

Addendum bij de NHG-Standaard CVA

Arianne Verburg, namens de werkgroep CVA

Kernboodschap

Termijn voor starten intraveneuze trombolysie verlengd van 3 naar 4,5 uur.

INLEIDING

In de NHG-Standaard CVA en bijbehorende LTA staat vermeld dat patiënten met een herseninfarct baat kunnen hebben bij intraveneuze trombolysie met alteplase op voorwaarde dat daar binnen 3 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen mee wordt begonnen [Giesen 2004, Verhoeven 2004]. Sinds het verschijnen van de NHG-Standaard CVA in 2004 zijn er nieuwe onderzoeksgegevens gepubliceerd welke aanleiding geven tot verruiming van het tijds criterium tot 4,5 uur, waardoor meer mensen in aanmerking komen voor deze behandeling. Deze verruiming van het tijds criterium is inmiddels ook opgenomen in de multidisciplinaire richtlijn Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte van het CBO [NVN 2012].

ONDERZOEKSGEGEVENS

De hypothese dat intraveneuze trombolysie met alteplase mogelijk effectief is tot 4,5 uur na het ontstaan van de symptomen werd getoetst in het ECASS-III-onderzoek, een dubbelblind, gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek (n = 821). Er werden 418 patiënten behandeld met intraveneus alteplase 0,9 mg/kg tussen 3 uur en 4,5 uur na het ontstaan van de neurologische uitvalsverschijnselen (mediane tijdsduur tot toediening: 3 uur en 59 minuten), de overige 403 patiënten werden behandeld met placebo. De primaire uitkomstmaat was de mate van beperking op ADL-gebied na 90 dagen, gedefinieerd aan de hand van de gemodificeerde Rankinscore (mRs). Een goede uitkomst

(functionele onafhankelijkheid) komt overeen met een Rankinscore van 0 of 1. Patiënten die met alteplase werden behandeld hadden significant vaker een goede uitkomst (mRs 0 of 1 na 90 dagen) in vergelijking tot patiënten die met placebo werden behandeld (52,4% versus 45,2%; p = 0,01; number needed to treat (NNT) 14). Deze gunstige uitkomst werd bereikt ondanks een hoger percentage met beeldvormend onderzoek vastgestelde intracraniele bloedingen in de alteplasegroep dan in de placebogroep: 27,0% versus 17,6%; p = 0,001; number needed to harm (NNH) 11. Hetzelfde geldt voor de symptomatische bloedingen (2,4% versus 0,2%; p = 0,008; NNH 45). De mortaliteit verschilde niet significant tussen beide groepen [Hacke 2008]. Tevens zijn de resultaten van het EPITHET-onderzoek gepubliceerd, een fase II, prospectief, dubbelblind gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (n = 101), waarbij de effectiviteit van behandeling met intraveneus alteplase tussen 3 en 6 uur na het begin van de klachten vergeleken werd met placebo. De primaire uitkomstmaat was groei van het infarct, vastgesteld middels perfusie en diffusie-MRI. Secundaire uitkomstmaten waren mate van reperfusie, neurologische en functionele uitkomst. Er werd geen significant verschil in infarctgroei, neurologische en functionele uitkomst of mortaliteit aangetoond tussen de 2 verschillende groepen patiënten. Reperfusie trad vaker op bij patiënten die behandeld werden met alteplase in vergelijking met de patiënten die met placebo behandeld werden (56% respectievelijk 26%; p = 0,010; NNT 3). Er was sprake van een significante toename van het aantal symptomatische intracerebrale bloedingen in de alteplasegroep in

vergelijking tot de placebogroep (7,7% respectievelijk 0%; 95%-BI 2,1% tot 18,5%) [Davis 2008]. De negatieve resultaten in dit onderzoek zijn mogelijk het gevolg van de ruime inclusietermijn: 3 tot 6 uur na het begin van de klachten.

In een recente gepoolde analyse (n = 3670) zijn de gegevens uit de bovenstaande trials toegevoegd aan de data uit 6 eerder uitgevoerde trials. Deze analyse toont dat intraveneuze trombolysie met alteplase tot 4,5 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen effectief en veilig is. De kans op een gunstige uitkomst (gedefinieerd als een mRs 0 of 1 na 90 dagen) neemt echter duidelijk af naarmate de tijd verstrijkt. De berekende odds ratio's voor een gunstige uitkomst zijn 2,55 (95%-BI 1,44 tot 4,52) voor behandeling binnen de termijn < 1,5 uur, 1,64 (95%-BI 1,12 tot 2,40) voor de termijn 1,5 tot 3 uur en 1,34 (95%-BI 1,06 tot 1,68) voor de termijn 3 tot 4,5 uur ten gunste van de patiënten behandeld met intraveneus alteplase in vergelijking tot placebo. Voor het tijdsinterval 4,5 tot 6 uur is er geen significant verschil tussen beide behandelgroepen. De bijbehorende numbers needed to treat staan samengevat in de [tabel]. Grote parenchymale bloedingen werden gezien bij 5,2% van alle patiënten die behandeld werden met intraveneus alteplase en bij 1,0% van alle controlepatiënten (OR 5,37; 95%-BI 3,22 tot 8,95; p < 0,0001; NNH 24). Er was geen duidelijke relatie met de tijd tot behandeling. De mortaliteit was verhoogd indien de behandeling met alteplase later dan 4,5 uur na het begin van de symptomen gestart werd (OR 1,49; 95%-BI 1,00 tot 2,21) [Lees 2010].

