



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Hacking stroke in women: towards aetiology-driven precision prevention

Os, H.J.A. van

Citation

Os, H. J. A. van. (2023, March 7). *Hacking stroke in women: towards aetiology-driven precision prevention*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3567865>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3567865>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



18. Nederlandse
samenvatting

Achtergrond

Bij een beroerte krijgt een deel van de hersenen geen zuurstof en voeding meer, waardoor schade aan het brein ontstaat. Dit kan komen door de afsluiting van een bloedvat in de hersenen (herseneninfarct) of een hersenbloeding. Beroerte is wereldwijd een van de belangrijkste oorzaken van invaliditeit en overlijden. Preventie van beroerte is daarom essentieel. Effectieve preventie dient afgestemd te worden op onder andere de klinische kenmerken, de levensstijl, en de omgeving van het individu. Dit wordt ook wel precisie preventie genoemd. Een belangrijk voorbeeld dat de noodzaak van precisiepreventie illustreert, is het bestaan van geslachtsverschillen in de mechanismen van het ontstaan van beroerte. Tot nu toe zijn vrouwen ondervertegenwoordigd in klinische studies voor beroertes en andere hart- en vaatziekten, terwijl onderzoek in toenemende mate uitwijst dat een geslachtsspecifieke aanpak van (de preventie van) beroerte van belang is. Daarnaast is de klinische uitkomst van een beroerte op lange termijn slechter bij vrouwen dan bij mannen, wat slechts ten dele kan worden verklaard door de langere levensverwachting van vrouwen. Deze slechtere uitkomst bij vrouwen kan verband houden met verschillen tussen vrouwen en mannen in de klinische presentatie van een beroerte, waarbij dit voor vrouwen kan leiden tot onderdiagnose en -behandeling van een beroerte.

Ook in de mechanismen voor het ontstaan van een beroerte bestaan belangrijke geslachtsverschillen. Vrouwen worden enerzijds beschermd voor hart- en vaatziekten – en dus beroerte – door oestrogeen tijdens de vruchtbare levensfase. Anderzijds zijn er risicofactoren die uitsluitend of met name bij vrouwen een rol spelen, zoals migraine, een hoge bloeddruk tijdens de zwangerschap (pre-eclampsie), en het gebruik van de contraceptiepil. Deze vrouwspecifieke risicofactoren komen relatief vaak voor, en zijn dus relevant. Het is echter nog onbekend via welke mechanismen deze factoren het risico op een beroerte verhogen, en daarom is meer onderzoek nodig. Daarnaast worden voor het voorspellen van het risico op een beroerte in de praktijk alleen traditionele risicofactoren (zoals roken, een hoge bloeddruk, een verhoogd gehalte van de bloedvetten) meegenomen, en worden vrouwspecifieke risicofactoren nog niet standaard meegenomen. Hierdoor worden mogelijk vrouwen gemist met een verhoogd risico op een beroerte, waardoor ook de preventieve behandelingen niet op tijd worden gestart.

Vrouwspecifieke risicofactoren spelen met name bij vrouwen van vruchtbare leeftijd een rol; een groep waarin het risico op een beroerte over het algemeen laag is. Daarom is een grote steekproefomvang nodig om mechanismen van deze factoren te onderzoeken. De komst van zogenoemde ‘big data’ bronnen in de gezondheidszorg kan hiervoor een oplossing zijn. Dit zijn bijvoorbeeld databases die bestaan uit gegevens uit elektronische patiëntendossiers (EPDs) van miljoenen

