

S A M E N V A T T I N G

Ondanks de geboekte vooruitgang op het gebied van preventie en behandeling van het herseninfarct, blijft deze aandoening een veelvoorkomende oorzaak van mortaliteit en morbiditeit. Het eerste deel van **Hoofdstuk 1** geeft achtergrondinformatie over de ontstaanswijze van een herseninfarct en de behandeling in de acute fase. Indien de neurologische verschijnselen niet langer dan 4,5 uur bestaan, is intraveneuze trombolysen een effectieve behandeling. Via een infuus wordt een krachtige bloedverdunner toegediend met als doel het stolsel, dat op dat moment de slagader afsluit en het herseninfarct veroorzaakt, op te lossen en de normale bloeddorstroming te herstellen. Het tweede deel van **Hoofdstuk 1** geeft de lezer informatie over methoden om na een herseninfarct of Transient Ischemic Attack (TIA) nieuwe harten vaatziekten te voorkomen, zogenaamde secundaire preventie. Hoewel er veel wetenschappelijk bewijs voorhanden is met betrekking tot de effectiviteit van zowel intraveneuze trombolysen bij patiënten met een acuut herseninfarct als secundaire preventie bij patiënten na een herseninfarct of TIA, lukt het zorgverleners vaak niet deze behandelingen op een effectieve manier toe te passen in het dagelijks werk. Dit proefschrift richt zich op het verbeteren van de kwaliteit van zorg voor patiënten met een herseninfarct of TIA door middel van interventies die gemakkelijk in de dagelijkse zorg van deze patiënten kunnen worden toegepast.

Deel 1: Vertraging van de behandeling van het acute herseninfarct

De effectiviteit van intraveneuze trombolysen bij patiënten met een acuut herseninfarct neemt af met het verstrijken van de tijd ('time is brain'). De tijd tussen aankomst van de patiënt met een acuut herseninfarct in het ziekenhuis en de start van intraveneuze trombolysen wordt de door-to-needle tijd genoemd. Om onnodige vertraging in deze tijdsspanne te voorkomen en zo de kans op functioneel herstel voor deze patiënten zo groot mogelijk te maken, is het essentieel om het zorgproces voor patiënten met een acuut herseninfarct, die in

aanmerking komen voor intraveneuze trombolysie, te optimaliseren. In **Hoofdstuk 2** onderzoeken we het effect van de invoering van een zogenaamde standard operating procedure op de door-to-needle tijd. Een standard operating procedure is een werkinstructie waarin beschreven staat hoe een specifiek proces doorlopen moet worden. Gedurende de invoering van de 'standard operating procedure' werd het belang van snelle intraveneuze trombolysie nogmaals benadrukt bij alle betrokken zorgverleners. Door deze interventies nam de mediane door-to-needle tijd significant af van 60 minuten tot 30 minuten. Veel langer na de introductie van de standard operating procedure daalde de mediane door-to-needle tijd zelfs tot 25 minuten. Bovendien nam het percentage patiënten met een herseninfarct dat werd behandeld met intraveneuze trombolysie significant toe van 5% tot 20%.

Zelfs met een geoptimaliseerd intraveneuze trombolysie-protocol, zoals beschreven in **Hoofdstuk 2**, wordt de door-to-needle tijd nog vaak vertraagd door uiteenlopende, potentieel vermijdbare factoren. **Hoofdstuk 3** bevat de resultaten van een cohortonderzoek, gericht op het identificeren van de factoren die het proces van intraveneuze trombolysie binnen het ziekenhuis vertragen. Ondanks de zeer korte mediane door-to-needle tijd in beide deelnemende ziekenhuizen (30 en 23 minuten), werd de door-to-needle tijd in 63% van de onderzochte patiënten nog steeds vertraagd door tenminste één factor. Bij patiënten zonder vertragende factoren was de mediane door-to-needle tijd 10 minuten korter dan bij patiënten met tenminste één vertragende factor. Multivariabele regressie-analyse toonde aan dat vooral patiëntgebonden factoren een onafhankelijke voorspeller waren voor een langere door-to-needle tijd. Het ging hierbij om onzekerheid over het tijdstip van ontstaan van de neurologische verschijnselen, een verhoogde bloeddruk, fluctuerende neurologische verschijnselen, de noodzaak om voor intraveneuze trombolysie eerst een andere behandeling te starten en onzekerheid over het gebruik van orale antistolling. De enige logistieke factor die een onafhankelijke voorspeller was voor een langere door-to-needle tijd was een onjuiste triage. Maatregelen die op één of meerdere van deze vertragende factoren aangrijpen zouden meerdere minuten aan tijdswinst op

kunnen leveren in deze belangrijke behandeling voor patiënten met een acuut herseninfarct.

