

Onderwerp:	Intra-arteriële trombolysie bij een herseninfarct behoort nog niet tot te verzekeren prestaties
Samenvatting:	<p>De vraag is of intra-arteriële trombolysie bij een herseninfarct een te verzekeren prestatie is. Uit literatuuronderzoek en ander bronnenonderzoek blijkt het volgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De algemene internationaal geldende behandeling van een acuut herseninfarct is de intraveneuze tPA trombolysie. • De geanalyseerde studies verschillen sterk van elkaar in opzet en uitkomstmaten. • Er is slechts één studie van A2-niveau die bij patiënten met een afsluiting van het M1 of M2-segment van de arteria cerebri media een gunstige klinische uitkomst aantoonde van de intra-arteriële behandeling met heparine versus heparine alleen: er kan niet worden geconcludeerd dat de intra-arteriële behandeling beter of veiliger is dan de intraveneuze behandeling. • Bij een afsluiting van de arteria basilaris is er alleen in casestudies een verbeterde rekanalisatie aangetoond bij de intra-arteriële behandeling. <p>Het CVZ concludeert dat deze behandeling (nog) niet behoort tot "de stand van de wetenschap en praktijk" en daarmee geen te verzekeren prestatie is.</p>
Soort uitspraak:	SpZ = standpunt Zvw
Datum:	9 mei 2007
Uitgebracht aan:	zorgverzekeraar

Onderstaand de volledige uitspraak.

De adviesaanvraag

Bij behandeling van een herseninfarct met intraveneuze trombolysie wordt geprobeerd om de trombus die het infarct veroorzaakt op te lossen. Daarvoor gebruikt men stolselopenlossende middelen (trombolytica). Het werkingsmechanisme van deze middelen zorgt echter ook voor de belangrijkste complicatie van deze behandeling, namelijk het (acuut) ontstaan van hersenbloedingen.

Indien trombolysie een behandeloptie is, geschiedt de toediening intraveneus en moet binnen 3 uur plaats vinden.

In de CBO richtlijn "beroerte" staat dat van de groep selecte patiënten die voldoet aan de criteria voor behandeling met r-tPA (recombinant tissue plasminogen activator=het oplossende enzym), het aantal patiënten dat overlijdt of bij wie ernstige beperkingen optreden wordt gereduceerd met 45% indien binnen 3 uur wordt getrombolysied met r-tPA (advies niveau 1).

De vraag die nu in de vrijwillige adviesaanvraag wordt voorgelegd, is of ook de intra arteriële trombolysie bij een herseninfarct een behandeling is die behoort tot de stand van de wetenschap en praktijk.

U heeft aangegeven dat u wilt weten of het hier daadwerkelijk om een best practice gaat, zoals beweerd door de medisch specialisten van de Isala Klinieken, en of dit een wenselijke behandeling is in Nederland. Tenslotte wilt u antwoord op de vraag in hoeverre dit zorg is die onder de basisverzekering valt. Zoals gezegd zullen al deze vragen beantwoord worden met het antwoord op de vraag of de behandeling in kwestie conform "de stand van de wetenschap en praktijk" is.

Wet- en regelgeving

Uitspraken www.cvz.nl – 27007711 (28029422)

Met betrekking tot deze adviesaanvraag zijn de volgende bepalingen van belang.

- Zorgverzekeringswet, artikel 10, aanhef en onder a
- Besluit zorgverzekering, artikel 2.1, tweede lid en artikel 2.4, eerste lid

Medische beoordeling

Voor een medische beoordeling van uw adviesaanvraag heeft de medisch adviseur van het College kennisgenomen van de stukken. De medisch adviseur deelt het volgende mee:

De intra-arteriële trombolysie kan plaatsvinden via regionale infusie of lokaal in de thrombus via katheterisatie.

Een van de mogelijke voordelen van deze behandeling is dat men ook later dan 3 uur na het incident kan behandelen. Ook zou door de directe lokale afgifte rekanalisatie sneller en completer zijn dan bij de intraveneuze toediening; mogelijk zou hierdoor ook een lagere dosis van de r-TPA gebruikt kunnen worden. Daar staat tegenover, zo wordt vermeld, dat door de vertraging ten gevolge van de angiografie die moet plaatsvinden, het mogelijke voordeel van de verlaagde dosis weer teniet wordt gedaan.

