



Samenvatting (Summary in Dutch)

**Evidentie voor fysiotherapie na een
beroerte: prognose en interventie**

Jaarlijks maken ongeveer 45.000 mensen in Nederland een beroerte, ook wel cerebrovasculair accident (CVA) genoemd, door. Wereldwijd is CVA doodsoorzaak nummer twee en staat het wat betreft ziektelast op de derde plaats. Nadat het acute levensgevaar voor patiënten is geweken, leidt deze aandoening vaak tot chronische beperkingen. Afhankelijk van de geraadpleegde bron, is 60% tot 100% van de patiënten in de eerste week na het CVA beperkt in de loopvaardigheid en heeft bijna 90% beperkingen in het uitvoeren van basale activiteiten van het dagelijks leven (ADL). Het meeste functionele herstel vindt plaats gedurende de eerste weken na het CVA, waarna de herstelcurve geleidelijk aan afvlakt. Gemiddeld genomen bereiken patiënten hun maximale functioneren 3 tot 6 maanden na het CVA. Het blijkt echter dat 25% tot 74% van de patiënten met een CVA beperkingen in het dagelijks leven blijft houden.

Verreweg de meeste patiënten met een acuut CVA worden opgenomen op een ziekenhuis stroke unit (ZSU). Na de nodige medische diagnostiek voor het vaststellen van CVA-typering en onderliggende toedracht, is de primaire doelstelling van deze opname om verdere hersenschade te voorkomen door het geven van trombolysetherapie of het uitvoeren van een trombectomie. Patiënten dienen daarnaast zo snel mogelijk binnen de eerste 24 uur te worden gemobiliseerd. Tevens wordt er vroegtijdig gestart met een revalidatieprogramma. Dit programma is maatwerk en stelt zich ten doel functiestoornissen en beperkingen in activiteiten en participatie te verminderen, zodat de patiënt weer optimaal kan functioneren in de thuissituatie en maatschappij.

De opnameduur op een ZSU is de laatste 15 jaar meer dan gehalveerd en bedraagt op dit moment gemiddeld 9 dagen. Hierna wordt de revalidatie voortgezet in de thuissituatie, het revalidatiecentrum of het verpleeghuis. Zorg voor patiënten met een CVA is daarmee georganiseerd in ketens. CVA-zorgketens zijn regionaal van aard en omvatten naast ZSU's onder andere stroke units in revalidatiecentra en verpleeghuizen. Ook gezondheidscentra en thuiszorgorganisaties maken onderdeel uit van de CVA-zorgketen. De samenstelling van het interdisciplinaire team dat betrokken is bij de patiënt wordt bepaald door het moment na het CVA, de locatie waar de patiënt verblijft en de symptomatologie. Fysiotherapie is één van de kerndisciplines binnen het interdisciplinaire team en bevindt zich in alle schakels van de CVA-zorgketen. Fysiotherapie richt zich vooral, maar niet uitsluitend, op het verbeteren van activiteiten en participatie van patiënten met een CVA. Naast het behandelen en het monitoren van stoornissen en beperkingen, levert de fysiotherapeut een belangrijke bijdrage aan het voorspellen van uitkomsten zoals loopvaardigheid en ADL-vaardigheden. Het vaststellen van deze functionele prognose is belangrijk om patiënt en partner goed te informeren over de toekomst, een adequaat ontslagbeleid en vervolgtraject te bepalen en waar nodig te kunnen anticiperen op aanpassingen in de thuissituatie. Door de steeds korter wordende opnameduur op ZSU's is het vroegtijdig vaststellen van de functionele

prognose een steeds belangrijker onderdeel geworden in het zorgbeleid van patiënten met een CVA. Tenslotte speelt de functionele prognose een belangrijke rol bij het opstellen van een realistisch behandelplan voor de revalidatie na een CVA, waaronder het selecteren van geschikte interventies. In het streven naar kwalitatief hoogwaardige fysiotherapeutische hulpverlening dienen deze interventies wetenschappelijk te zijn onderbouwd om vervolgens omgezet te worden in praktische (evidence-based) behandelrichtlijnen voor het interdisciplinaire behandelteam.

