

Snellere behandeling beroerte op een acute hersenhulp

P.J. Nederkoorn en Y.B. Roos

Het aantal mogelijkheden om in de acute fase een beroerte te behandelen neemt toe. Het best onderzocht is intraveneuze trombolysie bij een herseninfarct tijdens de eerste 3 uur. In de toekomst komt er mogelijk ook vaker een indicatie voor een endovasculaire behandeling. Voor het intracerebrale hematoom komt op termijn misschien een acute behandeling beschikbaar.

Vooraf bij herseninfarcten is intussen duidelijk dat hoe sneller de behandeling plaatsvindt, des te groter de kans op goed herstel is. Feitelijk telt elke minuut. Om alle patiënten met een beroerte sneller te kunnen behandelen, is de acute hersenhulp in het leven geroepen.

Dit artikel beschrijft de achtergrond van de noodzaak tot sneller behandelen van patiënten met een beroerte, vooral met intraveneuze trombolysie, en beschrijft de maatregelen waarmee getracht wordt dit te bereiken. Ter illustratie worden enkele eerste bevindingen gepresenteerd. In de toekomst zal het effect van een acute hersenhulp nauwkeurig worden geëvalueerd.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:170-4)

Inleiding

Diverse onderzoeken hebben aangetoond dat de schade bij een herseninfarct vooral tijdens de eerste paar uur na het ontstaan van de symptomen optreedt. Na het verstrijken van de eerste uren is deze grotendeels onomkeerbaar. In een recent onderzoek werd de schade aan de hersenen bij patiënten met een herseninfarct zelfs gekwantificeerd: in de acute fase gaan elke minuut 1,9 miljoen neuronen en 12 kilometer aan gemyeliniseerde zenuwvezels ten gronde.¹ Hoewel de directe klinische relevantie van deze kwantificering niet precies duidelijk is, is het wel een goede illustratie van de stelling dat patiënten met een beroerte zo snel mogelijk behandeld moeten worden.

Bewezen praktijk

Intraveneuze toediening van 'recombinant tissue plasminogen activator' (rtPA) binnen 3 uur na het ontstaan van de symptomen is de enige geregistreerde

standaardbehandeling in de acute fase van een herseninfarct. Hoewel een meta-analyse liet zien dat deze behandeling wellicht zelfs effectief is tot 4,5 uur, treedt verreweg het grootste effect op tijdens de eerste 90 minuten.² De odds ratio (OR) voor een goede uitkomst na trombolysie in vergelijking met placebo is bij behandeling tijdens de eerste 90 minuten 2,8 (95% BI 1,8-4,5). Een goede uitkomst is hierbij gedefinieerd als een Rankin Scale van 0 of 1, een Barthel Index van 95 of 100, en een NIHSS van 0 of 1. Na 90 minuten neemt dit gunstige effect snel af en bij ongeveer 4,5 uur is er geen effect meer. Het risico op een bloedingscomplicatie is ongeveer 6%. Dit risico is echter verdisconteerd in het genoemde netto effect van de behandeling. *Figuur 1* is een grafische weergave van een model, op basis van de gepoolde analyse, dat een schatting geeft van de OR in relatie tot de tijd tussen het begin van symptomen en de start van de behandeling ('onset-to-needle'-tijd).

