
  - slechte collaterale bloedvoorziening
  - contralaterale occlusie van de a. carotis
  - incomplete cirkel van Willis
  - preoperatieve hypoperfusie
  - verminderde cerebrovasculaire reactiviteit of reserve
  - intracerebrale 'steal' (afname van CBF na acetozalamidechallenge) in het te opereren stroomgebied
- *per-/postoperatief*
  - toename intraoperatieve CBF na opheffen klem op a. carotis
  - intraoperatieve distale carotisdruk van minder dan 40 mmHg (gemeten door shunt)
  - persisteren van hyperperfusie langer dan enkele dagen postoperatief
  - systemische hypertensie

#### Diversen

- gebruik van (hoge concentraties) vluchtige gehalogeneerde koolwaterstofanesthetica
- gebruik van anticoagulantia of trombocytenuitstroomremmers
- periprocedurele cerebrale infarctering

van minder dan 70% heeft ook weinig effect op deze autoregulatie.<sup>29</sup>

Veel patiënten die CEA ondergaan, zijn bekend met, en worden behandeld voor hypertensie. Een aantal van deze middelen is ongunstig voor een eventueel postoperatief CHS, gezien de mogelijke toename van hyperperfusie. Het is dan ook nog niet duidelijk of patiënten die met deze middelen behandeld worden reeds preoperatief moeten worden omgezet op middelen die deze toename van hyperperfusie niet induceren. Voorbehandeling met edaravone, wat vrije radicalen bindt, direct voor klemmen van de a. carotis interna bij CEA verlaagt de incidentie van hyperperfusie significant en kan overwogen worden.<sup>15</sup>

Veel patiënten worden kort na CEA uit het ziekenhuis ontslagen zodat het mogelijk is dat zij CHS ontwikkelen na ontslag.<sup>7</sup> Het is zinvol instructies en richtlijnen te ontwikkelen om morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van CHS in deze ambulante situatie te voorkomen.

#### Therapie van CHS

Als symptomatologie na CEA ontstaat, dient differentiatie tussen chirurgisch behandelbare oorzaken (bijvoorbeeld occlusie van het geopereerde vat), embolisatie, hypoperfusie (met ischemie) en hyperperfusie (CHS) plaats te vinden. Duplexscanning en/of angiografie worden bij het ontstaan van symptomen kort na de ingreep meestal verricht. Als een chirurgisch behandelbare oorzaak is uitgesloten én hyperperfusie is aangetoond (en dus hypoperfusie is uitgesloten), kan tot behandeling van bloeddruk, cerebraal oedeem en/of convulsies worden overgegaan.

#### Bloeddrukregulatie

Daar de CBF bij CHS bloeddrukafhankelijk is en symptomen direct kunnen verdwijnen bij verlaging van de bloeddruk, worden strikte en directe bloeddrukregulatie geadviseerd.<sup>10</sup> Medicatie zonder direct effect op CBF of die de CBF verlagen, hebben de voorkeur. Directe vasodilantia (zoals nitroprusside,

**Tabel 5.** Normaalwaarden voor piek systolische en gemiddelde bloedstroomsnelheden in de a. cerebri media (ACM) naar leeftijd en geslacht.

leeftijd (jaren)	Piek [cm/s (95% BI)]		Gemiddeld [cm/s (95% BI)]	
	man	vrouw	man	vrouw
20-39	108 (103-113)	115 (110-120)	70 (66-74)	77 (73-80)
40-59	99 (94-104)	112 (105-120)	66 (62-69)	78 (73-83)
>60	94 (89-100)	88 (82-94)	58 (55-62)	57 (53-62)

nitroglycerine, hydralazine, adenosine, diazoxide) en calciumkanaalblokkers zijn gecontra-indiceerd.<sup>30</sup> De  $\alpha_2$  adrenerge agonist clonidine en de gemengde  $\alpha$  en  $\beta$  adrenerge antagonist labetolol worden frequent toegepast bij CHS.<sup>30</sup>