Bestaande interdisciplinaire richtlijnen geven echter geen volledig overzicht van de evidentie die beschikbaar is voor fysiotherapie na een CVA. De in 2004 door het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) ontwikkelde KNGF-richtlijn Beroerte beschreef de evidentie voor alle andere onderdelen van het fysiotherapeutisch methodisch handelen bij patiënten met een CVA. Een fysiotherapeutische richtlijn beroerte is niet alleen noodzakelijk voor kwalitatief hoogwaardige en uniforme fysiotherapeutische zorg; zo geeft zij bijvoorbeeld ook zorgverzekeraars transparantie ten aanzien van de effectief gebleken ingrediënten van fysiotherapie, waarop zij een vergoedingsbeleid kunnen afstemmen. Gezien de vrijwel exponentiële groei van het aantal publicaties op het gebied van revalidatiegeneeskunde in het algemeen en fysiotherapie in het bijzonder voor de diagnosegroep CVA, was een herziening van de KNGF-richtlijn uit 2004 in de afgelopen jaren noodzakelijk. Vanuit dit kader staan twee vragen centraal in dit proefschrift, te weten: (1) Kunnen we vlak na een CVA herstel van functionele uitkomsten zoals basale ADL en loopvaardigheid voorspellen? en (2) Wat is de huidige evidentie van fysiotherapeutische interventies na een CVA? Onderzoeken met betrekking tot vroegtijdig gemeten determinanten voor het zelfstandig uitvoeren van basale ADL en zelfstandige loopvaardigheid 3 tot 6 maanden na een CVA zijn gepresenteerd in de **hoofdstukken 2, 3 en 4**. In de **hoofdstukken 5, 6 en 7** is de wetenschappelijke evidentie beschreven voor interventies in de neurorevalidatie die passen binnen het domein fysiotherapie. De bevindingen zoals beschreven in de hoofdstukken 2 tot en met 7 van dit proefschrift zijn verwerkt in de *KNGF-richtlijn Beroerte 2014* (<http://www.fysionet-evidencebased.nl/index.php/richtlijnen/richtlijnen/beroerte-2014>).

VROEGTIJDIG VOORSPELLEN VAN UITKOMSTEN NA EEN CVA

In **hoofdstuk 2** is een systematisch literatuuroverzicht weergegeven van factoren gemeten binnen 2 weken na het CVA, die voorspellend of juist *niet* voorspellend zijn voor basale ADL-vaardigheden 3 maanden of later na het ontstaan van het CVA. Voorbeelden van basale ADL-vaardigheden zijn persoonlijke verzorging, baden en douchen, naar het toilet gaan, lopen, traplopen en handhaven

van de continëntie. In dit literatuuroverzicht werden 48 prospectieve cohortstudies geïnccludeerd die predictiemodellen voor ADL-vaardigheden hadden ontwikkeld. Met een beoordelingslijst werd het risico op vertekening ('risk of bias') van bevindingen in gepubliceerde cohortstudies onderzocht. In een best evidence synthese werd de mate van bewijskracht voor de gevonden factoren (of: voorspellers) bepaald op basis van het risico op systematische vertekening en het aantal studies dat de betreffende factor(en) rapporteerde. Er bleek sterk bewijs te zijn dat leeftijd en initiële neurologische functies zoals parese van de arm belangrijke voorspellers zijn voor basale ADL-vaardigheden 3 maanden of later na het CVA. Gemiddeld bewijs was er voor pre-existente zelfstandigheid in basale ADL-vaardigheden, het aantal CVA's en initieel zelfstandige loopvaardigheid. Daarentegen was er sterk bewijs dat geslacht en risicofactoren voor een CVA zoals atriumfibrilleren niet voorspellend zijn voor de uitkomst van basale ADL-vaardigheden 3 maanden of later na het CVA. Voor het CVA (sub)type en etiologie, variabelen vastgesteld met beeldvormende technieken, bewustzijnsniveau, dysartrie en pre-existente handicap was er gemiddeld bewijs dat zij niet voorspellend zijn.