Nederlandse patiënten, die verzameld zijn tijdens routine zorgprocessen. Dergelijke grote hoeveelheden patiëntengegevens zijn doorgaans niet realistisch in traditioneel wetenschappelijk onderzoek. De vraag blijft echter of de kwaliteit van de gegevens voldoende is om wetenschappelijke conclusies op te baseren. EPDs zijn immers niet ontworpen voor onderzoek, maar ter ondersteuning van de klinische workflow, doorgaans binnen een beperkt tijdsbestek. Daarnaast kunnen in deze ‘big data’ omgevingen meer geavanceerde analysemethoden nodig zijn om alle nuttige informatie te extraheren. Methodologieën binnen het domein van de kunstmatige intelligentie (AI), machine learning in het bijzonder, worden algemeen beschouwd als een mogelijke oplossing voor dit probleem. Machine learning wordt ook wel gedefinieerd als: 'het proces waarbij computers de manier waarop ze taken uitvoeren veranderen door te leren van nieuwe gegevens, zonder dat een mens nodig is om instructies te geven in de vorm van een programma'. In de praktijk is er echter geen goed onderscheid te maken tussen machine learning en ‘traditionele’ statistische modellen. Daarom gebruik ik in mijn onderzoek het meer pragmatische onderscheid tussen complexe data-gedreven, en eenvoudige mens-gestuurde modellen.

In dit proefschrift heb ik getracht de basis te leggen voor de precisiepreventie van beroerte bij vrouwen. In **deel I** werden de pathofysiologie die ten grondslag ligt aan vrouwspecifieke risicofactoren voor beroerte, en geslachtsverschillen in de klinische presentatie van beroerte besproken. In **deel II** beschreef ik hoe gezondheidsgegevens uit het EPD kunnen worden gebruikt om voorspellingsmodellen te ontwikkelen voor het risico op een myocardinfarct of beroerte. Dit liet ik zien aan de hand van een verscheidenheid aan statistische modellen, variërend van traditionele regressie tot complexe data-gedreven modellen.

Deel I: Pathofysiologie van beroerte bij vrouwen

Migraine, met name met aura, verhoogt het risico op beroerte met name bij vrouwen in vruchtbare leeftijd. Er is echter nog onbekend via welke mechanismen. In **hoofdstuk 2** testte ik de hypothese dat dit verhoogde risico veroorzaakt werd door een verhoogde mate van aderverkalking (atherosclerose) in de hersenvaten van migrainepatiënten, bij 656 beroertepatiënten uit het Nederlandse DUST cohort. Ik vond echter geen verschil tussen mate van atherosclerose in patiënten met en patiënten zonder migraine, waaruit ik concludeerde dat er waarschijnlijk een ander mechanisme dan atherosclerose ten grondslag ligt aan het verhoogde risico op beroerte in migrainepatiënten. Vervolgens werd in **hoofdstuk 3** de mogelijke associatie onderzocht tussen geslacht, en verkalking in de slagaderen in de hals en in het brein. Hierbij maakte ik gebruik van een prospectief cohort van 1,397 patiënten uit de DUST. Mijn resultaten bevestigden dat in de halsslagaders atherosclerose minder vaak voorkomt bij vrouwen dan bij mannen, en lieten zien dat de prevalentie van atherosclerose van de slagaders in het brein bij vrouwen en

bij mannen ongeveer gelijk is. Deze laatste bevinding wijst erop dat ofwel het beschermende effect van oestrogeen bij vrouwen beperkt invloed heeft op de slagaders in het brein, ofwel dat het effect van traditionele vasculaire risicofactoren bij vrouwen anders is in de halsslagaders versus de slagaders in het brein.

Dit roept de vraag op wat dan wel het mechanisme is dat ervoor zorgt dat patiënten (en met name vrouwen) met migraine vaker een beroerte krijgen. Karakteristieken van bloedstolling zijn uit eerder onderzoek aangewezen als potentiële oorzaak. In **hoofdstuk 4** onderzocht ik de mogelijke associatie tussen een voorgeschiedenis van hoofdpijn en intrinsieke stollingseiwitgehalten in het serum met het risico op een herseninfarct onderzocht in de RATIO studie (113 vrouwen met een herseninfarct en 598 gezonde controles.). Omdat migraine niet direct uitgevraagd was bij de patiënten, gebruikten we hoofdpijn als surrogaat. Mijn resultaten suggereren dat er een supra-additief effect is van de combinatie van een voorgeschiedenis van hoofdpijn en intrinsieke stollingseiwit-antigeenniveaus en -activering op het risico van een herseninfarct. Dit wil zeggen dat het uiteindelijke risico op beroerte van deze stollingseiwitten en hoofdpijn samen hoger was dan te verwachten was van het effect van deze factoren afzonderlijk. Interessant is dat de bevindingen in dit hoofdstuk kunnen betekenen dat er een interactie bestaat tussen intrinsieke stollingsfactoren en hoofdpijn, inclusief migraine. Deze hypothese is een alternatief voor traditionele atherosclerotische mechanismen onderliggend aan herseninfarcten bij vrouwen.