Clonidine verlaagt en labetolol heeft geen direct effect op de CBF, maar beide verlagen de CBF door effecten op de systemische bloeddruk. Clonidine is een logische keuze, omdat de catecholamineconcentraties bij hypertensie na CEA verhoogd zijn en de sensitiviteit van de baroreceptorreflex niet wordt beïnvloed.<sup>30</sup> Het gebruik van 'angiotensin converting enzyme inhibitors' (ACEI) en angiotensine-II-type-I-receptorantagonisten (ATIA) is beperkt door het gelijk blijven of toenemen van de CBF bij ACEI<sup>7</sup> en ATIA<sup>17</sup>, de lange halfwaardetijd, en het ontbreken van een intraveneuze toedieningsvorm van ATIA. De bloeddrukverlagende medicatie wordt gecontinueerd tot herstel van de cerebrale autoregulatie is opgetreden, maar dit moment is individueel bepaald. TCD is geschikt voor het vervolgen van deze patiëntenpopulatie. Behandeling van de bloeddruk, zelfs als deze (hoog)normaal (<140/90 mmHg) is, dient nagestreefd te worden in het kader van secundaire preventie van cardiovasculaire complicaties.

#### *Overige therapeutische mogelijkheden*

Gezien het feit dat de trigeminovasculaire reflex mogelijk een rol speelt bij CHS, is gepostuleerd dat lokale anesthetica en/of neuromusculaire blokkade gebruikt kunnen worden voor CHS-behandeling. Met uitzondering van het gebruik van corticosteroiden en barbituraten in enkele casereports van CHS zijn er geen data beschikbaar over de effectiviteit van behandelingsmethoden, zoals die bijvoorbeeld bij neurotraumata worden gebruikt voor de behandeling van cerebraal oedeem bij CHS.

Behandeling van cerebraal oedeem bij neurotraumata kan bestaan uit adequate sedatie, (kortdurende) hyperventilatie, 30° elevatie van het hoofd, behande-

ling van koorts, toediening van mannitol en/of hypertoon zout en barbituraten kan alleen geschieden op de afdeling Intensive Care.<sup>31,32</sup>

Anticonvulsiva zijn geïndiceerd bij insulsten. Sommige auteurs adviseren profylactisch starten van anticonvulsiva bij aanwezigheid van PLED's op EEG, of bij unilaterale hoofdpijn en/of focale neurologische uitval. Insulsten na CEA worden soms als contra-indicatie gezien voor anticoagulantia.

In het kader van secundaire preventie van cardiovasculaire complicaties wordt het gebruik van trombocyten-aggregatieremmers geadviseerd (dosering 80-300 mg/dag).