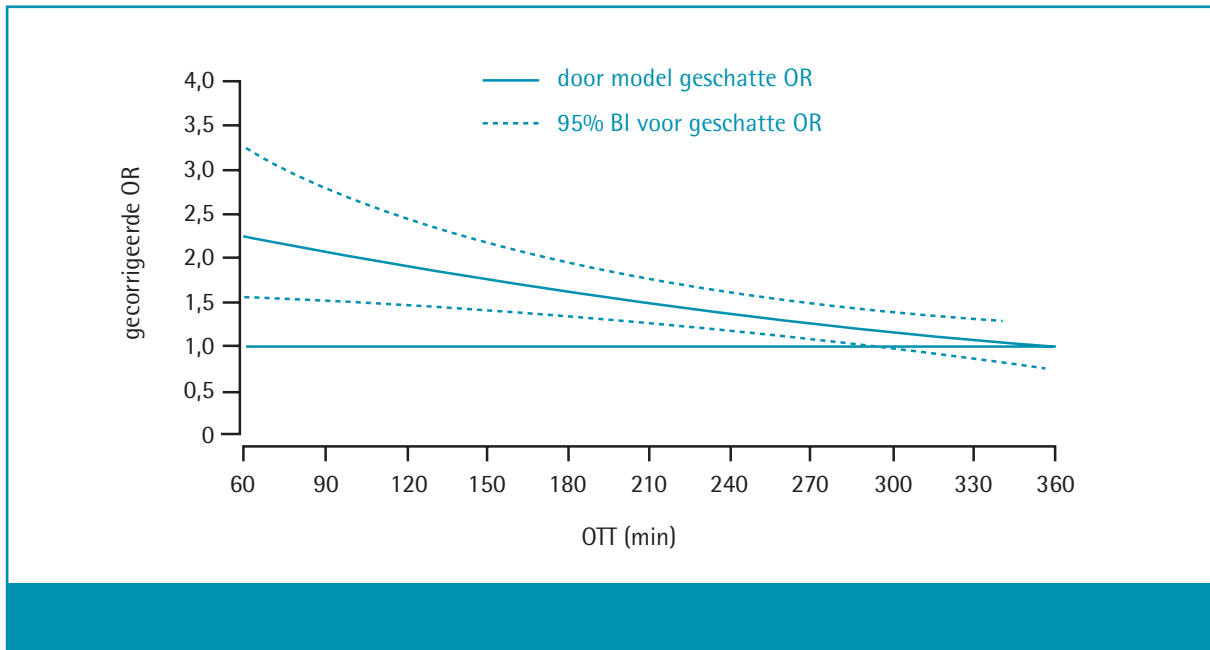
Recentelijk werden richtlijnen gepubliceerd waarin staat dat patiënten met een herseninfarct binnen 2

Auteurs: dr. P.J. Nederkoorn en dr. Y.B. Roos, afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan dr. Y.B. Roos, neuroloog, afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel: +31 (0)20 566 40 45, e-mailadres: y.b.roos@amc.nl

Financiële ondersteuning: zorgvernieuwingproject Agis en ZN/KPZ regiovergoeding.

Ontvangen 12 maart 2007, geaccepteerd 24 mei 2007.



Figuur 1. Gepoolde analyse van gerandomiseerde studies met 'recombinant tissue plasminogen activator'. Model voor een schatting van de odds ratio (OR) voor een goede uitkomst na trombolysie, gedefinieerd als een Rankin Scale van 0 of 1, een Barthel Index van 95 of 100, en een NIHSS van 0 of 1, in vergelijking met placebo; in relatie tot de tijd van het begin van symptomen tot de behandeling. OTT='onset to treatment'. *Dit figuur is met toestemming van de auteurs en Elsevier gereproduceerd uit referentie 2.*

uur na het begin van de symptomen behandeld zouden moeten worden met een 'door-to-needle'-tijd, de tijd die verstrijkt na aankomst in het ziekenhuis, van hooguit 1 uur. Deze richtlijn wordt door de auteurs zelf echter zeer ambitieus genoemd.^{3,4} Theoretisch bestaat de kans op behandelen van patiënten die spontaan ook hersteld zouden zijn. In de praktijk blijkt dat de symptomen bij patiënten met een TIA echter meestal veel korter duren; circa 15 minuten. Daarnaast is gebleken dat bij patiënten met geringe uitval niet meer bloedingscomplicaties optreden, en dat de functionele uitkomst zonder trombolysie uiteindelijk minder gunstig bleek dan aanvankelijk verwacht werd.^{5,6}