Een ander fenomeen dat mogelijk ten grondslag ligt aan de relatie tussen migraine en beroerte is 'spreading depolarisation'. Dit zijn zich langzaam verspreidende ontladingen van hersencellen, die tevens de migraine aura's in ongeveer een derde van de patiënten met migraine veroorzaken. Een hypothese is dat deze ontladingen in het geval van bepaalde hersenaandoeningen – zoals een type hersenbloeding genaamd aneurysmale subarachnoïdale bloedingen (aSAB) – kunnen leiden tot sterfte van hersenweefsel door zuurstoftekort (secundaire ischaemie). Migrainepatiënten lijken gevoeliger te zijn voor spreading depolarisation. Daarom onderzocht ik in **hoofdstuk 5** in een cohort van 582 mannen en vrouwen of patiënten met een voorgeschiedenis van migraine vaker secundaire ischaemie kregen in vergelijking met patiënten zonder migraine. Mijn resultaten toonden deze relatie niet aan. Echter kon ik een mogelijke associatie in de subgroep van patiënten jonger dan 50 jaar niet uitsluiten, omdat een statistisch verband werd gevonden tussen migraine en leeftijd. Daarnaast wordt vanuit proefdieronderzoek verondersteld dat het brein van migrainepatiënten vooral op jonge leeftijd gevoeliger is voor spreading depolarisation. Daarom werd in **hoofdstuk 6** een vervolgstudie uitgevoerd waarbij het cohort uit hoofdstuk 5 werd uitgebreid met patiënten jonger dan 50 jaar tot een totaal aantal van 251. Echter vond ik ook in deze populatie geen associatie tussen een voorgeschiedenis van migraine en secundaire ischemie. Ik concludeer dus dat

migraine geen factor is om rekening mee te houden bij de behandeling van patiënten met aSAH met een verhoogd risico op secundaire ischemie.

In de wetenschappelijke literatuur is meermaals gevonden dat in patiënten met migraine mogelijk andere traditionele risicofactoren voor beroerte vaker voorkomen. Om dit te kunnen onderzoeken presenteerde ik in **hoofdstuk 7** de methodologische opzet van het beroerte cohort (het zogenaamde Parelsnoer beroertecohort) dat deel uitmaakt van het Nederlandse Parelsnoer initiatief. Dit is een dataset met uniforme en gestandaardiseerde opslag van gedetailleerde klinische gegevens van alle Nederlandse Universitair Medische Centra. Deze publicatie illustreert de potentiële waarde van onderzoek gebaseerd op patiëntenregistraties. In **hoofdstuk 8** gebruikte ik dit Parelsnoer beroertecohort met in totaal 2,492 mannen en vrouwen om een overzicht te krijgen van de associaties tussen migraine en traditionele risicofactoren voor beroerte en de etiologie van herseninfarcten, gestratificeerd voor geslacht. Een voorgeschiedenis van migraine was niet geassocieerd met geslachtsverschillen in de prevalentie van traditionele cardiovasculaire risicofactoren. Wel werd bevestigd dat vrouwen met migraine een verhoogd risico hadden op een beroerte op jonge leeftijd (jonger dan 50 jaar), in vergelijking met vrouwen zonder migraine. Aangezien bij deze vrouwen traditionele cardiovasculaire risicofactoren niet vaker voorkwamen in mijn studie, wijzen de resultaten erop dat mogelijk andere mechanismen dan atherosclerotische processen een rol spelen in het ontslaan van beroerten in deze groep mensen.