#### **Prognose**

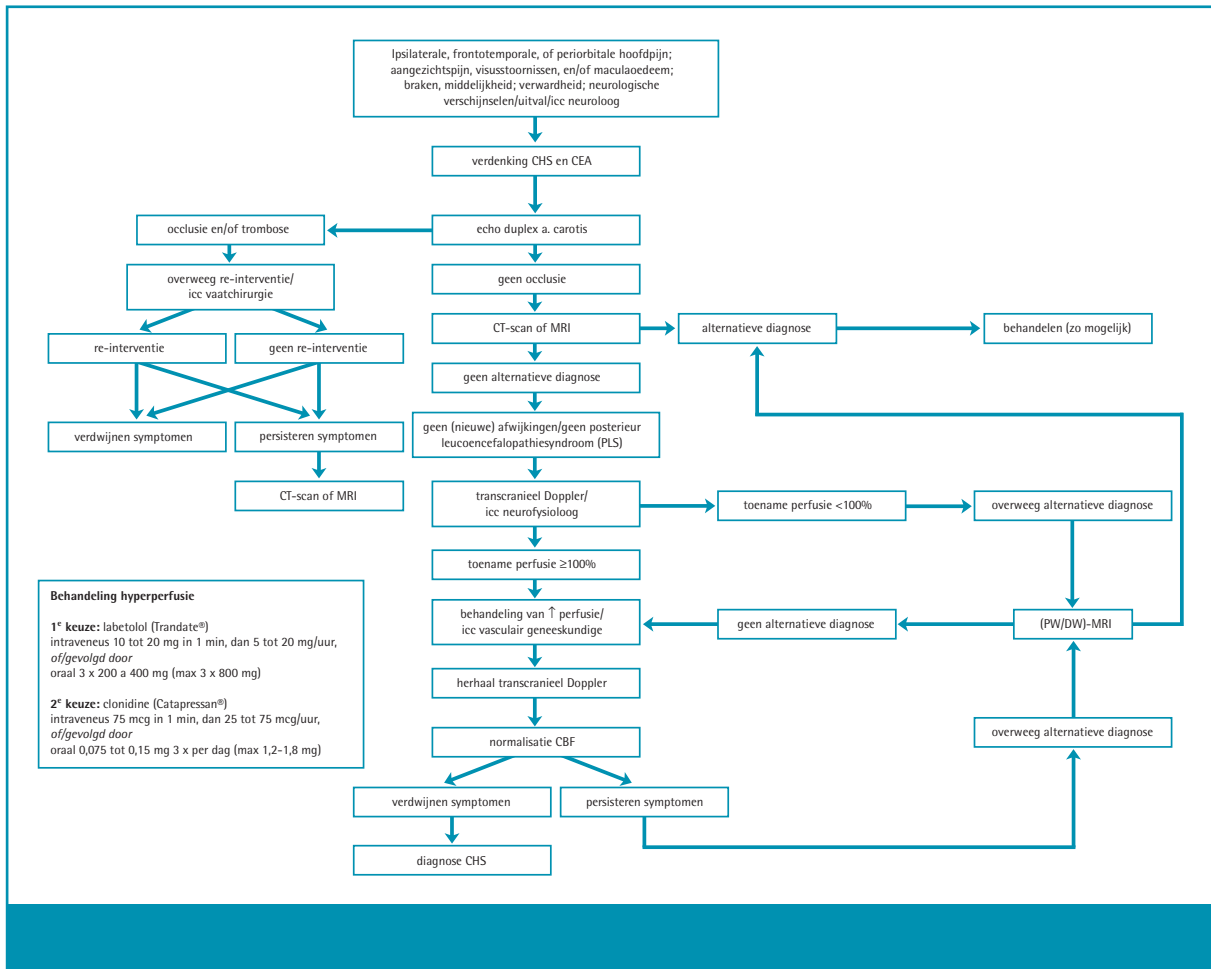
De conclusies over de prognose zijn gebaseerd op kleine patiëntenaantallen die op verschillende wijzen, in verschillende postoperatieve fasen zijn gediagnosticeerd en behandeld. Hoewel de meeste patiënten herstellen, zijn percentages van 30% restverschijnselen alsmede mortaliteitspercentages tot 50% beschreven.<sup>4</sup>

#### **Conclusie**

Patiënten met significante cerebrale hypoperfusie bij a. carotisstenose hebben baat bij CEA, maar lopen een groter risico op CHS, in vergelijking met patiënten met minder ernstige cerebrale hypoperfusie. De belangrijkste risicofactoren voor CHS zijn verminderde preoperatieve cerebrovasculaire reserve, postoperatieve hypertensie en hyperperfusie die langer dan enkele uren tot dagen na CEA aanhoudt.

Diverse methoden kunnen bijdragen aan de pre- en postoperatieve identificatie van patiënten wat betreft hyperperfusie, die een verhoogd risico hebben op CHS. TCD is wellicht de geschikte techniek hiervoor. Selectie van hoogrisicopatiënten op grond van risicofactoren, klinische parameters of aanvullend onderzoek heeft geen honderd procent sensitiviteit.





**Figuur 3.** Algoritme voor postoperatieve diagnostiek bij patiënten met symptomen na een carotis endarteriëctomie (CEA). Op grond van de beschikbare literatuur is in het academisch ziekenhuis Maastricht een algoritme ontwikkeld voor de postoperatieve evaluatie van CEA-patiënten die gericht is op de adequate begeleiding van deze patiënten ter preventie van en op goede, liefst vroege therapie in geval van cerebraal hyperperfusiesyndroom (CHS). Het zou kunnen dat technieken als (PW/DW)-MRI, in die centra waar transcranieel Doppler-onderzoek (TCD) niet beschikbaar is, ook een goed alternatief vormen voor de primaire diagnostiek in het kader van verdenking op CHS na CEA. Tot die tijd kan het implementeren van het algoritme (bij ontbreken van faciliteiten voor TCD in veel ziekenhuizen) resulteren in verandering van verwijsgedrag naar secundaire en tertiaire centra. Dit figuur is met toestemming van Elsevier in een aangepaste vorm overgenomen uit referentienummer 4. PW=perfusiegewogen, DW=diffusiegewogen.