IMPLICATIES VOOR DE PRAKTIJK

Bovenstaande resultaten tonen dat het veilig en effectief is om patiënten met een herseninfarct tot 4,5 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen te behandelen met intraveneuze trombolysie met alteplase. Met het verstrijken van de tijd neemt de effectiviteit van deze behandeling

Tabel Effectiviteit van intraveneuze trombolysie

Tijdsduur tot start van i.v. trombolysie	Number needed to treat
< 1,5 uur	5
1,5 tot 3 uur	9
3 tot 4,5 uur	15

Number needed to treat voor een goede uitkomst na 90 dagen (gemodificeerde Rankinscore 0 of 1) voor behandeling met intraveneuze trombolysie in verhouding tot het tijdsinterval van ontstaan van de uitvalsverschijnselen tot start van de behandeling [Lees 2010].

Verburg AFE. Addendum bij de NHG-Standaard CVA. Huisarts Wet 2012;55(8):357-8.

aanzienlijk af. Daarom is een zo snel mogelijke verwijzing nog steeds van essentieel belang. Voor de huisarts betekent dit dat, indien hij op basis van een telefonisch afgenomen anamnese inschat dat een patiënt mogelijk een herseninfarct heeft, waarbij de uitvalsverschijnselen korter dan 4,5 uur bestaan en er, voor zover te beoordelen, geen andere contra-indicaties bestaan, de patiënt met spoed naar het ziekenhuis verwezen moet worden. De huisarts schakelt de ambulance in alvorens hij zelf naar de patiënt gaat. Indien het onbekend is hoe lang de

uitvalsverschijnselen bestaan, vraagt de huisarts expliciet naar het moment waarop de patiënt voor het laatst zonder uitvalsverschijnselen is gezien.

LITERATUUR

- Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:299-309.
- Giesen AGM, Franke CL, Wiersma Tj, Van Binsbergen JJ, Boiten J, Flikweert S, et al. Landelijke Transmurale Afspraak TIA/CVA. *Huisarts Wet* 2004;47:521-6.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.

- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-703.
- NVN, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn 'Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte' (2008). http://www.cbo.nl/Downloads/218/r1_beroerte_09.pdf.
- Verhoeven S, Beusmans GHMI, Van Bentum STB, Van Binsbergen JJ, Pleumeekers HJCM, Schuling J. NHG-Standaard CVA. *Huisarts Wet* 2004;47:509-20.

- zeer matig ●●
 matig ●●●
 redelijk ●●●●
 goed ●●●●●
 uitstekend ●●●●●●

PSYCHOLOGISCHE FILMS EN BOEKEN ALS CASUS

Nijmanning M. Casussen voor de therapeutische praktijk, 99 boeken en films. Amsterdam: Uitgeverij SWP, 2012. 267 pagina's, € 29,50. ISBN 978 90 8850 2545.

Doelgroep Therapeuten, tevens bruikbaar voor huisartsen die actief zijn op het gebied van geestelijke gezondheidszorg.

Inhoud In dit boek worden 99 geselecteerde films en casussen besproken waarin psychologische problematiek aan de orde komt. De beschreven films en boeken gaan over levensfaseproblematiek, persoonlijkheids- en ontwikkelingsstoornissen, angsten/verslavingen/obsessies, fobieën/dwangneurosen en psychosociale problematiek. Een deel gaat over volwassenen, een kleiner deel over kinderen. Films en boeken zijn casussen bij uitstek, aldus de schrijver. Je leest of hoort niet over een bepaalde stoornis of probleem van buitenaf, maar je gaat erin mee, voelt en ervaart deze van binnenuit. Films en boeken kunnen actief als therapeutisch instrument ingezet worden,



ten behoeve van herkenning en troost, inzicht, aanzet tot verandering of relativisering. De inzichten die dat oplevert bij de cliënt kunnen bijdragen aan de therapie. De therapeut kan een bepaalde film of boek aanraden. Bijvoorbeeld de midlife thematiek van de vier hoofdfiguren in de film *Cloaca* (W. van de Sande Bakhuysen), die kampen met depressie, schuldgevoel en zingevingsvragen. Of de persoonsverandering die de dementerende hoofdfiguur ondergaat in het boek *Hersenschimmen* (Bernlef), en de gevolgen daarvan voor de omgeving. De film *Billy Elliot* (S. Daldry) gaat over een jongetje dat balletdanser wil worden, een beroep dat niet past bij de verwachtingen van zijn ouders maar waarvoor hij besluit toch te vechten. Bij patiënten die vertrouwd zijn met films en literatuur kan het een bijdrage leveren aan de begeleiding. Dat levert een input op via een andere weg, door vragen als: Herken je jezelf in een van de personages? Welke overtuigingen heeft die figuur, en in hoeverre deel je die overtuiging? Wat zou je hem adviseren als je een goede vriend van hem was? Wat zegt het over jouzelf, dat dit je aanspreekt?

Oordeel Het aardige van het boek is dat het een overzicht biedt van mogelijke gespreksingangen via film en literatuur. De vraag is echter of daarvoor dit boek noodzakelijk is. Ook mist het een betrouwbaar analyseschema dat nodig is voor een gericht advies. ■

Waardering: ●●

Liesbeth van der Jagt