Deel 2: Secundaire preventie na een herseninfarct of TIA

Naast het optimaliseren van de kwaliteit van zorg voor patiënten met een acuut herseninfarct, stelden wij ons ten doel om te onderzoeken of de kwaliteit van de secundaire preventie na een herseninfarct of TIA kon worden verbeterd. Op dit moment worden de in richtlijnen geadviseerde maatregelen ter bevordering van secundaire preventie onvoldoende toegepast in dagelijkse zorg voor patiënten na een herseninfarct of TIA. Secundaire preventiemaatregelen kunnen worden ingedeeld in twee grote groepen: **1)** medische maatregelen en **2)** maatregelen die tot doel hebben de leefstijl van patiënten te beïnvloeden.

In **Hoofdstuk 4** beschrijven we de resultaten van een retrospectief onderzoek naar het effect van een poliklinisch secundaire preventie programma bij patiënten die een herseninfarct of TIA hebben doorgemaakt. Doel van dit programma was om de kwaliteit van secundaire preventie te verbeteren, vooral ten aanzien van medische risicofactoren. Door gebruik te maken van een behandelalgoritme werd bij iedere patiënt getracht de in de richtlijnen aanbevolen behandeldoelen voor bloeddruk, LDL-cholesterol en het gebruik van bloedverdunners te behalen, in het vervolg optimale medische behandeling genoemd. Tot onze verbazing bleek dat bijna een derde van de patiënten die in aanmerking kwamen geen gebruik maakte van het programma. Van de patiënten die tenminste éénmaal het programma bezochten, voltooide 46% de volledige follow-up periode van één jaar. Slechts 37% van de patiënten bereikte het gecombineerde eindpunt van optimale medische behandeling ten tijde van het laatste bezoek aan het secundaire preventie programma. Dit programma was dus niet toereikend om bij een meerderheid van de patiënten de in richtlijnen geadviseerde secundaire preventie doelen te bereiken.

Hoofdstuk 5 beschrijft de resultaten van een prospectieve studie naar het effect van een op motiverende gespreksvoering gebaseerd secundaire preventie programma bij patiënten die een herseninfarct of TIA hebben doorgemaakt. Ook in deze studie was het primaire

eindpunt optimale medische behandeling. Anders dan bij de studie beschreven in **Hoofdstuk 4** lag de nadruk in deze studie op maatregelen die tot doel hebben de leefstijl van patiënten te beïnvloeden. Gebruik makend van motiverende gespreksvoering werd geprobeerd om patiënten te bewegen tot een gezonde leefstijl en het trouw innemen van medicatie. Na één jaar bereikten 68% van de patiënten het primaire eindpunt van optimale medische behandeling. Vergeleken met de start van de studie vonden we een significante toename van het aantal patiënten dat na één jaar het primaire eindpunt bereikte. Daarnaast werd na één jaar significant vaker de streefwaarde voor bloeddruk en LDL-cholesterol bereikt. Tevens vonden we een significante afname van het aantal actieve rokers en een afname van de tailleomtrek. Na twee jaar vonden we, vergeleken met de meting na één jaar, echter een significante afname van het aantal patiënten dat het primaire eindpunt bereikte van 18%. Desalniettemin zijn de resultaten van deze studie met betrekking tot het behalen van secundaire preventie eindpunten nog altijd beter dan de uitkomsten van eerdere vergelijkbare studies.

Er is beperkt wetenschappelijk bewijs dat lichamelijke activiteit een gunstig effect heeft op risicofactoren bij patiënten na een herseninfarct. In **Hoofdstuk 6** worden de resultaten van een prospectieve, enkelgeblindeerde, gerandomiseerde studie beschreven, waarin we de veiligheid en de haalbaarheid van een secundaire preventieprogramma, al dan niet in combinatie met een trainingsprogramma, onderzochten bij patiënten vroeg na een herseninfarct of TIA. Deze pilot studie toonde aan dat een inspanningsprogramma kort na een herseninfarct of TIA veilig en haalbaar is. Bovendien bereikten, vergeleken met de patiënten die alleen het secundaire preventieprogramma volgden, significant meer patiënten die deelnamen aan het inspanningsprogramma het eindpunt van optimale medische behandeling.

In **Hoofdstuk 7** beschrijven we de achtergrond en de opzet van de MoveIT studie, een gerandomiseerde studie die onderzoekt of een trainingsprogramma na een herseninfarct of TIA cognitieve achteruitgang kan voorkomen. Patiënten die voor de interventie loten, nemen deel aan het MoveIT programma dat bestaat uit een twaalf weken durend trainingsprogramma met follow-up bezoeken aan

een gespecialiseerde fysiotherapeut elke drie maanden gedurende een jaar. Het primaire doel van de MoveIT studie is om gegevens te verzamelen met betrekking tot cognitief functioneren, maar we zullen ook het effect van het trainingsprogramma onderzoeken op de in de richtlijnen aanbevolen secundaire preventie doelen. Dientengevolge zal dit onderzoek bijdragen aan de kennis over de effectiviteit van trainingsprogramma's bij patiënten die een herseninfarct of TIA hebben doorgemaakt.

