



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2016138100

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

Datum 21 december 2016
Betreft Intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct

Onze referentie
2016138100

Geachte mevrouw Schippers,

Sinds 1 januari 2012 bestaat de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis dat binnen een bepaalde periode gegevens over de effectiviteit van de interventie worden verzameld.

Per 1 januari 2017 loopt de voorwaardelijke toelating van de intra-arteriële behandeling (IAT) van het acute herseninfarct af. Tijdens de periode van voorwaardelijke toelating zijn ook internationale RCT's, naast de aan de voorwaardelijke toelating gekoppelde Nederlandse RCT, uitgevoerd naar de effectiviteit van IAT. Het Zorginstituut heeft beoordeeld dat IAT, gelet op de resultaten, voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Daarmee is IAT in beginsel een te verzekeren prestatie.

De interventie is echter hoogcomplex en stelt hoge eisen aan de organisatie van zorg. Vanuit kwaliteitsoogpunt gaat het daarbij om een goede balans tussen geografische spreiding van centra die IAT aanbieden enerzijds, en concentratie van zorg anderzijds. Daarbij moet er rekening mee worden gehouden dat niet alle CVA-patiënten in aanmerking komen voor IAT. Tripartiete afspraken tussen de veldpartijen, die naar het oordeel van het Zorginstituut nodig zijn om kwalitatief hoogwaardige inzet van IAT te kunnen garanderen, ontbreken vooralsnog.

Het Zorginstituut is daarom van mening dat er een tijdelijke overgangssituatie gerealiseerd moet worden. In deze overgangssituatie kan de zorg worden geleverd door handhaving van de huidige structuur, waarbij voorlopig in principe alleen in MR CLEAN participerende centra de IAT behandeling uitgevoerd mag worden. Om dit te bewerkstelligen adviseert het Zorginstituut u om intussen uit kwaliteit- en veiligheidsoogpunt deze zorg (tijdelijk) onder de werkingssfeer van de WBMV te brengen. Tijdens de overgangssituatie moeten de partijen komen tot een tripartiet vastgesteld kwaliteitsdocument, waarin naast een medisch-inhoudelijke beschrijving van de zorg, inclusief indicatiecriteria, ook de organisatorische inbedding van IAT binnen de CVA-keten staat beschreven.

Partijen hebben het Zorginstituut te kennen gegeven veel waarde te hechten aan een goede inbedding van IAT binnen de CVA-zorg en zijn daarvoor ook initiatieven aan het ontplooien. Het Zorginstituut vindt dat dit onderwerp in aanmerking komt voor plaatsing op haar Meerjarenagenda en adviseert dit onderwerp in samenhang met het lopende traject over spoedzorg op te pakken. Hiermee beogen we de totstandkoming van een kwaliteitsdocument te bevorderen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
21 december 2016

Onze referentie
2016138100

Voor een verdere toelichting van het standpunt verwijzen wij u naar de bijlage bij deze brief.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Intra-arteriële behandeling van het acute herseneninfarct

Datum	21-12-2016
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2016106229
Zaaknummer	2013097055

Contactpersoon

Auteur(s)

Afdeling	Pakket
----------	--------

Uitgebracht aan	De minister van VWS
-----------------	---------------------

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale vraag—7

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9

- 2.1 De procedure in vogelvlucht—9
- 2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg—9
- 2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
- 2.1.3 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10
- 2.2 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Zvw—10
- 2.3 Voorwaardelijke toelating IAT—11

3 Beoordeling: voldoet de interventie aan de stand van de wetenschap en praktijk?—13

- 3.1 Achtergrondinformatie over de aandoening waarvoor interventie wordt ingezet—13
- 3.1.1 Beschrijving van de aandoening—13
- 3.1.2 Epidemiologie en beloop—13
- 3.1.3 (Patho)fysiologie en anatomie—13
- 3.1.4 Diagnose—14
- 3.1.5 Standaardbehandeling—14
- 3.1.6 Nieuwe behandeling: intra-arteriële trombolyse/trombectomie (IAT)—14
- 3.2 Nederlandse richtlijnen—15
- 3.3 Beoordelingsstappen—16
- 3.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie—16
- 3.4.1 PICO(T) en passend onderzoeksprofiel—16
- 3.4.2 Uitkomstmaten en minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst—17
- 3.4.3 Zoekstrategie en selectie relevante informatie—18
- 3.4.3.1 Zoekstrategie—18
- 3.4.3.2 Beschrijving systematische reviews—19
- 3.4.3.3 Beschrijving geïnccludeerde RCT's—19
- 3.5 Beoordelen van effectiviteit: resultaten op de cruciale uitkomstmaten en gradering van de kwaliteit van het bewijs—20
- 3.5.1 Toepassing GRADE-methode (tabel 6)—20
- 3.5.1.1 Risico op vertekening (risk of bias): 90 dagen follow-up—20
- 3.5.1.2 Cruciale uitkomsten bij 90 dagen follow-up—21
- 3.5.1.3 Cruciale uitkomsten bij 2 jaar follow-up—28
- 3.5.2 Conclusie—32

4 Kosteneffectiviteit en budgetimpact—33

- 4.1 Beoordeling kosteneffectiviteit—33
- 4.2 Beoordeling budgetimpact—33

5 Belang van organisatie van zorg en zorgvuldige selectie van patiënten—35

- 5.1 Organisatie van zorg—35
- 5.1.1 Invloed van tijd—35
- 5.1.2 Eisen aan behandelcentra en behandelaren: leren van het buitenland—36
- 5.1.3 Concentratie versus spreiding—38

- 5.2 Patiëntselectie—38
- 5.3 Indicatoren—39
- 5.4 Conclusie—40

6 Beoordelingsproces en standpunt—41

- 6.1 Raadpleging partijen—41
- 6.1.1 Reacties conceptstandpunt—41
- 6.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—42
- 6.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—42

7 Implementatie en consequenties voor de praktijk—43

- 7.1 Implementatie van IAT—43
- 7.2 Financiële paragraaf—44
- 7.3 Evaluatie en monitoring—44

8 Referenties—45

Bijlage 1: Relevante wet- en regelgeving—51

Bijlage 2: Zoekstrategie literatuursearch—53

Bijlage 3: AMSTAR-beoordeling geïnccludeerde systematische reviews—55

Bijlage 4: Overzicht geïnccludeerde RCTs voor het bepalen van het korte termijn behandel-effect—57

Bijlage 5: Overzicht geëxcludeerde systematische reviews voor het bepalen van het korte termijn behandel-effect—61

Bijlage 6: Baselinekarakteristieken van de geïnccludeerde studies—63

Bijlage 7: Uitkomsten meta-analyses (90 dagen follow-up)—65

Bijlage 8: Publicatiebias (mRS)—67

Bijlage 9: Diagram patiënten met twee jaar follow-up—69

Bijlage 10: Baselinekarakteristieken MR CLEAN—71

Bijlage 11: PICO—73

Bijlage 12: Kosteneffectiviteitsanalyse—75

Bijlage 13: Budgetimpactanalyse—81

Bijlage 14: Reacties partijen—83

Samenvatting

Zorginstituut Nederland heeft de effectiviteit van de intra-arteriële behandeling (IAT) van het acuut herseninfarct beoordeeld. Deze zorg is vier jaar voorwaardelijk toegelaten tot het verzekerde pakket. In die periode is bewijs van hoge kwaliteit beschikbaar gekomen dat IAT, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling (inclusief intraveneuze trombolysen indien geïndiceerd), effectiever is dan alleen de gebruikelijke behandeling (inclusief intraveneuze trombolysen indien geïndiceerd). Deze uitkomsten zijn gevonden voor zowel de korte termijn (90 dagen) als lange termijn (2 jaar). Bovendien is de behandeling in studieverband voldoende veilig gebleken. Het Zorginstituut concludeert daarom dat de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Tevens hebben de onderzoekers onderzoek gedaan naar de kosteneffectiviteit en budgetimpact van IAT. Op basis hiervan claimen zij dat toepassing van IAT leidt tot een kostenbesparing die naar schatting in 2017 ongeveer €17,8 miljoen zal bedragen, oplopend tot €39,2 miljoen in 2020. Hierbij zijn echter kosten voor infrastructuur en faciliteiten en de 24/7 beschikbaarheid daarvan niet meegenomen, waardoor de kostenbesparing in de praktijk lager uit zal vallen. Omdat er sprake is van winst in effectiviteit alsmede kostenbesparing, is de kosteneffectiviteit gunstig ('dominant'). Ook voor de kosteneffectiviteit geldt dat de kosten voor infrastructuur, faciliteiten en de 24/7 beschikbaarheid daarvan niet zijn meegenomen. Het meenemen van deze kosten zal ervoor zorgen dat de kosteneffectiviteit in de praktijk minder gunstig zal zijn.

De interventie is echter hoogcomplex en stelt, vanuit kwaliteitsperspectief, hoge eisen aan de organisatie van zorg. De organisatie omhelst niet alleen de zorg binnen het ziekenhuis (onder andere 24 uur per dag beschikbaarheid van gekwalificeerd en ervaren personeel, behandelruimtes, beeldvormende apparatuur en gepaste indicatiestelling), maar ook de zorg buiten het ziekenhuis om de vertraging tussen start van de symptomen en de behandeling zo kort mogelijk te maken. Aangevoerd is, dat deze aspecten de kans op een goede uitkomst voor de patiënt in sterke mate beïnvloeden. Omdat naar schatting 7% van de patiënten met een herseninfarct voor IAT in aanmerking komt, is een herinrichting van de gehele CVA-zorg nodig om alle patiënten met een beroerte veilig en effectief te kunnen behandelen.

Op dit moment ontbreekt een tripartiet opgestelde kwaliteitsstandaard waarin de organisatie van de keten van CVA-zorg wordt beschreven. De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) en de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) hebben recent wel kwaliteitscriteria opgesteld, maar die hebben alleen betrekking op centra die IAT willen uitvoeren. Deze criteria zijn geaccordeerd door de leden (met een addendum bij de NVN). Zorgverzekeraars laten weten dat zij op dit moment, op basis van deze criteria, onvoldoende geëquipeerd zijn om te voldoen aan hun verantwoordelijkheid om IAT-zorg te vergoeden daar waar die kwalitatief voldoende wordt uitgevoerd.

Rekening houdende met de complexiteit van de behandeling en de ingrijpendheid van de reorganisatie van CVA-zorg die naar de mening van het Zorginstituut nodig is om de kwaliteit van inzet van IAT te kunnen waarborgen, en meewegende dat deze organisatie niet op korte termijn is te realiseren, is het Zorginstituut van mening dat er een tijdelijke overgangssituatie gerealiseerd moet worden. In deze overgangssituatie adviseert het Zorginstituut de huidige structuur te handhaven, waarbij voorlopig in principe alleen in MR CLEAN participerende centra de IAT behandeling uitgevoerd mag worden. Een uitzondering hierop kan worden gemaakt wanneer omwille van voldoende spreiding een bepaalde geografische regio op dit

moment aantoonbaar onvoldoende bereikbaar is om acceptabele aanrijtijden te kunnen bewerkstelligen. Het Zorginstituut adviseert de Minister om intussen uit kwaliteits- en veiligheidsoogpunt deze zorg (tijdelijk) onder de werkingssfeer van de WBMV te brengen.

Het doel van deze overgangssituatie is om de relevante partijen in staat te stellen om een kwaliteitsdocument op te stellen. Dit document beschrijft onder andere, op basis van geobjectiveerde criteria, waar een IAT-centrum aan moet voldoen alsmede medisch-inhoudelijke kwaliteitscriteria (bijvoorbeeld indicatiecriteria). Tevens moeten de relevante organisatorische aspecten hierin zijn opgenomen. Deze beschrijven hoe IAT op regionaal niveau binnen de acute CVA-keten wordt georganiseerd. Over dit kwaliteitsdocument zal dan tripartiete instemming moeten komen. Voor de implementatie zal aangesloten moeten worden bij de lopende initiatieven zoals verwoord in het rapport 'Spoed moet goed' en de uitgangspunten binnen het lopende traject 'Ontwikkeling kwaliteitskader spoedzorg' dat momenteel onder regie van het Landelijk Netwerk Acute Zorg (LNAZ) tot stand komt.

Vanwege de urgentie en het belang komt dit onderwerp ook in aanmerking voor plaatsing op de Meerjarenagenda van het Zorginstituut en zal het in samenhang met het lopende traject over spoedzorg worden opgepakt.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Sinds 2012 laat de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) interventies voorwaardelijk toe tot het basispakket die nog niet voldoen aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk', maar die wel veelbelovende innovaties zijn. De voorwaarde bestaat eruit dat binnen de periode van voorwaardelijke toelating (VT) gegevens worden verzameld over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de behandeling. Verzekerden kunnen de geleverde zorg alleen vergoed krijgen indien zij deelnemen aan het onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld. De duur van voorwaardelijke toelating is in principe vier jaar.

Vanaf 2013 is intra-arteriële behandeling van een acuut herseninfarct voorwaardelijk toegelaten. Dit was één van de onderwerpen uit een eerste serie van vier interventies die door het Zorginstituut (toenmalig CVZ), DBC-Onderhoud, ZonMW en de NZa aan de minister zijn voorgedragen. Aanleiding was een standpunt dat het toenmalig CVZ op verzoek van DBC-Onderhoud had ingenomen over deze behandeling, dat luidde dat IAT niet voldeed aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en daarom geen verzekerde zorg was. In die periode bestond intra-arteriële behandeling uit trombolyse, het toedienen van een stolseloplossend middel. Inmiddels is dit volledig vervangen door intra-arteriële mechanische trombectomie.

Destijds liep er al een 'multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in The Netherlands' (MR CLEAN). Aangezien hier alleen maar korte-termijns uitkomsten (3 maanden) werden verzameld, is besloten om hieraan een VT traject te koppelen en de follow-up duur te verlengen naar 2 jaar. Tevens is om een kosteneffectiviteitsanalyse gevraagd. Gedurende de periode van voorwaardelijke toelating is de zorg vergoed die in het kader van het onderzoek is gegeven. Het traject van voorwaardelijke toelating van IAT loopt af per 1 januari 2017. De onderzoekers van de MR CLEAN-studie hebben de onderzoeksresultaten (inclusief een kosten-effectiviteitsanalyse) afgerond en opgeleverd tezamen met resultaten van andere onderzoeken die in het buitenland zijn uitgevoerd. In dit rapport beoordelen we die resultaten.

Omdat tijdens het VT-traject duidelijk werd dat de te behalen kwaliteit van de zorg sterk afhankelijk is van de organisatie van zorg, bespreken we ook in dit rapport het bewijs voor verschillende aspecten hierover.

1.2 Centrale vraag

De vraag is of IAT bij de behandeling van een acuut herseninfarct voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee een (in principe) verzekerde prestatie is.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Geneeskundige zorg wordt, voor zover in dit verband relevant, omschreven als: zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden (zie artikel 2.4, eerste lid Bzv). Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving zie bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. M.a.w: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied. Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Toetsing aan het plegen te bieden-criterium speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Bzv benoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (complicaties, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).¹

2.1.3

Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

2.2

Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Zvw

Bij een voorwaardelijke toelating van zorg tot het basispakket van de Zvw hebben we de unieke situatie dat de zorg wel – tijdelijk - tot de basisverzekering behoort zonder dat er voldoende bewijs voor de effectiviteit beschikbaar is (dus zonder dat voldaan is aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'). De tijdelijke toelating moet ertoe leiden dat er snel een, zo mogelijk positief, gefundeerd oordeel geveld kan worden over de effectiviteit en dus over de instroom in het pakket.

Een interventie die volgens de beoordeling van het Zorginstituut niet conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' is, kan wel als veelbelovend worden beschouwd en een potentiële relevante meerwaarde hebben wat betreft (kosten)effectiviteit ten opzichte van de bestaande, wel vergoede zorg. Het feit dat een interventie niet vergoed wordt uit de basisverzekering kan belemmerend werken voor het doen van verder onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan later nadelig blijken voor verzekerden als het gaat om zorg die mogelijk waardevol is. Met name dus als het gaat om potentieel waardevolle zorg kan het van belang zijn om door middel van voorwaardelijke vergoeding van die zorg te bevorderen dat het verzamelen van gegevens over (kosten)effectiviteit voortvarend verloopt. Hierop kan dan vlot een goed onderbouwd oordeel over de effectiviteit van de interventie volgen, leidend tot continuering van de vergoeding, of beëindiging ervan.

In geselecteerde gevallen is dus voorwaardelijke vergoeding van een interventie een goed instrument. De voorwaarde bestaat uit de eis dat binnen een bepaalde periode gegevens over de (kosten)effectiviteit van de interventie worden verzameld. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan het onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld. Het onderzoek dient in staat te zijn - methodologisch gezien - om gegevens te leveren die tot een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk' kunnen leiden.

In geval van voorwaardelijke toelating van een interventie tot het basispakket, wordt in nauw overleg met patiënten, beroepsgroepen en zorgverzekeraars een methodologisch goed onderzoek ontworpen en uitgevoerd. In dit overleg wordt gezamenlijk een keuze gemaakt voor o.a. het design, de uitkomstmaten en de noodzakelijke follow-up duur van het onderzoek. Het is cruciaal dat met dit onderzoek een gefundeerd oordeel over de effectiviteit van de zorg kan worden gegeven, daarom moeten het design, de uitkomstmaten en de follow-up duur voldoen aan de eisen die het Zorginstituut stelt. Tijdens de uitvoering van het onderzoek, dat onder onafhankelijke onderzoeksleiding plaatsvindt, monitoren het Zorginstituut en ZonMw het verloop van het onderzoek in een klankbordgroep. De uiteindelijke resultaten van het uitgevoerde onderzoek worden besproken in de WAR en de advisering door de WAR over het in te nemen standpunt vindt mede op basis daarvan plaats. Deze zorgvuldige voorbereiding en monitoring bevorderen de kwaliteit van het onderzoek en de daaruit volgende resultaten. Dit maakt het mogelijk dat het Zorginstituut met de uiteindelijke resultaten van dat onderzoek een goed onderbouwd oordeel kan geven over de vraag of de interventie voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Uiteraard zullen bij deze beoordeling ook de resultaten uit eventuele overige (buitenlandse) studies worden betrokken.

Aan het eind van het voorwaardelijke toelatingstraject formuleert het Zorginstituut dus een nieuw standpunt volgens het in paragraaf 2.1 genoemde beoordelingskader met als groot voordeel dat er naast de internationale literatuur methodologisch degelijke, actuele en op de Nederlandse situatie toegespitste gegevens voorhanden zijn. Bij positieve resp. negatieve resultaten stroomt de zorg definitief in resp. uit het basispakket en kunnen de richtlijnen al naar gelang de resultaten worden aangepast.

2.3

Voorwaardelijke toelating IAT

De minister van VWS heeft per 1 januari 2013 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket: de behandeling van een herseninfarct met toepassing van intra-arteriële trombolyse, indien de verzekerde deelneemt aan de gerandomiseerde multicenter studie "Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands" (MR CLEAN) of aan observationeel onderzoek (artikel 2.2 Rzv).

De resultaten van het uitgevoerde (kosten)effectiviteitsonderzoek betreffende deze voorwaardelijk toegelaten zorg zijn nu bekend. Het Zorginstituut beoordeelt in dit rapport mede aan de hand daarvan of deze zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het volgende hoofdstuk heeft daar betrekking op. De resultaten van het observationele onderzoek volgen nog.

3 Beoordeling: voldoet de interventie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

3.1 Achtergrondinformatie over de aandoening waarvoor interventie wordt ingezet

3.1.1 *Beschrijving van de aandoening*

Een herseninfarct is een verstopping van een arterie in de hersenen waardoor uitval van hersenfuncties kan optreden met als gevolg verlamming van ledematen of spraak- of taalstoornissen. 80% van de patiënten heeft verlies van kracht in arm, been of gezicht.^{2,3} Wanneer de uitvalsverschijnselen kortdurend zijn spreekt met niet van een herseninfarct maar van een transient ischemic attack (TIA). Een herseninfarct leidt vaak tot langdurige invaliditeit, functionele afhankelijkheid of overlijden.⁴

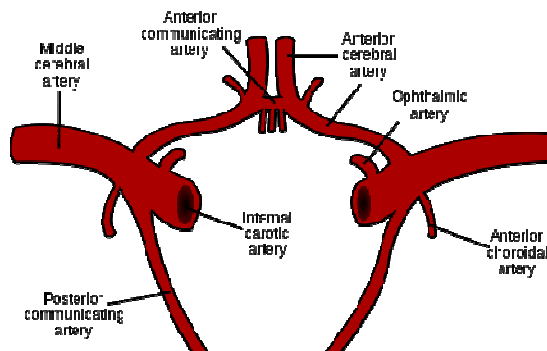
3.1.2 *Epidemiologie en beloop*

De incidentie van een beroerte was in 2014 ongeveer 41.000 (zonder TIA, maar inclusief hersenbloedingen).⁵ Het aandeel herseninfarcten hiervan is ongeveer 80%, de rest zijn bloedingen.⁶ Ongeveer 7% van de patiënten met een herseninfarct overlijdt binnen een maand en meer dan de helft van de overlevenden is 6 maanden na een herseninfarct niet meer functioneel onafhankelijk. Tijdens een herseninfarct kan spontane reperfusie plaatsvinden. Ook kan in de eerste weken na de beroerte nog herstel plaatsvinden.⁴ Belangrijke risicofactoren voor een herseninfarct zijn leeftijd, geslacht, ras, verhoogde bloeddruk, diabetes mellitus en leefstijlfactoren zoals roken en alcoholgebruik. De kans op een herseninfarct is ook verhoogd bij een eerder doorgemaakt herseninfarct of TIA.³

3.1.3 *(Patho)fysiologie en anatomie*

De meest voorkomende oorzaken van een herseninfarct zijn atherosclerose en embolieën. Embolieën ontstaan ook vaak door lager in de bloedcirculatie optredende atherosclerose. Fragmenten van die vetafzetting in de ader kunnen losraken samen met bloedpropjes (trombi). Deze kunnen via de bloedstroom in de hersenvaten vastlopen (trombo-embolie). Trombo-embolieën kunnen ook in het hart ontstaan, bijvoorbeeld bij atriumfibrilleren. Een trombo-embolie veroorzaakt meestal een occlusie van grote of middelgrote hersenslagaderen.²⁻⁴

Het carotissysteem voedt de bloedvoorziening van grote delen van de grote hersenen (a. carotis interna) en het hersenvlies en andere organen in het hoofd (a. carotis externa). Het vertebrobasilaire systeem voorziet de kleine hersenen, de hersenstam en de occipitale kwabben van bloed² (figuur 1). De arteria carotis interna vertakken onder meer dubbelzijdig in de a. cerebri media (MCA), a. communicans posterior en a. cerebri anterior (ACA). De laatste twee maken deel uit van een vaatkring (de cirkel van Willis). Het eerste segment van de MCA is het deel na de afsplitsing van de ACA. Distaal hiervan splitst de MCA; dit deel is het M2-segment (niet in figuur 1 weergegeven).²



Figuur 1: Anatomie van de hersenarteriën

3.1.4

Diagnose

Een beroerte kent in veel gevallen één of meerdere karakteristieke klinische verschijnselen als gevolg van de uitval van hersenfuncties. De Hartstichting creëert bewustzijn door in campagnes te wijzen op signalen zoals een scheve mond, verwarde spraak en een verlamd arm of been. Bij een vermoede beroerte vindt acute ziekenhuisopname plaats op de spoedeisende hulp. Op gespecialiseerde 'stroke units' vindt uitgebreidere diagnostiek en behandeling plaats. Op een stroke unit kan acute en geprotocolleerde zorg worden geleverd door een specialistisch, multidisciplinair team.^{3,4,6} Alle ziekenhuizen in Nederland hebben een stroke unit.⁷

De symptomen kunnen al eerste aanwijzingen geven voor de lokalisatie van een beroerte. Beeldvorming (CT, MRI) is echter essentieel om onderscheid te maken tussen een hersenbloeding en een herseninfarct en voor de precieze locatie en omvang van de ischemie. Daar waar de sensitiviteit voor het aantonen van een hersenbloeding met CT zeer hoog is, is die voor het aantonen van een infarct (vooral in de eerste fase) kleiner. Nieuwere technieken, zoals CT- of MR-angiografie en perfusie CT verbeteren de sensitiviteit voor het aantonen van een infarct. De beeldvormende diagnostiek is ook noodzakelijk voor de indicatiestelling voor trombolyse.³

3.1.5

Standaardbehandeling

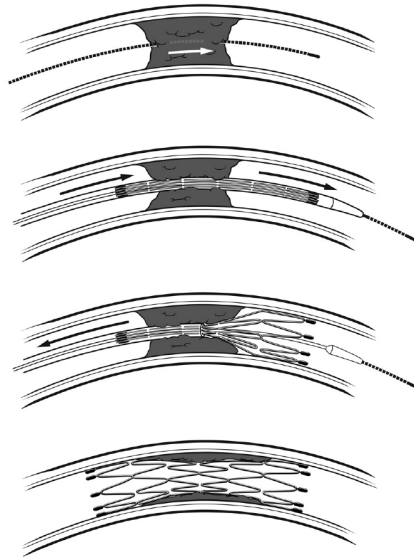
De behandeling van eerste keus bij een herseninfarct is volgens de richtlijn toediening van intraveneuze trombolyse (IVT) met alteplase (recombinant tissue plasminogen activator; rt-PA). De behandeling moet binnen 3-4,5 uur na het ontstaan van de verschijnselen worden gestart en een hersenbloeding moet zijn uitgesloten middels CT.⁸ Het doel van IVT is versnelde afbraak van de trombus. Hiermee kan niet meer functioneel, maar nog wel levend hersenweefsel in het ischemisch gebied (penumbra) herstelpotentieel geven. Omdat rt-PA risico geeft op bloedingen en er tamelijk veel contra-indicaties voor zijn, komt slechts een deel van de patiënten met een herseninfarct voor deze behandeling in aanmerking.⁹ Bij behandeling met IVT binnen 3 uur na start symptomen is er een toename van ongeveer 10% van patiënten die functioneel nog onafhankelijk (mRS 0-1) zijn na 3-6 maanden na de beroerte. Bij starten van IVT tussen 3 en 4,5 uur is dat aandeel 5%. Daartegenover staat een absolute toename van 2% op het risico voor een fatale bloeding.¹⁰

3.1.6

Nieuwe behandeling: intra-arteriële trombolyse/trombectomie (IAT)

Bij de intra-arteriële behandeling van een herseninfarct wordt met een katheter, die via de lies wordt ingebracht, de trombus bereikt. Lokaal kan dan ofwel een trombolyticum worden afgegeven (intra-arteriële trombolyse), of de trombus kan mechanisch worden verwijderd (mechanische trombectomie). Ook is een combinatie

van beide mogelijk. Voor mechanische trombectomie zijn verschillende technieken en apparaten mogelijk. De eerste generatie apparaten zijn de *coil retrievers*, waarbij met een microkatheter de trombus wordt gepasseerd en daarna wordt verwijderd. *Aspiration devices* zuigen de trombus weg door een vacuüm te creëren. De nieuwste (tweede) generatie devices zijn *stent retrievers*.¹¹ Hierbij wordt in de trombus een stent ontplooid. De stent drukt de trombus weg en haakt erin vast. Zowel de stent als de trombus worden vervolgens teruggenomen via de katheter (figuur 2).^{9,11-13}



Figuur 2: Schematische weergave van werkingmechanisme stent retriever¹³

IAT kan in een breder tijdsvenster worden gegeven vergeleken met IVT. De plaats in de behandeling is momenteel als aanvulling op IVT, of bij een contra-indicatie voor IVT of wanneer de patiënt te laat is voor een behandeling met IVT. Geschat wordt dat ongeveer 30% van de patiënten met een herseninfarct in aanmerking komt voor IVT, waarbij minder dan de helft van de patiënten herstelt. Ongeveer 7% van de patiënten met een herseninfarct (2.000 patiënten per jaar) komt in aanmerking voor IAT.¹⁴

Potentiële complicaties van IAT zijn (levensbedreigende) bloedingen door perforatie van de slagader door de katheter en het ontstaan van postoperatieve nieuwe infarcten, bijvoorbeeld ten gevolge van het doorschieten van de trombus naar distaler gelegen, kleinere slagaderen.