Een ander belangrijk vraagstuk is of het veilig is om de contraceptiepil voor te schrijven aan vrouwen met migraine, omdat uit eerder onderzoek blijkt dat deze twee risicofactoren voor een herseninfarct elkaar mogelijk kunnen versterken. In **hoofdstuk 9** bestudeerde ik dit gecombineerde effect in een groep van 617 vrouwen met een herseninfarct onder de 50 jaar, die waren geïncludeerd vanuit het op het EPD-gebaseerde STIZON cohort. Deze vrouwen werden vergeleken met 6,170 vrouwen die op dezelfde leeftijd geen herseninfarct kregen. Ik vond dat de combinatie van migraine en het gebruik van de contraceptiepil gebruik het risico op een herseninfarct sterker verhoogde dan kon worden verwacht van deze afzonderlijke risicofactoren bij elkaar opgeteld. Dit zou kunnen duiden op een biologische interactie is tussen beide factoren. Indien vrouwen met migraine die de contraceptiepil gebruikten ook rookten, werd het risico op een herseninfarct nog verder verhoogd. Daarom raden we sterk af om contraceptiepillen voor te schrijven in migrainepatiënten die roken, zowel in het geval van migraine met en zonder aura.

In **hoofdstuk 10** onderzocht ik potentiële geslachtsverschillen in de symptomen van een beroerte, door het systematisch analyseren van de gegevens uit eerdere publicaties op dit onderwerp (meta-analyse). Deze meta-analyse is de eerste die significante verschillen laat zien tussen vrouwen en mannen, waarbij vrouwen vaker

zogenoemde niet-focale symptomen (niet duidelijk passend bij een probleem op één specifieke plek in het brein) hebben zoals verandering in het bewustzijnsniveau. Ik adviseer dat klinici zich bewust worden van deze verschillen, omdat de vaker voorkomende niet-focale beroerte symptomen bij vrouwen mogelijk kunnen leiden tot een verhoogd risico op een verkeerde diagnose, en daarop volgende onderbehandeling van beroerte bij vrouwen.

In **hoofdstuk 11** ging ik verder in op hoofdpijn als symptoom van het herseninfarct, en onderzocht ik mogelijke mechanismen die hieraan ten grondslag liggen in 284 mannen en vrouwen vanuit de DUST populatie. Ik vond dat hoofdpijn minder vaak voorkwam bij patiënten met, dan bij patiënten zonder atherosclerose in de extracranieële voorste circulatie. Deze bevinding ondersteunt de hypothese dat vaatwandelasticiteit een noodzakelijke bijdragende factor is voor het optreden van hoofdpijn tijdens een herseninfarct. Ik vond geen geslachtsverschillen in de mate van optreden van hoofdpijn in deze populatie. Echter, omdat deze studie helpt in het beter karakteriseren van hoofdpijn als presenterend symptoom van een herseninfarct, dragen resultaten bij aan het beter herkennen van herseninfarcten aan de hand van niet-focale symptomen. Als zodanig sluit dit hoofdstuk aan op de conclusies uit hoofdstuk 10.

Deel II: het voorspellen van beroerte bij vrouwen

Dit deel van mijn proefschrift had als doel om voorspelmodellen te ontwikkelen voor het risico op beroerte bij vrouwen, en om benodigde methodologie te ontwikkelen voor dergelijke voorspelmodellen. In **hoofdstuk 12** onderzocht ik de impact van het maken van methodologische beslissingen over het voorbereiden van grote hoeveelheden data uit het EPD van huisartsen, bijvoorbeeld rondom metingen die ontbraken in een deel van de populatie maar wel nodig waren voor een voorspelling van het risico op beroerte. Voor dit onderzoek gebruikte ik gegevens van 89,491 patiënten uit het Nederlandse ELAN eerstelijns zorg cohort. Ik vond dat wanneer andere keuzes in data voorbereiding werden gemaakt voor het ontwikkelen van modellen vergeleken met de testomgeving (het valideren), de kwaliteit van de modellen substantieel achteruit kan gaan. Het is dus erg belangrijk dat voor voorspelmodellen die in de praktijk gebruikt worden goed wordt aangegeven hoe keuzes zijn gemaakt in voorbereiding van data, omdat de nieuwe data uit de klinische praktijk op dezelfde manier moet worden aangeboden aan het model.