De Barthel Index (BI) is verreweg het meest gebruikte meetinstrument voor het vaststellen van basale ADL-vaardigheden bij opname op een ZSU. Het is echter onduidelijk op welk moment de BI bij opname het beste kan worden gemeten om een objectief beeld te krijgen van het uiteindelijke herstel na 6 maanden. Kan dit al binnen de eerste paar dagen na opname of kan men beter even wachten om een goede inschatting te maken van de te verwachten prognose? In **hoofdstuk 3** wordt de voorspellende waarde beschreven van de vroegtijdig gemeten BI voor herstel van ADL-vaardigheden (BI ≥ 19 punten) 6 maanden na het CVA. Voor de analyses is gebruik gemaakt van data die zijn verkregen uit de prospectieve cohortstudie 'Early Prediction of functional Outcome after Stroke' (acroniem: EPOS). In dit onderzoek zijn volwassen patiënten binnen 72 uur na een eerste ischemisch CVA met een mono- of hemiparese geïnccludeerd. Dit gebeurde op ZSU's van een zestal academisch medische centra en een drietal algemene ziekenhuizen in de periode februari 2007 tot januari 2009. De patiënten werden herhaaldelijk gemeten met diverse klinische meetinstrumenten. De eerste meting vond plaats binnen 72 uur na het CVA en de vervolgmetingen elke derde dag tot en met 21 dagen, zolang de patiënt was opgenomen op de ZSU of een daaraan gelieerd verpleeghuis. De eindmeting werd 6 maanden na het CVA verricht. Het optimale afkappunt van de vroegtijdig gemeten BI voor de gedichotomiseerde BI 6 maanden na het CVA werd bepaald en bedroeg 7 punten of meer. Vervolgens werd het vroegste moment voor accurate voorspelling van zelfstandige basale ADL-vaardigheden 6 maanden na het CVA vastgesteld. Hieruit bleek dat dag 5 na het CVA het vroegste moment was om zelfstandigheid in basale ADL-vaardigheden 6 maanden na het CVA optimaal te voorspellen met behulp van de BI. Gebaseerd

op het aantal vals-negatieven, suggereert dit onderzoek dat de afname van de BI binnen de eerste drie dagen na het CVA een onderschatting geeft van de functionele prognose op 6 maanden. Dit kan mogelijk worden verklaard doordat patiënten in de eerste 72 uur op een ZSU nog veel in bed liggen en er doorgaans niet wordt gecontroleerd of men in staat is om alle activiteiten uit te voeren.

Voor de praktijk betekent dit dat wanneer het doel is ADL-zelfstandigheid 6 maanden na het CVA te voorspellen, de BI het beste op de vijfde dag na het CVA kan worden afgenomen.