In de voorgaande hoofdstukken werden de resultaten van studies naar secundaire preventie besproken die uitgevoerd zijn in één enkel opleidingsziekenhuis in Amsterdam. Om meer inzicht te krijgen in de stand van zaken omtrent de implementatie van secundaire preventie maatregelen in andere Nederlandse ziekenhuizen, werd een online enquête verspreid over 90 Nederlandse neurologen, verbonden aan 90 verschillende ziekenhuizen. Onze hypothese was dat er een aanzienlijk verschil zou bestaan tussen deze neurologen onderling. **Hoofdstuk 8** beschrijft de resultaten van deze enquête. Zoals werd verondersteld, was er een aanzienlijke variatie in de toepassing van maatregelen ten behoeve van secundaire preventie tussen de respondenten onderling. Ook de organisatie van poliklinische zorg na de initiële ziekenhuisopname, de medicamenteuze behandeling en niet-medicamenteuze strategieën bleken te verschillen. Tussen de individuele respondenten bleek bovendien geen overeenstemming te zijn over de vraag wie idealiter verantwoordelijk zou moeten zijn voor de secundaire preventie na het doormaken van een herseninfarct of TIA. De helft van de respondenten zag de grootste rol weggelegd voor de huisarts, terwijl de andere helft deze zorg het liefst in het ziekenhuis georganiseerd zag.

In **Hoofdstuk 9** beschrijven we de resultaten van een systematische review en meta-analyse naar leefstijl-interventie studies, al dan niet in combinatie met een trainingsprogramma, bij patiënten die een herseninfarct of TIA doormaakten. De belangrijkste conclusie van deze review met meta-analyse bestaande uit tweeëntwintig gerandomiseerde studies, was dat leefstijlinterventies een significante daling (3.6 mm Hg) in systolische bloeddruk bewerkstelligden ten opzichte van de standaard behandelmethodes. Subgroep-analyse

toonde aan dat trainingsprogramma's, interventies die tenminste vier maanden duurden en interventies die gebruik maakten van meer dan drie gedragsveranderingstechnieken, effectiever waren in het verlagen van de systolische bloeddruk dan de standaard behandelmethodes. Om meer inzicht te krijgen in het effect van maatregelen die tot doel hebben de leefstijl van patiënten te beïnvloeden na een herseninfarct of TIA is het van belang dat toekomstige studies een gedetailleerde beschrijving bevatten van alle karakteristieken van de gebruikte interventies (bijvoorbeeld timing, intensiteit, totale duur en het gebruik van gedragsveranderingstechnieken).

Uit de studies die in dit proefschrift werden gepresenteerd is duidelijk geworden dat de kwaliteit van de acute zorg voor patiënten met een herseninfarct of TIA verbeterd kan worden met behulp van interventies die eenvoudig kunnen worden toegepast in de dagelijkse zorg voor deze patiënten. Bij intraveneuze trombolysie is echter naar onze mening weinig winst meer te behalen in verdere afname van de door-to-needle tijd. De belangrijkste uitdaging is nu om het behaalde resultaat te behouden en ons in de toekomst bij patiënten met een acuut herseninfarct te richten op het volgende: het verkorten van de tijd tussen het ontstaan van de neurologische verschijnselen en aankomst in het ziekenhuis, het meer uniform registreren van data met betrekking tot de door-to-needle tijd en het zoeken naar innovatieve manieren om de tijd tot intra-arterieel thrombolysie, een recent beschikbaar gekomen behandeling, bij patiënten die hiervoor in aanmerking komen te verkorten. Uit de secundaire preventie studies in dit proefschrift kunnen een aantal conclusies worden getrokken: **1)** veelal worden de in secundaire preventie richtlijnen geadviseerde behandeldoelen voor patiënten met een herseninfarct of TIA niet behaald in de praktijk; **2)** Nederlandse neurologen verschillen in visie ten aanzien van de organisatie van secundaire preventie zorg na een herseninfarct of TIA; **3)** tot op heden is het onduidelijk hoe de zorg voor patiënten na een herseninfarct of TIA het beste vormgegeven kan worden. Omdat naar verwachting de prevalentie van patiënten die een herseninfarct of TIA hebben doorgemaakt zal toenemen in de komende jaren, is er echter wel grote noodzaak tot het ontwikkelen van effectieve secundaire preventie strategieën, teneinde het risico op nieuwe hart- en vaatziekten zo klein mogelijk te maken.