De eerste RCT's waarin de effectiviteit van IAT werd onderzocht, waren negatief.¹⁵⁻¹⁷ Reden hiervoor was mogelijk dat in deze studies de occlusie niet routinematig angiografisch bevestigd hoefde te zijn. Dit sloot een goede patiëntselectie uit. Mogelijk zijn ook de in die studies prominent gebruikte eerste generatie devices (coil retrievers) minder effectief. De voorliggende beoordeling richt zich uitsluitend op studies waarbij de occlusie radiologisch is bevestigd en waarbij tweede generatie devices zijn gebruikt (paragraaf 4.4).

3.2

Nederlandse richtlijnen

De richtlijn van de **Nederlandse Vereniging voor Neurologie** (NVN)⁸ is niet meer actueel. Deze richtlijn wordt momenteel herzien.

Het **Nederlands Huisartsen Genootschap** (NHG) heeft een standaard over

beroerte uitgebracht. Het belang van opname op een stroke unit en gebruik van IVT wordt hierin benadrukt, maar IAT wordt niet genoemd.⁴

3.3 Beoordelingsstappen

Voor de beoordeling volgen wij de stappen die het werken volgens de principes van EBM kent, te weten:

- Zoeken en selecteren van evidence/informatie;
- Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs;
- Vaststellen eindbeoordeling.

3.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie

Het gaat ons om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie: in welke mate draagt de (nieuwe) interventie bij aan het met de interventie beoogde doel in vergelijking met datgene wat in de praktijk al aan medische zorg voor de betreffende aandoening wordt geboden?

3.4.1 PICO(T) en passend onderzoeksprofiel

De PICO(T) en passend onderzoeksprofiel zijn naar de relevante wetenschappelijke verenigingen gestuurd (de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en het Nederlands Genootschap voor Interventieradiologie) en de patiëntenvereniging. We hebben gevraagd of zij zich in de PICO kunnen vinden en wat zij minimaal klinisch relevante verschillen in uitkomst achten (bijlage 11). Dit heeft geleid tot de volgende PICO (tabel 1).

Tabel 1: PICO

P = patients	Acute ischemische beroerte veroorzaakt door een afsluiting van een groot intracranieel vat (a. carotis interna, a. cerebri media M1/M2) van de anterieure circulatie, radiologisch bevestigd, met een neurologische uitval met een NIHSS van minstens 2
I = intervention	IAT: Intra-arteriële mechanische trombectomie (tweede generatie devices) en/of intra-arteriële trombolyse, als aanvulling op best ondersteunende zorg Inclusief i.v. trombolyse met rt-PA (IVT) indien geïndiceerd
C = comparator	Best ondersteunende zorg (inclusief i.v. trombolyse met rt-PA (IVT) indien geïndiceerd)
O = outcomes	<u>Cruciale uitkomstmaten:</u> - Fysiek functioneren (waaronder algemeen dagelijkse levensverrichtingen): modified Rankin scale, Barthel Index - Kwaliteit van leven: EQ-5D - Veiligheid/complicaties: bloedingen, nieuw herseninfarct, mortaliteit
T = time	- <u>Korte termijn effecten:</u> 90 dagen; - <u>Lange termijn effecten:</u> minimaal 2 jaar.
S = studietype	- <u>Korte termijn effecten:</u> gerandomiseerde onderzoeken (RCTs) - <u>Lange termijn effecten:</u> gerandomiseerde onderzoeken

3.4.2

Uitkomstmaten en minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst

Een belangrijk domein waarop patiënt-relevante verbetering mogelijk is na een beroerte is fysiek functioneren. Ook het onderscheid tussen onafhankelijk fysiek functioneren en afhankelijkheid van andere mensen hierbij is relevant. Fysiek functioneren kan op verschillende manieren gemeten worden. Het meest gebruikt is de modified Rankin Scale (mRS)¹⁸⁻²¹. Voor algemeen dagelijkse levensverrichtingen (ADL) wordt de Barthel-index gebruikt.^{20,21} De mRS is een schaal die loopt van 0 tot 6, met een score 0 die overeenkomt met geen symptomen en 6 met dood (tabel 2)¹⁹. De Barthel-index is een ordinale schaal (range: 0-20, waarbij 20 correspondeert met geen beperkingen ten aanzien van algemeen dagelijkse levensverrichtingen en 0 zeer zware beperkingen).

De mRS kan als geheel worden geanalyseerd. Dan worden de odds (~kans) berekend voor een verbetering van één niveau op de mRS voor IAT versus controle, en uitgedrukt als 'adjusted common odds ratio' (acOR). Gebruikelijke variabelen waarvoor is gecorrigeerd zijn leeftijd, ernst van het infarct, tijd van start symptomen tot randomisatie, eerdere beroerte, aanwezigheid van atriumfibrilleren, of diabetes, en occlusie van de ICA terminus.

Ook kan de mRS worden gedichotomiseerd, waarbij een mRS van 0-1 versus 2-6, of een mRS van 0-2 versus 3-6 in de literatuur wordt gebruikt om het verschil tussen onafhankelijk en afhankelijk functioneren te duiden. Hoewel de Barthel-index relatief eenvoudig is af te nemen en betrouwbaar is, is het 'plafond-effect' (verminderde gevoeligheid voor verandering bij de uiterste waarden) een belangrijke beperking.^{4,21}

Voor de modified Rankin Scale is geen consensus over een minimaal vereist klinisch relevant verschil in uitkomst. De MR CLEAN-trial was gepowered om een absolute afname van afhankelijkheid bij het functioneren van 10% op de mRS aan te tonen bij met IAT behandelde patiënten vergeleken met patiënten die best ondersteunende zorg kregen. We achten de uitkomsten klinisch relevant wanneer bij behandeling met IAT 10% meer patiënten een vermindering van (ten minste) 1 punt op de mRS laten zien vergeleken met controle, of een absoluut risicoverschil van 10% voor onafhankelijk functioneren (mRS 0-2) bij IAT vergeleken met controle. De door de NVN aangedragen 5% is niet verder onderbouwd en daarom baseren we onze beslissing op de powerberekening van de MR CLEAN studie (absolute risicoreductie van 10%). Dit effect is in dezelfde orde van grootte als gevonden voor IVT ten opzichte van placebo.¹⁰

Kwaliteit van leven kan worden gemeten met verschillende schalen, waarbij de EQ-5D een veelgebruikte en gevalideerde maat is. De EQ-5D (range: -0,11 tot 1) bepaalt de kwaliteit van leven over vijf domeinen: mobiliteit, zelfzorg, algemeen dagelijkse levensverrichtingen, pijn/ongemak en angst/depressie. Voor kwaliteit van leven is in één publicatie een uitspraak gedaan over een minimaal klinisch relevant verschil. Hierin wordt een verschil tussen de groepsgemiddelden van 0,08 of groter als klinisch relevant beschouwd.²² De beroepsgroepen vinden kwaliteit van leven een minder geschikte uitkomstmaat om de beperkingen na een CVA te meten, aangezien de EQ-5D ook domeinen meeneemt die geen verband hebben met fysiek functioneren. Wij vinden kwaliteit van leven toch een relevante schaal waarbij in ieder geval op 3 domeinen relevante informatie over fysiek functioneren wordt verzameld (mobiliteit, zelfzorg, ADL). Ook gebruiken we KvL voor het uitvoeren van kosteneffectiviteitsanalyses.

Bij behandeling met IVT (rt-PA) is er een toename van het absolute risico op een fatale bloeding van 2% gerapporteerd. Symptomatische bloedingen en mortaliteit (ongeacht oorzaak) zijn daarom belangrijke uitkomstmaten voor de veiligheid van de behandeling. In eerdere trials met IAT was het risico op een nieuw infarct >5%; dit zou het gevolg kunnen zijn van het doorschieten van de trombus tijdens de behandeling naar de kleinere hersenvaten. Deze uitkomstmaat nemen we daarom ook mee in de beoordeling. In de GRADE-beoordeling van het bewijs zullen we uitgaan van de vraag hoe groot ons vertrouwen is dat IAT niet tot meer complicaties leidt op deze uitkomstmaten, en niet wat het vertrouwen is dat deze complicaties minder vaak optreden.

Tabel 2: Modified Rankin scale*

Score	Beschrijving
0	Geen symptomen
1	Geen significante beperkingen: kan ondanks symptomen alle gebruikelijke werkzaamheden en activiteiten uitvoeren
2	Geringe beperkingen: kan niet alle activiteiten zelfstandig uitvoeren die voorheen mogelijk waren, maar is wel zelfredzaam
3	Matige beperkingen: enige hulp vereist, maar kan zonder hulp lopen
4	Matig ernstige beperkingen: kan niet zonder hulp lopen en kan de lichamelijke verzorging niet zonder hulp uitvoeren
5	Ernstige beperkingen: bedlegerig, incontinent en constant aandacht- en zorgbehoefstig
6	Overleden

* <http://www.passamc.nl/documents/Modified-Rankin-Scale-Nederlands.pdf>

3.4.3 Zoekstrategie en selectie relevante informatie

3.4.3.1 Zoekstrategie

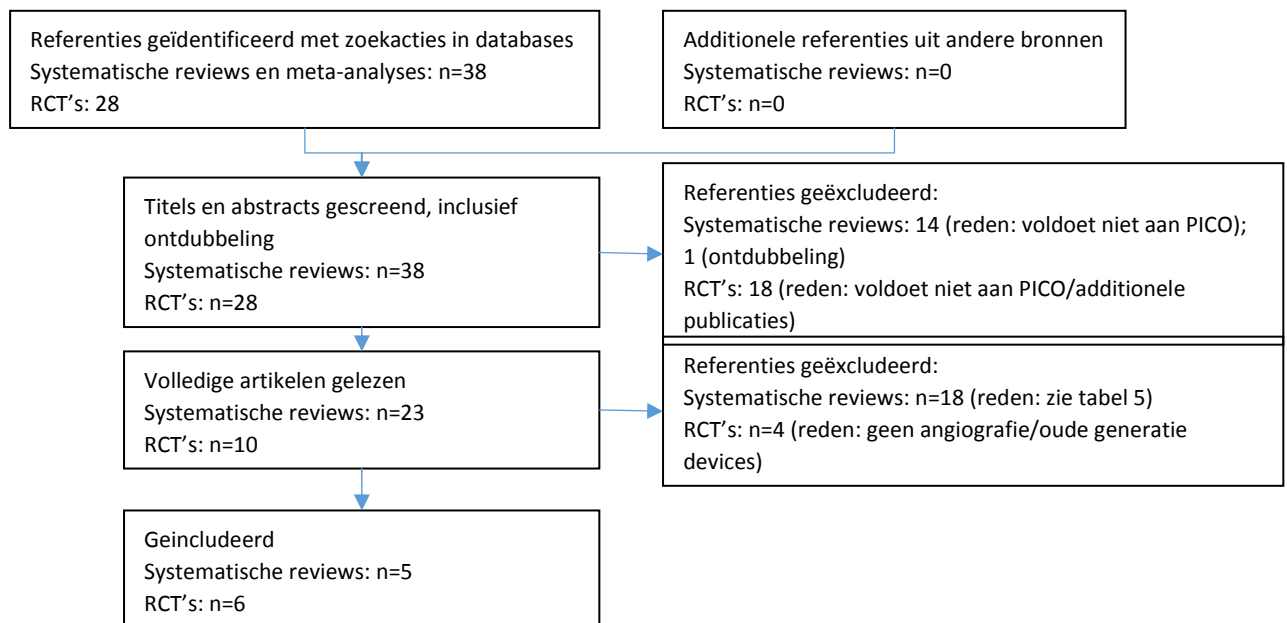
In augustus 2016 hebben wij een literatuursearch gedaan.

Inclusiecriteria zijn: RCTs en systematische reviews van RCT's voor het bepalen van het behandel-effect van IAT vergeleken met best ondersteunende zorg bij patiënten met een radiologisch bevestigd herseninfarct in de anterieure circulatie (in de a. carotis interna of a. cerebri media (M1/M2)). Het behandel-effect diende te zijn gemeten aan de hand van ten minste één van de in de PICO benoemde uitkomstmaten.

Exclusiecriteria waren follow-up publicaties van trials wanneer in eerdere publicaties de belangrijkste uitkomsten al zijn opgenomen (behalve als het geupdate resultaten zijn op basis van langere follow-up).

Wij hebben ook gezocht naar standpunten en richtlijnen van andere organisaties. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 2.

Uiteindelijk bleven er 5 systematische reviews en 6 RCT's over (figuur 3).



Figuur 3: Flow-diagram in- en exclusie van studies

3.4.3.2 Beschrijving systematische reviews

De vijf geïnccludeerde systematische reviews (SR's) hebben we beoordeeld aan de hand van de AMSTAR-criteria (bijlage 3). In alle SR's waren dezelfde vijf RCT's geïnccludeerd, die uitsluitend resultaten met korte follow-up presenteren (90 dagen). De kwaliteit van de SR's liep uiteen. Vier van de vijf SR's beoordeelden de kwaliteit van de geïnccludeerde RCT's. Van de vier van de vijf SR's die een meta-analyse hebben uitgevoerd, verschilden de methodes. In de systematische review van Goyal et al. (2016)²³ is de meta-analyse gebaseerd op pooling van de individuele patiëntdata. Eén andere systematische review heeft de 'common odds ratio's van de verschillende RCT's gepoold²⁴, terwijl de twee andere SR's alleen een meta-analyse uitvoerden over de gedichotomiseerde mRS.^{25,26} Niet alle SR's rapporteerden alle uitkomstmaten die voor de beoordeling van belang waren. Eén SR voerde een beoordeling over de kwaliteit van het bewijs met GRADE uit.²⁵

In de beoordeling gebruiken we voor de meta-analyse en beoordeling van de kwaliteit van de RCT's verschillende systematische reviews. Daar waar mogelijk hebben we (ongecorrigeerde) odds ratio's omgerekend naar relatieve risico's en die in het rapport opgenomen, voor een eenvoudigere interpretatie. Tevens beschrijven we voorkomende overeenkomsten of verschillen tussen de SR's. In bijlage 7 is overzicht van de geïnccludeerde meta-analyses en de gebruikte associatiematen en uitkomsten.

3.4.3.3 Beschrijving geïnccludeerde RCT's

In 5 RCT's (MR CLEAN,²⁷ EXTEND-1A,²⁸ SWIFT-PRIME,²⁹ ESCAPE³⁰ en REVASCAT³¹), allen gepubliceerd in 2015, zijn in totaal 1.278 patiënten geïnccludeerd (range: 70-500). 634 patiënten zijn gerandomiseerd naar de IAT-groep en 653 patiënten voor best ondersteunende zorg. Op de MR CLEAN trial na zijn alle studies vroegtijdig beëindigd gezien de positieve uitkomsten van de MR CLEAN-studie.

De studies kennen veel overeenkomsten in opzet. Het betrof in alle gevallen

multicenter RCT's, zonder blinding van behandelaar en patiënt maar met blinding van de effectbeoordelaar.

In grote lijnen golden dezelfde inclusiecriteria, waarbij in de EXTEND-1A en SWIFT-PRIME trials alleen patiënten werden geïnccludeerd die IVT hadden gekregen terwijl in de andere trials ook patiënten waren geïnccludeerd die geen indicatie (meer) hadden voor IVT. In de MR CLEAN trial was zowel intra-arteriële trombolyse als trombectomie toegestaan, maar intra-arteriële trombolyse werd bij slechts 1 patiënt toegepast. Bij 5 patiënten waarbij mechanische trombectomie is toegepast is geen gebruik gemaakt van stent retrievers. De andere trials richtten zich uitsluitend op mechanische trombectomie. IVT moest altijd zijn gegeven binnen 4,5 uur na start symptomen. De maximale tijd tot start IAT verschilde wel tussen de studies: range 6 tot 12 uur. De studies maakten gebruik van dezelfde primaire uitkomstmaat (mRS na 90 dagen). Drie studies maten ook kwaliteit van leven middels de EQ-5D. Alleen van de MR CLEAN trial zijn data beschikbaar met een follow-up van ten minste 2 jaar.

Eén RCT die we identificeerden op basis van de literatuursearch was zeer recent gepubliceerd (02/08/2016) en is daarom niet geïnccludeerd in de systematische reviews. Het betreft de THERAPY-trial, die vroegtijdig is gestaakt na presentatie van resultaten van de MR CLEAN trial. Belangrijk verschil met de andere studies is dat de THERAPY-trial gebruik maakte van voornamelijk aspiration devices in plaats van stent retrievers. Het is niet mogelijk om de data van deze trial mee te nemen in de meta-analyses die berusten op de ordinale regressieanalyse van de mRS. Wel hebben we de data toegevoegd aan de meta-analyses van de gedichotomiseerde mRS (proportie patiënten met mRS 0-2), mortaliteit en bloedingen.

Een zevende RCT, de Franse THRACE-studie (n=412),³² was gepubliceerd na het uitvoeren van de literatuursearch. Deze studie hebben we wel bestudeerd, maar niet meer in de beoordeling meegenomen.

Baselinekarakteristieken (bijlage 6)

Patiënten hadden een mediane leeftijd van 68 jaar (IAT: IQR 57-77; BSC: IQR 59-76) en 53% van de patiënten was man. De meest voorkomende locatie (69% van de patiënten) van een occlusie was in het M1-segment van de MCA. 21% van de patiënten had een occlusie in de a. carotis interna (M1 al dan niet betrokken), 8% in het M2-segment van de MCA en 2% overig.

3.5 Beoordelen van effectiviteit: resultaten op de cruciale uitkomstmaten en gradering van de kwaliteit van het bewijs

3.5.1 Toepassing GRADE-methode (tabel 6)

We hebben voor de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs voor de uitkomsten met 90 dagen follow-up gebruik gemaakt van de beoordeling van de systematische reviews over de risk of bias van de geïnccludeerde RCT's (zie 4.5.1.1). De beoordeling van het criterium 'imprecisie' hebben we waar nodig aangepast in verband met de vooraf gedefinieerde grenzen voor klinische relevantie.

3.5.1.1 Risico op vertekening (risk of bias): 90 dagen follow-up

In twee van de vijf systematische reviews is een systematische risk of bias-beoordeling opgenomen.^{24,25} De conclusie van deze reviews was dat de risico's op bias klein zijn. Wel identificeren ze het gebrek aan blinding van behandelaar en patiënt in alle studies, waarbij de effectbeoordelaars in alle RCT's wel geblindeerd zijn. Er wordt erkend dat blinding van patiënt en behandelaar (sham-behandeling)

niet mogelijk is. Er is dus kans op performance bias. Daarnaast zijn vier van de vijf RCT's op ethische gronden vroegtijdig gestaakt na positieve publicaties van andere trials. We zien hiervoor geen relevant risico op bias omdat de studies qua gevonden effectgrootte aansluiten op die van de MR CLEAN-studie, die wel de gehele geplande inclusie heeft voltooid. Geen van de geïnccludeerde systematische reviews heeft publicatiebias gedetecteerd (bijlage 8).

We concluderen dat er voor de uitkomstmaten met betrekking tot fysiek functioneren, veiligheid en bloedingen het risico op bias laag is. Voor de kwaliteit van leven is dit risico, gezien het gebrek aan blinding, wel hoog.

Tabel 3: Legenda risico op bias in forest plots

A	Random sequence generation (selection bias)
B	Allocation concealment (selection bias)
C	Blind of participants and personnel (performance bias)
D	Blinding of outcome assessment (detection bias)
E	Incomplete outcome data (attrition bias)
F	Selective reporting (reporting bias)
G	Other bias

3.5.1.2

Cruciale uitkomsten bij 90 dagen follow-up

Een vergelijking van de uitkomsten van de geïnccludeerde systematische reviews/meta-analyses is weergegeven in tabel 7.

Modified Rankin Scale (figuur 4)

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat behandeling met IAT leidt tot een klinisch relevante verbeterde uitkomst op fysiek functioneren vergeleken met een behandeling zonder IAT. Er is tevens bewijs van hoge kwaliteit dat behandeling met IAT vaker leidt tot functionele onafhankelijkheid dan geen behandeling met IAT.

De odds voor een verbetering van 1 punt op de mRS bij behandeling met IAT vergeleken met geen behandeling met IAT was 2,49 (95% BI: 1,76-3,53; $p < 0,0001$). Het number needed to treat (NNT) was 2,6.²³

De kans op functionele onafhankelijkheid (mRS 0-2) was 73% groter bij behandeling met IAT vergeleken met geen behandeling met IAT (RR 1,73; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,43-2,09). 46% van de patiënten behandeld met IAT waren functioneel onafhankelijk vergeleken met 27% van de patiënten die niet waren behandeld met IAT (risicoverschil: 19%; 95% BI: 11%-29%; NNT: 6).

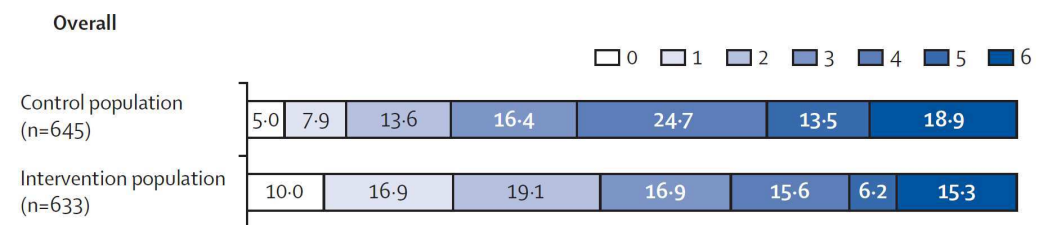
Toelichting

We baseren de resultaten op de meta-analyse van Goyal et al. (2016), waarbij individuele patiëntendata zijn gepoold voor de analyse. Eén andere systematische review heeft de uitkomsten van de RCT's gepoold middels ordinale regressieanalyse²⁴ De gepoolde OR van beide analyses komt redelijk overeen: 2,49 (95% BI: 1,76-3,53) resp. 2,22 (95% BI: 1,66-2,98).

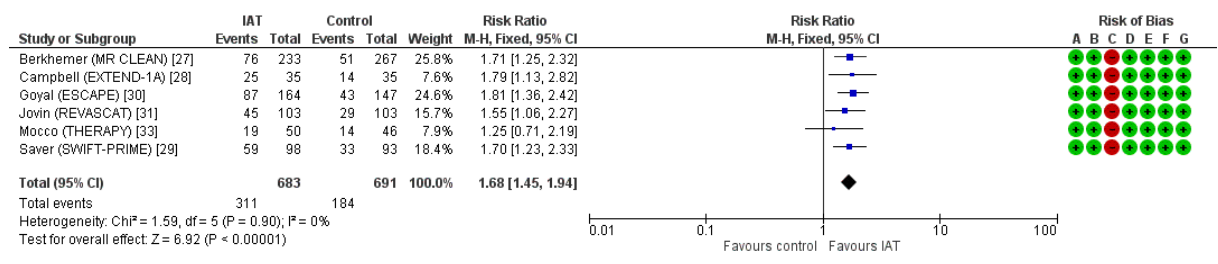
De overige meta-analyses van de systematische reviews die de mRS bespraken, rapporteren alleen gedichotomiseerde uitkomsten van de mRS,²³ waarbij de proportie patiënten dat na 90 dagen functioneel onafhankelijk is (mRS 0-2) gebruikt

wordt. Deze meta-analyses (gepoold op studieniveau) laten een vergelijkbaar beeld zien. We hebben de meta-analyse voor proportie patiënten met functionele onafhankelijkheid (mRS 0-2) toegevoegd, inclusief de resultaten van de THERAPY-studie. Dit beïnvloedt de effectschatting slechts gering (figuur 5; zie ook bijlage 7).