Men dient dus beducht te zijn op CHS bij alle patiënten na CEA.

Als hyperperfusie is vastgesteld, is bloeddrukcontrole essentieel. Clonidine en labetalol zijn middelen van keuze en kunnen gegeven worden op geleide van CBF-veranderingen, bijvoorbeeld door herhaalde TCD-meting. Direct vasodilaterende medicatie is gecontra-indiceerd. Het algoritme zoals dat in het academisch ziekenhuis Maastricht gebruikt wordt voor de postoperatieve diagnostiek van een patiënt met klachten na CEA is weergegeven in *Figuur 3*.

Nader onderzoek is noodzakelijk om vragen over de pathofysiologie, risicofactoren en effecten van preventieve en therapeutische strategieën te kunnen beantwoorden.

## Addendum

Dit artikel is gebaseerd op een recent gepubliceerd artikel in *Lancet Neurology*.<sup>4</sup>

## Referenties

- Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
- Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, Mehdorn M, Townsend J, Telles D. Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg* 1978;25:651-72.
- Sundt TM, Jr., Sharbrough FW, Piepgras DG, Kearns TP, Messick JM, Jr., O'Fallon WM. Correlation of cerebral blood

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het cerebrale hyperperfusiesyndroom hoort in de differentiaaldiagnose te staan bij patiënten die neurologische symptomen ontwikkelen na CEA. Dit geldt ook als er geen sprake is van hypertensie.
2. Transcranieel Doppler-onderzoek is het meest geschikte diagnosticum om hyperperfusie aan te tonen.
3. Labetolol of clonidine zijn de middelen van keuze voor behandeling van het cerebrale hyperperfusiesyndroom, terwijl nitraten en calciumantagonisten gecontra-indiceerd zijn.

*flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. Mayo Clin Proc 1981;56:533-43.*

4. Van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, Van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PA, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurology* 2005;4:877-88.

5. Karapanayiotides T, Meuli R, Devuyt G, Piechowski-Jozwiak B, Dewarrat A, Ruchat P, et al. Postcarotid endarterectomy hyperperfusion or reperfusion syndrome. *Stroke* 2005;36:21-6.

6. Fujimoto S, Toyoda K, Inoue T, Hirai Y, Uwatoko T, Kishikawa K, et al. Diagnostic impact of transcranial color-coded real-time sonography with echo contrast agents for hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy. *Stroke* 2004;35:1852-6.

7. Ogasawara K, Mikami C, Inoue T, Ogawa A. Delayed cerebral hyperperfusion syndrome caused by prolonged impairment of cerebrovascular autoregulation after carotid endarterectomy: case report. *Neurosurgery* 2004;54:1258-62.

8. Ogasawara K, Yukawa H, Kobayashi M, Mikami C, Konno H, Terasaki K, et al. Prediction and monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy by using single-photon emission computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 2003;99:504-10.

9. Sakaki T, Tsujimoto S, Nishitani M, Ishida Y, Morimoto T. Perfusion pressure breakthrough threshold of cerebral autoregulation in the chronically ischemic brain: an experimental study in cats. *J Neurosurg* 1992;76:478-85.

10. Jorgensen LG, Schroeder TV. Defective cerebrovascular autoregulation after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:370-9.

11. Janigro D, West GA, Nguyen TS, Winn HR. Regulation of blood-brain barrier endothelial cells by nitric oxide. *Circ Res* 1994;75:528-38.

12. Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ, Newman S, Venn GE. Hyperperfusion and cerebral dysfunction. Effect of differing acid-base management during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:457-63; discussion 464.

13. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling

during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO<sub>2</sub>. *Anesth Analg* 1987;66:825-32.

14. Soong CV, Young IS, Hood JM, Rowlands BJ, Trimble ER, Barros D'Sa AA. The generation of byproducts of lipid peroxidation following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:455-8.

15. Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Ogawa A. Pretreatment with the free radical scavenger edaravone prevents cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2004;55:1060-7.