Naast het voorspellen van basale ADL, is ook het accuraat kunnen voorspellen van zelfstandige loopvaardigheid belangrijk voor de revalidatie na een CVA. In **hoofdstuk 4** wordt de ontwikkeling van een prognostisch model voor zelfstandige loopvaardigheid 6 maanden na het CVA gepresenteerd. Dit multivariabele model is gebaseerd op data die zijn verkregen in het eerder beschreven cohort van de EPOS-studie. Voor het modelleren van zelfstandige loopvaardigheid, gedefinieerd als een Functional Ambulation Categories score van 4 of 5, werden alleen die patiënten in de analyses meegenomen die in de eerste 72 uur nog niet zelfstandig konden lopen. Uit de logistische regressieanalyse bleken zitbalans (gemeten met het item zitbalans van de Trunk Control Test; TCT-s) en spierkracht van het paretische been (gemeten met de been-subschaal van de Motricity Index; MI-been) 2 dagen na het CVA gemeten, gebruikt te kunnen worden voor het accuraat voorspellen van zelfstandige loopvaardigheid 6 maanden na het CVA. Patiënten die op dag 2 na het CVA zelfstandig 30 seconden ongesteund konden zitten (25 punten TCT-s) en slechts een milde parese van het been vertoonden (≥ 25 punten MI-been), hadden een kans van 98% om 6 maanden na het CVA weer zelfstandig te lopen. Echter, het model op dag 2 was voor patiënten met een slechte zitbalans en een meer ernstige parese minder accuraat dan op dag 5 en 9 na het CVA. De kans op het herkrijgen van loopvaardigheid was 27%, wat aangeeft dat veel patiënten ondanks een aanvankelijk ongunstige prognose toch nog loopvaardig werden. Wanneer bij deze groep patiënten met een slechte prognose de zitbalans en de parese van het been 5 en 9 dagen na het CVA opnieuw werden beoordeeld, dan bleek dat de kans om 6 maanden na het CVA weer zelfstandig te kunnen lopen, daalde tot respectievelijk 23% en 10% voor degenen die een ongunstige prognose hadden.

Deze bevindingen geven het belang aan van het vroegtijdig en herhaaldelijk meten van de zitbalans en de spierkracht van het paretische been om patiënten die naar verwachting niet meer aan het lopen komen op 6 maanden na het CVA accuraat te kunnen voorspellen.

FYSIOTHERAPIE INTERVENTIES NA EEN CVA

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten gepresenteerd voor de evidentie voor neurorevalidatieinterventies die passen binnen het domein fysiotherapie. Waren er in 2004 123 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die het effect van fysiotherapie na een CVA onderzochten, medio 2011 was dit aantal toegenomen tot 467. In totaal werden er 53 verschillende interventies geïdentificeerd. In de meta-analyses van alleen de RCT's van voldoende methodologische kwaliteit werd sterk bewijs gevonden voor de meerwaarde van 30 interventies voor één of meerdere uitkomstmaten. Het grootste deel van deze interventies met sterk bewijs viel onder de interventiecategorieën loopvaardigheid, arm-handvaardigheid en fysieke fitheid. De gevonden effecten waren specifiek voor de getrainde functies en/of vaardigheden. Ook werd er sterk bewijs gevonden in het voordeel van hoog-intensieve oefentherapie. Fasering na het CVA (i.e. (hyper)acute revalidatiefase, vroege revalidatiefase, late revalidatiefase, of chronische fase) leek in alle gevallen geen invloed te hebben op de gevonden resultaten. Voor neurologische behandelconcepten als Neurodevelopmental Treatment was er sterk bewijs dat zij geen meerwaarde hadden, of zelfs een negatief effect in vergelijking met andere interventies.

Naast het toegenomen aantal RCT's en het toegenomen aantal geïdentificeerde interventies, was ook een sterke groei te zien in het aantal interventies waarvoor sterk bewijs is, evenals het aantal uitkomstmaten. Vanuit een metaperspectief blijven principes als taak- en contextspecificiteit en intensiteit belangrijke aspecten die effectieve interventies met bijbehorende uitkomsten karakteriseren. Opvallend is dat veel RCT's een klein aantal patiënten ($N < 50$) includeerden, a priori vaak geen primaire uitkomstmaat hadden en zich schuldig maakten aan herhaald toetsen. Mede door het grote aantal kleine trials was de statistische power van de meeste meta-analyses laag. Dit laatste maakt dat de evidentie voor een bepaalde therapie gevoelig is voor het toevoegen van nieuwe studies en zo instabiele behandelrichtlijnen tot gevolg heeft wanneer afgezet tegen de tijd. Deze constatering maakt dat de behandelrichtlijnen binnen de neurorevalidatie minimaal iedere 4 jaar zullen moeten worden herzien. Anderzijds laten deze meta-analyses zien dat uitkomsten van sommige interventies zeer robuust zijn, wat nieuwe trials overbodig maakt.