In de Nederlandse MR CLEAN-trial was het relatieve effect (acOR: 1,76; 95% BI: 1,21-2,30) en de absolute kans op functionele onafhankelijkheid in de controlearm (19%) en in de IAT-arm (33%) wat lager dan in de andere studies. Een mogelijke oorzaak is dat MR CLEAN ruimere inclusiecriteria kende dan andere studies, waaronder geen beperkingen ten aanzien van infarctgrootte of collaterale circulatie, terwijl dat bij andere studies wel het geval was. Een aantal studies hadden ook striktere targets voor de tijd tussen aankomst in het ziekenhuis en het uitvoeren van de procedure.



Figuur 4: Percentage patiënten per mRS score in de controlepopulatie en interventiepopulatie (IAT)²³



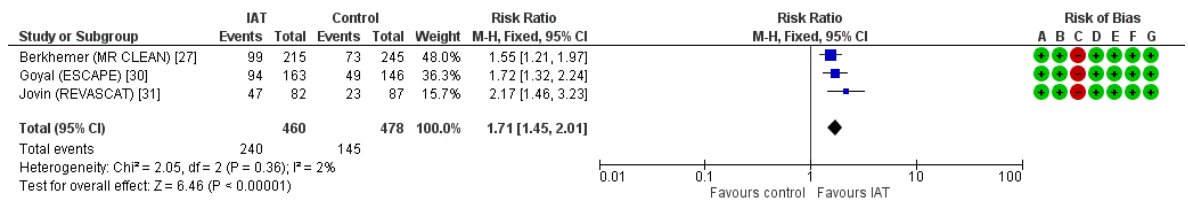
Figuur 5: Forest plot van gepoolde analyse op studieniveau voor mRS 0-2 (onafhankelijk fysiek functioneren) (90 dagen follow-up)

Barthel-index (figuur 6)

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat patiënten bij wie IAT is toegepast een grotere kans hebben op het niet hebben van beperkingen ten aanzien van algemeen dagelijkse levensverrichtingen, vergeleken bij patiënten met de controlebehandeling, op grond van de Barthel Index. Het (absolute) risicoverschil is 21% (95% BI: 15%-28%).

Toelichting

Er zijn geen systematische reviews gevonden met een meta-analyse over deze uitkomstmaat. Vier geïncludeerde RCT's rapporteren de Barthel index, waarvan er drie de uitkomstmaat hebben gedichotomiseerd^{30,31,27} naar wel versus geen beperkingen ten aanzien van algemeen dagelijkse levensverrichtingen. De gepoolde resultaten (analyse Zorginstituut) hiervan zijn weergegeven in figuur 6.



Figuur 6: relatieve risico's Barthel Index wel vs geen beperkingen ADL (90 dagen follow-up)

Kwaliteit van leven (tabel 5)

Er is bewijs van lage kwaliteit dat kwaliteit van leven na 90 dagen beter was bij patiënten die behandeld waren met IAT vergeleken met patiënten die geen behandeling met IAT hadden ontvangen. In twee van de drie studies waarin kwaliteit van leven zijn gemeten waren statistisch significante resultaten gerapporteerd. De uitkomsten wijzen op een klinisch relevante verbetering, maar hierover bestaat onzekerheid.

Toelichting

Eén systematische review bespreekt kwaliteit van leven.²⁵ De scores voor kwaliteit van leven konden niet worden gepoold: mogelijk zijn de waarden niet normaal verdeeld, waardoor de gerapporteerde mediaan en IQR niet kunnen worden omgerekend naar gemiddeldes en standaarddeviatie. Bovendien werd in één studie de EQ5D gerapporteerd middels een *visual analogue scale* (VAS; range 0-100)³⁰, twee studies verzamelden de data middels de descriptieve methode (range: -0,11 tot 1).^{27,31}

Omdat patiënten niet geblindeerd waren voor de behandeling is dit voor deze uitkomstmaat een relevant risico op bias. Tevens kon niet worden vastgesteld dat met de uitkomsten met voldoende mate van zekerheid een klinisch relevant verschil aangetoond was.

Tabel 5: Kwaliteit van leven²⁵

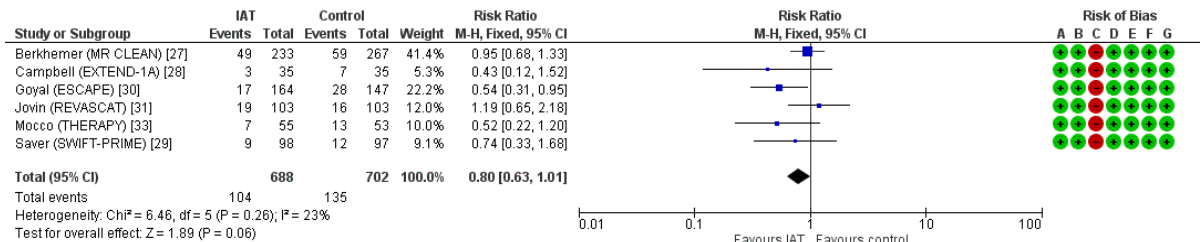
Studie	EQ-5D score		
	IAT mediaan (IQR)	Controle mediaan (IQR)	Effect B (95% BI)*
Berkhemer et al, 2015 ²⁷ MR CLEAN	0,69 (0,33-0,85)	0,66 (0,30-0,81)	0,08 (0,00-0,15)
Goyal et al, 2015 ³⁰ ESCAPE**	80 (60-90)	65 (50-80)	9,4 (3,5-15,2)
Jovin et al, 2015 ³¹ REVASCAT	0,65 (0,21-0,79)	0,32 (0,13-0,70)	0,13 (0,03-0,23)

* Gevonden effecten op basis van regressieanalyse

** Gemeten middels *visual analogue scale* (VAS)

Mortaliteit binnen 90 dagen (figuur 7)

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat IAT niet tot hogere mortaliteit leidt dan de controlebehandeling. De puntschatting van het relatieve risico wijst op een lagere mortaliteit bij behandeling met IAT dan bij behandeling zonder IAT.



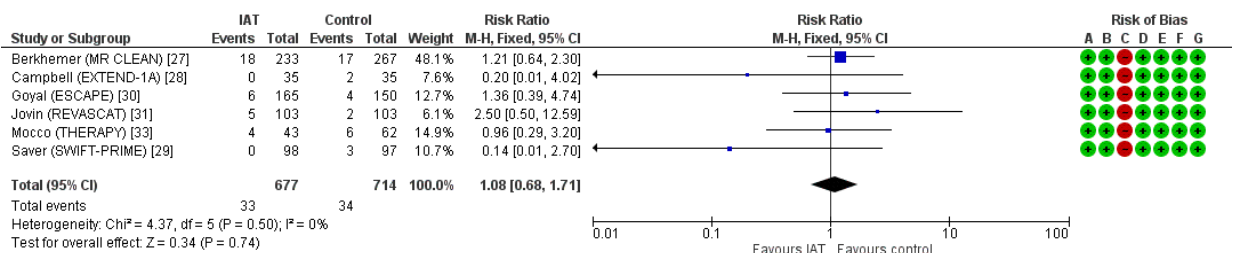
Figuur 7: Forest plot relatieve risico's mortaliteit (90 dagen follow-up)

Veiligheid: symptomatische intracerebrale bloedingen binnen 90 dagen (figuur 8)

Op basis van de gepubliceerde meta-analyses^{23,25} concluderen we dat er bewijs van middelmatige kwaliteit is dat er geen verschil is in symptomatische intracerebrale bloedingen bij behandeling met IAT vergeleken met geen behandeling met IAT. Omdat de absolute aantallen bloedingen laag zijn, is de schatting van dit effect onzeker wat resulteert in een breed, instabiel betrouwbaarheidsinterval. Dit beïnvloedt de kwaliteit van het bewijs.

Toelichting

Alle vijf RCT's rapporteerden 'symptomatische intracerebrale bloeding'. De definities hiervoor liepen enigszins uiteen. 'Symptomatisch' werd in drie studies gedefinieerd als een toename in NIHSS van ten minste 4 punten en twee studies deden hiervoor een klinische beoordeling. Wel moest de bloeding in alle studies radiologisch zijn bevestigd. Vier systematische reviews hebben de gegevens voor deze uitkomstmaat gepoold (zonder THERAPY trial; bijlage 7). We hebben een meta-analyse uitgevoerd met toevoeging van de THERAPY-trial (Mocco et al.). Dit beïnvloedt de resultaten slechts gering (figuur 8; zie ook bijlage 7).



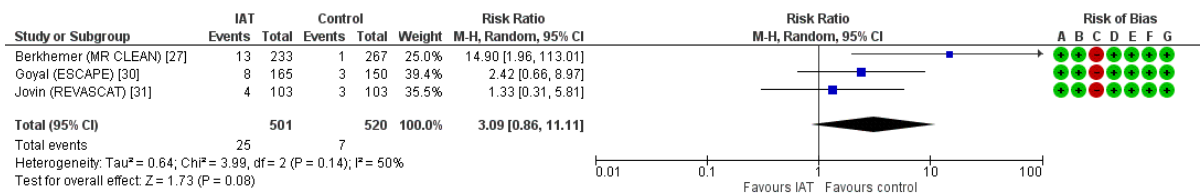
Figuur 8: Forest plot relatieve risico's op symptomatische intracerebrale bloedingen

Nieuw herseninfarct (figuur 9)

Er zijn drie studies die de incidenties van een nieuw herseninfarct rapporteren. Deze zijn opgenomen in één systematische review.²⁶ Er is bewijs van lage kwaliteit dat er geen groter risico is op een nieuw herseninfarct bij behandeling met IAT dan bij behandeling zonder IAT. Het vertrouwen is laag omdat de schatting onzeker is vanwege de kleine incidenties. Dit resulteert in een zeer breed betrouwbaarheidsinterval en een effect dat niet statistisch significant is. De puntschatting geeft echter een 3x zo groot risico op een nieuw infarct na behandeling met IAT vergeleken met de controlebehandeling. Het absolute risico op een nieuw herseninfarct is beperkt (ongeveer 5%).

Toelichting

In de systematische review zijn zowel de fixed effects als de random effects gerapporteerd, waarbij het fixed effects-model nadrukkelijker wijst op een slecht resultaat voor IAT (vergeleken met controle) dan het random effects-model (RR 3,60; 95% BI: 1,59-8,15 resp. 3,09; 95% BI: 0,86-11,11; figuur 9). Er is redelijke heterogeniteit tussen de studies voor deze uitkomstmaat ($I^2=50\%$; $p=0,14$), waardoor een random effects-model meer aangewezen lijkt. Het is niet duidelijk waar de heterogeniteit door wordt veroorzaakt.



Figuur 9: Forest plot relatieve risico's nieuw herseninfarct

THERAPY-trial (Mocco et al.)³³

De THERAPY-studie ($n=108$) verschilt qua opzet van de andere studies doordat in plaats van overwegend stent-retrievers voornamelijk aspiration devices (93% van de patiënten) zijn gebruikt. Alleen patiënten die IVT-behandeling hadden gekregen kwamen in aanmerking voor inclusie. Primaire uitkomstmaat is het verschil in proportie patiënten met mRS 0-2 na 90 dagen tussen interventiegroep en controle. De THERAPY-trial liet geen statistisch significante verschillen zien tussen IAT en controle op deze uitkomstmaten. De invloed van de THERAPY-trial op de effectschattingen in de meta-analyse zijn desalniettemin minimaal: toevoegen van de trial aan de gepoolde analyse verschuift de puntschatting van het relatieve risico met 0,03. Ook de invloed op het betrouwbaarheidsinterval is zeer beperkt. Er is geen toegenomen heterogeniteit tussen de studies wanneer THERAPY is geïncorporeerd ($I^2=19\%$; $p=0,29$). In de huidige meta-analyses zijn twee studies opgenomen met een vergelijkbare of zelfs kleinere studiepopulatie dan in de THERAPY-trial, waarin wel statistisch significante effecten zijn gevonden. Het is niet duidelijk of het gebruik van aspiration devices hieraan ten grondslag ligt of dat er andere factoren van invloed zijn.

THRACE-studie (Bracard et al.)³²

De THRACE-studie ($n=412$) was gepubliceerd na het uitvoeren van de literatuursearch. Ook deze studie is vroegtijdig gestaakt. Er waren geen restricties met betrekking tot infarctgrootte of collaterale circulaties. De occlusie diende radiologisch te zijn bevestigd. Kenmerkend van deze studie was dat alle patiënten behandeld waren met IVT (contrast: IVT+IAT). IVT moest binnen 3 uur (4 uur na een protocolamendement) en IAT moest binnen 5 uur gestart worden na start symptomen.

Hoewel het percentage functionele onafhankelijkheid (mRS 0-2 na 90 dagen) na behandeling met IAT met 53% vergelijkbaar is met andere trials, is de proportie in de controlearm relatief hoog (42%), waardoor het relatieve effect weliswaar significant, maar niet zo groot is als in andere studies. 29% van de patiënten in de IAT-arm onderging geen IAT, omdat ze een goede respons hadden op IVT. Het grote effect in de controlearm is mogelijk te verklaren doordat snelle responders op IVT wel waren geïncorporeerd, terwijl die in andere studies waren geëxcludeerd. De THRACE-studie kan worden opgevat als bevestiging van de bestaande resultaten en geeft geen aanwijzingen die het beeld van de uitkomsten van de eerdere trials of het vertrouwen in de uitkomsten daarvan in twijfel trekken.

Tabel 6: GRADE-tabel (90 dagen follow-up)

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie	
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Incon-sistentie	Indirect bewijs	Imprecisie	Andere factoren	IAT	BSC	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)			
Fysiek functioneren (follow up: mediaan 90 dagen; vastgesteld met: modified Rankin Scale): Tenminste 1 punt verbetering op de mRS richting meer zelfstandig functioneren													
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig ¹	niet ernstig	niet ernstig ²	niet gevonden	633	645	adjusted common OR 2.49 (1.76 tot 3.53)	NNT: 2,6 (95% CI niet bekend)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL	
Fysiek functioneren (follow up: mediaan 90 dagen; vastgesteld met: modified Rankin Scale (0-2)): Kans op onafhankelijk functioneren t.o.v. niet onafhankelijk functioneren													
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	311/683 (45.5%)	184/691 (26.6%)	RR 1.68 (1.45 tot 1.94) ³	181 meer per 1.000 (from 120 meer tot 250 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL	
Fysiek functioneren (vastgesteld met: Barthel index): Kans op geen beperkingen ADL													
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	240/460 (52.2%)	145/478 (30.3%)	RR 1.71 (1.45 tot 2.01)	215 meer per 1.000 (from 137 meer tot 306 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL	
Kwaliteit van leven (follow up: mediaan 90 dagen; vastgesteld met: EQ5D)													
3	gerandomiseerde trials	ernstig ⁴	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ⁵	niet gevonden	500	517	niet gepoold positieve, niet-significante trend (tabel 5)	niet gepoold	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL	
Symptomatische intracerebrale bloedingen (follow up: mediaan 90 dagen)													
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ⁶	niet gevonden	33/677 (4.9%)	34/714 (4.8%)	RR 1.08 (0.68 tot 1.71) ³	4 meer per 1.000 (from 15 minder tot 34 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL	

Mortaliteit (follow up: mediaan 90 dagen)												
6	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	104/688 (15.1%)	135/702 (19.2%)	RR 0.80 (0.63 tot 1.01) ³	38 minder per 1.000 (from 2 meer tot 71 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Nieuw herseninfarct (follow up: mediaan 90 dagen)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ⁶	niet gevonden	25/501 (5.0%)	7/520 (1.3%)	RR 3.09 (0.86 tot 11.11)	28 meer per 1.000 (from 2 minder tot 136 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; NNT: number needed to treat; IAT: intra-arteriële behandeling; BSC: best ondersteunende zorg

¹ Er is geen statistische of visuele inspectie mogelijk om eventuele heterogeniteit te bepalen. Wel is gebruik gemaakt van een mixed-model analyse om rekening te houden met variatie tussen de trials. Tevens is er geen heterogeniteit geconstateerd bij de analyse van de gedichotomiseerde mRS ($I^2=0\%$). Daarom hebben we niet gedowngraded op inconsistentie.

² Bij behandeling met IAT heeft 38% van de patiënten minder afhankelijkheid (afname van 1 punt op de mRS) vergeleken met controle (absoluut effect). Het betrouwbaarheidsinterval is niet bekend. Tezamen met de grootte van het relatieve effect achten we dit verschil klinisch relevant.

³ Weergegeven is ongecorrigeerd RR (voor overige associatiematen: zie tekst/bijlage 7). Het gecorrigeerde RR (zonder THERAPY) is 1,73 (1,43-2,09)

⁴ Patiënten zijn niet geblindeerd. Dit kan tot vertekening leiden van de resultaten voor deze subjectieve uitkomstmaat.

⁵ De puntschattingen van de individuele studies bevinden zich rondom de grens voor klinische relevantie (verschil van 0,08). Het is daarom onzeker of het gevonden verschil klinisch relevant is.

⁶ De absolute aantallen zijn klein waardoor de schatting instabiel is en het betrouwbaarheidsinterval zeer breed.

3.5.1.3 Cruciale uitkomsten bij 2 jaar follow-up

Studieopzet

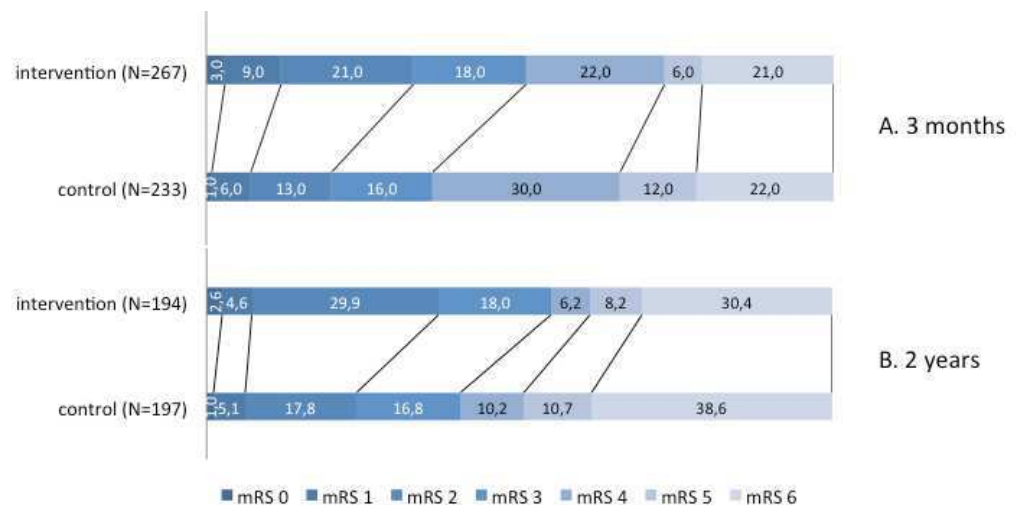
De MR CLEAN-trial is de enige gerandomiseerde studie met een follow-up van ten minste twee jaar waarvan resultaten bekend zijn. De langere follow-up is pas aan het protocol toegevoegd nadat 332 van de 500 (66%) van de patiënten al geïnccludeerd waren. Van deze patiënten kon worden vastgesteld welke al waren overleden (n=87) en 14 patiënten waren al voorbij de 2 jaars follow-up; de overige patiënten (n=231) werden benaderd om deel te nemen aan de vervolgstudie. 69 van de opnieuw benaderde patiënten (30%) weigerden voorafgaand of tijdens de 2 jaars follow-up. 40 patiënten konden niet meer worden geïnccludeerd omdat ze de 2 jaar follow-up al gepasseerd waren of lost to follow-up waren. Uiteindelijk zijn resultaten bekend van 41% (n=136) van de patiënten die al geïnccludeerd waren voorafgaand aan de protocolaanpassing (overlijden of follow-upgesprekken). Zie bijlage 9 voor een flow-chart. De follow-up bestond uit telefoongesprekken waaruit de mRS en EQ-5D kon worden bepaald. Tezamen met de prospectief gevolgde patiënten bestond de sample size uit 391 patiënten (78% van de totale MR CLEAN-populatie) met resultaten voor de twee jaar follow-up.

Resultaten (tabel 7 en 8)

De baselinekarakteristieken van de patiënten die deelnamen aan de 2 jaar follow-up-studie waren nagenoeg gelijk aan de baselinekarakteristieken van de gehele MR CLEAN-studie (bijlage 10). De kenmerken van 69 patiënten die deelname aan het vervolgonderzoek weigerden, verschilden echter van de 275 patiënten die wel wilden deelnemen. Deze patiënten waren vaker gerandomiseerd naar de controle-arm (74% vs. 52%; $p < 0,001$), hadden (op 90 dagen follow-up) een slechtere uitkomst (65% resp. 39%), waren ouder en hadden vaker atriumfibrilleren.

Fysiek functioneren (mRS; figuur 10 en 11; tabel 7)

IAT na 2 jaar follow-up leidt tot een statistisch significante verbetering op fysiek functioneren vergeleken met geen intra-arteriële behandeling. De puntschattingen van de gevonden effecten komen sterk overeen met de effecten gevonden na 90 dagen follow-up in de MR CLEAN-studie.²⁷ Bovendien lijkt het effect van IAT klinisch relevant, maar hierover bestaat onzekerheid. Deze onzekerheid bestaat omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische relevantie kruist. Dit laatste kan worden verklaard door de aanzienlijk lagere power om een klinisch relevant verschil aan te kunnen tonen, omdat het maar één studie betreft en de kleinere overgebleven studiestudiepopulatie na 2 jaar vergeleken met de oorspronkelijke sample size. Dit alles resulteert erin dat we de kwaliteit van het bewijs als 'redelijk' kwalificeren.



Figuur 10: Percentage patiënten in de controlepopulatie en interventiepopulatie (IAT) per mRS score na (A) 3 maanden en (B) 2 jaar follow-up (zonder imputatie voor missings) in de MR CLEAN-studie³⁴

Kwaliteit van leven (EQ-5D; tabel 7)

Er is een statistisch significant verschil in EQ-5D-score aangetoond na 2 jaar follow-up. Dit grootte van het effect en de statistische betrouwbaarheid is vergelijkbaar met die na 30 dagen follow-up. Het effect lijkt ook klinisch relevant (de puntschatting is hoger dan de geprespecificeerde grens voor klinische relevantie van 0,08), maar hierover bestaat enige onzekerheid omdat het betrouwbaarheidsinterval deze grens kruist. De kwaliteit van het bewijs voor kwaliteit van leven is, vanwege het risico op bias en de onzekerheid over de klinische relevantie, laag.

Mortaliteit (ongeacht oorzaak; tabel 7)

Na 2 jaar follow-up is 28% van de patiënten uit de IAT-arm en 33% van de patiënten uit de controlearm overleden. Er is bewijs van middelmatige kwaliteit dat er geen verschil in mortaliteit is tussen beide armen. De onzekerheid bestaat er vooral uit, dat het betrouwbaarheidsinterval breed is en daarom imprecies.

Major vascular events (tabel 7)

Onder een 'major vascular event' wordt verstaan een beroerte (fataal of niet fataal), myocardinfarct, opname vanwege hartfalen of instabiele angina, non-coronaire voorvallen waarvoor hospitalisatie vereist was, en cerebrale veneuze trombose of een pulmonaalembolie. In de periode tussen de 3 maanden follow-up en twee jaar follow-up waren er 5 major vascular events (waarvan 2 herseninfarcten) opgetreden bij patiënten die met IAT waren behandeld en 3 events (herseninfarcten) bij patiënten die niet met IAT waren behandeld. Deze absolute aantallen zijn zo klein, dat we hierover geen conclusies kunnen trekken.

Tabel 7: Resultaten MR CLEAN (2 jaar follow-up)³⁴

Uitkomstmaat	IAT n=194	Controle n=197	Associatiemaat	Ongecorrigeerd effect (95% BI)*
mRS mediaan, IQR	3 (2-6)	4 (3-6)	common OR	1,63 (1,14-2,32)*
mRS 0-2 vs 3-6 n (%)	72 (37,1%)	47 (23,9%)	RR***	1,56 (1,14-2,12) ##
EQ-5D gemiddelde ± SD	0,49 (0,40)	0,38 (0,39)	Beta****	0,10 (0,02-0,18) [#]
Mortaliteit n/N (%)	59/212 (27,8%)	82/247 (33,2%)	HR	0,90 (0,20-1,60) ##
Major vascular events n (%)	5 (2,6%)	3 (2%)	n.v.t.	

Afkortingen: IAT: intra-arteriële behandeling; OR: odds ratio; RR: relatief risico; HR: hazard ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval; mRS: modiefied Rankin Scale; EQ-5D: EuroQoL 5 dimensions questionnaire; IQR: interkwartielafstand; SD: standaarddeviatie

* Correctie voor bekende prognostische factoren waaronder leeftijd, ernst van het infarct, eerder infarct, diabetes leidt tot een common OR van 1,68 (1,15-2,45) zonder imputatiestrategieën (zie **).