De van belang zijnde uitkomstmaten zijn niet alleen effectiviteit en veiligheid in de zin van vermindering van mortaliteit en morbiditeit, een betere rekanalisatie, maar vooral ook vermindering van ernstige beperkingen bij de patiënt door een betere neurologische uitkomst.

Literatuur onderzoek

Om te beoordelen of de intra-arteriële trombolysie voldoende onderzocht is om als veilig en effectief te gelden bij een acuut herseninfarct, hebben wij het volgende literatuuronderzoek gedaan.

Search in Medline (Pubmed) op 5 maart 2007 (doc. nr. 27015835¹) met zoektermen ((intra-arterial OR intraarterial OR (intra AND arterial))

AND

(thrombolysis[All Fields] OR "Thrombolytic Therapy /methods"[MeSH])

AND

("cerebrovascular accident"[TIAB] OR "cerebrovascular accident"[MeSH Terms] OR stroke[Text Word])

AND

Publication Date from 2004

Omdat er twee systematische cochrane reviews uit 2004 worden gevonden is de zoekstrategie aangepast tot artikelen vanaf 2004.

Tevens is gezocht naar richtlijnen en standpunten van Nederlandse en buitenlandse beoordelaars.

Korte samenvatting van de gevonden literatuur.

Cochrane review s:

In de cochrane review van Mielke et al. van 18 oktober 2004 is de focus gericht op de verschillende trombolytica, de verschillende doses en toedieningwegen.

Trials waarbij trombolysie met placebo werd vergeleken zijn hier niet geïnccludeerd; verwezen wordt naar de Cochrane review van Wardlaw.

1 trial, de EMS Bridging Trial (35 patiënten), vergeleek de combinatie van intra-veneuze en intra-arteriële behandeling van plasminogeen met behandeling door middel van alleen de intra-arteriële plasminogeen

Vermeld wordt dat door de opzet van de trial, bij het diagnosticeren van de ernst van de stroke, hoewel weliswaar geen statistische significantie, toch mogelijk de uitkomst is beïnvloed in de zin van gunstig voor de combinatie van intra-veneuze en intra-arteriële toediening.

De conclusie van deze enige RCT waarbij de intra-arteriële toediening werd onderzocht, is dat op basis van deze data geen conclusies getrokken kunnen worden.

Verder wordt melding gemaakt van één RCT van Ducrocq die een intra-arteriële behandeling onderzocht; deze wacht nog op publicatie.

In de cochrane review van Wardlaw et al. van 21 juni 2003 is de focus gericht op de veiligheid en effectiviteit van trombolytica bij patiënten met een acute ischemische stroke. 16 RCT's werden

¹ Zie bijlage

geïnccludeerd waarvan twee met de intra-arteriële behandeling. De conclusie is - kort samengevat - dat de voordelen van trombolysie opwegen tegen de nadelen ervan. De twee reviews over de intra-arteriële route worden niet apart besproken.

Omdat deze twee trials, de PROACT I en PROACT II niet worden geanalyseerd voor de intra-arteriële behandeling worden ze hier wel apart besproken.

In de PROACT I werden 40 patiënten met een afsluiting van het M1 of M2 segment van de arteria cerebri media gerandomiseerd voor óf intra-arteriële rpro-UK (26 patiënten) of placebo (14 patiënten).

Gedeeltelijke of complete rekanalisatie werd gezien in 15 van de 26 patiënten (57,7%) van de r-pro-UK (= recombinant pro-urokinase) groep en in 2 van de 14 in de placebo groep (14.3%).

Er was een betere neurologische klinische uitkomst in de behandelgroep in vergelijking met de placebo na 90 dagen, maar P niet statistisch significant.

De bloedingscomplicatie die leidde tot neurologische verslechtering binnen 24 uur was 15,4% in de pro-urokinase groep en 7,1% in de placebo groep.