16. Timmers HJ, Wieling W, Karemaker JM, Lenders JW. Baroreflex failure: a neglected type of secondary hypertension. *Neth J Med* 2004;62:151-5.

17. Macfarlane R, Moskowitz MA, Sakas DE, Tasdemiroglu E, Wei EP, Kontos HA. The role of neuroeffector mechanisms in cerebral hyperperfusion syndromes. *J Neurosurg* 1991;75:845-55.

18. Mansoor GA, White WB, Grunnet M, Ruby ST. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy associated with ipsilateral fibrinoid necrosis: a consequence of the hyperperfusion syndrome? *J Vasc Surg* 1996;23:147-51.

19. Jansen C, Moll FL, Vermeulen FE, Van Haelst JM, Ackerstaff RG. Continuous transcranial Doppler ultrasonography and electroencephalography during carotid endarterectomy: a multimodal monitoring system to detect intraoperative ischemia. *Ann Vasc Surg* 1993;7:95-101.

20. Hosoda K, Kawaguchi T, Ishii K, Minoshima S, Shibata Y, Iwakura M, et al. Prediction of hyperperfusion after carotid endarterectomy by brain SPECT analysis with semiquantitative statistical mapping method. *Stroke* 2003;34:1187-93.

21. Barthel H, Hesse S, Dannenberg C, Rossler A, Schneider D, Knapp WH, et al. Prospective value of perfusion and X-ray attenuation imaging with single-photon emission and transmission computed tomography in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2001;32:1588-97.

22. Shinno K, Ueda S, Uno M, Nishitani K, Nagahiro S, Harada M. Hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy: evaluation using diffusion-weighted magnetic resonance imaging-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998;38:557-61.

23. Haisa T, Kondo T, Shimpo T, Hara T. Post-carotid endarte-

rectomy cerebral hyperperfusion leading to intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:546.

24. Sillesen H, Schroeder T, Steenberg HJ, Hansen HJ. Doppler examination of the periorbital arteries adds valuable hemodynamic information in carotid artery disease. *Ultrasound Med Biol* 1987;13:177-81.

25. Martin PJ, Evans DH, Naylor AR. Transcranial color-coded sonography of the basal cerebral circulation. Reference data from 115 volunteers. *Stroke* 1994;25:390-6.

26. Blaisdell WF, Clauss RH, Galbraith JG, Imparato AM, Wylie EJ. Joint study of extracranial arterial occlusion. IV. A review of surgical considerations. *Jama* 1969;209:1889-95.

27. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.

28. Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, Kallakuri S, Jacob T, Hingorani AP. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy: predictive factors and hemodynamic changes.

*J Vasc Surg* 2003;37:769-77.

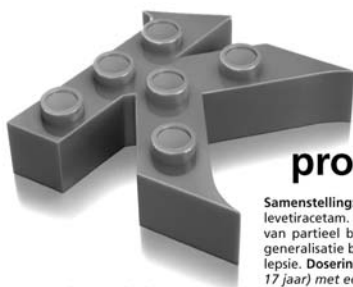
29. Strebel S, Kaufmann M, Anselmi L, Schaefer HG. Nitrous oxide is a potent cerebrovasodilator in humans when added to isoflurane. A transcranial Doppler study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:653-8.

30. Tietjen CS, Hurn PD, Ulatowski JA, Kirsch JR. Treatment modalities for hypertensive patients with intracranial pathology: options and risks. *Crit Care Med* 1996;24:311-22.

31. Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Iannotti F, et al. EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139:286-94.

32. Foundation BT. Te raadplegen op: [http://www2.braintrauma.org/guidelines/downloads/btf\\_guidelines\\_management.pdf?BrainTrauma\\_Session=bf6709e0b5433ca41307465f040acb79](http://www2.braintrauma.org/guidelines/downloads/btf_guidelines_management.pdf?BrainTrauma_Session=bf6709e0b5433ca41307465f040acb79) (5 april 2006).

Ontvangen 2 november 2005, geaccepteerd 30 maart 2006.