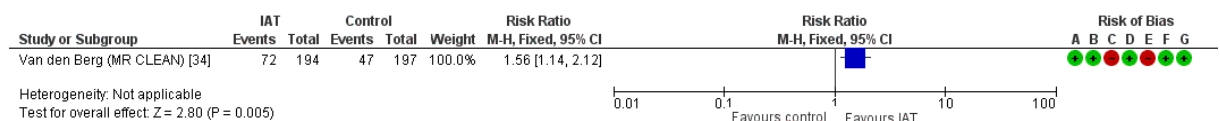
** Verschillende imputatiestrategieën (last observation carried forward; worst case scenario) lieten geen grote verschillen zien ten opzichte van niet imputeren. Missende data kwamen vooral bij patiënten voor met een slechtere prognose en die gerandomiseerd waren naar de controle-arm, waardoor het effect in werkelijkheid mogelijk groter is in het voordeel van IAT

*** Het risicoverschil was 13% (95% BI: 4%-22%)

**** Op basis van regressieanalyse

[#] Het gecorrigeerde effect is 0,10 (95% BI: 0,03-0,16).

Gecorrigeerd effect niet bekend



Figuur 11: Forest plot mRS 0-2 na 2 jaar follow-up

Tabel 8: GRADE-beoordeling lange termijn follow-up

Beoordeling kwaliteit van bewijs											Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Incon-sistentie	Indirect bewijs	Imprecisie	Andere factoren	IAT	BSC	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)						
Fysiek functioneren (follow up: mediaan 2 jaar; vastgesteld met: modified Rankin Scale): Tenminste 1 punt verbetering op de mRS richting meer zelfstandig functioneren																
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ¹	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ²	niet gevonden	194	197	adjusted common OR 1.68 (1.15 tot 2.45)	-		⊕⊕⊕○	REDELIJK	CRUCIAAL		
Fysiek functioneren (follow up: mediaan 2 jaar; vastgesteld met: modified Rankin Scale (0-2 vs 3-6)): Onafhankelijk functioneren t.o.v. niet onafhankelijk functioneren																
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ¹	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ²	niet gevonden	72/194 (37.1%)	47/197 (23.9%)	RR 1.56 (1.14 tot 2.12) ³	134 meer per 1.000 (from 33 meer tot 267 meer)		⊕⊕⊕○	REDELIJK	CRUCIAAL		
Kwaliteit van leven (follow up: mediaan 2 jaar; vastgesteld met: EQ-5D)																
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{1,4}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ²	niet gevonden	194	197	0,10 (0,02-0,18) ⁶	-		⊕⊕○○	LAAG	CRUCIAAL		
Mortaliteit (follow up: mediaan 2 jaar)																
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ⁵	niet gevonden	59/212 (27.8%)	82/247 (33.2%)	HR 0.9 (0.2 tot 1.6)	28 minder per 1.000 (from 144 meer tot 254 minder)		⊕⊕⊕○	REDELIJK	CRUCIAAL		

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

1. Er is lost-to-follow-up (n=26). Patiënten die deelname weigerden aan de langetermijn studie (n=69; zie tekst), waren vaker naar de controlearm gerandomiseerd en hadden een slechtere functionele status (mRS 4-5) na 90 dagen FU. Potentiële bias hierdoor zou daarom waarschijnlijk eerder tot een *onderschatting* van het effect van IAT leiden dan tot een overschatting. M.a.w, als deze patiënten niet waren uitgevallen was de effectschatting waarschijnlijk groter geweest, in het voordeel van IAT. We concluderen daarom dat er een laag risico is op bias.
2. Het betrouwbaarheidsinterval kruist de grens voor klinische relevantie
3. Weergegeven is ongecorrigeerd RR (voor overige associatiematen: zie tekst/bijlage 7)
4. Patiënten zijn niet gebloeid. Dit kan tot vertekening leiden van de resultaten voor deze subjectieve uitkomstmaat.
5. Imprecisie door breed betrouwbaarheidsinterval
6. β (op basis van regressieanalyse)

3.5.2

Conclusie

Toepassing van intra-arteriële behandeling (toegevoegd aan best medische zorg, inclusief intraveneuze rt-PA indien geïndiceerd) binnen 6 uur na het ontstaan van symptomen bij het acute herseninfarct binnen het proximale deel van de arteriën in de anterieure circulatie leidt tot een betrouwbare, klinisch relevante verbetering op fysiek functioneren, vergeleken met best medische zorg alleen (inclusief rt-PA, indien geïndiceerd). We hebben veel vertrouwen in de schatting van dit effect, en dat dit effect klinisch relevant is, voor de korte termijn effectiviteit (90 dagen follow-up). We hebben bovendien veel vertrouwen dat IAT niet tot een hogere mortaliteit leidt dan best ondersteunende zorg. Verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk het vertrouwen in deze effecten niet veranderen. Tevens hebben we er redelijk vertrouwen in dat IAT niet leidt tot meer complicaties in de vorm van symptomatische bloedingen dan best ondersteunende zorg alleen. Hierover is dus enige onzekerheid. We hebben er beperkt vertrouwen in dat IAT niet tot meer nieuwe herseninfarcten leidt, omdat het bewijs over de schatting van het effect van lage kwaliteit is. In absolute zin komen nieuwe herseninfarcten echter niet vaak voor.

Onderzoek naar lange termijn effectiviteit heeft op minder grote schaal plaatsgevonden. Hierdoor zijn de gevonden effecten minder precies en is ons vertrouwen in deze uitkomst redelijk. De evidentie is robuust genoeg om te kunnen concluderen dat de effecten van IAT op lange termijn consistent zullen zijn met de uitkomsten op korte termijn.

Samengenomen leidt dit tot de conclusie dat IAT beschouwd kan worden als een aangetoond effectieve en veilige behandeling voor het acute herseninfarct. In hoofdstuk 5 gaan we verder in op de factoren die van belang zijn vanuit kwaliteitsoogpunt.

4 Kosteneffectiviteit en budgetimpact

De beoordeling van de kosteneffectiviteit en budgetimpact is opgenomen in bijlage 12. In dit hoofdstuk is een samenvatting van de uitkomsten opgenomen.

4.1 Beoordeling kosteneffectiviteit

Uit de analyse van de onderzoekers van de CLOT-MR CLEAN studie blijkt dat de patiënten die behandeld werden met IAT + standaardzorg in vergelijking met de patiënten die alleen standaardzorg kregen in totaal gemiddeld minder kosten maakten en gemiddeld een betere kwaliteit van leven hadden. Hierdoor is de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) dominant. Omdat echter de kosten voor infrastructuur, faciliteiten en de 24/7 beschikbaarheid daarvan niet zijn meegenomen, zal de kosteneffectiviteit in de praktijk minder gunstig zijn.

Een probleem waar de onderzoekers tegen aan liepen waren de vele missende data wat grotendeels het gevolg was van de latere start van de langere follow-up. De missende data zijn geïmputeerd en daarnaast zijn er verschillende gevoeligheidsanalyses gedaan. Uit deze analyses kwamen geen relevante verschillen naar voren.

Daarnaast is er een subgroepanalyse gedaan waarin is gekeken naar het verschil van patiënten onder en boven de mediane tijd van start van de symptomen tot randomisatie (200 minuten). In deze analyses hadden de patiënten die met IAT waren behandeld in beide subgroepen een betere kwaliteit van leven dan patiënten zonder IAT. Bij de subgroep met vroeg behandelde patiënten waren de kosten vanuit maatschappelijk perspectief voor de patiënten die met IAT waren behandeld iets hoger dan de kosten voor de patiënten met de controlebehandeling (ICER €4.689,87). Voor de subgroep laat behandelde patiënten, zowel vanuit het maatschappelijk perspectief als gezondheidsperspectief, waren de kosten voor IAT lager vergeleken met de controlebehandeling (ICER dominant).

4.2 Beoordeling budgetimpact

De budgetimpact is berekend voor de periode 2017-2020 waarbij alle kosten die de patiënten zullen maken in de gezondheidszorg worden meegenomen (gezondheidszorgperspectief). Voor de berekening van de budgetimpact is er uitgegaan van een groei van het aantal patiënten dat behandeld wordt met IAT met een maximum van ongeveer 2000 patiënten per jaar. De kosten zijn gebaseerd op de gemiddelde kosten in de twee behandelgroepen zoals berekend in de CLOT MR CLEAN studie. Hierin is echter geen rekening gehouden met de investeringen met de vereiste infrastructuur en faciliteiten en de 24/7 beschikbaarheid hiervan, zoals interventiekamer en personeel. Uit deze studie bleek dat de totale kosten per patiënt per jaar in de IAT groep lager zijn dan in de controle groep vanwege het lagere zorggebruik (met name minder revalidatie inclusief verpleeghuiszorg, en minder thuiszorg). Hieruit volgt, volgens de berekening van de onderzoekers van de CLOT MR CLEAN-studie, dat de vergoeding van IAT tot een besparing zal leiden op het gezondheidszorgbudget in vergelijking met de huidige situatie. De jaarlijkse besparing in 2017 zal ongeveer €17,8 miljoen bedragen en dat de besparing op loopt tot €39,2 miljoen in 2020. In deze berekening is er daarbij van uitgegaan dat de gemiddelde kosten per patiënt uit de CLOT-MR CLEAN-studie overeenkomen met de gemiddelde kosten in de dagelijkse praktijk.

Vanwege het niet meenemen van de kosten voor infrastructuur (inclusief 24/7 beschikbaarheid personeel) en faciliteiten vallen de besparingen in de praktijk

mogelijk lager uit, temeer als de benodigde faciliteiten niet optimaal benut worden.

5 Belang van organisatie van zorg en zorgvuldige selectie van patiënten

De effectiviteit van IAT is voldoende bewezen, maar om ten minste in de praktijk de resultaten te evenaren zoals die in de studies zijn gevonden, zijn twee randvoorwaarden van cruciaal belang. Dit betreft ten eerste een goede organisatie van de zorg en ten tweede zorgvuldige selectie van patiënten waarvoor IAT effectief is gebleken (indicatiecriteria). Vervolgens moet de kwaliteit van de geleverde zorg kunnen worden gemeten aan de hand van indicatoren en transparant kunnen worden gemaakt.

5.1 Organisatie van zorg

De organisatie van zorg behelst een zorgvuldige balans tussen de juiste spreiding van zorg om patiënten snel te kunnen behandelen en tegelijkertijd voldoende concentratie om deze hoogcomplexere, multidisciplinaire behandeling veilig, effectief en doelmatig te kunnen verlenen. Ook heeft organisatie betrekking op eisen aan behandelcentra qua beschikbaarheid en inrichting van interventieruimtes (inclusief de benodigde diagnostiek) en inzet van gekwalificeerde, specifiek opgeleide en bijgeschoolde behandelaren.³⁵⁻³⁷

5.1.1 *Invloed van tijd*

Er is een grote hoeveelheid evidentie die aantoont dat een zo snel mogelijke behandeling bij een herseninfarct tot betere uitkomsten leidt ("time is brain"). Om te realiseren dat de tijd tussen de start van de symptomen en reperfusie zo kort mogelijk is, is zowel de organisatie binnen het ziekenhuis ("deur tot reperfusie tijd") als buiten het ziekenhuis ("start symptomen tot deur ziekenhuis tijd") van belang. De invloed van tijd op de uitkomsten zijn dus voor de hele zorgketen van belang.

Onderbouwing hiervoor is zowel verzameld voor IVT als voor IAT. Voor IVT is in een meta-analyse van 9 RCT's met ruim 6.700 patiënten aangetoond dat behandelvertraging het effect op zelfstandig functioneren sterk nadelig beïnvloedt.¹⁰

De procestijden van de in deze beoordeling geïnccludeerde RCT's zijn opgenomen in tabel 9. Verschillende geïnccludeerde RCT's hebben de studie geoptimaliseerd voor zo groot mogelijke behandelingsnelheid.^{29,30} Mediane tijd van 'begin-tot-reperfusie' was 285 minuten. In de MR CLEAN-trial was de mediane 'begin-tot-naald'-tijd 260 minuten (IQR: 210-313).²⁷ In de ESCAPE-trial is een toename van 30 minuten in tijd van CT-scan tot reperfusie geassocieerd met een afname van 8% in de kans op een functioneel onafhankelijke uitkomst.³⁸

In de MR CLEAN-trial was een uur vertraging in tijd vanaf symptomen tot reperfusie geassocieerd met 6,7% lagere absolute kans op een functioneel onafhankelijke uitkomst. Wanneer in MR CLEAN reperfusie door IAT binnen 3 uur na start van de symptomen plaatsvond, was de kans op een goede uitkomst (mRS 0-2) 26% groter vergeleken met de controlebehandeling; bij reperfusie 6 uur na start symptomen was dit verschil afgenomen tot 6,5%.³⁹

Ook in de SWIFT-PRIME is een sterke associatie tussen deze procesindicatoren en kans op onafhankelijk functioneren gevonden. Revascularisatie binnen 2,5 uur na start symptomen was geassocieerd in deze studie met functionele onafhankelijkheid (mRS 0-2 na 90 dagen) bij 91% van de patiënten. De kans op functionele onafhankelijkheid was 10% hoger bij patiënten die binnen 2,5 uur na start van

symptomen werden behandeld in vergelijking met 3,5 uur na start symptomen. Elke vertraging van 60 minuten (na 3,5 uur) leidde tot 20% lagere kans op functionele onafhankelijkheid. Elke vertraging van 6 minuten was geassocieerd met 1-1,5 patiënt minder (van de 100) met functionele onafhankelijkheid.⁴⁰

Tussen IAT-studies is er een associatie tussen de mediane 'begin-tot-naald'-tijd en odds voor een functioneel onafhankelijke uitkomst (figuur 12).²⁴

Indien patiënten eerst naar een centrum voor IVT werden gebracht en daarna pas doorverwezen naar een IAT centrum, trad er in de SWIFT-PRIME studie een vertraging van 129 minuten (158%) op voordat de SEH werd bereikt. Een analyse van de workflow in de ESCAPE trial liet zien dat de 'symptom to door time' 42% (34 min) langer was indien patiënten eerst naar een centrum voor IVT werden verwezen dan direct naar een IAT centrum.³⁸ Dit benadrukt de noodzaak om ook het extramurale gedeelte van de keten goed te organiseren.

Tabel 9: Procestijden (in IAT-arm)

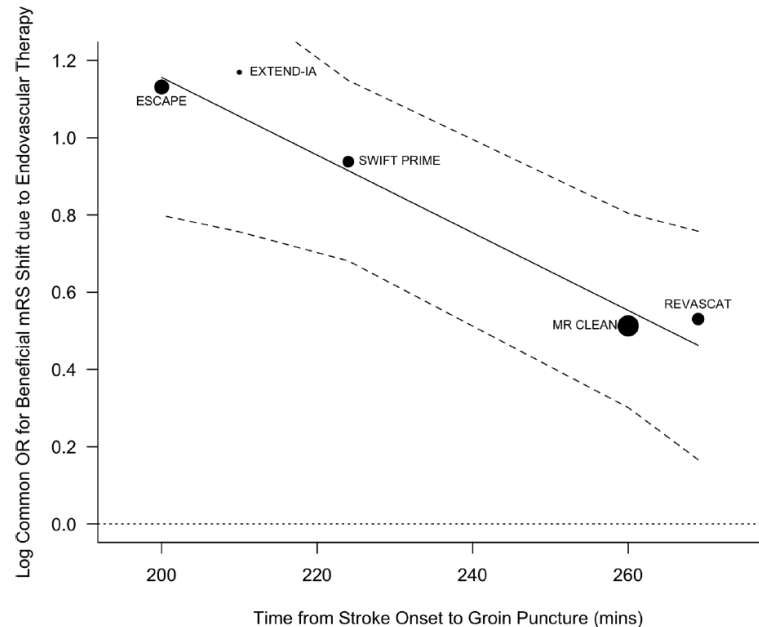
Mediaan, min. (IQR)	MR CLEAN ²⁷	ESCAPE ³⁰	REVASCAT ³¹	SWIFT PRIME ²⁹	EXTEND-1A ²⁸	THERAPY ³³
Start symptomen tot						
Aankomst SEH					78 (54-112)	64 (40-133)
IV-alteplase	85 (67-110)	110 (80-142)	118 (90-150)		127 (93-162)	108 (86-138)
CT		134 (77-247)	192 (129-272)			
Randomisatie	204 (152-251)	169 (117-285)	223 (170-312)	191 (141-249)		181 (129-221)
Liespunctie	260 (210-313)		269 (201-340)	224 (165-275)	210 (166-251)	227 (184-263)
Reperfusie		241 (176-359)	355 (269-430)		248 (204-277)	
Aankomst SEH tot						
IV-alteplase					43 (19-61)	
Liespunctie			109 (85-163)	90 (69-120)	113 (83-159)	
CT tot						
Liespunctie		51 (39-68)	67 (47-84)	57 (40-80)	93 (71-138)	123 (80-166)
Reperfusie		84 (65-115)				
IV-alteplase						
Randomisatie					29 (23-46)	
Liespunctie					74 (54-97)	
Liespunctie tot reperfusie		30 (27,5)	59 (36-95)		43 (24-53)	

5.1.2

Eisen aan behandelcentra en behandelaren: leren van het buitenland

In de 5 trials werd IAT uitgevoerd door ervaren neuro-interventionalisten. Deze moet in het bijzonder kennis hebben van anatomie, variaties en collateralsystemen van de hersenvaten en met katheterisatie van de halsvaten, in staat zijn onderliggende vaatafwijkingen (bijvoorbeeld dissectie of ernstige atherosclerose van de a. carotis interna) tijdens de IAT-procedure te behandelen en ervaring hebben met intracraniële interventies en complicaties. Daarnaast is regelmatige nascholing

op het gebied van IAT een vereiste.^{36,41-43}



Figuur 12: Meta-regressieanalyse van OR voor betere uitkomst tegen mediane tijd van start symptomen en liespunctie²⁴

Gezien de grote invloed van tijd en indicatiestelling, zijn er verschillende eisen die aan behandelcentra, behandelaren en beschikbaarheid moeten worden gesteld. Er is al veel gepubliceerd over kwaliteitscriteria vanuit buitenlandse organisaties, bijvoorbeeld de European Stroke Association,⁴¹ de Britse beroepsgroep BASP,⁴³ de Amerikaanse Society of Vascular and Interventional Neurology⁴⁴ en Society of Neurointerventional Surgery,⁴⁵ de Americian Stroke Association⁴⁶ en de Canadian Stroke Best Practice Recommendations.⁴⁷

Voor een goede indicatiestelling voor IAT moet een centrum, behalve reguliere CT diagnostiek, ook (CT/MR-)angiografie uit te kunnen voeren. Ook moeten er voldoende interventiekamers met spoed beschikbaar zijn. De techniek vereist een multidisciplinair behandelteam, bestaande uit een interventionalist, neuroloog, radioloog, anesthesioloog en ondersteuning. Daarnaast moet de mogelijkheid bestaan om in geval van ernstige complicaties additionele (neurochirurgische) spoedingrepen te kunnen uitvoeren. Het behandelteam moet voorts voldoende ervaring hebben om IAT veilig en efficiënt te kunnen uitvoeren alsmede de expertise hebben om de diagnostiek c.q. angiografie goed te kunnen uitvoeren. Het behandelteam en een interventiekamer moeten 24 per dag en 7 dagen per week beschikbaar zijn.^{14,35,36,41-45} In de literatuur zijn voorbeelden beschikbaar van centra die, door parallelle in plaats van sequentiële uitvoering van benodigde stappen (bijvoorbeeld gereedmaken van interventiekamer voordat de CTA-uitslag bekend is) tot reductie van intramurale tijdsindicatoren kan leiden.^{48,49} Centra moeten daarnaast in staat zijn om geprotocolleerde zorg te kunnen leveren (georganiseerd binnen een stroke unit) en de beschikking hebben over IC. Tevens moeten centra nauwkeurige kwaliteitscontrole hebben.

Tevens is ook het extramurale deel van de ketenzorg van belang. Dat vereist afspraken omtrent ambulancezorg en ook met centra die geen IAT (en wel of geen

IVT) uitvoeren. Zo kan bijvoorbeeld de acute zorg mogelijk plaatsvinden binnen een IAT-centrum, waarna een patiënt naar een stroke unit van een ander centrum kan worden terugverwezen.

5.1.3

Concentratie versus spreiding

Er is een goede balans nodig tussen concentratie (behalen van volumenormen) en spreiding (korte start tot deur-tijd). Een gespecialiseerd IAT-centrum hoge kwaliteitseisen borgen door voldoende volume en investeringen in organisatie, beschikbaarheid van behandelaren, leercurve van het behandelteam en interventieapparatuur zonder dat dit ten koste gaat van significant langere start-tot-deur tijden, vergeleken met meerdere IAT-centra die zich op relatief korte afstand van elkaar bevinden. Ook is het mogelijk dat een grotere ervaring bijdraagt aan het minder vaak voorkomen van complicaties zoals bloedingen of een nieuw herseninfarct als gevolg van IAT. Op dit moment concluderen we op basis van deze beoordeling dat er sprake is van een, in onderzoeksverband, redelijk vertrouwen dat bloedingen niet vaker voorkomen bij toepassing van IAT, maar is er laag vertrouwen dat er niet vaker nieuwe herseninfarcten optreden. Hoe dit in de dagelijks praktijk zal zijn, temeer bij centra met een beperkt behandelvolume dan wel weinig ingrepen per interventionalist, is nog niet duidelijk.

In 2012 werden er in Nederland 41.000 patiënten met een beroerte opgenomen in het ziekenhuis, waarvan 33.000 patiënten met een acuut herseninfarct. Schatting is dat ongeveer 7% van deze patiënten in aanmerking komt voor IAT, wat neerkomt op ruwweg 2.000 patiënten per jaar in Nederland.^{14,35} In de MR CLEAN Registry (het observationele deel van de studie) zitten inmiddels 1700 patiënten. In 2016 zullen rond de 1100 patiënten behandeld zijn met IAT. De verwachting is dat dit aantal langzaam zal toenemen tot rond de 1600 in 2020 (mondelinge communicatie onderzoekers).

Voor het opstellen van volumenormen kan gekeken worden naar de acute cardiologie (PCI's: percutane coronaire ingrepen). Ook hier is tijd een belangrijke factor en moet een afsluiting of vernauwing van een coronairvat middels stenting worden opgeheven. Hiervoor wordt een minimum van 600 percutane coronaire ingrepen per centrum gehanteerd en minimaal 4 interventie-cardiologen om 24/7 beschikbaarheid te garanderen. Omdat dit zou neerkomen op 3-4 IAT-centra is deze norm niet haalbaar voor het bereiken van een goede spreiding. Daarbij geldt de proportie patiënten met een herseninfarct die in aanmerking komt voor IAT kleiner is dan de proportie patiënten met een hartinfarct die in aanmerking komt voor PCI. Wat wel een realistische norm is om een optimale spreiding versus concentratie te krijgen is op dit moment nog onduidelijk.

5.2

Patiëntselectie

Patiëntselectie begint al in de ambulance. Met behulp van een Stroke Severity Score en de duur van het bestaan van symptomen kan beoordeeld worden naar welk ziekenhuis een patiënt bij voorkeur gebracht dient te worden (IVT of IAT). In het ziekenhuis vindt patiëntselectie plaats met gebruikmaking van radiologische bevestiging van een infarct waaruit blijkt dat een bloeding kan worden uitgesloten, dat de locatie en grootte van het infarct gunstig is voor mechanische embolectomie en de reeds doorgemaakte schade niet te groot is. Ook de mate van collaterale circulatie, die de functionele uitkomst kan beïnvloeden, dient in beeld te worden gebracht.

In de vijf gepubliceerde RCT's had ongeveer tweederde van de patiënten een occlusie in het M1-segment van de a. cerebri media. 21% van de patiënten had een occlusie in de a. carotis interna (waarbij in veel gevallen ook de MCA betrokken

was). In de MR CLEAN-studie konden ook patiënten met een occlusie in de a. cerebri anterior worden geïnccludeerd, maar dit waren slechts 3 patiënten. Verder onderzoek zal nodig zijn alvorens kan worden bepaald of IAT ook kan worden toegepast bij bijvoorbeeld distalere trombi, of trombi binnen de posterieure circulatie.

Op dit moment lijkt er consensus te bestaan dat IAT niet dient te worden toegepast later dan 6 uur na start symptomen. Of hier in het algemeen, of in specifieke gevallen van kan worden afgeweken dient in verder onderzoek te worden aangetoond.^{41,46}

Behalve de locatie van de trombus kan ook de aanwezigheid van goede collaterale circulatie een rol spelen en de grootte van het infarct. In één van de geïnccludeerde RCT's werden alleen patiënten geïnccludeerd met goede collateralen.³⁰ Bij de MR CLEAN-studie waren geen inclusiecriteria ten aanzien collateralen, maar is op basis van een subgroepanalyse aangetoond dat betere collaterale circulatie leidde tot betere functionele uitkomsten: bij graad 3 collateralen (100% vulling van het infarctgebied) was de kans op functionele onafhankelijkheid 42% groter bij IAT dan bij controle; bij graad 2 collateralen (50-100% vulling van infarctgebied) was dit percentage afgenomen tot 22% en bij graad 1 (1-50% vulling van infarctgebied) was het relatieve verschil 8%.²⁷ Er waren te weinig patiënten geïnccludeerd voor een analyse over graad 0 collateralen (geen vulling van het infarctgebied door collaterale circulatie).

De relatie tussen collaterale doorbloeding en tijd vanaf infarct moet nog wel verder onderzocht. In de praktijk is het beoordelen van collateralen onderhevig aan enige *interobserver variation*, wat een nadeel is voor potentiële toepassing in de praktijk. In SWIFT was een negatief verband tussen de tijd vanaf symptomen en de aanwezigheid van goede collateralen.⁵⁰

Aangetoond is dat een groter infarct een voorspeller is voor een slechtere uitkomst, maar op dit moment is niet geheel duidelijk in hoeverre infarctgrootte het effect van IAT beïnvloedt. Drie RCT's includeerden alleen patiënten met een relatief klein infarct (ASPECTS 6-10)²⁹⁻³¹ en bij één RCT diende het infarct kleiner te zijn dan 70 mL.²⁸ MR CLEAN selecteerde hierop niet. Hoewel er geen significant interactie-effect werd aangetoond tussen infarctgrootte en kans op een verbeterde functionele uitkomst, was het aantal patiënten met een groot infarct ondervertegenwoordigd.⁵¹

Indicatiecriteria moeten worden vastgelegd in de landelijke richtlijn c.q. kwaliteitsstandaard.