De 90 dagen mortaliteit was 26,9% in de pro-urokinase groep en 42,9% in de placebo groep (P niet significant). Bewijskracht: studie B

In de PROACT II werden 180 patiënten met een afsluiting van de arteria cerebri media gerandomiseerd, 159 kregen r-pro-UK met heparine en 59 alleen heparine (de controle groep). Uitkomstmaat: na 90 dagen bleek dat in de behandelgroep de neurologische status significant beter was dan in de controlegroep, 40% in vergelijking met 25%, $P=0,04$.

Bloeding binnen 24 uur na behandeling, 10% in de behandelgroep versus 2% controlegroep ($P=0,06$)

Er was geen significant verschil in 90 dagen mortaliteit: 25% in de behandelgroep tegen 27% in de controlegroep.

Bewijskracht: studie A2.

Daarnaast zijn vanaf 2004 vier clinical trials (In doc. nr. 27015835² de nrs. 13, 16, 17, 33) en 2 algemene samenvattende reviews geïnccludeerd (nr 22 en 32) die de intra-arteriële route onderzoeken en analyseren bij de acute stroke.

(Ref nr 13 is de studie van Ducrocq et al. die genoemd wordt in de Cochrane review en nog niet gepubliceerd was. In deze studie werd bij 14 patiënten urokinase intra-veneus toegediend en bij 13 patiënten intra-arterieel. De intra-arteriële fibrinolyse begon significant later, de resultaten waren niet significant beter. Deze studie die de intra-arteriële- en intra-veneuze behandeling vergelijkt werd vroegtijdig beëindigd vanwege het grote aantal sterfgevallen in de beide groepen. De conclusie is dat er vanwege het vroegtijdige beëindigen en het aantal geringe patiënten geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken.

Inoue et al., nr 16 is een case controlled studie en vergelijkt intra-arteriële trombolysie met geen behandeling, bewijskracht: studie B.

Macleod et al., nr 17 is een gerandomiseerde trial van slechts 16 patiënten met een afsluiting van de arteria basilaris. Een goede uitkomst werd gezien in 4 van de 8 patiënten die intra-arterieel werden behandeld tegenover 1 in de controlegroep (geen behandeling).

Deze studie werd beëindigd vanwege de trage recruterings en het stoppen van de verkoop van urokinase in Australië.

Nedelchev et al. (ref 33) vergelijkt 144 intra-arterieel behandelde patiënten met 147 patiënten die met aspirine behandeld werden. Het klinische effect van de intra-arteriële trombolysie was beter dan met aspirine en hield over een gemiddelde periode van twee jaar aan.

In Jahn (nr 22), een korte samenvattende review, wordt geconcludeerd dat het lijkt dat de intra-arteriële trombolysie de stolsels effectiever oplost dan de intra-veneuze, maar dat er tot nu toe geen goede vergelijkende studies van deze twee behandelingen zijn gerapporteerd.

Bij beide behandelingen is het ontstaan van bloedingen een ernstige complicatie.

Lindsberg J et al. (ref 32) is een samenvattende review van case studies die de intra-arteriële behandeling vergelijkt met de intra-veneuze bij patiënten met een afsluiting van de arteria basilaris.

Van de 420 patiënten werden 76 intra-veneus behandeld en 344 intra-arterieel. Rekanalisatie werd vaker gezien bij de intra-arteriële behandeling, namelijk bij 225 van de 344 (65%) tegen 40 van de 76 (53%), maar overleving was gelijk. 245 van de intra-arteriële groep en 222 van de intra-veneuze groep hadden een goede klinische uitkomst ($P=0,82$).

Conclusie: bij een occlusie van de arteria basilaris is waarschijnlijk het effect van een intra-veneuze behandeling niet verschillend van een intra-arteriële.

Overige bronnen

Richtlijnen

CBO richtlijn beroerte 1999 wordt geüpdate.

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and initial treatment of ischemic stroke. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2006 Feb. 66 p. Intra-arteriële trombolysie is geen routine behandeling. De mogelijkheid voor deze behandeling verschilt per instituut en de patiënten moeten zeer zorgvuldig worden geselecteerd. Indien de intra-arteriële behandeling een optie is, moet de arts aan de patiënt en de familie meedelen dat het hier een experimentele behandeling betreft die met grote risico's gepaard gaat. Ondanks de geringe beschikbare data kan deze behandeling een optie zijn omdat de prognose zonder behandeling slecht is.