## Keppra® Verkorte produktinformatie

**Samenstelling:** omhulde tablet van 250 mg, 500 mg of 1000 mg levitracetam. **Indicatie:** adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie. **Dosering:** Volwassenen (>18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer: de therapeutische

aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 500 mg. Met deze dosering kan op de eerste dag van de behandeling worden begonnen. Afhankelijk van de klinische responsie en de draagzaamheid kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 1500 mg. De dosis kan iedere twee tot vier weken stapsgewijs worden verhoogd of worden verlaagd tot tweemaal daags 500 mg. **Dosering: Kinderen van 4 tot 11 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van minder dan 50 kg:** de therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 10 mg/kg. Afhankelijk van de klinische responsie en de draagzaamheid kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 30 mg/kg. Veranderingen in de dosering dienen iedere twee weken stapsgewijze verhogingen of verlagingen van tweemaal daags 10 mg/kg niet te overschrijden. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. De dosering bij kinderen met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor levitracetam of andere pyrrolidonderivaten of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** wanneer met Keppra moet worden gestopt wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen (bij volwassenen: iedere twee tot vier weken een stapsgewijze verlaging met tweemaal daags 500 mg; bij kinderen: verlaging van de dosering dient een stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 10 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden). Bij patiënten met een nierfunctiestoornis kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen de nierfunctie te bepalen alvorens de dosis vast te stellen. **Interacties:** klinische studies uitgevoerd met volwassenen duiden erop dat Keppra de serumconcentratie van bestaande anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, fenobarbital, lamotrigine, gabapentine en primidon) niet beïnvloedt en dat deze anti-epileptica de farmacokinetiek van Keppra niet beïnvloeden. Keppra in een dosering van 1000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van orale contraceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrel); endocriene parameters (luteïniseringshormoon en progesteron) werden niet veranderd. Keppra in een dosering van 2000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en warfarine; de protrombine tijd werd niet veranderd. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale contraceptiva en warfarine beïnvloedde de farmacokinetiek van Keppra niet. **Zwangerschap en borstvoeding:** Keppra dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Het stoppen van de behandeling met anti-epileptica kan resulteren in een verergering van de ziekte die schadelijk kan zijn voor de moeder en de foetus. Vrouwen die Keppra gebruiken dienen geen borstvoeding te geven. **Bijwerkingen:** zeer vaak voorkomende bijwerkingen (>10%) zijn: slaperigheid en vermoeidheid. Vaak voorkomende bijwerkingen (>1% - <10%) zijn: duizeligheid, stuip, hoofdpijn, hyperactiviteit, coördinatiestoornissen, beven, geheugenverlies, agitatie, agressie, boosheid, ongerustheid, verwardheid, depressie, emotionele instabiliteit, hallucinaties, vijandigheid, slapeloosheid, irritatie of nervositeit, mentale stoornissen, persoonlijkheidsstoornissen, abnormaal denken, enkele mensen kunnen zelfmoordgedachten krijgen, misselijkheid, indigestie, diarree, braken, verlies van eetlust, draaiend gevoel, dubbelzien, toevallige verwonding, infectie, toegenomen hoest, huiduitslag, haarverlies, daling van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en/of bloedplaatjes. **Verpakking:** doosje met 60 tabletten in stripverpakking. **Afleverstatus:** UR. **Vergoeding en prijs:** zie Z-index. **Datum:** oktober 2005.

Raadpleeg voor meer informatie de 1B tekst.

### Referenties:

1. Glauser T.A. et al., *Epilepsia* 2004; 45:186-2. Data on file
3. Glauser T.A. et al., I.E.C. 2005 poster 4. Browne T.R. 2000
5. Ragueneau-Majlessie / et. al., 2001
6. Ragueneau-Majlessie / et. al., 2002



Lage Mosten 33, 4822 NK Breda. Tel.: 076-5731140. Fax: 076-5875264. [www.ucbpharma.com](http://www.ucbpharma.com)

# Plavix®

Clopidogrel 75mg

Verkorte 1B tekst Plavix® **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Plavix® 75 mg filmomhulde tabletten.