5.3

Indicatoren

Verschillende proces- en uitkomstindicatoren kunnen worden gemeten om de kwaliteit van zorg te evalueren. Een zeer relevante indicator is de start symptomen-tot-reperfusietijd, daar deze indicator directe relatie heeft met de kans op functioneel herstel voor de patiënt. Beperkingen van deze indicator zijn wel dat de start van symptomen niet altijd zorgvuldig is vast te stellen. Ook is het van belang om voor procesoptimalisatie een sterk beïnvloedbare parameter te kiezen. Daarom zijn ook indicatoren relevant die hier inzicht in geven.

Desalniettemin is het in het belang van de patiënt als de tijd vanaf symptomen tot reperfusie zo kort mogelijk is. Om dit te bereiken is optimale samenwerking binnen de hele zorgketen van belang. Voor de intramurale organisatie is het van belang om de deur-tot-reperfusietijd te minimaliseren. Tevens zijn metingen voor succes van de ingreep (rekanalisatie), effectiviteit (mRS) en complicaties (intracerebrale bloedingen, nieuwe infarcten, mortaliteit) nodig. Tenslotte is ook het aantal IAT-

ingrepen per centrum en per interventionalist relevant. Transparantie hierover is noodzakelijk voor evaluatie en mogelijke aanpassingen.

De indicatorset beroerte, die op de transparantiekalender van het Zorginstituut staat, bevat voor het verslagjaar 2017 twee indicatoren die specifiek op IAT betrekking hebben: het aantal IAT-behandelingen per centrum, en de mediane 'deur tot lies'-tijd. Beide indicatoren zijn echter niet verplicht transparant, wat betekent dat het transparant maken van deze gegevens door aanlevering aan het zorginstituut niet verplicht is. De meest relevant indicator 'start symptomen tot lies tijd' is als indicator komen te vervallen.

5.4

Conclusie

Bovenstaande maakt duidelijk dat vanuit kwaliteitsoogpunt een tripartiet opgestelde kwaliteitsstandaard of kwaliteitsdocument een vereiste is. Op dit moment ontbreekt deze. Dit document zal onder andere moeten beschrijven, op basis van geobjectiveerde criteria, waar een IAT-centrum aan moet voldoen en beschrijft medisch-inhoudelijke kwaliteitscriteria (inclusief indicatiecriteria). Tevens moeten de relevante organisatorische aspecten hierin zijn opgenomen. Deze beschrijven hoe IAT op regionaal niveau binnen de acute CVA-keten wordt georganiseerd. Over dit kwaliteitsdocument zal dan tripartiete instemming moeten komen.

6 Beoordelingsproces en standpunt

6.1 Raadpleging partijen

Verschillende partijen in de zorg (patiënten, beroepsgroepen en zorgverzekeraars) zijn nauw betrokken geweest bij het voorwaardelijke toelatingstraject. Het conceptrapport is aan hen voorgelegd per email op 02-11-2016 jl. Het betreft de volgende partijen:

- De Hart & Vaatgroep / Patiëntenfederatie
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie / Nederlands Genootschap voor Interventieradiologie (NVvR/NGIR)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

6.1.1 *Reacties conceptstandpunt*

We hebben een reactie op ons conceptstandpunt ontvangen van de volgende partijen:

- De Hart&Vaatgroep en hersenletsel.nl (met consultatie van Hartstichting en Hersenstichting)
- Zorgverzekeraars Nederland
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie en Nederlandse Vereniging voor Radiologie

De reacties zijn in hun volledigheid terug te vinden in bijlage 14.

Hart&Vaatgroep / Hersenletsel.nl

De Hart&Vaatgroep en hersenletsel.nl zijn het eens met de conclusie dat de behandeling door ZIN wordt beoordeeld als effectief. Zij onderschrijven het standpunt dat er een tijdelijke overgangssituatie gerealiseerd dient te worden. De partijen bieden aan om een bijdrage te leveren aan het tripartiet opstellen van een kwaliteitsstandaard.

Zorgverzekeraars Nederland

ZN ondersteunt de conclusies van het Zorginstituut dat IAT voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, en dat een overgangsperiode noodzakelijk is om de organisatie rondom deze zorg vorm te geven.

Nederlandse Vereniging voor Neurologie en Nederlandse Vereniging voor Radiologie

De NVN en NVvR zijn het eens met de conclusie en onderbouwing dat IAT voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Zij stellen echter de noodzaak voor een volledige reorganisatie van beroertezorg ter discussie, en zijn het er niet mee eens om in de tussentijd de huidige situatie te handhaven waarbij de zorg voorlopig uitsluitend kan worden aangeboden door de huidige MR CLEAN-centra. De verenigingen verwijzen naar hun kwaliteitscriteria en stellen dat zij al verschillende initiatieven hebben lopen ten aanzien van de herinrichting van de acute beroertezorg. Wel zijn de NVN en NVvR het ermee eens dat er een tripartiet gesteunde kwaliteitsstandaard opgesteld dient te worden. Tevens bieden de beroepsgroepen aan om in gesprek met het Zorginstituut te blijven voor een goede borging van IAT-zorg.

Reactie Zorginstituut

Wij hebben de door de u voorgestelde tekstuele wijzigingen overgenomen. Tevens hebben we extra nuances aangebracht, in het bijzonder met betrekking tot uw opmerking aangaande de indicator 'start-tot-reperfusietijd' en de vergelijking met centralisatienormen voor PCI. Daarnaast vindt u dat een tweetal zinnen vaag zijn. Dit erkennen wij, maar we moeten constateren dat wij hier geen concrete normen kunnen noemen omdat deze inherent arbitrair zouden zijn.

Gedurende een overgangsperiode beoogt het Zorginstituut een beheerste introductie van IAT te bewerkstelligen. Een goede geografische analyse over aanrijtijden, gecombineerd met kwaliteits- en volumenormen moet tot een optimale balans tussen concentratie en spreiding leiden. Hiervoor zijn dus afspraken met betrekking tot de hele keten, dus op intramuraal, extramuraal/regionaal niveau, nodig. Hiervoor is nadrukkelijk aandacht nodig voor optimale zorg voor het grote aandeel patiënten dat niet voor IAT in aanmerking komt. Daarom moeten de afspraken verder gaan dan alleen IAT-zorg, en moet er sprake zijn van zorgvuldige inbedding in de huidige organisatie van beroertezorg.

We zijn verheugd van u te vernemen dat, in aanvulling op de reeds door uw verenigingen opgestelde volumenormen, over deze thema's inmiddels discussie gaande is binnen uw beroepsgroep en dat u reeds initiatieven aan het opstarten bent. Dit biedt in onze ogen een goede basis om de komende tijd implementatie van de organisatie van deze zorg optimaal vorm te geven met als doel kwalitatief zo hoog mogelijke patiëntenzorg te bewerkstelligen. Hierover gaan we dan ook graag met u verder in gesprek.

6.2**Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)**

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusies van het conceptstandpunt dat IAT voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en de conclusies ten aanzien van de kosteneffectiviteitsanalyse en budgetimpactanalyse. Tevens ondersteunt de WAR de conclusie om gedurende een overgangsperiode de huidige structuur handhaven, waarbij voorlopig in principe alleen in MR CLEAN participerende centra de IAT behandeling uitgevoerd mag worden.

6.3**Standpunt Zorginstituut Nederland**

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 3 - dat de intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct (toegevoegd aan best ondersteunende zorg, inclusief intraveneuze rt-PA indien geïndiceerd) bij het acute herseninfarct binnen het proximale deel van de arteriën in de anterieure circulatie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

7 Implementatie en consequenties voor de praktijk

Zorginstituut Nederland heeft de effectiviteit van de intra-arteriële behandeling (IAT) van het acuut herseninfarct beoordeeld. Deze zorg is vier jaar voorwaardelijk toegelaten geweest tot het verzekerde pakket. In die periode is bewijs van hoge kwaliteit beschikbaar gekomen dat IAT, toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling, effectiever is op de uitkomst onafhankelijk functioneren op zowel de korte termijn (90 dagen) als lange termijn (2 jaar). Bovendien is de behandeling voldoende veilig gebleken.

7.1 Implementatie van IAT

Hoewel de zorg bewezen effectief is, zal de komende jaren nader onderzoek plaats moeten vinden, met name om tot betere patiëntselectie te komen. Centra die deze zorg gaan leveren zullen daarom een aantoonbare research infrastructuur moeten hebben en bereid zijn aan onderzoek deel te nemen.

De interventie is hoogcomplex en stelt, vanuit kwaliteitsperspectief, hoge eisen aan de organisatie van zorg,. De organisatie omhelst niet alleen de zorg binnen het ziekenhuis (onder andere 24 uur per dag beschikbaarheid van een ervaren multidisciplinair team, behandelruimtes, beeldvormende apparatuur, etc), maar ook de zorg buiten het ziekenhuis, om onder andere de vertraging tussen start van de symptomen en de behandeling zo kort mogelijk te maken. Naar schatting komt slechts 7% van de patiënten met een herseninfarct voor IAT in aanmerking, waardoor een herinrichting van de gehele CVA-zorg nodig is om *alle* patiënten met een beroerte veilig en effectief te kunnen behandelen. Behalve de organisatie binnen een ziekenhuis gaat het dus ook om regionale afspraken die de hele (acute) zorgketen voorzien.

Op dit moment ontbreekt een tripartiet opgestelde kwaliteitsstandaard waarin de organisatie van de zorgketen wordt beschreven. De Nederlandse Vereniging van Neurologie (NVN) en de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) hebben recent wel kwaliteitscriteria opgesteld, maar die hebben alleen betrekking op centra die IAT willen uitvoeren. Deze criteria zijn geaccordeerd door de leden (inclusief een addendum bij de NVN). Zorgverzekeraars laten weten dat zij op dit moment, op basis van deze criteria, onvoldoende geëquipeerd zijn om te voldoen aan hun verantwoordelijkheid om IAT-zorg te vergoeden slechts daar waar die kwalitatief voldoende wordt uitgevoerd.

Rekening houdende met de complexiteit van de behandeling en de ingrijpendheid van de reorganisatie van CVA-zorg die naar de mening van het Zorginstituut die nodig is om de kwaliteit van inzet van IAT te kunnen waarborgen, en meewegende dat deze organisatie niet op korte termijn is te realiseren, is het Zorginstituut van mening dat er een tijdelijke overgangssituatie gerealiseerd moet worden. In deze overgangssituatie adviseert het Zorginstituut de huidige structuur handhaven, waarbij voorlopig in principe alleen in MR CLEAN participerende centra de IAT behandeling uitgevoerd mag worden. Een uitzondering hierop kan worden gemaakt wanneer omwille van voldoende spreiding een bepaalde geografische regio op dit moment aantoonbaar onvoldoende bereikbaar is om acceptabele aanrijtijden te kunnen bewerkstelligen. Het Zorginstituut adviseert de Minister om intussen uit kwaliteitsoogpunt te deze zorg (tijdelijk) onder de werkingssfeer van de WBMV te brengen.

Het doel van deze overgangssituatie is om de relevante partijen in staat te stellen om een kwaliteitsdocument op te stellen. Dit document beschrijft onder andere, op basis van geobjectiveerde criteria, waar een IAT-centrum aan moet voldoen en beschrijft alsmede medisch-inhoudelijke kwaliteitscriteria (inclusief indicatiecriteria). Tevens moeten de relevante organisatorische aspecten hierin zijn opgenomen. Deze beschrijven hoe IAT op regionaal niveau binnen de acute CVA-keten wordt georganiseerd. Over dit kwaliteitsdocument zal dan tripartiete instemming moeten komen. Voor de implementatie kan aangesloten worden bij de lopende initiatieven zoals verwoord in het rapport 'Spoed moet goed' en de uitgangspunten binnen het lopende traject 'Ontwikkeling kwaliteitskader spoedzorg' dat momenteel onder regie van het Landelijk Netwerk Acute Zorg (LNAZ) tot stand komt.

7.2 Financiële paragraaf

Onder verwijzing naar hoofdstuk 4 ramen de onderzoekers dat toepassing van IAT leidt tot een kostenbesparing die naar schatting in 2017 ongeveer €17,8 miljoen zal bedragen, oplopend tot €39,2 miljoen in 2020. Omdat er sprake is van winst in effectiviteit alsmede kostenbesparing, is de kosteneffectiviteit gunstig ('dominant'). Zowel bij de berekening van de budgetimpact als bij de kosteneffectiviteitsanalyse zijn echter kosten voor infrastructuur en faciliteiten en de 24/7 beschikbaarheid daarvan niet meegenomen, waardoor de kostenbesparing en de kosteneffectiviteit in de praktijk minder gunstig zullen zijn.

7.3 Evaluatie en monitoring

Dit onderwerp komt in aanmerking voor plaatsing op de Meerjarenagenda van het Zorginstituut en zal in samenhang met het lopende traject over spoedzorg worden opgepakt. Hierdoor zal ZIN nadrukkelijk betrokken blijven bij de ontwikkelingen van de organisatie van de zorg, met in het bijzonder een tripartiet opgestelde kwaliteitsstandaard. In het traject zullen we wel nadrukkelijk aandacht besteden aan toekomstige evaluatie- en monitoringsaspecten en deze zo nodig uitvoeren.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur



Arnold Moerkamp

8 Referenties

1. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie). 2015. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf>.
2. Hijdra A, et al., (eds) . Neurologie. Amsterdam: Reed Business Education, 2015.
3. Franke CL and Limburg M, (eds) . Handboek cerebrovasculaire aandoeningen. Utrecht: de Tijdstroom, 2006.
4. NHG. NHG-standaard beroerte. 2013. via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-beroerte>.
5. Volksgezondheidszorg.info. Beroerte. 2016. via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/beroerte>.
6. Hartstichting. Feiten en cijfers Beroerte. 2011. via <https://www.hartstichting.nl/downloads/factsheet-beroerte-2011>.
7. RIVM. Nationaal Kompas Beroerte. 2014. via <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/hartvaatstelsel/beroerte/hoe-zijn-preventie-en-zorg-georganiseerd/>.
8. NVN. Beroerte. 2008. Geraadpleegd in August 2016 via http://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/beroerte/acute_fase_bij_beroerte.html.
9. Schonewille WJ, Van Dijk EJ, VOS JA, et al. Behandeling van het acute herseninfarct via de veneuze en arteriële route. NTVG 2010;154:
10. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2014;384:1929-35.
11. EUnetHTA. Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. Rapid assessment. 2016. Geraadpleegd in August 2016 via <http://tinyurl.com/zqkblnk>.
12. Raychev R, Saver JL. Mechanical thrombectomy devices for treatment of stroke. Neurol Clin Pract 2012;2:231-5.
13. Levy EI, Mehta R, Gupta R, et al. Self-expanding stents for recanalization of acute cerebrovascular occlusions. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28:816-22.
14. Van den Berg R. Nieuwe aanpak herseninfarct gebaat bij concentratie. 2016. via <https://www.medischcontact.nl/web/nieuws/laatste-nieuws/artikel/nieuwe-aanpak-herseninfarct-gebaat-bij-concentratie.htm>.
15. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med 2013;368:914-23.
16. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA

versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med 2013;368:893-903.

17. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2013;368:904-13.

18. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. Stroke 2007;38:1091-6.

19. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988;19:604-7.

20. Salinas J, Sprinkhuizen SM, Ackerson T, et al. An International Standard Set of Patient-Centered Outcome Measures After Stroke. Stroke 2016;47:180-6.

21. Duncan PW, Jorgensen HS, Wade DT. Outcome measures in acute stroke trials: a systematic review and some recommendations to improve practice. Stroke 2000;31:1429-38.

22. Kim SK, Kim SH, Jo MW, et al. Estimation of minimally important differences in the EQ-5D and SF-6D indices and their utility in stroke. Health Qual Life Outcomes 2015;13:32.

23. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016;387:1723-31.

24. Bush CK, Kurimella D, Cross LJS, et al. Endovascular Treatment with Stent-Retriever Devices for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One 2016;11:e0147287.

25. Health Quality Ontario. Mechanical Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Health Technology Assessment . 2016. Geraadpleegd in August 2016 via <http://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/hta-mechanical-thrombectomy-1602-en.pdf>.

26. Emprechtlinger R, Emprechtlinger R, Piso B, et al. Thrombectomy for ischemic stroke: meta-analyses of recurrent strokes, vasospasms, and subarachnoid hemorrhages. J Neurol 2016;aheadofprint Jun 20.

27. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:11-20.

28. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med 2015;372:1009-18.

29. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med 2015;372:2285-95.

30. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:1019-30.

31. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:2296-306.

32. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2016;15:1138-47.

33. Mocco J, Mocco J, Zaidat OO, et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke* 2016;aheadofprint aug 2.
34. Van den Berg LA, Dijkgraaf MGW, Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, Lingsma HF, et al. Long term clinical outcome after intraarterial treatment for acute ischemic stroke - two year follow-up of the MR CLEAN trial. 2016.
35. Tatlisumak T. Implication of the recent positive endovascular intervention trials for organizing acute stroke care: European perspective. *Stroke* 2015;46:1468-73.
36. Goyal M, Derdeyn CP, Fiorella D, et al. Recent Endovascular Trials: Implications for Radiology Departments, Radiology Residency, and Neuroradiology Fellowship Training at Comprehensive Stroke Centers. *Radiology* 2016;278:642-5.
37. Daubail B, Ricolfi F, Thouant P, et al. Impact of Mechanical Thrombectomy on the Organization of the Management of Acute Ischemic Stroke. *Eur Neurol* 2016;75:41-7.
38. Menon BK, Sajobi TT, Zhang Y, et al. Analysis of Workflow and Time to Treatment on Thrombectomy Outcome in the Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2016;133:2279-86.
39. Fransen PSS, Berkhemer OA, Lingsma HF, et al. Time to Reperfusion and Treatment Effect for Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2016;73:190-6.
40. Goyal M, Jadhav AP, Bonafe A, et al. Analysis of Workflow and Time to Treatment and the Effects on Outcome in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: Results from the SWIFT PRIME Randomized Controlled Trial. *Radiology* 2016;279:888-97.
41. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016;11:134-47.
42. Lavine SD, Cockroft K, Hoh B, et al. Training guidelines for endovascular stroke intervention: an international multi-society consensus document. *Neuroradiology* 2016;58:537-41.
43. BASP. Standards for providing safe acute ischaemic stroke thrombectomy services. 2015. via [http://www.basp.ac.uk/Portals/2/Final%20Thrombectomy%20StandardsSeptember%202015-2%20\(1\).pdf](http://www.basp.ac.uk/Portals/2/Final%20Thrombectomy%20StandardsSeptember%202015-2%20(1).pdf).
44. English JD, Yavagal DR, Gupta R, et al. Mechanical Thrombectomy-Ready Comprehensive Stroke Center Requirements and Endovascular Stroke Systems of Care: Recommendations from the Endovascular Stroke Standards Committee of the Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN). *Interv Neurol* 2016;4:138-50.
45. McTaggart RA, McTaggart RA, Ansari SA, et al. Initial hospital management of patients with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the standards and guidelines committee of the Society of NeuroInterventional Surgery. *J Neurointerv Surg* 2015;aheadofprint Aug 31.
46. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020-35.

47. Casaubon LK, Boulanger JM, Blacchiere D, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. *Int J Stroke* 2015;10:924-40.
48. Mehta BP, Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, et al. Reducing door-to-puncture times for intra-arterial stroke therapy: a pilot quality improvement project. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000963.
49. Goyal M, Menon BK, Hill MD, et al. Consistently achieving computed tomography to endovascular recanalization <90 minutes: solutions and innovations. *Stroke* 2014;45:e252-e256.
50. Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG, et al. Early arrival at the emergency department is associated with better collaterals, smaller established infarcts and better clinical outcomes with endovascular stroke therapy: SWIFT study. *J Neurointerv Surg* 2016;8:553-8.
51. Yoo AJ, Berkhemer OA, Fransen PS, et al. Effect of baseline Alberta Stroke Program Early CT Score on safety and efficacy of intra-arterial treatment: a subgroup analysis of a randomised phase 3 trial (MR CLEAN). *Lancet Neurol* 2016;15:685-94.
52. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2015;314:1832-43.
53. Balami JS, Sutherland BA, Edmunds LD, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of endovascular thrombectomy compared with best medical treatment for acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015;10:1168-78.
54. Chen CJ, Ding D, Starke RM, et al. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. *Neurology* 2015;85:1980-90.
55. Hong KS, Ko SB, Lee JS, et al. Endovascular Recanalization Therapy in Acute Ischemic Stroke: Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke* 2015;17:268-81.
56. Sardar P, Chatterjee S, Giri J, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2015;36:2373-80.
57. Yarbrough CK, Ong CJ, Beyer AB, et al. Endovascular Thrombectomy for Anterior Circulation Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2015;46:3177-83.
58. Ferri CP, Buehler A, Flato UAP, et al. Endovascular thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74:67-74.
59. Ouyang F, Chen Y, Zhao Y, et al. Selection of Patients and Anesthetic Types for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016;11:e0151210.
60. Phan K, Zhao DF, Phan S, et al. Endovascular therapy including thrombectomy for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Clin Neurosci* 2016;29:38-45.
61. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, et al. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1754.
62. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Mechanical Thrombectomy Improves Functional Outcomes Independent of Pretreatment With Intravenous Thrombolysis. *Stroke*

2016;47:1661-4.

63. Blue Cross Shield. Endovascular Treatments for Acute Ischemic Stroke in Adults. TEC assessment. 2015. Geraadpleegd in August 2016 via http://www.bcbs.com/cce/vols/29/29_11.pdf.

64. CADTH. Endovascular Therapy for Patients with Ischemic Stroke: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines . 2015. Geraadpleegd in August 2016 via <http://tinyurl.com/j2jfk4s>.

65. Anthem Blue Cross Shield. Mechanical Embolectomy for Treatment of Acute Stroke. 2016. Geraadpleegd in August 2016 via https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a053520.htm.

66. NICE. Mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke. Interventional procedure guidance. 2016. Geraadpleegd in August 2016 via <http://tinyurl.com/h224zq6>.

67. Lambrinos A, Schaink AK, Dhalla I, et al. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. Can J Neurol Sci 2016;43:455-60.

68. Campbell BCV, Hill MD, Rubiera M, et al. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. Stroke 2016;47:798-806.

69. Grech R, Schembri M, Thornton J. Stent-based thrombectomy versus intravenous tissue plasminogen activator in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. Interv Neuroradiol 2015;21:684-90.

70. Aronsson M, Persson J, Blomstrand C, et al. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. Neurology 2016;86:1053-9.

Bijlage 1: Relevante wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) – is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

Zorgverzekeringswet

Artikel 10, onder a van de Zorgverzekeringswet omschrijft de behoefte aan geneeskundige zorg als een krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico.

Besluit zorgverzekering

Artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekering omschrijft geneeskundige zorg als zorg zoals o.a. medisch-specialisten die plegen te bieden.

Artikel 2.1, tweede lid van dit Besluit bepaalt dat de inhoud en omvang van zorgvormen of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Tenslotte bepaalt artikel 2.1, derde lid van het Besluit zorgverzekering dat een verzekerde slechts recht heeft op een zorg of dienst voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Bijlage 2: Zoekstrategie literatuursearch

Medline (Pubmed)

("Stroke/therapy"[Mesh] OR "Brain Ischemia/therapy"[Mesh] OR cva[tiab] OR cvas[tiab] OR poststroke*[tiab] OR stroke*[tiab] OR apoplex*[tiab] OR ((brain*[tiab] OR cerebr*[tiab] OR cerebell*[tiab] OR intracran*[tiab] OR intracerebral*[tiab] OR vertebrobasilar*[tiab]) AND vascular*[tiab] AND (disease[tiab] OR diseases[tiab] OR accident*[tiab] OR disorder*[tiab])) OR (cerebrovascular*[tiab] AND (disease[tiab] OR diseases[tiab] OR accident*[tiab] OR disorder*[tiab])) OR ((brain*[tiab] OR cerebr*[tiab] OR cerebell*[tiab] OR intracran*[tiab] OR intracerebral*[tiab] OR vertebrobasilar*[tiab]) AND (haemorrhag*[tiab] OR hemorrhag*[tiab] OR ischemi*[tiab] OR ischaemi*[tiab] OR infarct*[tiab] OR haematoma*[tiab] OR hematoma*[tiab] OR bleed*[tiab]))))

AND

(thrombectomy[tiab] OR EVT[tiab] OR IVA[tiab] OR ((intra-arterial[tiab] OR "intra arterial"[tiab]) AND thrombectomy[tiab]) OR "Mechanical Thrombolysis"[Mesh] OR "Endovascular Procedures"[Mesh:NoExp] OR "embolectomy"[mesh] OR (mechanical[tiab] AND remov*[tiab]))

NOT

(animals[mesh] NOT humans[mesh])

Resultaat: 3562 artikelen

-AND systematic[tiab] Resultaat: 106 artikelen. SR's en meta-analyses geselecteerd

-AND (random* OR trial[tiab]) Resultaat: 659 referenties, waarvan 145 in process, deze zijn gescreend op RCT's en meta-analyses

AND "Randomized Conttrolled Trial"[pt] Resultaat: 96 referenties, selectie van relevante RCT's.