Nieuwe ontwikkelingen

Intra-arteriële behandeling

Voor intra-arteriële trombolysie of mechanische trombectomie is plaats wanneer er contra-indicaties zijn voor systemische toediening van een trombolyticum, bijvoorbeeld na een recente operatie. Deze endovasculaire behandeling gaat mogelijk ook een belangrijker rol spelen bij patiënten die na intraveneuze trombolysie niet vlot herstellen of toenemende uitvalsverschijnselen hebben. In de tweede fase van de 'Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism' (PROACT II)-studie werd aangetoond dat patiënten

met een occlusie in het proximale deel van de a. cerebri media baat kunnen hebben bij een behandeling met intra-arteriële trombolysie, mits deze binnen 6 uur wordt toegediend.⁷ Voor deze studie werden alleen patiënten geïncludeerd met ernstige uitvalsverschijnselen. Na 3 maanden was 40% van de patiënten die een intra-arteriële behandeling had gekregen uiteindelijk zelfstandig, tegenover 25% van de patiënten uit de placebobehandelde groep.

Het beste bewijs voor mechanische trombusverwijdering komt op dit moment uit de 'Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke' (MERCI)-studie.⁸ Hoewel deze studie slechts beperkte aanwijzingen geeft voor de effectiviteit van deze behandeling was dit voor de Food and Drug Administration (FDA) toch voldoende reden om goedkeuring te verlenen voor de toepassing van de 'MERCI-retriever' tijdens de acute fase van een herseninfarct.

Veel van de endovasculaire behandelmogelijkheden moeten nog logistiek uitgewerkt worden en de indicatie en effectiviteit moeten verder worden onderzocht. In het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam is sinds kort incidentele ervaring met endovasculaire behandeling na een niet-succesvolle intraveneuze trombolysie. Hoewel de eerste resultaten redelijk positief zijn, zal ook deze behandeling in de komende periode nauwkeurig moeten worden geëvalueerd.

Tabel 1. Maatregelen die genomen zijn voor het acutehersenulpprotocol in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam.

1. Vooraanmelding van patiënten door ambulancepersoneel
2. Aparte seinoproep voor dienstdoende neuroloog, radioloog, radiologielaborant en neurologieverpleegkundige
3. Verrijdbare CT-scan aanwezig en direct beschikbaar op acute hersenhulp
4. Speciaal weegbed voor nauwkeurige dosering tromboliticum
5. INR-bepaling binnen 2 minuten met CoaguCheck®
6. Mediumcarebewaking

Recombinant factor VII

Voor het intracerebrale hematoom is mogelijk ook een acute werkzame behandeling op komst.⁹ In een in 2005 gepubliceerde gerandomiseerde studie werd aangetoond dat door het toedienen van de stollingsfactor recombinant factor VII (Novoseven®) de groei van een hematoom kan worden geremd. Het ging hierbij echter om een secundaire uitkomstmaat in een fase II-studie. Recentelijk is een studie afgesloten waarin het primaire eindpunt de klinische uitkomst na 3 maanden is. Binnenkort zullen de resultaten hiervan worden gepubliceerd. Voor de potentiële behandeling met recombinant factor VII zal echter zeer waarschijnlijk ook gelden dat het effect groter is naarmate de behandeling eerder na het ontstaan van het hematoom wordt toegediend.

Andere acute behandelingen

In principe worden alle patiënten met een acute beroerte gepresenteerd op de acute hersenhulp. Hierdoor kunnen ook andere dan de hierboven beschreven behandelingen sneller worden gestart. Hierbij moet gedacht worden aan endovasculaire behandelingen bij een sinus- of basilaristrombose. Deze behandelingen worden nu nog slechts incidenteel uitgevoerd en ook hiervoor geldt dat ze in de toekomst verder moeten worden geëvalueerd.

Het acutehersenulpprotocol

Om de behandeling bij een beroerte sneller te kunnen starten is in het AMC kortgeleden een acute hersenhulp opgericht. Naast een fysieke ruimte op de Spoedeisende Hulp gaat het hierbij vooral om een

protocol voor de opvang van patiënten met als doel de diagnostiek en behandeling zo snel mogelijk te laten verlopen.