**SAMENSTELLING** Clopidogrel-waterstofsulfaat 97,875 mg (overeenkomend met 75 mg clopidogrel base).

**INDICATIES** Clopidogrel is geïndiceerd voor de profylaxe van atherothrombotische complicaties bij:

-patiënten na een doorgemaakt myocardinfarct (van enkele dagen tot minder dan 35 dagen), na een doorgemaakt ischemisch cerebrovasculair accident (van 7 dagen tot minder dan 6 maanden) of die lijden aan een vastgestelde perifere arteriële aandoening -patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf) in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA). **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen van het geneesmiddel. Ernstige leverfunctiestoornis. Bestaande pathologische bloedingen, zoals een ulcus pepticum of een intracraniale bloeding. Borstvoeding. **WAARSCHUWINGEN** Gezien het ontbreken van gegevens bij patiënten met een acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging, dient een behandeling met clopidogrel niet te worden gestart tijdens de eerste paar dagen volgend op het myocardinfarct. Indien een patiënt een geplande chirurgische ingreep moet ondergaan waarbij er een bloedplaatjesaggregatiemremende werking niet wenselijk is, moet de behandeling met clopidogrel 7 dagen vóór de chirurgische ingreep worden onderbroken. Clopidogrel verlengt de bloedingstijd en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die lijden aan een neiging tot bloeden hebben (in het bijzonder gastro-intestinale en intra-oculaire letsels). Zeer zeldzame gevallen van trombocytopenische purpura (TTP) zijn gemeld na het gebruik van clopidogrel, soms na kortdurend gebruik van het product. Gezien het ontbreken van gegevens kan clopidogrel niet worden aanbevolen bij acute ischemische cerebrovasculaire accidenten (minder dan 7 dagen tevoren). Therapeutische ervaring met clopidogrel bij patiënten met een nierfunctiestoornis is beperkt. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt. De ervaring bij patiënten met matig ernstige leveraandoeningen die mogelijk hemorragische diathese hebben, is beperkt. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt. De gelijktijdige toediening van clopidogrel met orale coagulantië is niet aanbevolen aangezien dit de intensiteit van de bloedingen kan verhogen. Gelijktijdige toediening van clopidogrel met ASA, heparine, glycoproteïne IIb/IIIa-inhibitoren of trombololytica dient met voorzichtigheid te gebeuren, evenals toedienen van geneesmiddelen die gastro-intestinale laesies kunnen veroorzaken (zoals NSAID's) bij patiënten die clopidogrel krijgen. Niet aanbevolen bij zwangerschap. Niet onderzocht bij kinderen. **BIJWERKINGEN** Clopidogrel 75 mg/dag werd goed verdragen in vergelijking met ASA 325 mg/dag in CAPRIE. Gemelde bijwerkingen waren: bloedingen (ernstige bloedingen clopidogrel 1,4% en ASA 1,6%), hematologische afwijkingen (ernstige neutropenie clopidogrel 0,04% en ASA 0,02%; 1 geval van aplastische anemie bij clopidogrel; trombotocytopenie (0,2% clopidogrel en 0,1% ASA). In CURE, ging de toediening van clopidogrel+ASA in vergelijking met placebo+ASA niet gepaard met een statistisch significante toename van levensbedreigende of fatale bloedingen (incidentie 2,2% vs. 1,8% en 0,2% vs. 0,2%, respectievelijk). Verder zijn in CAPRIE en CURE onder andere gemeld: gastro-intestinale klachten, huidafwijkingen, stoornissen van het centrale en perifere zenuwstelsel en lever- en galstoornissen. Datering: 05/01/2005. Overig: Afleveringsstatus U.R. Voor prijzen: zie Z-index. Zie volledige 1B tekst indien aanvullende informatie nodig is. Distributeur: Sanofi Winthrop Bristol-Myers Squibb v.o.f. Voor meer informatie: Sanofi-Synthelabo B.V., Kampenringweg 45 D-E. 2803 PE Gouda, telefoon 0182-557755, e-mail [info.nl@sanofi-aventis.com](mailto:info.nl@sanofi-aventis.com) of Bristol-Myers Squibb B.V., Vijzelmolenlaan 9, 3447 GX Woerden, telefoon 0800-023466 (24 uur per dag gratis bereikbaar).

### Literatuur

1. Plavix® 1B-tekst 05/01/2005.
2. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee [see comments]. *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-1339.
3. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7):494-502.

**sanofi aventis**  
Gezondheid boven alles

**Bristol-Myers Squibb**