Bijlage 3: AMSTAR-beoordeling geïncludeerde systematische reviews

AMSTAR kwaliteitsbeoordeling systematische reviews	Grech, 2015	Bush, 2016	Emprechtinger, 2016	Health Quality Ontario, 2016	Goyal, 2016
Item					
1. Was an "a priori" design provided?	Niet beschreven	Ja	Niet beschreven	Niet beschreven	Niet beschreven
2. Was there duplicate study selection and data extraction?	Niet beschreven	Ja	Nee	Nee	Niet toepasbaar ^a
3. Was a comprehensive literature search performed?	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee ^b
4. Was the status of publication (i.e., grey literature) used as an inclusion criterion?	Ja	Niet beschreven	Nee	Niet beschreven	Niet toepasbaar ^a
5. Was a list of studies (included and excluded) provided?	Nee ^b	Nee ^b	Nee ^b	Nee ^b	Nee ^b
6. Were the characteristics of the included studies provided?	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	Nee ^c	Ja	Nee ^d	Ja	Nee ^d
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	Nee ^e	Ja	Nee ^f	Ja	Nee
9. Was the methods used to combine the findings of studies appropriate?	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja
10. Was the likelihood of publication bias assessed?	Ja	Ja	Nee ^g	Ja	Nee ^g
11. Was the conflict of interest included?	Ja	Ja	Ja	Niet toepasbaar	Ja

^b De lijst van geëxcludeerde studies staat niet in de review.

^c In deze reviews stonden geen risk of bias tabel. Echter, in deze reviews werden dezelfde RCTs geïncludeerd (n=5) als in de reviews van Bush et al. en Goyal et al en bij de reviews als het rapport van Health quality Ontario was het oordeel dat het risico op gebiasde resultaten bij alle 5 RCTs laag was. Wij zijn het eens met deze conclusie.

^d In deze review werd verwezen naar de risico of bias tabel in een andere review.

^e In de reviews van Grech et al. en Bush et al. was het risico op publicatie bias niet aanwezig.

^f Omdat wij op vraag 7 het antwoord nee hebben geantwoord, zijn wij volgens de AMSTAR methodiek verplicht om hier ook nee in te vullen.

^g In de reviews van Grech et al. en Bush et al. was het risico op publicatie bias niet beoordeeld.

Bijlage 4: Overzicht geïncludeerde RCTs voor het bepalen van het korte termijn behandel-effect

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, type analyse	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Primaire uitkomstmaat, follow-up duur	Commentaar
Berkhemer, 2016 ²⁷ MR CLEAN	Multicenter RCT (16 centra)	500	> 18 jaar, radiologisch (CT, CTA, MRI, DSA of MRA) bevestigde occlusie in anterieure circulatie (ICA, MCA (M1/M2), of anterior cerebral artery (A1, A2))	IAT (trombectomie en/of trombolyse) in aanvulling op IVT (indien geïndiceerd)	Primair: mRS	Behandelen en patiënten niet geblindeerd, effectbeoordelaars wel
			Behandeling binnen 6 uur na start symptomen, IVT (rt-PA) binnen 4,5 uur en max 0,9 mg/kg of 90 mg	Versus	Barthel Index	
			NIHSS ≥ 2	BSC (inclusief IVT indien geïndiceerd)	Kwaliteit van leven (EQ5D) Veiligheid (bloedingen) (90 dagen en 2 jaar FU)	
Goyal, 2015 ³⁰ ESCAPE	Multicenter RCT (22 centra)	315	> 18 jaar, onafhankelijk functionerend voorafgaand aan symptomen, met CT of CTA bevestigde occlusie in proximaal gedeelte van anterieure circulatie (ICA, M1)	IAT (trombectomie, stent retrievers aanbevolen) in aanvulling op IVT (indien geïndiceerd)	Primair: mRS	Vroegtijdig gestaakt na ongeplande interimanalyse waaruit bleek dat de geprespecificeerde effectiviteitsgrens was behaald Behandelen en patiënten niet geblindeerd, effectbeoordelaars wel
			NIHSS > 5 Goede collaterale circulatie ASPECTS 6-10 Behandeling binnen 12 uur na start symptomen, IVT binnen 4,5 uur	Versus BSC (inclusief IVT indien geïndiceerd)	Secundair: rekanalisatie, bloedingen, mortaliteit, EQ-5D (90 dagen FU)	

Campbell, 2015 ²⁸ EXTEND-1A	Multicenter RCT (14 centra)	70	Patiënten met occlusie in anterieure circulatie (ICA/M1/M2) bevestigd met CT/CTA. Patiënten moeste behandeld zijn met IVT (binnen 4,5 uur na start symptomen) Infarct < 70mL Behandeling met IAT gestart binnen 6 uur na start symptomen en afgerond binnen 8 uur	IAT (trombectomie; Solitaire retrievable stent) in aanvulling op IVT (+ BSC) Versus IVT (alteplase 0,9 mg/kg) (+BSC)	Primair: reperfusie rates Secundair: mRS, mortaliteit, bloedingen (90 dagen FU)	Vroegtijdig gestaakt na ongeplande interimanalyse na publicatie MR CLEAN-trial; uit interimanalyse bleek dat de geprospiceerde effectiviteitsgrens was behaald Behandelaren en patiënten niet geblindeerd, effectbeoordelaars wel Alleen patiënten geïncludeerd die IVT hebben gekregen
Jovin, 2015 ³¹ REVASCAT	Multicenter RCT (4 centra)	206	Patiënten tussen 18 en 80 jaar met radiologisch bevestigde (CTA, MRA, angiogram) occlusie in proximale deel van anterieure circulatie (ICA, M1) NIHSS ≥ 6, mRS ≤ 1 ASPECTS 6-10 Behandeling binnen 8 uur na start symptomen, behandeling IVT binnen 4,5 uur zonder rekanalisatie binnen 30 min.	IAT (trombectomie met Solitaire stent retriever) in aanvulling op IVT (indien geïndiceerd) Versus BSC (inclusief IVT indien geïndiceerd)	Primair: mRS Secundair: Barthel Index, NIHSS, EQ5D, mortaliteit, bloedingen, rekanalisatie (90 dagen FU)	Vroegtijdig gestaakt na publicatie andere trials, stopping boundaries niet gehaald Behandelaren en patiënten niet geblindeerd, effectbeoordelaars wel
Saver, 2015 ²⁹ SWIFT PRIME	Multicenter RCT (39 centra)	196	Patiënten (18-85 jaar) met radiologisch bevestigde occlusie van a. carotis interna en/of MCA segment 1 NIHSS ≥ 8 en ≤ 30 mRS ≤ 1 (voorafgaand aan beroerte) ASPECTS 6-10 Behandeling binnen 6 uur na start symptomen; IVT binnen 4,5 uur	IAT met Solitaire FR of Solitaire 2 stent retrievers in aanvulling op IVT (+BSC) Versus IVT met rt-PA (+BSC)	Primair: mRS Secundair: mortaliteit, NIHSS, rekanalisatie, bloedingen (90 dagen FU)	Vroegtijdig gestaakt (maar >95% van de beoogde inclusie gehaald) na publicatie positieve trials. Stopping boundaries voor effectiviteit gehaald. Alleen patiënten geïncludeerd die IVT hebben gekregen. Behandelaren en patiënten niet geblindeerd, effectbeoordelaars wel

Mocco, 2016 ³³ THERAPY	Multicenter RCT (36 centra)	108	Patiënten (18-85 jaar) CTA bevestigde occlusie in a. carotis interna of MCA Lengte van bloedprop tenminste 8 mm mRS ≤ 1 (voorafgaand aan beroerte) NIHSS ≥ 8	IAT met aspiration device + IVT (alteplase 0,9 mg/kg) Versus IVT (alteplase 0,9 mg/kg)	Primair : mRS 0-2 Secundair : bloedingen, ernstige adverse events, bloedingen, mortaliteit (90 dagen FU)	Vroegtijdig gestaak Alleen patiënten geïncludeerd die IVT hebben gekregen. Behandelen en patiënten niet geblindeerd, effectbeoordelaars wel
---	--------------------------------	-----	--	---	--	---

Afkortingen: RCT: randomized controlled trial; CT(A): computed tomography (angiography); MRI: magnetic resonance imaging; DSA: digital subtraction angiography; MRA: magnetic resonance angiography; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; EQ5D: EuroQoL 5 dimensions questionnaire; mRS: modified Rankin Scale; IAT: intra-arteriële behandeling; IVT: intraveneuze trombolys; BSC: best supportive care; rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator; ICA: A. carotis interna; MCA M1/M2: A. cerebri media segment 1/segment 2; FU: follow-up; ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score

Bijlage 5: Overzicht geëxcludeerde systematische reviews voor het bepalen van het korte termijn behandeleeffect

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Badhiwala et al, 2015 ⁵² ; Balami et al, 2015 ⁵³ ; Chen et al, 2015 ⁵⁴ ; Hong et al, 2015 ⁵⁵ ; Sardar et al, 2015 ⁵⁶ ; Yarbrough et al, 2015 ⁵⁷ ; Ferri et al, 2016 ⁵⁸ ; Ouyang et al, 2016 ⁵⁹ ; Phan et al, 2016 ⁶⁰ ; Rodrigues et al, 2016 ⁶¹ ; Tsvigoulis et al, 2016 ⁶²	Review met daarin studies (incl. RCTs (n=8)) waarin de effecten van 1ste en 2de generatie stents zijn bepaald
Blue Cross Shield, 2015 ⁶³ ; CADTH, 2015 ⁶⁴ ; Anthem, 2016 ⁶⁵ ; EUnetHTA, 2016 ¹¹ ; NICE, 2016 ⁶⁶ ; Wahlgren et al, 2016 ⁴¹	Standpunten van (HTA) organisaties met daarin een review van studies (incl. RCTs) met 1ste+2de generatie stents.
Lambrinos et a., 2016 ⁶⁷	Ook gepubliceerd als Health Quality Ontario HTA standpunt ²⁵
Campbell et al, 2016 ⁶⁸	Review met daarin alleen RCTs (n=4) waarin alleen de Solitaire® stent is gebruikt.

Bijlage 6: Baselinekarakteristieken van de geïncludeerde studies

Variabele	Gepoold ²³		MR CLEAN ²⁷		ESCAPE ³⁰		EXTEND-1A ²⁸		REVASCAT ³⁰		SWIFT-PRIME ²⁹	
	IAT	BSC	IAT	BSC	IAT	BSC	IAT	BSC	IAT	BSC	IAT	BSC
Leeftijd mediaan jaren (IQR)	n=634 68 (57-77)	n=653 68 (59-76)	n=233 66 (55-76)	n=267 66 (56-76)	n=165 71 (60-81)	n=150 70 (60-81)	n=35 70±12*	n=35 69±12*	n=103 66±11*	n=103 67±10*	n=98 65±13*	n=98 66±11*
Geslacht n (%)												
Man	330 (52%)	352 (54%)	135 (58%)	157 (59%)	79 (48%)	71 (46%)	17 (49%)	17 (49%)	55 (53%)	54 (52%)	54 (55%)	45 (46%)
Vrouw	304 (48%)	301 (46%)	98 (42%)	110 (41%)	86 (52%)	79 (54%)	18 (51%)	18 (51%)	48 (47%)	49 (48%)	44 (45%)	53 (54%)
Baseline NIHSS mediaan (IQR)	17 (14-20)	17 (13-21)	17 (14-21)	18 (14-22)	16 (13-20)	17 (12-20)	17 (13-20)	13 (9-19)	17 (14-20)	17 (12-19)	17 (13-20)	17 (13-19)
Locatie occlusie n (%)												
A. carotis interna (met of zonder MCA M1 betrokken)	133 (21%)	144 (22%)	60 (26%)	78 (29%)	45 (28%)	39 (27%)	11 (31%)	11 (31%)	26 (25%)	28 (28%)	17 (18%)	15 (16%)
MCA M1	439 (69%)	452 (69%)	154 (66%)	165 (62%)	111 (68%)	105 (71%)	20 (57%)	18 (51%)	66 (65%)	65 (64%)	62 (67%)	72 (77%)
MCA M2	51 (8%)	44 (7%)	18 (8%)	21 (8%)	6 (4%)	3 (2%)	4 (11%)	6 (17%)	10 (10%)	8 (8%)	13 (14%)	6 (6%)
Anders	11 (2%)	13 (2%)	1 (<1%)	2 (1%)								
Behandeling met IVT n (%)	526 (83%)	569 (87%)	203 (87%)	242 (91%)	120 (73%)	118 (79%)	35 (100%)	35 (100%)	70 (68%)	80 (78%)	98 (100%)	98 (100%)
Tijd van symptomen tot:												
IVT	100 (75-133)	100 (74-140)	85 (67-110)	87 (65-116)	110 (80-142)	125 (89-183)			118 (90-150)	105 (86-138)	111 (85-156)	117 (80-155)
min. mediaan (IQR)												
Randomisatie	196 (142-260)	196 (142-270)	204 (152-251)	196 (149-266)	169 (117-285)	172 (119-284)			223 (170-312)	226 (168-308)	191 (141-249)	188 (130-268)
min. mediaan (IQR)												
Liespunctie				n.v.t.			210 (166-251)	n.v.t.	269 (201-340)	n.v.t.	224 (165-275)	n.v.t.
min. mediaan (IQR)												
Reperfusie	285 (210-362)	n.v.t.			241 (176-359)	n.v.t.			355 (269-430)	n.v.t.	252 (190-300)	n.v.t.
min. mediaan (IQR)												

Afkortingen: IAT: intra-arteriële behandeling; MCA: A. cerebri media; IVT: intraveneuze trombolysie; IQR: interkwartielafstand

Lege velden: data niet gerapporteerd

*Gemiddelde ± SD

Bijlage 7: Uitkomsten meta-analyses (90 dagen follow-up)

		Associatiemaat						
Referentie (aantal RCT's geïnccludeerd+referentie)	Statistische methode	Common odds ratio (95% BI) (ongecorrigeerd)	Common odds ratio (95% BI) (gecorrigeerd)	Odds ratio (95% BI) (ongecorrigeerd)	Odds ratio (95% BI) (gecorrigeerd)	Relatief risico (95% BI) (ongecorrigeerd)	Relatief risico (95% BI) (gecorrigeerd)	Risicoverschil (95% BI)
Modified Rankin Scale								
Goyal, 2016 ²³ (5 ²⁷⁻³¹)	Mixed-effects modellering met fixed effects voor uitkomstmaten	2,26 (1,67-3,06)	2,49 (1,76-3,53)	2,35 (1,85-2,98)	2,71 (2,07-3,55)	1,70 (1,41-2,05)	1,73 (1,43-2,09)	0,20
Bush, 2016 ²⁴ (5 ²⁷⁻³¹)	REML**	2,22 (1,66-2,98)		2,47 (1,92-3,18)		1,69 (1,46-1,95)		
Health Quality Ontario ²⁵ (5 ²⁷⁻³¹)	Mantel-Haenzsel, fixed effects			2,39 (1,88-3,04)				0,19 (0,14-0,25)
Grech, 2015 ⁶⁹ (5 ²⁷⁻³¹)	Onbekend (random effects model)			2,40 (1,89-3,05)				
Analyse Zorginstituut (6 ^{27-31,33})	Mantel-Haenzsel, fixed effects			2,30 (1,82-2,89)		1,68 (1,45-1,94)		0,18 (0,13-0,23)
Symptomatische intracerebrale bloedingen								
Goyal, 2016 ²³ (5 ²⁷⁻³¹)	Mixed-effects modellering met fixed effects voor uitkomstmaten	n. v. t.						
Bush, 2016 ²⁴ (5 ²⁷⁻³¹)	REML**							
Health Quality Ontario ²⁵ (5 ²⁷⁻³¹)	Mantel-Haenzsel, fixed effects							
Grech, 2015 ⁶⁹ (5 ²⁷⁻³¹)	Onbekend (random effects model)							

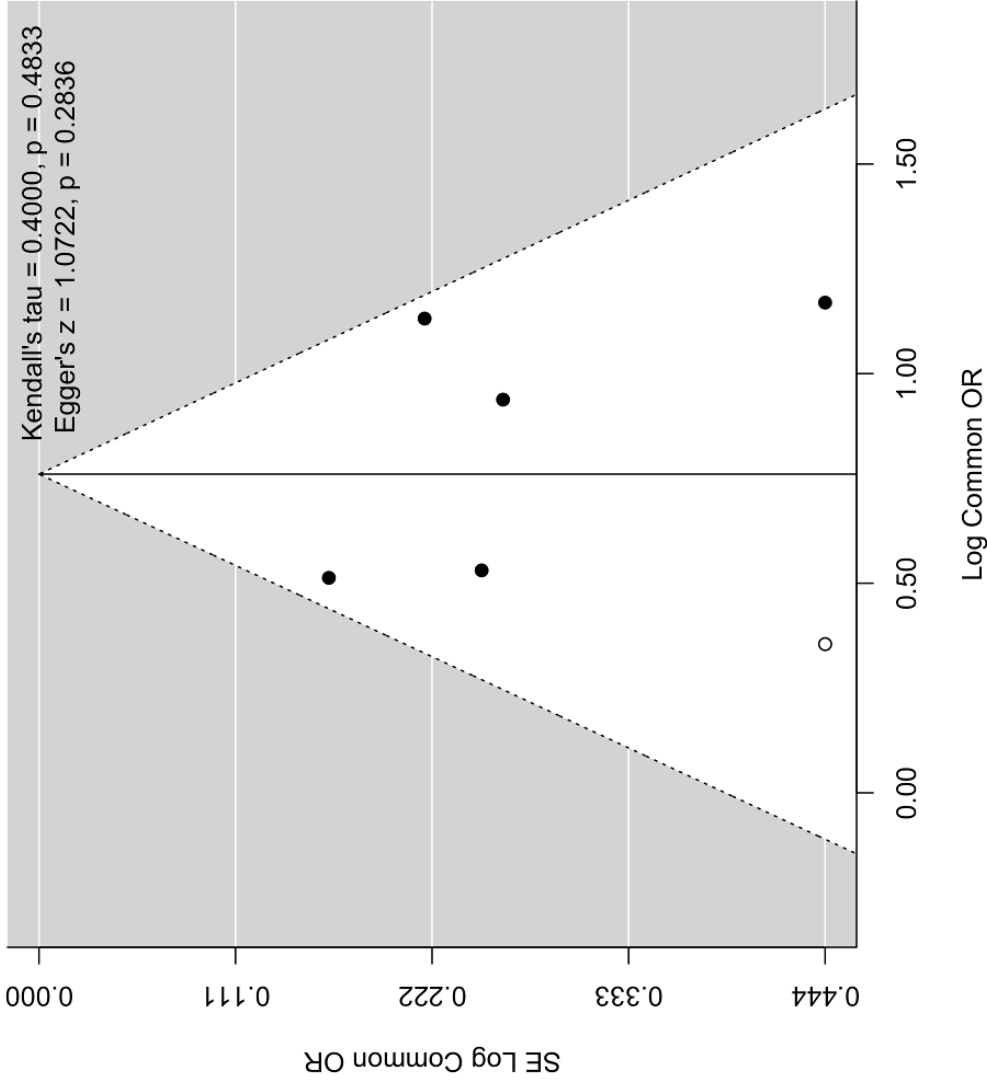
Analyse Zorginstituut (6 27-31,33)	Mantel-Haenzsel, fixed effects		1,09 (0,67-1,77)		1,08 (0,68-1,71)		0,00 (-0,02-0,03)
Mortaliteit							
Goyal, 2016 ²³ (5 27-31)	Mixed-effects modellering met fixed effects voor uitkomstmaten	n.v.t.	0,77 (0,54-1,10)	0,73 (0,47-1,33)	0,82 (0,63-1,07)	0,82 (0,62-1,08)	-3,6%
Bush, 2016 ²⁴ (5 27-31)	REML **		0,78 (0,54-1,12)				
Health Quality Ontario ²⁵ (5 27-31)	Mantel-Haenzsel, fixed effects		0,80 (0,60-1,07)				
Grech, 2015 ⁶⁹ (5 27-31)	Onbekend (random effects model)		0,81 (?-?)				
Analyse Zorginstituut (6 27-31,33)	Mantel-Haenzsel, fixed effects		0,76 (0,58-1,01)		0,80 (0,63-1,01)		-0,04 (-0,08-0,00)
Nieuw herseninfarct							
Emprechtinger, 2016 ²⁶ (3 27,30,31)	Mantel-Haenzsel, fixed effects	n.v.t.			3,60 (1,59-8,15)		
Emprechtinger, 2016 ²⁶ (3 27,30,31)	Mantel-Haenzsel, random effects				3,09 (0,86-11,11)		
Barthel Index							
Analyse Zorginstituut (3 27,30,31)	Mantel-Haenzsel, fixed effects	n.v.t.	2,47 (1,89-3,23)		1,71 (1,45-2,01)		21% (15%-28%)

Ontbrekende geïncludeerde systematische reviews: uitkomstmaat niet gerapporteerd. Lege velden: data niet gerapporteerd

* De common odds ratio is berekend op basis van een ordinale regressieanalyse, waarbij wordt berekend wat de odds zijn om 1 punt verbetering op de mRS als uitkomst te hebben bij de interventiegroep vergeleken met controle. De 'gewone' OR en RR zijn gebaseerd op dichotomisering van de mRS naar 'onafhankelijk functioneren' (mRS 0-2) en 'afhankelijk functioneren' (mRS 3-6). In de meta-analyse van Goyal et al. is de individuele patiëntdata gebruikt om de analyses uit te voeren. De andere meta-analyses hebben op studieniveau gepoold. De variabelen waarvoor is gecorrigeerd zijn leeftijd, geslacht, baseline NIHSS, tijd van start symptomen tot randomisatie, baseline ASPECTS, baseline locatie van occlusie, gelijktijdige contralaterale occlusie of stenose en gebruik van IVT. In de systematische review van Emprechtinger et al.²⁶ werd de mRS niet gerapporteerd.

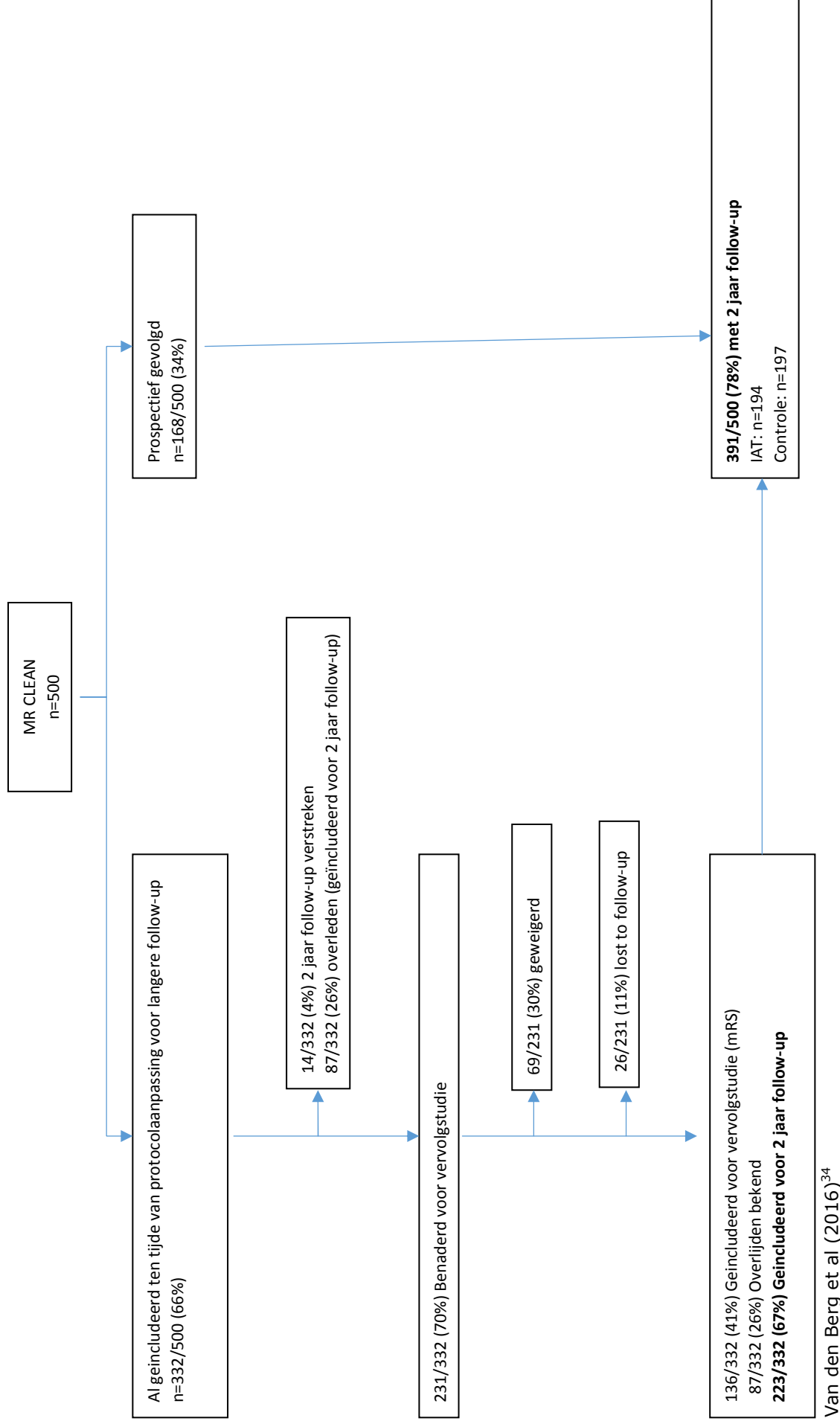
** Inverse-variance weighted restricted maximum-likelihood random-effects model

Bijlage 8: Publicatiebias (mRS)



Bush et al. (2016)²⁴

Bijlage 9: Diagram patiënten met twee jaar follow-up



Van den Berg et al (2016)³⁴

Bijlage 10: Baselinekarakteristieken MR CLEAN

Variabele	Gepoold ²³ (90 dagen follow-up)		MR CLEAN ²⁷ (90 dagen follow-up)		MR CLEAN (2 jaar follow-up)	
	IAT n=634	BSC n=653	IAT n=233	BSC n=267	IAT n=194	BSC n=197
Leeftijd mediaan jaren (IQR)	68 (57-77)	68 (59-76)	66 (55-76)	66 (56-76)	66 (56-76)	66 (57-77)
Geslacht n (%)						
Man	330 (52%)	352 (54%)	135 (58%)	157 (59%)	111 (57%)	118 (60%)
Vrouw	304 (48%)	301 (46%)	98 (42%)	110 (41%)	83 (43%)	79 (40%)
Baseline NIHSS mediaan (IQR)	17 (14-20)	17 (13-21)	17 (14-21)	18 (14-22)	17 (14-21)	18 (14-22)
Locatie occlusie n (%)						
A. carotis interna (met of zonder MCA M1 betrokken)	133 (21%)	144 (22%)	60 (26%)	78 (29%)	50 (26%)	55 (28%)
MCA M1	439 (69%)	452 (69%)	154 (66%)	165 (62%)	130 (67%)	124 (63%)
MCA M2	51 (8%)	44 (7%)	18 (8%)	21 (8%)	13 (7%)	16 (8%)
Anders	11 (2%)	13 (2%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)
Behandeling met IVT n (%)	526 (83%)	569 (87%)	203 (87%)	242 (91%)	168 (87%)	182 (92%)
Tijd van symptomen tot:						
IVT min. mediaan (IQR)	100 (75-133)	100 (74-140)	85 (67-110)	87 (65-116)	85 (68-110)	85 (65-112)
Randomisatie min. mediaan (IQR)	196 (142-260)	196 (142-270)	204 (152-251)	196 (149-266)	205 (152-249)	190 (148-248)
Liespunctie min. mediaan (IQR)	?	n.v.t.	260 (210-313)	n.v.t.	263 (210-307)	n.v.t.