Hoofdstuk 6 heeft betrekking op bewijs voor intensieve oefentherapie bij patiënten die in de afgelopen 6 maanden een CVA hadden doorgemaakt. Het ging uitsluitend om oefentherapie gericht op het verbeteren van het lopen en daaraan gerelateerde vaardigheden waarvoor geen speciale uitrusting of complexe apparatuur nodig was. Na een systematische zoektocht naar literatuur werden 14 RCT's met in totaal 725 patiënten geïnccludeerd waarbij patiënten in de experimentele groep meer therapietijd ontvingen dan patiënten in de controlegroep (ook

wel: behandelcontrast). Gemiddeld genomen kregen patiënten in de experimentele groep 37 minuten extra oefentherapie per werkdag gedurende 5,7 weken. Statistisch combineren van de data uit de RCT's resulteerde in significant kleine tot gemiddelde effecten direct na beëindiging van de interventieperiode voor de uitkomstmaten loopvaardigheid, comfortabele loopsnelheid en instrumentele ADL-vaardigheden in het voordeel van de experimentele groepen. Voor basale ADL-vaardigheden werden geen significante effecten gevonden. Uit aanvullende analyses bleek dat de grootte van het behandelcontrast, het moment van aanvang van therapie na het CVA, het type controle-interventie en de methodologische kwaliteit van de RCT's geen invloed hadden op de gevonden resultaten.

Deze bevindingen impliceren dat patiënten die fysiek zijn beperkt in staat moeten worden gesteld om voldoende intensief te oefenen gedurende de eerste 6 maanden na een CVA, en dan vooral op het gebied van loopvaardigheid en aan lopen gerelateerde functies en vaardigheden. In de *KNGF-richtlijn Beroerte* wordt dan ook geadviseerd patiënten die beperkt zijn in de uitvoering van de basale activiteiten van het dagelijks leven (minder dan 19 punten op de BI) tijdens opname in de gelegenheid te stellen om minimaal 45 minuten per werkdag te oefenen onder begeleiding van een fysiotherapeut en/of ergotherapeut.

Uit de KNGF-behandelrichtlijnen blijkt dat het zogenaamde constraint-induced movement therapy (CIMT) een zeer effectieve therapie is voor patiënten met een incomplete uitval van de bovenste extremiteit. Echter, een systematisch review en meta-analyse van alle RCT's ongeacht het type CIMT, het moment na het CVA en de intensiteit van CIMT ontbreekt in de literatuur. In **hoofdstuk 7** worden op basis van systematisch literatuuronderzoek drie verschillende vormen van CIMT beschreven, te weten originele CIMT, gemodificeerde CIMT en forced use van de paretische arm en hand. Vervolgens wordt, na een historisch overzicht van CIMT, ingegaan op de mogelijke werkingsmechanismen en evidentie voor werkzaamheid van de drie vormen.

CIMT bestaat uit een drietal componenten. De eerste component is intensieve, geleidelijk opgebouwde taakspecifieke training van de paretische arm en hand, 6 uur per dag gedurende 2 weken (ook wel: shaping). De tweede component bestaat uit het beperken van gebruik van de niet-aangedane arm in het dagelijks leven door middel van het dragen van een speciaal daarvoor ontwikkelde handschoen. Deze handschoen wordt gedurende 90% van de tijd dat de patiënt wakker is gedragen. De derde component is een therapietrouw bevorderende, gedragsmatige methode die erop is gericht om de patiënt het in de therapeutische setting geleerde ook toe te laten passen in het dagelijks leven (ook wel: transfer package). Gemodificeerde versies van CIMT bestaan veelal uit een combinatie van de eerste twee componenten, maar met een gereduceerde intensiteit.