Alles start met een efficiëntere manier van aanmelden. Het ambulancepersoneel geeft nu bij een presentatie van een patiënt met een eventuele beroerte altijd een vooraanmelding. Via een aparte seinoproep worden, 10 minuten voordat de ambulance op de acute hersenhulp arriveert, alle betrokken artsen (een neurologie- en radiologieassistent), de radiologielaborant en neurologieverpleegkundige die dienst hebben voor de acute hersenhulp, gemobiliseerd. Net als bij de opvang van een trauma zijn alle betrokkenen paraat op de acute hersenhulp op het moment dat de patiënt arriveert. Na een korte beoordeling wordt direct een CT-scan en zonodig een CTA-onderzoek verricht door een verrijdbare CT-scan op de Spoedeisende Hulp. Als er op dat moment een minder spoedeisend onderzoek verricht wordt, zal dit onderbroken worden om geen tijd te verliezen bij de patiënt met de beroerte. Na de CT-scan wordt geen tijd meer verloren met vervoer van de patiënt.

Op de acute hersenhulp zijn alle benodigdheden en bewakingsapparatuur aanwezig om ter plekke een acute behandeling, zoals intraveneuze trombolysen, uit te voeren. Zo is er een speciaal bed waarin de patiënt direct gewogen kan worden. Om complicaties te voorkomen is een precieze dosering van het tromboliticum op basis van het gewicht namelijk cruciaal. Op deze wijze wordt er geen tijd meer verloren met overtillen naar een speciale patiëntenweegschaal, wat bij patiënten met een beroerte vaak veel tijd vergt. Sinds 2006 wordt er door diverse trombosediensten een klein draagbaar apparaat gebruikt om bij patiënten

Tabel 2. Voorlopige resultaten van acute hersenhulp in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam.

Totaal aantal patiënten (inclusief bloedingen)	102
Aantal trombolyses	28
Gemiddelde tijd tot verrichten CT-scan	7 minuten (spreiding 3-15)
Gemiddelde 'door-to-needle'-tijd	27 minuten (spreiding 16-53)

thuis de INR te kunnen bepalen. Op de acute hersenhulp wordt hetzelfde apparaat, de CoaguChek®, ook ingezet om snel, binnen 2 minuten, een indicatie te krijgen over de INR wanneer er twijfel is over het gebruik van antistolling.

De acute hersenhulp heeft bewakingsapparatuur, zoals op een mediumcare-unit. De verpleegkundige die dienst heeft voor de acute hersenhulp blijft na de acute fase betrokken tot en met de overplaatsing van de patiënt naar de mediumcare- of stroke-unit. Door alle bovengenoemde maatregelen vast te leggen in een protocol, waarvan alle betrokkenen nauwkeurig op de hoogte zijn, wordt op vele fronten efficiënter gewerkt, wat opgeteld een grote tijdswinst geeft. De maatregelen van het acutehersenulpprotocol zijn samengevat in *Tabel 1*.

Voor meer informatie over de acute hersenhulp zie www.hersenhulp.nl

Resultaten

Hoewel op voorhand, op basis van eerder genoemde studies, verondersteld kan worden dat een snellere start van een behandeling tot betere resultaten leidt, worden de effecten van de acute hersenhulp momenteel nauwkeurig geëvalueerd. In een prospectieve cohortstudie worden de behandelingen en bijbehorende tijden geregistreerd en zal een nauwkeurige follow-up plaatsvinden naar de klinische toestand van de behandelde patiënten. De complicaties worden geregistreerd en een eventuele relatie met de tijd van de behandeling wordt onderzocht. De resultaten zullen worden vergeleken met historische gegevens uit ons eigen centrum en met gegevens uit de literatuur. Voor intraveneuze trombolysen zal bijvoorbeeld gekeken worden of de tijdswinst zal leiden tot een betere uitkomst naar analogie van de curve in *Figuur 1*, pagina 171. De definitieve resultaten inclusief follow-upgegevens zullen later gepubliceerd

worden. Enkele voorlopige resultaten van de acute hersenhulp in het AMC zijn samengevat in *Tabel 2*. Van 1 juli 2006 tot 1 februari 2007 zijn in totaal 102 patiënten met een beroerte opgevangen via de acute hersenhulp en werden 28 patiënten behandeld met intraveneuze trombolysen. Van de patiënten met een intracerebraal hematoom hebben 15 patiënten recombinant factor VII (of placebo) -behandeling gekregen, meestal in het kader van de eerder genoemde gerandomiseerde studie. Incidenteel zijn er patiënten behandeld via een endovasculaire benadering bij sinus- of basilaristrombose, of bij achterwege blijven van herstel na intraveneuze trombolysen. Alle patiënten, ook die een contra-indicatie hadden voor een specifieke acute behandeling, kregen mediumcarebewaking.