Afkortingen: IAT: intra-arteriële behandeling; MCA: A. cerebri media; IVT: intraveneuze trombolyse; IQR: interkwartielafstand

Bijlage 11: PICO

Een gebruikelijk hulpmiddel om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO(T)-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patiënt = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie);
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zochten wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook aan de zoekopdracht toegevoegd: (T).

Het bepalen van het zogenoemde 'passend onderzoeksprofiel' (S).

Het Zorginstituut heeft schriftelijk de PICO(T) en passend onderzoeksprofiel gestuurd aan de relevant wetenschappelijke verenigingen (de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en het Nederlands Genootschap voor Interventieradiologie) en de patiëntenvereniging. We hebben gevraagd of zij zich in deze PICO kunnen vinden en wat zij minimaal klinisch relevante verschillen in uitkomst achten.

- De Nederlandse Vereniging voor Neurologie vindt een reductie van slechte uitkomst van 5% klinisch relevant. Wanneer de mRS wordt gedichotomiseerd acht de NVN een score van 0-2 versus 3-6 het meest zinnig. Met betrekking tot kwaliteit van leven vindt de NVN de EQ5D een minder geschikte maat omdat hierin naar de mening van de NVN niet-motoriek gerelateerd functieverlies niet goed wordt meegenomen. Wanneer wel gebruik gemaakt wordt van de EQ5D is de vereniging voorts van mening dat een minimaal vereist klinisch relevant verschil moeilijk kan worden onderbouwd.
- De Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) geeft aan dat intra-arteriële trombolyse geen plek heeft in de PICO omdat deze behandeling is achterhaald (door intra-arteriële trombectomie). Ook verduidelijkt de NVvR dat IVT alleen onderdeel is van de interventiebehandeling of controle indien dit is geïndiceerd. Hoewel de NVvR vindt dat de NVN beter kan ingaan op de grens voor klinische relevantie, geven ze wel aan dat een verschil van minder dan 10% patiënten met slechte uitkomst ook klinisch relevant kan zijn. De EQ5D is volgens de NVvR geen geschikte uitkomstmaat om de beperkingen als gevolg van een beroerte te meten.
- De patiëntenvereniging heeft te kennen gegeven geen reactie te geven op de PICO. Een reactie zou mogelijk zijn indien de vraag minder technisch en meer patiëntgericht zou zijn.

Het Zorginstituut heeft naar aanleiding van de scoping de PICO aangescherpt.

We achten de uitkomsten klinisch relevant wanneer bij behandeling met IAT 10% meer patiënten een vermindering van (ten minste) 1 punt op de mRS laten zien vergeleken met controle, of een absoluut risicoverschil van 10% voor onafhankelijk functioneren (mRS 0-2) bij IAT vergeleken met controle. De door de NVN aangedragen 5% is niet verder onderbouwd en daarom baseren we onze beslissing op de powerberekening van de MR CLEAN studie (absolute risicoreductie van 10%). We herkennen de moeilijkheden in het bepalen van een MID bij kwaliteit van leven en houden dan de enige bij ons bekende publicatie aan waarin een gemiddelden tussen de groepen van 0,08 is bepaald. Wij vinden kwaliteit van leven een relevante schaal waarbij op in ieder geval 3 domeinen relevante informatie over fysiek functioneren wordt verzameld (mobiliteit, zelfzorg, ADL). Ook gebruiken we KvL voor het uitvoeren van kosteneffectiviteitsanalyses.

Bijlage 12: Kosteneffectiviteitsanalyse

In totaal zijn er twee kosteneffectiviteitsstudies gevonden en is er door de onderzoekers een door hun uitgevoerde, maar nog niet gepubliceerde studie aangeleverd. Een studie is een modelmatige analyse uit Zweden op basis van de vijf recente studies naar intracraniale arteriële therapie of endovasculaire therapie.⁷⁰ Voor de berekeningen zijn vooral Zweedse data gebruikt. De andere studie is van Health Quality Ontario (Canada) wat een volledige beoordeling is van endovasculaire behandeling bij patiënten met een acute ischemische beroerte.²⁵ Hierin is zowel gekeken naar de veiligheid, klinische effectiviteit, en de kosteneffectiviteit van de interventie. De gegevens over de veiligheid en klinische effectiviteit zijn afkomstig van vijf recent gepubliceerde RCTs na endovasculaire behandeling. De kosten zijn gebaseerd op Canadese data en de analyse is gedaan volgens de Canadese richtlijn.

Echter de voorkeur gaat uit naar een Nederlandse analyse indien beschikbaar. Onderdeel van de verlengde follow-up studie van de Mr Clean studie, Clot Mr Clean, is een economische evaluatie. Gedurende de follow-up van deze studie zijn er extra klinische gegevens, kwaliteit van leven gegevens en zorggebruik data verzameld.

Methode CLOT MR-CLEAN

Studieopzet en dataverzameling

De economische evaluatie binnen CLOT MR-CLEAN was onderdeel van de pragmatische multicenter gerandomiseerde klinische studie naar endovasculaire therapie of IAT. De kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en de kostenutiliteitsanalyse (KUA) zijn uitgevoerd vanuit maatschappelijk perspectief. De uitkomstmaat bij de KEA is de kosten per patiënt met een slechte uitkomst op de modified Rankin Scale en bij de KUA is de QALY de uitkomstmaat.

De totale follow-up in de klinische studie was 2 jaar, maar door de latere start van de verlengde follow-up studie is het niet mogelijk geweest om voor alle patiënten voor elk meetmoment data te verzamelen. Data werd verzameld op 90 dagen, 6 maanden, 1 jaar, 18 maanden en 2 jaar na randomisatie.

Verschillende databronnen zijn gebruikt voor het zorggebruik, namelijk case report formulieren, medische dossiers en vragenlijsten ingevuld door patiënten. Dit geldt voor zowel het zorggebruik als voor de klinische uitkomsten en kwaliteit van leven gegevens.

Effecten en kwaliteit van leven/utiliteiten

In de economische evaluatie is er gebruik gemaakt de kwaliteit van leven data, gemeten met de EQ-5D-3L. Voor de klinische effectiviteitsstudie is er vooral gekeken naar de uitkomsten na 2 jaar op de mRS, waarbij scores van 0-2 als functionele onafhankelijkheid (goede uitkomst) en scores van 3-6 als functionele afhankelijkheid of dood (slechte uitkomst) zijn beoordeeld.

Voor de KUA is het Nederlandse scoringsalgoritme voor de EQ-5D-3L gebruikt. De schaal loopt van -0,329 voor de slechtste gezondheidstoestand tot 1 voor de beste toestand, waarbij 0 gelijk is aan dood. QALYs zijn berekend door de productsom van de utiliteiten en de duur van de tussenliggende tijdsperiodes met elkaar te vermenigvuldigen.

Kosten

De kosten binnen de gezondheidszorg bevatten de kosten van de endovasculaire behandeling, opname in het ziekenhuis, diagnostiek en interventies, revalidatie, residentiële zorg (verpleeghuis of verzorgingshuis), poliklinisch bezoek en thuiszorg. De eigen bijdrage/betalingen van patiënten en familie bevatten de kosten van extra informele zorg, zelfzorg geneesmiddelen (OTC) en reiskosten. Voor de berekening van de zorgkosten is de meest recente Nederlandse kostenhandleiding gebruikt. Voor diagnostische en therapeutische procedures zijn de gepubliceerde tarieven van vier ziekenhuizen gebruikt (juni - december 2014). Dat zijn drie academische ziekenhuizen en een topklinisch ziekenhuis. De eenheidsprijs van de endovasculaire behandeling is berekend door de kosten van personeel, materiaal en overhead te bepalen.

De kosten voor de benodigde infrastructuur, faciliteiten en de 24/7 beschikbaarheid daarvan zijn

echter niet meegenomen in de analyse. Het meenemen van deze kosten zal er voor zorgen dat de kosteneffectiviteit in de praktijk minder gunstig zal zijn.

Tabel 1 Gehanteerde prijzen in berekening (€,2014)			
Zorggebruik	Eenheid	Kosten	Bron
Acute interventie/zorg			
Endovasculaire behandeling	Procedure	€9.924,50 ^a	Kostenberekening (top-down)
Alteplase	50 mg	€475,82	Medicijnkosten.nl
Procedures – type procedures	Procedure	Tarief	Gepubliceerde tarieven
Ziekenhuisopname			
Opname algemene afdeling	Dag	€476	Kostenhandleiding 2015
Opname op IC	Dag	€1.186	Kostenhandleiding 2015
Institutionele zorg			
Verpleging & verzorging	Dag	€168	Kostenhandleiding 2015
Revalidatiecentrum	Dag	€460	Kostenhandleiding 2015
Dagopname revalidatiecentrum	Uur	€153	Kostenhandleiding 2015
Thuiszorg			
Alfahulp/huishoudelijke hulp	Uur	€20	Kostenhandleiding 2015
Persoonlijke verzorging thuis	Uur	€50	Kostenhandleiding 2015
Verpleging thuis	Uur	€73	Kostenhandleiding 2015
Consultaties			
Neurologie	Bezoek	€99	Kostenhandleiding 2015
Huisarts	Bezoek	€41,50 ^b	Kostenhandleiding 2015
Fysiotherapeut	Bezoek	€33	Kostenhandleiding 2015
Ergotherapeut	Bezoek	€33	Kostenhandleiding 2015
Logopedist	Bezoek	€30	Kostenhandleiding 2015
Eigen betalingen patiënt			
Reiskosten	Maandelijkse kosten	Rapportage	Zelfrapportage door patiënt
Informele zorg/privé hulp	Maandelijkse kosten	Rapportage	Zelfrapportage door patiënt
OTC/Zelfzorg middelen	Maandelijkse kosten	Rapportage	Zelfrapportage door patiënt

^a Deze interventiekosten zijn het gemiddelde van met (€9.956) en zonder (€9.893) algemene anesthesie

^b Dit is het gemiddelde van een bezoek aan de huisarts (€33) en een huisbezoek door de huisarts (€50)

Missende data en risico op bias

Een overzicht van het aantal missende data en op welke meetmomenten is te vinden in bijlage 9. Missende data over zorggebruik of utiliteiten tijdens de follow-up zijn geïmputeerd door gebruik te maken van 'last observation carried forward' in het geval van missende data aan het einde van de follow-up. Voor missende data op een meetmoment waarbij er data waren op een eerder en een later meetmoment is er gebruik gemaakt van 'first observation carried forward'. Vanwege de afwijkende data qua zorggebruik op meetmoment 3 maanden zijn deze data nooit gebruikt voor de 'last observation carried forward'. De onderzoekers geven echter niet aan waarom er niet is gekozen voor multiple imputaties. Deze methode wordt in de meeste gevallen gezien als het meest geschikt en het is onduidelijk waarom hier niet voor gekozen is.

Indien patiënten dood gingen tijdens follow-up is er geen zorggebruik meer meegenomen vanaf de tweede follow-up moment na het overlijden. Voor het meetmoment direct na overlijden zijn dus nog wel zorggebruik data meegenomen. De kwaliteit van leven is wel gelijk als 0 beoordeeld bij het eerst volgende meetmoment.

De overige missende waarden voor levende of overleden patiënten zonder enige beschikbare data na 3 maanden voor de rest van de follow-up of einde of de studie, zijn gezien als missing compleet at random en zijn geïmputeerd door middel van multiple imputaties. Dit is vijf maal gedaan. Hiervoor zijn dezelfde variabelen gebruikt als bij de imputatie van klinische data.

Door de missende data en de imputatie van data is er kans op bias wat wordt versterkt door 'not at random' missende data. In de controle groep zijn er meer missende data bij patiënten met een slechte uitkomst wat de resultaten vertekend kan hebben. Een conservatief scenario wat betreft

kosten zal zijn om bij de IAT groep de hoogste kosten te imputeren en bij de controle groep de laagste kosten.

Base-case analyse en gevoeligheidsanalyses

Voor de base-case analyse zijn de kosten per QALY en de kosten per additionele patiënt met slechte uitkomst uitgerekend. Voor de laatste analyse zijn alleen de data van de 391 patiënten gebruikt waarvan er een complete follow-up was na 2 jaar (IAT groep n=194 en controlegroep n=197). Dezelfde groep is ook gebruikt voor de analyses na 2 jaar follow-up van de klinische effectiviteit. Daarnaast is er nog een extra analyse gedaan naar subgroepen van patiënten onder en boven de mediane tijd van start van de symptomen tot randomisatie (200 minuten).

In de gevoeligheidsanalyse zijn twee alternatieve methoden voor multiple imputatie gebruikt, voor zowel het aantal ziekenhuisdagen als het aantal dagen op de IC. Bij de eerste methode zijn de missende data genegeerd door alleen de beschikbare data mee te nemen. Bij de tweede methode is een Kaplan-Meier overlevingsbenadering gebruikt voor het imputeren van de kosten in plaats van voor het voorspellen van de overleving.

Resultaten CLOT MR-CLEAN

Kwaliteit van leven

Patiënten in de interventiegroep hadden gedurende de 2 jaar follow-up gemiddeld 0,993 QALYs en in de controle groep was dat 0,834. Het verschil was daarmee 0,158 in het voordeel van de IAT groep. Er is ook nog gekeken naar de groep van patiënten waarvan er data waren na 2 jaar follow-up (n=391). In die vergelijking is het verschil groter (0,2), maar daar moet wel bij opgemerkt worden dat er in verhouding meer missende data waren in de patiënten met een ongunstigere klinisch effect in de controle groep. Alle resultaten wat betreft kwaliteit van leven zijn te zien in onderstaande tabel 2. Hieruit blijkt dat in alle vergelijkingen de patiënten in de IAT groep een hogere kwaliteit van leven hebben.

Tabel 2 Kwaliteit van leven			
	IAT groep	Controle groep	Verskil in kwaliteit van leven
QALYs	0,993	0,834	0,158
QALYs patiënten follow-up na 2 jaar	0,924	0,725	0,2
<i>Subgroep vroeg-behandelde patiënten</i>			
QALYs	1,018	0,818	0,199
<i>Subgroup laat-behandelde patiënten</i>			
QALYs	0,969	0,851	0,117

Zorggebruik, kosten en kosteneffectiviteit

Het zorggebruik tussen de twee groepen gedurende de 2 jaar follow-up verschilt op een aantal punten naast het gebruik van de endovasculaire behandeling. De groep die werd behandeld met IAT gebruikte over het algemeen minder zorg (in eenheden) dan de controle groep. De IAT groep ging wel vaker naar de huisarts, namelijk gemiddeld 7,78 ten opzichte van 6,61 in de controle groep. Het verschil in aantal eenheden revalidatiezorg (opname en poliklinisch) en het aantal bezoeken aan de fysiotherapeut was statistisch significant. Verder was er ook een verschil ten gunste van de IAT groep in de kosten gerelateerd aan transport en informele zorg. De IAT groep gebruikte meer zelfzorg geneesmiddelen dan de controle groep. Een overzicht van de kosten per gemiddelde patient voor beide behandelgroepen is te vinden in tabel 3.

Tabel 3 Gemiddelde kosten per patient (€,2014)			
Zorggebruik	IAT groep	Controle groep	Verskil
Acute interventie/zorg			
Endovasculaire behandeling	€9.200	€37	€9.163
Alteplase (intraveneus)	€828	€862	€-33
Procedures	€1.628	€1.398	€228
Ziekenhuisopname			

	Opname algemene afdeling	€7.268	€7.928	€-650
	Opname op IC	€1.223	€1.892	€-669
Institutionele zorg				
	Verpleging & verzorging	€16.889	€20.871	€-3.982
	Revalidatiecentrum	€28.080	€36.041	€-7.961
	Dagopname revalidatiecentrum	€4.217	€7.706	€-3.489
Thuiszorg				
	Alfahulp/huishoudelijke hulp	€1.813	€2.565	€-752
	Persoonlijke verzorging thuis	€7.557	€8.664	€-1.107
	Verpleging thuis	€5.572	€6.954	€-1.382
Consultaties				
	Neurologie	€257	€269	€-12
	Huisarts	€323	€274	€49
	Fysiotherapeut	€1.610	€2.204	€-594
	Ergotherapeut	€523	€668	€-146
	Logopedist	€576	€838	€-262
Eigen betalingen patiënt				
	Reiskosten	€1.451	€1.553	€-102
	Informeel zorg/privé hulp	€1.353	€1.209	€144
	OTC/Zelfzorg middelen	€967	€891	€76

In tabel 4 zijn de gemiddelde kosten per patiënt in beide groepen vanuit zowel het maatschappelijk perspectief als vanuit het gezondheidszorgperspectief weergegeven. Daarnaast is ook het verschil aangegeven en is de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) met gegevens uit tabel 2 en tabel 4 berekend. Uit tabel 4 blijkt dat in de gemiddelde kosten per patiënt in de IAT groep lager zijn dan in de controle groep. Dit geldt voor beide perspectieven en voor beide analyses.

Aangezien de patiënten in de IAT groep lagere kosten hebben en ook betere uitkomsten in QALYs zijn de ICERs dominant. Er blijkt wel dat het verschil in kosten groter is als er wordt gekeken naar de gehele patiëntenpopulatie (n=500) ten opzichte van de groep met patiënten met complete follow-up (n=391). Echter bij die laatste groep was het verschil in QALYs groter.

Tabel 4 Gemiddelde kosten per patiënt				
	IAT groep	Controle groep	Verskil in kosten	ICER¹
Maatschappelijk perspectief – verdisconteerd	€91.030	€102.925	-€11.896	dominant ²
Maatschappelijk perspectief	€91.902	€104.135	-€12.234	dominant
Gezondheidszorgperspectief – verdisconteerd	€87.333	€99.344	-€12.012	dominant
Gezondheidszorgperspectief	€88.131	€100.486	-€12.352	dominant
<i>Groep patiënten follow-up na 2 jaar (n=391)</i>				
Maatschappelijk perspectief – verdisconteerd	€73.692	€75.286	-€1.593	dominant
Maatschappelijk perspectief	€74.250	€76.007	-€1.756	dominant
Gezondheidszorgperspectief – verdisconteerd	€70.264	€72.047	-€1.783	dominant
Gezondheidszorgperspectief	€70.753	€72.703	-€1.950	dominant

¹ ICER: incrementele kosteneffectiviteitsratio, verschil in kosten gedeeld door het verschil in effecten

² Dominant: nieuwe interventie is goedkoper en effectiever

Subgroepanalyse

In een subgroep analyse is er ook gekeken naar de kosten, effecten en de kosteneffectiviteit van de patiënten die gerandomiseerd zijn voor of na naar de mediane tijd. De resultaten qua kosten zijn te zien in tabel 5 en kwaliteit van leven in tabel 2. De kosten zijn daarbij niet verdisconteerd.

Bij de vroeg behandelde patiënten zijn de kosten hoger in de IAT groep (n=114) dan in de controle groep (n=137), maar er zijn wel betere effecten op kwaliteit van leven. Het verschil in kosten tussen de twee groepen is hierbij klein. De ICER vanuit het maatschappelijk perspectief (verdisconteerd) is

€5.708.

De vroeg behandelde patiënten in de IAT groep hebben iets hogere kosten maar wel betere uitkomsten wat betreft kwaliteit van leven. Patiënten in de controle groep hebben zowel lagere kosten als een lagere kwaliteit van leven dan de gehele controle groep. De laat behandelde patiënten hebben in de IAT groep hebben lagere kosten maar ook een lagere kwaliteit van leven. Het omgekeerde geldt voor patiënten in de controle groep.

De ICER van de vergelijking patiënten in de IAT groep versus controle groep (n=130) is dominant bij de laat behandelde patiënten. De kosten voor de controle groep zijn hoger dan de gemiddelde kosten, maar de kwaliteit van leven is beter.

Tabel 5 Subgroep analyse – tijd tot randomisatie				
	IAT groep	Controle groep	Verschil in kosten	ICER
<i>Vroeg behandelde patiënten (onder mediane tijd)</i>				
Maatschappelijk perspectief	€94.446	€93.705	€741	€4.689,87
Gezondheidszorgperspectief	€90.349	€90.396	-€47	dominant
<i>Laat behandelde patiënten (boven mediane tijd)</i>				
Maatschappelijk perspectief	€89.464	€115.128	-€25.664	dominant
Gezondheidszorgperspectief	€86.006	€111.112	-€25.107	dominant

De lagere kosten bij de laat behandelde patiënten in de IAT groep zijn het gevolg van lagere kosten voor verpleeghuis, revalidatie (opname of ambulant) en thuiszorg bij deze patiënten.

Volgens de onderzoekers is dit het gevolg van de relatieve oversterfte in de laat behandelde patiënten bij de IAT groep (33 van de 119), waardoor er minder kosten na de interventie zijn gemaakt. In de controle groep is er sprake van een relatieve oversterfte bij de vroeg behandelde patiënten (44 van de 137), waardoor er daar ook veel patiënten waren met een kwaliteit van leven van 0.

Conclusie

Alle resultaten voor zowel de gehele populatie als voor de subgroepen laten zien patiënten die met IAT behandeld zijn een betere kwaliteit van leven hebben. In bijna alle groepen zijn ook de gemiddelde kosten per patiënt lager behalve voor de vroeg behandelde patiënten. Echter in dat geval is het kostenverschil beperkt en is de berekende ICER gunstig.

Het grootste probleem echter in deze studie is de hoeveelheid missende data. Dit is grotendeels het gevolg van de latere start van de follow-up studie waardoor vele patiënten al een aantal meetmomenten voorbij waren. Daarnaast waren er ook een aantal patiënten die niet langer mee wilden doen aan de studie. Dit waren vooral patiënten in de controle groep met slechtere klinische uitkomsten. In de imputatie van de missende data is hier wel rekening mee proberen te houden door gebruik te maken van verschillende voorspellende parameters.

Daarnaast zijn de kosten voor de benodigde infrastructuur, faciliteiten en de 24/7 beschikbaarheid daarvan zijn echter niet meegenomen in de analyse. Het meenemen van deze kosten zal er voor zorgen dat de kosteneffectiviteit in de praktijk minder gunstig zal zijn.

Bijlage 13: Budgetimpactanalyse

De budgetimpactanalyse is gedaan vanuit het gezondheidsperspectief en voor patiëntenaantallen is de incidentie gebruikt. Voor de analyse zijn alle gezondheidszorgkosten meegenomen waarbij er is aangenomen dat de gezondheidstoestand van de patiënten in het tweede jaar stabiliseert en de revalidatie dan ook stopt. Per patiënt zijn de kosten voor maximaal vier jaar meegenomen. Voor de kosten van de endovasculaire behandeling zijn de kosten zoals berekend in de studie.

Patiëntenaantallen

In totaal krijgen ongeveer 46.000 patiënten per jaar in Nederland een beroerte (incidentie). Uit gegevens blijkt dat het in 80% van de patiënten gaat om een ischemische beroerte (36.800 patiënten). Een beperkt deel van de patiënten met een ischemische beroerte komt in aanmerking voor IAT, de onderzoekers van de MR CLEAN-studie schatten dat 15% van de patiënten met een ischemische beroerte voor deze specifieke behandeling in aanmerking komt. Niet alle patiënten hebben een behandelbare intracraniale occlusie, het blijkt dat ongeveer een derde van de patiënten in aanmerking komen voor behandeling. Hierdoor komt het aantal geschikte patiënten op 1800. Dit gaat dan om patiënten die zich binnen 4,5 uur na start van de symptomen in het ziekenhuis melden. Indien ook patiënten worden behandeld die zich binnen 6 uur na start van de symptomen melden gaat het volgens de onderzoekers om 2000 tot 2500 patiënten die geschikt zijn.

In MR CLEAN-R is na afloop van de inclusie voor MR CLEAN het aantal patiënten bijgehouden die worden behandeld met IAT in Nederland. Uit die gegevens blijkt dat in 2015 ongeveer 800 patiënten werden behandeld. Uit dezelfde gegevens blijkt ook dat de jaarlijkse groei ongeveer 200 patiënten bedraagt maar dat die geleidelijk afzwakt naar 100 per jaar.