Vervolgens onderzocht ik in **hoofdstuk 13** de meerwaarde van complexe, data-gedreven analysemethoden in vergelijking met traditionele (logistische regressie) modellen om de klinische uitkomst drie maanden na een endovasculaire behandeling voor een herseninfarct te voorspellen. Dit deed ik in 1,383 patiënten uit het MR CLEAN Registry cohort. De hypothese was dat er in deze data eventuele complexe

relaties tussen variabelen in deze data bestaan, waardoor complexe data-gedreven methoden mogelijk beter presteren. Dit bleek echter niet het geval te zijn, hetgeen mogelijk te wijten is aan het gebrek van relaties tussen factoren in deze data, die dermate complex zijn dat ze ook complexere analysemethoden rechtvaardigen. De toegevoegde waarde van dit hoofdstuk is de validatie en publicatie van een volledig geautomatiseerde analyse data voorbereidings- en modelanalyse pijplijn, met een groot aantal modellen variërend van complex data-gedreven tot traditionele regressie. Deze pijplijn werd hergebruikt in hoofdstukken 14 en 15.

In **hoofdstuk 14** ontwikkelde ik voorspelmodellen voor het risico op beroerte in vrouwen, in drie leeftijdsgroepen van 20–29, 30–39 en 40–49 jaar. De data die gebruikt werden waren afkomstig van 409,026 vrouwen uit het op het EPD-gebaseerde STIZON cohort. Een beroerte deed zich voor bij 2,751 vrouwen. Ik onderzocht de meerwaarde van vrouwspecifieke en psychosociale risicofactoren versus alleen traditionele cardiovasculaire factoren in voorspelmodellen door de prestaties van de modellen met deze verschillende samenstellingen van factoren te vergelijken. Ik vond dat het toevoegen van factoren als migraine, pre-eclampsie, gebruik van de contraceptiepil, sociaaleconomische status de modelprestaties licht verbeterden, met name in de leeftijdsgroepen van 30–39 en 40–49 jaar. Middels een zogenoemde ‘beroerte leeftijd’ instrument kan risicocommunicatie met jonge vrouwen met een verhoogd risico op beroerte mogelijk ondersteund worden. De modellen moeten echter eerst gevalideerd worden in een andere databron.

In **hoofdstuk 15** was het doel om een voorspellingsmodel te ontwikkelen voor het risico op een eerste myocardinfarct of beroerte voor patiënten in de eerstelijns gezondheidszorg, met een leeftijd van 30–49 jaar. Hiervoor maakte ik wederom gebruik van het STIZON cohort. In totaal werden 542,147 patiënten geïncludeerd zonder cardiovasculaire ziekte of statine gebruik bij baseline. Geslachtsspecifieke voorspellingsmodellen gebaseerd op data uit het EPD voor eerste myocardinfarct of beroerte bleken een matig tot redelijk te presteren. Wanneer factoren uit de EPD data werden geselecteerd met complexe, data-gedreven methoden, vond ik dat er meerdere niet-traditionele factoren naar boven kwamen, waardoor de modellen met deze factoren beter voorspelden dan modellen die alleen op traditionele factoren waren gebaseerd. Deze modellen kunnen worden gebruikt om vrouwen binnen de praktijkpopulatie van de eerstelijns gezondheidszorg te identificeren die een extra verhoogd risico op beroerte hebben. Dit kan vervolgens weer leiden tot een vroegtijdige start van een preventieve behandeling.

Wat zijn de implicaties van dit onderzoek, en hoe nu verder?