Bij forced use wordt uitsluitend de niet-aangedane arm beperkt in het gebruik zonder dat er gerichte en gestructureerde training plaatsvindt. Patiënten die voor CIMT worden gerekruteerd, hebben aan de aangedane arm minimaal enige extensiefunctie van een of meerdere vingers en/of pols. Uit de analyses van 51 RCT's met in totaal 1784 patiënten blijkt dat zowel originele als gemodificeerde CIMT effectief zijn ter verbetering van weerstand tegen passief bewegen, de arm-handvaardigheid, de zelfgerapporteerde hoeveelheid die de aangedane arm wordt gebruikt in het dagelijks leven, de zelfgerapporteerde kwaliteit van bewegen van de aangedane arm in het dagelijks leven en basale ADL-vaardigheden direct na beëindiging van de interventie. De effecten bleven ook op langere termijn (ruim 21 weken) bestaan, afgezien van de uitkomstmaten weerstand tegen passief bewegen en basale ADL-vaardigheden. Daarnaast werd voor gemodificeerde CIMT een differentieel effect gevonden voor gedissocieerd bewegen van de aangedane arm, zowel direct na beëindiging van de interventie als op lange termijn. Dit effect betrof alleen patiënten die zich binnen de eerste 3 maanden na het CVA bevonden. Tevens werden voor originele CIMT op lange termijn positieve effecten gevonden voor de kwaliteit van leven. In additionele analyses kon geen invloed worden gevonden van de omvang van het behandelcontrast, de fasering na het CVA (binnen 3 maanden versus na 3 maanden) en de methodologische kwaliteit van de RCT's. Voor forced use werd geen meerwaarde aangetoond.

Voor de praktijk betekent dit dat zowel originele CIMT als gemodificeerde vormen hiervan zeer effectieve therapieën zijn voor het behandelen van patiënten met enige willekeurige controle over de strekkers van de pols en/of vingers na een CVA.

ALGEMENE DISCUSSIE

In **hoofdstuk 8** van dit proefschrift zijn de belangrijkste bevindingen uit de daarvoor gepresenteerde hoofdstukken samengevat. Vervolgens zijn deze bevindingen nog eens kritisch beschouwd en worden in dit hoofdstuk aanbevelingen gedaan voor patiëntenzorg en onderzoek.

Klinisch werkende professionals, patiënten met een CVA en hun naasten, onderzoekers, beleidsmakers en verzekeraars hebben allen baat bij optimalisatie van voorspellende modellen en herstelprofielen in het streven naar optimale zorg, afgestemd op de individuele patiënt. Systematisch meten is hierbij onontbeerlijk. Op basis van het te verwachten beloop en maximaal te bereiken herstel kan zogenaamde gestratificeerde zorg worden ingericht. Hierbij worden interventies toegepast in bepaalde subgroepen van patiënten die het meest baat hebben bij de betreffende interventie. Tenslotte wordt op basis van bovengenoemde bevindingen uit het toegepast wetenschappelijk onderzoek nog eens de noodzaak voor translationeel onderzoek

onderstreept om de onderliggende mechanismen van herstel beter te begrijpen en zo tot effectievere behandelmethoden te kunnen komen. Ten eerste zal dit moeten gebeuren door na te gaan of oefentherapie, en op welk moment na een CVA, van invloed is op het neurologische herstel zelf in de vorm van restitutie. Indien restitutie niet mogelijk blijkt te zijn, zal moeten worden overgegaan op compensatiestrategieën waarin patiënten leren omgaan met het bestaande functieverlies (substitutie). Hiervoor zijn in de toekomst onderzoeken met herhaalde metingen in de tijd nodig waarbij patiënten op vaste momenten na het CVA worden gemeten. Bovendien dienen de beoogde patiëntenprofielen vanuit neurologisch, biomechanisch, kinematisch en revalidatiegeneeskundig perspectief in kaart te worden gebracht. Hiervoor is samenwerking tussen verschillende onderzoeksgroepen noodzakelijk.