² Zie bijlage

Thrombosis Interest Group of Canada. Clinical guideline: thrombolysis for acute ischaemic stroke. June 2005.

Available at: <http://www.tigc.org/pdf/thromboacuteischstroke05.pdf> Accessed april 2007.

De recent gepubliceerde CASES study (Canadian Alteplase Stroke Effectiveness Study) bewijst de effectiviteit en veiligheid van intra-veneuze tissue plasminogeen activator (tPA) in de routine praktijk bij de acute stroke.

Intra-veneuze streptokinase wordt niet aanbevolen voor de behandeling van acute ischemische stroke en *intra-arteriële trombolytische therapie is nog experimenteel*.

Hoewel er geen klinische trials zijn over tPA toediening na 3 uur bij patiënten met een **vertebro**basilaire ischemie, blijkt uit case studies waarbij tussen 6-12 uur na het incident nog werd behandeld, bij zowel intra-arterieel als intra-veneuze toediening goed herstel. Op dit moment kan hierover nog geen aanbeveling worden meegegeven.

American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology. Intra-arterial thrombolysis. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22(8 Suppl): S18-S21.

Pub. type: Guideline

In de Proact studie wordt vermeld dat de intra-arteriële behandeling voordelen heeft en biedt. Behalve deze data uit de Proact studie is het moeilijk om andere data te betrekken door de grote mate van heterogeniteit (o.a. patiëntpopulatie, afgesloten vaten, volume van de trombus, neurologische afwijkingen, aanwezige collateralen) en de technische aspecten van deze procedure.

INAHTA

Agency for Healthcare Research and Quality

Acute Stroke: Evaluation and Treatment. University of Ottawa Evidence-based Practice Center.

Evidence Report/Technology Assessment No. 127. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2005.

Available at: <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/acutestroke/acstroke.pdf>.

Accessed april 2007.

Pag. 6:

Intra-arteriële behandeling is een optie voor een subgroep patiënten met afsluiting van de grote vaten vooral die van de arteria cerebri media. De evidence voor deze behandeling is minder evident dan voor de intra-veneuze behandeling. Er zijn beperkte data beschikbaar over de doeltreffendheid van deze interventies in het bijzonder over de relatie van de verschillende componenten met patiënten uitkomstmaten.

Conclusie

- De algemene internationaal geldende behandeling van een acuut herseninfarct is de intra-veneuze tPA trombolyse.
- De geanalyseerde studies verschillen in samenstelling van patiëntpopulatie, vergelijkingen met de verschillende behandelingen, namelijk intra-arterieel versus placebo, intra-arterieel met heparine versus alleen heparine, intra-arteriële versus intra-veneuze behandeling of intra-arterieel versus een combinatie van intra-arterieel en intraveneus en technische aspecten.
- Er is één studie van A2 niveau die bij patiënten met een afsluiting van het M1 of M2 segment van de arteria cerebri media een gunstige klinische uitkomst aantoonde van de intra-arteriële behandeling met heparine versus heparine alleen: er kan niet worden geconcludeerd dat de intra-arteriële behandeling beter of veiliger is dan de intra-veneuze behandeling.
- Bij een afsluiting van de arteria basilaris is er alleen in case studies een verbeterde rekanalisatie aangetoond bij de intra-arteriële behandeling.

Op grond van de huidige evidence is de conclusie dat de intra-arteriële trombolyse van het herseninfarct (nog) geen behandeling is die behoort tot “de stand van de wetenschap en praktijk”.

Juridische beoordeling

De vraag die allereerst beantwoord moet worden, is of de intra-arteriële trombolyse bij herseninfarct tot de te verzekeren prestaties krachtens de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving behoort.

Gelet op de toepasselijke wet- en regelgeving en het advies van de medisch adviseur, is het College van oordeel dat dit niet het geval is, omdat deze behandeling (nog) niet behoort tot “de stand van de wetenschap en praktijk” en daarmee geen deel uitmaakt van de te verzekeren prestatie: “geneeskundige zorg”.

De overige vragen behoeven, voorzover niet al impliciet beantwoord in het advies van de medisch adviseur, daardoor geen beantwoording meer.

Advies van het College

Het College adviseert u bovenermeld advies te betrekken in uw eventuele beslissing naar verzekerden.