Van de 28 patiënten die intraveneuze trombolysen hebben gekregen, bleek de gemiddelde tijd van aankomst op de acute hersenhulp tot de start van de CT-scan 7 minuten te bedragen (spreiding 3-15 minuten), en de gemiddelde 'door-to-needle'-tijd 27 minuten (spreiding 16-53 minuten). Bij beiden patiënten met een 'door-to-needle'-tijd van meer dan 45 minuten was er sprake van onduidelijkheid over het gebruik van antistolling.

De INR-bepaling duurde tot voor kort circa 45 minuten. Recentelijk is hierom de eerder genoemde CoaguChek® in gebruik genomen. In deze berekening zijn er 2 patiënten geëxcludeerd om de inclusiecriteria gelijk te houden aan de gerandomiseerde studies, zodat extrapolatie naar *Figuur 1* valide blijft. Er is 1 patiënt geëxcludeerd bij wie de CT-scan kapot was (tijd tot de CT-scan 16 minuten, 'door-to-needle'-tijd 53 minuten). Een tweede patiënt is geëxcludeerd die vanwege een verminderd bewustzijn en onrust eerst gesedeerd en geïntubeerd moest worden alvorens de CT-scan uitgevoerd kon worden. Uiteindelijk heeft deze patiënt wel intraveneuze trombolysen ontvangen (tijd tot de CT-scan 32 minuten, 'door-to-needle'-tijd

135 minuten); echter met een andere indicatie dan die van het standaard protocol. Wanneer de laatste 2 patiënten ook meegerekend zouden worden, is de gemiddelde ‘door-to-needle’-tijd slechts iets langer (31 minuten) en nog steeds ver onder de streefwaarden die genoemd werden in een recent gepubliceerde internationale richtlijn.³ In deze eerste sneller met intraveneuze trombolysie behandelde groep heeft zich 1 bloedingcomplicatie voorgedaan. Dit is in overeenstemming met wat er op basis van de literatuur mag worden verwacht.

Conclusie

Het aantal mogelijkheden om tijdens de acute fase een beroerte te behandelen neemt toe. Vooral bij herseninfarcten is er duidelijk bewijs dat hoe sneller de behandeling plaatsvindt, des te groter de kans op goed herstel is. Om deze reden is recentelijk in het AMC een acute hersenhulp gestart.

Voorlopige resultaten tonen aan dat met een acute hersenhulp en het daarbij behorende protocol behandelingen substantieel sneller kunnen worden gestart, zonder toename van het aantal complicaties. Momenteel wordt verder onderzocht wat het klinische effect is van de snellere behandeling van patiënten met een beroerte op de acute hersenhulp.

Referenties

1. Saver JL. Time is brain-quantified. *Stroke* 2006;37:263-6.
2. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
3. Furlan AJ. Time is brain. *Stroke* 2006;37:2863-4.
4. Wardlaw JM, Sandercock PA, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 2003;34:1437-42.
5. Van Oostenbrugge RJ, Kappelle LJ, Lodder J. Trombolysie voor het acute herseninfarct in de praktijk. Tijd voor liberalisering van de regels? *Tijdschr Neurol Neurochir* 2005;106: 193-200.
6. Sattin JA, Olson SE, Liu L, Raman R, Lyden PD. An expedited code stroke protocol is feasible and safe. *Stroke* 2006; 37:2935-9.
7. Furlan AJ, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 1999;282:2003-11.
8. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al.; MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-8.
9. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al.; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-85.