Mijn onderzoek naar de mechanismen onderliggend aan de relatie tussen vrouwspecifieke risicofactoren en beroerte, in het bijzonder de relatie tussen migraine en herseninfarcten, laten zien dat leeftijd een grote invloed heeft op deze relaties. Vooral bij vrouwen in de vruchtbare levensfase lijken vrouwspecifieke risicofactoren een rol van belang te spelen. Het gaat in dit onderzoek naar mechanismen primair over een verhoging van het relatieve risico op een beroerte, wat wil zeggen dat het risico van vrouwen met bepaalde (combinaties van) vrouwspecifieke factoren verhoogd is vergeleken met vrouwen zonder deze factoren. Belangrijk om te beseffen is dat het absolute risico in deze leeftijdscategorie laag is; dat wil zeggen de kans dat vrouwen überhaupt een beroerte krijgen. Echter heeft een beroerte op jonge leeftijd mogelijk nog grotere gevolgen op de kwaliteit van leven. Daarnaast kan het effect van de aanwezigheid van meerdere vrouwspecifieke factoren en bijvoorbeeld traditionele factoren tegelijk leiden tot verhoging van het absolute risico in deze jonge patiënten. Dit zou bijvoorbeeld zo kunnen zijn in het geval van vrouwen met migraine met aura die roken en de contraceptiepil gebruiken.

Uiteindelijk is het van belang dat de kennis over mechanismen van het ontstaan van beroerte bij vrouwen wordt omgezet in strategieën voor preventie. In de literatuur is al een groot aantal (meer dan 350) modellen voor cardiovasculaire ziekten – waaronder beroerte – te vinden. Waarom ontwikkel ik dan nieuwe modellen in dit proefschrift? De modellen in hoofdstukken 14 en 15 zijn de eerste van hun soort die zich specifiek richten op het risico van beroerte in vrouwen onder de 50 jaar, en in het bijzonder ook onder de 40 jaar, terwijl de huidige richtlijnen doorgaans gemaakt zijn voor volwassenen vanaf 40 jaar. Juist in deze jongere vrouwen vonden we een relatief grote impact van vrouwspecifieke factoren op het risico van een beroerte. Echter is er nog een lange weg te gaan om deze modellen daadwerkelijk te implementeren in de praktijk, zoals het toetsen van deze modellen op nieuwe datasets, en het voldoen aan de huidige wet- en regelgeving voor een veilige toepassing.

Het ontwikkelen en implementeren van voorspelmodellen voor vroegherkenning van risico op beroerte is niet genoeg. Er is een paradigmaverschuiving in de organisatie van de gezondheidszorg nodig, waarbij de aandacht wordt verlegd van behandeling naar preventie van beroerte. Ongeveer 70% van de gevallen van hart- en vaatziekten in de algemene bevolking kan worden toegeschreven aan risicofactoren waar de patiënt zelf invloed op heeft. ‘Population health management’ is een concept dat deze paradigmaverschuiving zou kunnen faciliteren, door zorg als continuüm te definiëren van specialist, huisarts, en thuissituatie van de patiënt, waarbij diensten op het gebied van gezondheidszorg, preventie, sociale zorg en welzijn worden geïntegreerd. Voor population health management is het nodig om

subpopulaties te definiëren aan de hand van risico of zorgvraag, bijvoorbeeld door het toepassen van de modellen die ik heb gepresenteerd in **hoofdstuk 15**. Omdat modellen zijn gebaseerd op het EPD, kunnen ze ook automatisch worden geïntegreerd in het EPD om overzichten van patiënten te genereren, waarna proactief preventieve zorg op maat kan worden aangeboden. Echter is de kwaliteit van gegevens uit het EPD momenteel nog een beperking voor de bruikbaarheid van deze gegevens in de praktijk. Een structurele verbetering van de routinematige gegevensvastlegging is daarom noodzakelijk. Dit zal echter alleen gebeuren wanneer de juiste prikkels voor zorgorganisaties en -professionals aanwezig zijn. In een ‘lerend gezondheidssysteem’ kunnen gegevens uit het EPD worden gebruikt voor een continue verbetering van zorgprocessen, en het personaliseren van behandeling en diagnose. De toepassing van population health management in een lerend gezondheidssysteem stelt ons in staat om binnen 10 jaar de precisiepreventie van beroerte voor vrouwen mogelijk te maken, en via een soortgelijke aanpak het verbeteren van de preventie van beroerte voor de hele populatie.