De onderzoekers verwachten dat in 2016 ongeveer 1100 patiënten wordt behandeld, in 2017 ongeveer 1300 patiënten en dat uiteindelijk in 2020 ongeveer 1600 worden behandeld. Dit is dus iets lager dan de geschatte 1800 patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling.

Kosten per jaar en budget impact

In de berekening van de budget impact zijn de kosten van twee grote vormen van zorg meegenomen. Vanwege het gekozen perspectief zijn de kosten voor de patiënt en directe familie zijn niet meegenomen in deze analyse. Onder institutionele zorg vallen de kosten van ziekenhuiszorg, revalidatiecentrum en verzorgingshuis/verpleeghuis. Dit is inclusief de kosten van de interventie van gemiddeld €9.924,50. Onder de categorie niet-institutionele zorg vallen de kosten van huisarts, paramedici en thuiszorg.

In tabel 6 zijn de totale kosten per categorie per patiënt per jaar weergegeven.

Tabel 6 Kosten per patiënt per jaar		
	IAT groep	Controle groep
Institutionele zorg – jaar 1	€57.802	€59.790
Institutionele zorg – jaar 2	€12.356	€18.525
Institutionele zorg – na jaar 2	€7.906	€9.650
Non-institutionele zorg – jaar 1	€9.574	€11.097
Non-institutionele zorg vanaf jaar 2	€8.400	€11.072
Totaal jaar 1	€67.376	€70.887
Totaal jaar 2	€20.756	€29.597
Totaal na jaar 2	€16.306	€20.722

Uit tabel 6 komt naar voren dat de kosten per patiënt per jaar in de IAT groep lager zijn dan in de controle groep. Dit is het gevolg van de betere gezondheidstoestand van de gemiddelde patiënt in de IAT groep, waardoor deze in verhouding minder zorg gebruiken.

Hieruit volgt, volgens de berekening van de onderzoekers van de Clot Mr Clean studie, dat de vergoeding van IAT tot een besparing zal leiden op het gezondheidszorgbudget in vergelijking met de huidige situatie (controle groep). Uit de berekening komt naar voren dat de jaarlijkse besparing in 2017 ongeveer €17,8 miljoen bedraagt en dat de besparing op loopt tot €39,2 miljoen in 2020. In deze berekening is er daarbij van uitgegaan dat de gemiddelde kosten per patiënt uit de CLOT MR CLEAN-studie overeen komen met de gemiddelde kosten in de dagelijkse praktijk. Daarnaast zijn de kosten voor de benodigde infrastructuur, faciliteiten en de 24/7 beschikbaarheid daarvan zijn echter niet meegenomen in de analyse. Het meenemen van deze kosten zal er voor zorgen dat de budget impact in de praktijk minder gunstig zal zijn.

Bijlage 14: Reacties partijen

Dr. N. B
Sector Zorg
Zorginstituut Nederland
Postbus 320
1110 AH Diemen

Den Haag, 29 november 2016
Referentie: AV/KI/MK/2016.128
Betreft: conceptstandpunt IAT

Geachte mevrouw B

Op 2 november 2016 ontvingen we uw verzoek te reageren op de conceptbeoordeling inzake de **Intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct**.

Gezien de mogelijk verstrekken gevolgen voor mensen met een herseninfarct en hun naasten achtte De Hart&Vaatgroep het van belang ook de andere bij dit thema nauw betrokken patiëntenorganisatie, te weten Hersenletsel.nl, actief te betrekken. Samen hebben we de Hartstichting en Hersenslichting geconsulteerd.

Onze organisaties zijn ingenomen met de conclusie dat de IAT behandeling als effectief is beoordeeld en daarmee als verzekerde zorg wordt aangemerkt. We onderschrijven het standpunt van het Zorginstituut dat, gezien de complexiteit van de behandeling en de ingrijpendheid van de reorganisatie van CVA-zorg, er een tijdelijke overgangssituatie gerealiseerd moet worden. Voor ons staat voorop dat de IAT behandeling zodanig georganiseerd moet worden dat alle mensen die in aanmerking komen voor deze behandeling, deze ook daadwerkelijk krijgen. Een te lange aanrijtijd mag daarbij geen belemmering zijn. Daarbij staat voor ons de veiligheid van de behandeling op nummer 1.

Na bestudering van uw concept standpunt vragen we naast bovenstaande aandacht voor onderstaande zaken:

- Het is van belang dat, vóórdat de behandeloptie zich verspreidt over een groot aantal ziekenhuizen, kwaliteitseisen, normen en minimale behandelaantallen worden vastgesteld. Deze indicatoren dienen tripartiet opgesteld te worden.
- Alhoewel een vergunningsplicht niet onze voorkeur heeft, is het acceptabel als instrument om te sturen naar een kwalitatief hoogstaande IAT-behandeling en zorg.
- Essentieel bij de toewijzing is dat behandelcentra in staat zijn de gehele zorgketen, in het bijzonder de acute zorgketen, te overzien en te organiseren.
- Het voorlopig toewijzen aan de 'Mr. Clean'-centra ligt voor de hand, met de kanttekening dat dit niet vanzelfsprekend is en deze centra beoordeeld moeten worden op hun uitkomsten voor deze behandeling in de afgelopen periode. Wij vinden het belangrijk dat hierbij ook gekeken wordt naar de aanrijtijden.



- Voor het aanwijzen van andere centra, omwille van voldoende geografische spreiding, is een voorlopige set kwaliteitseisen nodig en moeten de centra die daarvoor opteren, redelijkerwijs aantonen dat ze in staat zijn daaraan te voldoen.
- Niet omschreven is wanneer een centrum voldoet aan een voldoende research infrastructuur. Voor de 'nieuwe' centra en voor de 'Mr. Clean' – centra mag worden verlangd dat zij de bestaande registratie gaan gebruiken dan wel voortzetten. Maar wij stellen vraagtekens bij overige eisen aan de onderzoeksetting. Onzes inziens mag dit niet ten koste gaan van al dan niet ondergaan IAT puur vanwege de keuze voor locatie t.g.v. onderzoekseisen; het risico hierbij is dat in bepaalde gebieden de aanrijtijd te lang wordt.
- In onderzoek naar de organisatie van de IAT behandeling, moeten ook de mogelijk negatieve consequenties van vervoer tussen locaties meegenomen worden.
- Voor het beoordelen van de uitkomsten moet de opgebouwde registratie, die in de periode van 'voorlopige toelating' is opgebouwd, z.s.m. gepubliceerd worden.
- In hoofdstuk 7, 4^e alinea staat vermeld dat zorgverzekeraars hebben laten weten dat zij op dit moment onvoldoende geëquipeerd zijn om te voldoen aan hun verantwoordelijkheid om IAT-zorg te vergoeden daar waar die voldoende veilig en effectief wordt uitgevoerd. Wij begrijpen dit standpunt niet, gezien het feit dat er vastgesteld is dat de behandeling kosteneffectief is.

Tenslotte valt ons op dat er aan de overgangssituatie geen termijn verbonden is. Wij schatten in dat een termijn van een jaar, 2017, reëel is. Gezien de complexiteit van de te nemen beslissingen is tripartiet overleg noodzakelijk. Vanzelfsprekend zijn onze organisaties bereid een bijdrage hieraan te leveren. Wij zien graag een uitnodiging tegemoet

Met vriendelijke groet,

Anke Vervoord,
Directeur De Hart&Vaatgroep

Monique Lindhout,
Directeur Hersenletsel.nl

T.a.v. mw. dr. N. B.
Zorginstituut Nederland,
Postbus 320
1110 AH Diemen

Datum 30-11-2106
Oms kenmerk IATZN
Telefoon
E-mail
Behandeld door Bea Uhlenhop, namens
Zorgverzekeraars Nederland

Onderwerp Commentaar Zorgverzekeraars Nederland op conceptadvies
Zorginstituut Nederland over Intra-Arteriële Trombolysen

Geachte mevrouw B

Ik stuur u hierbij namens Zorgverzekeraars Nederland (ZN) het commentaar op het concept advies van het Zorginstituut Nederland (ZIN) over Intra-Arteriële Trombolysen /Trombectomie (IAT) bij acuut CVA.

Zorgverzekeraars zijn zeer verheugd over het gedegen concept advies van het ZIN over IAT bij CVA. In het bijzonder ook de aandacht die besteed is aan de eisen die inbedding van deze interventie stelt aan de organisatie van de hele CVA spoedzorgketen. Naast uiteraard de eisen aan de interventie centra zelf, om te kunnen komen tot een optimale balans tussen concentratie - om deze hoog complexe, multidisciplinaire behandeling veilig, effectief en doelmatig te kunnen verlenen - en de juiste spreiding van zorg om patiënten snel te kunnen behandelen.

IAT is een hoog complexe interventie die tot forse kwaliteitswinst voor verzekerden (aanzienlijk verhoogde kans op herstel na een acuut herseninfarct) en een forse macrokostenbesparing (in 2017 ca. €17,8 miljoen, oplopend tot €39,2 miljoen in 2020, exclusief infrastructurele en 24/7 beschikbaarheidskosten) kan leiden. Daarmee is dit Voorwaardelijke Toelatings (VT) traject *in potentie* een van de meest succesvolle trajecten, die het belang van beheerste introductie van veelbelovende innovaties onderstreept.

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) onderschrijft echter de conclusies van het ZIN dat de (concept) kwaliteitseisen van de NVN en NVvR onvoldoende zijn om te borgen dat de beoogde kwaliteits- en doelmatigheidswinst *in de praktijk* ook wordt behaald.

De NVN en NVvR hebben immers alleen eisen opgesteld aan de Interventiecentra en niet aan de hele spoedzorg keten. Daarnaast bieden de kwaliteits- en volume eisen aan de interventie centra ruimte voor een forse uitbreiding van het aantal centra in Nederland (tot maximaal 40). Naar schatting 7% van de patiënten met een acuut herseninfarct komt in aanmerking voor deze interventie, wat neerkomt op ruwweg 2.000 patiënten per jaar in Nederland. Deze hoog complexe interventie vereist naast forse investeringen in apparatuur, ruimtes en optimalisering van de logistiek een 24 uur per dag en 7 dagen per week beschikbaar multidisciplinair behandelteam, bestaande uit een ervaren interventionalist, neuroloog, radioloog, anesthesioloog en ondersteuning, om IAT veilig en efficiënt te kunnen uitvoeren. Om deze 7 % patiënten effectief en doelmatig met deze baanbrekende innovatieve interventie te kunnen behandelen is een herinrichting van de *gehele* CVA spoedzorg nodig. Behalve de organisatie binnen een IAT ziekenhuis zijn duidelijke afspraken over taakverdeling tussen IAT en niet IAT ziekenhuizen, om te zorgen voor doelmatige spreiding van interventie centra en patiëntenstromen tussen IAT en niet IAT ziekenhuizen nodig. Daarnaast zijn ook regionale afspraken die de hele (acute) zorgketen betreffen van cruciaal belang.

Postbus 444

2300 AK Leiden

www.zilverenkruis.nl

Het ZIN adviseert daarom terecht dat er een overgangsperiode moet komen, waarin enerzijds beter onderbouwde kwaliteitseisen aan de interventie centra geformuleerd moeten worden, die als basis kunnen dienen voor een optimaal spreidingsplan en anderzijds kwaliteitseisen aan de organisatie van de hele CVA spoedzorgketen. Verzekeraars wijzen hierbij op de belangrijke rol van het ZIN om in de spoedzorg tot algemeen aanvaarde streefnormen te komen. Dit betreft zowel de medisch inhoudelijke zorg als ook de organisatie van zorg in de spoedketen, inclusief volume normen en bereikbaarheidselzen. Voor deze spoedinterventie geldt immers ook "Time Is Brain". Dat vereist niet alleen optimale logistiek in het ziekenhuis maar ook in extramurale spoedketen.

ZN ondersteunt daarbij nadrukkelijk ook het advies van ZIN aan VWS om in de overgangsperiode de huidige 17 MR CLEAN centra *voorlopig* nog als interventiecentra aan te wijzen. Dat is essentieel om in de overgangsperiode een onomkeerbare wildgroei van centra te voorkomen, waarmee niet alleen de beoogde kwaliteitswinst maar ook de doelmatigheid in gevaar wordt gebracht.

ZN wil hierbij onderstrepen dat verzekeraars *zelf niet* in staat zijn in de overgangsperiode het aantal benodigde centra en een optimaal spreidingsplan te bepalen. Niet alleen omdat de kwaliteits- en bereikbaarheidselzen om selectief te kunnen contracteren ontbreken. Maar ook omdat het instrument selectief contracteren voor spoedzorg niet ingezet *kan* worden. Verzekerden kunnen voor spoedzorg immers zelf niet kiezen in welke centrum ze behandeld willen worden. Verzekerden hebben daarom voor niet gecontracteerde spoedzorg recht op volledige restitutie.

De enige partij die, als de zelfregulering niet werkt, de noodzakelijke regulerende maatregelen kan nemen is VWS, zoals de minister in haar brief van oktober 2016 heeft aangegeven. ZN ondersteunt daarom het voornemen van de minister om het WBMV instrument niet enkel in te zetten om de kwaliteit van hoog complexe zorg te borgen, maar ook om de doelmatigheid van dure innovatieve zorg te bevorderen. En verzoekt de minister om dit instrument tijdens de door ZIN geadviseerde overgangsperiode in te zetten om de huidige MR CLEAN centra *voorlopig* aan te wijzen, dan wel de huidige MR CLEAN centra tijdelijk in de ZVW op te nemen of de VT verlengen.

Verzekeraars begrijpen dat dit, gezien de korte periode om dit in te regelen, ook voor VWS een lastige opgave is. Echter het niet regulerend optreden door VWS in de overgangsperiode tussen einde Voorwaardelijke Toelating (VT) traject per 1-1-2017 en het beschikbaar komen van algemeen aanvaarde normen voor een optimaal spreidingsplan en inbedding in de spoedketen, kan de potentie van een van de meest succesvolle VT trajecten, om forse kwaliteitswinst te realiseren en een forse macrokosten-besparing, onomkeerbaar in gevaar brengen.

Verzekeraars onderschrijven daarnaast ook de noodzaak in de overgangsperiode:

- de indicaties te beschrijven waarvoor IAT voldoet aan stand van wetenschap en praktijk
- de tariefstructuur aan te passen, zodat er een reële vergoeding is voor regio-ziekenhuizen die patiënten, na IAT interventie in een IAT centrum, overnemen.
- de resultaten van de huidige MR CLEAN centra te monitoren.

Onderwerp **Commentaar Zorgverzekeraars Nederland op conceptadvies
Zorginstituut Nederland over Intra-Arteriële Trombolysie
bij(IAT/Trombectomie)**

Datum **30-11-2106**
Oms kenmerk **IATZN**

ZN verzoekt VWS daarom de in de overgangperiode aangewezen MR CLEAN centra te verplichten de door het ZIN geadviseerde kwaliteitsindicatoren te registreren en de uitkomsten ter beschikking te stellen aan ZIN, IGZ en verzekeraars. Deze omvatten ten minste de doorlooptijd tussen start symptomen en reperfusie tijd, de deur tot perfusietijd, het aantal IAT-ingrepen per centrum en per interventionalist, het percentage succes van de ingreep (rekanalisatie), de effectiviteit (mRS), complicaties (intracerebrale bloedingen, nieuwe infarcten, mortaliteit) evenals het volume IVT (intraveneuze trombolysie) behandelingen per centrum.

Verzekeraars merken daarbij op dat zij het betreuren dat de resultaten van de individuele MR CLEAN centra tijdens het VT traject niet verplicht zijn opgenomen in de rapportage van de onderzoekers aan het ZIN. Daardoor is niet tijdig inzichtelijke welke MR CLEAN centra het best presteren.

Daarom verzoekt ZN VWS deze eis in nieuwe voorwaardelijke toelatingstrajecten op te nemen.

Hartelijke groet,

Mw. E.M.J. Uhlenhop, arts Maatschappij en Gezondheid
Senior medisch adviseur Zilveren Kruis | Medisch Advies & Innovatie



Nederlandse Vereniging
voor Neurologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Radiological Society of the Netherlands

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Vught/Utrecht, 2 december 2016

Betreft: concept beoordeling Intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct

Geachte mevrouw B

In antwoord op uw mail gedateerd 2 november jl. vindt u hieronder het commentaar van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) op het conceptrapport intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct.

Allereerst zijn wij verheugd in uw *conceptbeoordeling* IAT te lezen, dat na een zorgvuldige bestudering van wetenschappelijke studies vastgesteld wordt dat de IAT-behandeling voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. De *conceptbeoordeling* is goed opgebouwd en omvat alle relevante aspecten en studies. Twee studies (PISTE en THRACE) worden alleen genoemd, maar hun data en conclusies wijken niet af van die van de wel geanalyseerde studies. Voor overige opmerkingen zie de bijlagen bij deze brief.

IAT is een onderdeel van de gehele acute beroertezorg. Deze beroertezorg is in Nederland aantoonbaar goed georganiseerd ten opzichte van andere Europese landen.

Uit de betreffende kwaliteitsregistratie blijkt dat een zeer hoog percentage patiënten met een acuut herseninfarct behandeld wordt met IVT en ook nog eens zeer snel. IAT is een nieuwe behandelmogelijkheid, die voor alle patiënten in Nederland beschikbaar moet komen. Dit vraagt logistieke afstemming, omdat slechts een minderheid (aangehouden schatting 7%) van de patiënten met een herseninfarct voor deze behandeling in aanmerking komt. Selectie en doorverwijzing van patiënten die potentieel voor IAT in aanmerking komen is een breed gedragen verantwoordelijkheid van ziekenhuizen en ambulancediensten. De inrichting van de IAT-zorg moet echter niet ten koste gaan van kwalitatief hoogstaande algemene beroertezorg met IVT. Cascade effecten, die ontstaan door gewijzigde verwijzingspatronen, samenhangend met gecentraliseerde IAT-zorg, kunnen nadelige gevolgen hebben voor de overige (niet voor IAT in aanmerking komende) patiënten. Indien ten gevolge van verdere centralisatie langere aanrijtijden ontstaan voor de gehele groep patiënten met een acuut herseninfarct kan dit leiden tot in het algemeen vertraagde IVT-toegang, met verlies aan effectiviteit. Dit kan leiden tot het te niet doen van het netto positieve effect van IAT. Hierbij moet ook worden meegenomen dat een groot deel van de patiënten die worden verwezen met een verdenking op een herseninfarct uiteindelijk een geheel andere diagnose blijkt te hebben.

Het is dan ook de vraag of de acute beroertezorg in zijn geheel opnieuw ingericht dient te worden. De gebruikelijke beroertezorg, inclusief IVT, zal voor de grote meerderheid van de patiënten met een acuut herseninfarct onveranderd kunnen en moeten blijven en de logistiek rond de IAT zal daar als het ware aan toegevoegd of ingeschoven dienen te worden. Binnen onze verenigingen is de discussie al opgestart hoe deze herinrichting van de acute beroertezorg vorm zal moeten krijgen, waarbij verschillende modellen van regionale zorg uitgewerkt gaan worden. Ook zal het concept van de 'witte vlekken', dat wil zeggen de geografische regio's die aantoonbaar onvoldoende bereikbaar zijn om

acceptabele aanrijtiden te kunnen bewerkstelligen, verder uitgewerkt gaan worden. Hierbij zullen ook dichtbevolkte geografische regio's met meerdere centra die momenteel de IAT-behandeling uitvoeren aandacht krijgen, evenals andere vormen van regionale samenwerking.

Terwijl we dus de opbouw en de literatuuronderbouwing van uw *conceptbeoordeling* goed en gedegen vinden, hebben wij moeite met het in de samenvatting expliciet geformuleerde advies tot volledige reorganisatie van de beroertezorg, en het op basis van deze aanname geformuleerde advies om in de tussentijd de zogenaamde MR CLEAN structuur te handhaven. Nu u als Zorginstituut heeft geoordeeld dat IAT-behandeling voldoet aan de stand van wetenschap en praktisch, en daarmee onderdeel van de reguliere zorg in Nederland kan vormen, dient Inderdaad een tripartiet opgestelde overeenstemming over de organisatie van de zorgketen opgesteld te worden. Hierbij kunnen de door de NVN en NVvR opgestelde, en door de leden goedgekeurde, kwaliteitscriteria een goede basis vormen.

Wij vernemen graag hoe u onze reactie zult meenemen in uw advies over het herinrichten van acute beroertezorg, met als doel goede borging en landelijke dekking van IAT met behoud van de reeds uitstekend ingerichte acute beroertezorg, inclusief IVT. Wij gaan hierover graag met u in gesprek.

Met vriendelijke groet,

Mw. dr. H.C. Holscher
Voorzitter NVvR

Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Taalstraat 40, 5261 BE VUGHT
telefoon 073 614 14 78
e-mail: nvvr@radiologen.nl
www.radiologen.nl

Mw. dr. S.C. Tromp
Voorzitter NVN

Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
telefoon 030 282 33 43
e-mail: vereniging@neurologie.nl
www.neurologie.nl

Bijlagen:

- Bijlage 1: opmerkingen bij de concept beoordeling Intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct
- Bijlage 2: pdf-versie conceptbeoordeling, inclusief tekstuele- en inhoudelijke opmerkingen

Bijlage 1

Opmerkingen bij de concept beoordeling Intra-arteriële behandeling van het acute herseninfarct.

In de pdf-versie van de conceptbeoordeling (bijlage 2) zijn eveneens tekstuele en inhoudelijk opmerkingen geplaatst.

De belangrijkste feitelijke onjuistheden in de *conceptbeoordeling* zijn:

- Figuur 5: de onderschriften bij de forestplot "favours control" en "favours IAT" moeten worden omgewisseld voor een goed begrip van deze figuur.
- Figuur 7: de onderschriften bij de forestplot "favours control" en "favours IAT" moeten worden omgewisseld voor een goed begrip van deze figuur.
- Figuur 11: de X-as en legenda van figuur 11 (ook een forestplot) ontbreken.
- 3.5.2 op blz. 35: "best ondersteunende zorg alleen" vervangen voor de "beste medische zorg alleen" of "beste medicamenteuze zorg alleen".

Ook zijn er een aantal punten in de tekst waar we nog graag een kanttekening bij maken:

- De 'modified Rankin Scale' wordt algemeen gebruikt om het functioneren van de patiënt te beoordelen, en is in het huidige beroerte onderzoek (fase 3 trials) de primaire uitkomstmaat. De schaal meet het algemeen functioneren in de maatschappij. Dit aanduiden als fysiek functioneren (?) doet geen recht aan het algemene karakter van de schaal.
- Generieke meting van de kwaliteit van leven is voor een beleidsbeslissing uiteraard van groot belang. De EQ5D 3L is een generieke schaal voor kwaliteit van leven, het bezwaar van deze schaal is juist dat de niet fysieke aspecten van de gezondheidstoestand van de patiënt met een herseninfarct (cognitie, taal en communicatie) in de praktijk onvoldoende in de scores tot uitdrukking komen.
- In 6.3 wordt aangemerkt dat de relevantste indicator 'start symptomen tot lies tijd' is en dat deze als indicator is komen te vervallen. Het is echter niet juist om zonder meer aan te nemen dat dit de meest relevante indicator is. Belangrijke bezwaren tegen deze indicator zijn dat er 1) zeer veel ruis is die niet te beïnvloeden is (platteland versus stad, file, ontwaken met herseninfarct, waarbij "last seen well" als begintijd wordt meegenomen), 2) de begintijd onnauwkeurig is vast te stellen (zeker bij 'self assessment'), 3) in de beginfase van procesoptimalisatie gekozen wordt voor de direct beïnvloedbare parameters waarmee het snelst de grootste winst is te behalen.
- Met betrekking tot de eerder in ons commentaar vermelde beschrijving van de witte vlekken in de samenvatting: "Een uitzondering hierop kan worden gemaakt wanneer omwille van voldoende spreiding een bepaalde geografische regio op dit moment aantoonbaar onvoldoende bereikbaar is om acceptabele aanrijtijden te kunnen bewerkstelligen" willen we aangeven dat we deze niet zeer concreet vinden. Het is volgens ons noodzakelijk om dit in te vullen. Daarbij kunnen de volgende gegevensbronnen nuttig blijken:

1. Beschikbaarheid, specialisatie en bereikbaarheid van Spoedeisende hulp in Nederland. Analyse gevoelige ziekenhuizen. *RIVM Briefrapport 2015-0077*.
2. Publicatie van Gupta R, Horev A, Nguyen T, Gandhi D, Wisco D, Glenn BA, et al. Higher volume endovascular stroke centers have faster times to treatment, higher reperfusion rates and higher rates of good clinical outcomes. *J Neurointerv Surg.* 2013;5(4):294-7; deze rapporteert het verschil in imaging to groin puncture tussen high volume centra en low volume centra (60 minuten).

- De toevoeging: “voor zover zij goede en veilige zorg hebben geleverd” aan de zin “in principe alleen in MR CLEAN participerende centra”, in de samenvatting over de uitvoering van de IAT-behandeling, vinden wij niet specifiek genoeg.
- In 6.1.3 wordt een voorstel gedaan dat er 10–12 centra zouden moeten zijn in Nederland die deze behandeling uitvoeren, met elk een volume van 100 patiënten per Jaar. Echter, daarbij ontbreekt wetenschappelijke onderbouwing. Daarnaast wordt daarbij de onjuiste aanname gedaan dat bij een aanbod van 1200 patiënten er een geografische gelijke verdeling van zowel centra als bevolking over Nederland is. Een vergelijk met PCI-centra in dezelfde paragraaf gaat om meerdere redenen niet op;
 - 1) het absolute aantal patiënten met een herseninfarct is kleiner dan dat met een hartinfarct,
 - 2) het percentage acuut met PCI / IAT te behandelen patiënten is veel lager bij een herseninfarct dan bij een hartinfarct,
 - 3) een groot deel van de verwezen patiënten met verdenking herseninfarct heeft een andere diagnose.