

De meest voorkomende oorzaak van hersenletsel is een beroerte. Beroerte heeft twee verschijningsvormen: hersenbloeding of herseninfarct. De gevolgen variëren van lichte neurologische symptomen tot ernstige problemen in bijvoorbeeld gebruik van arm of been, spreken of cognitieve functies. Dit kan leiden tot beperkingen in bijvoorbeeld mobiliteit, algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL), communicatie en sociaal-maatschappelijk functioneren. De gevolgen van een beroerte hebben een grote impact op ervaren kwaliteit van leven van patiënten met een beroerte. Fysiek oefenen is een belangrijk onderdeel van het revalidatietraject na een beroerte. Verschillende meta-analyses hebben aangetoond dat meer oefenen na een beroerte leidt tot een betere functionele uitkomst ten aanzien van mobiliteit en ADL. Inventieve manieren om meer te oefenen na een beroerte worden daarom gezocht, zeker nu de middelen, waaronder personele bezetting voor revalidatie, steeds schaarser aan het worden zijn. Een manier om de hoeveelheid oefentijd te vergroten voor patiënten met een beroerte, is het betrekken van naasten bij het oefenen. Hiervoor is in Reade, in samenwerking met AmsterdamUMC locatie VUmc, een ‘caregiver-mediated exercises’ (CME) programma ontwikkeld, waarbij de patiënt met een beroerte en een naaste samen oefenen in aanvulling op de reguliere therapie. Een naaste is hierbij gedefinieerd als iemand die dichtbij de patiënt staat en die samen kan en wil oefenen met de patiënt, bijvoorbeeld een partner, familielid of vriend. Het samen oefenen kan zowel plaatsvinden in het ziekenhuis, het revalidatiecentrum, de geriatrie revalidatieafdeling in een verpleeghuis, als in de thuissituatie. Het samen oefenen wordt ondersteund door wekelijkse sessies met een getrainde fysiotherapeut.

CME heeft de potentie ‘early supported discharge’ (ESD) mogelijk te maken. ESD omvat een combinatie van vervroegd ontslag en ondersteuning en therapie in de thuissituatie. Theoretisch gezien zou CME het moment van ontslag uit de revalidatiesetting kunnen vervroegen. Men mag er immers van uitgaan dat als de toename van oefentijd leidt tot betere functionele uitkomst, de benodigde opnameduur waarschijnlijk zal verminderen. Omdat de kosten na een beroerte voor een belangrijk deel worden bepaald door opnameduur kan vervroegd ontslag door CME een interessante manier zijn om de kosten van opname en revalidatie te verminderen. In aanvulling hierop kan CME het oefenen thuis faciliteren en op die manier zorgen voor ondersteuning en therapie in de thuissituatie waarbij zowel patiënt als naaste betrokken zijn. Tot slot kan een CME-programma de overgang van revalidatiesetting naar huis mogelijk makkelijker maken, doordat patiënt en naaste beter weten wat de patiënt wel en niet kan in termen van mobiliteit.

Het doel van dit proefschrift was om het gebruik van CME na een beroerte te onderzoeken. Als start is met behulp van systematisch literatuuronderzoek een overzicht gemaakt van het wetenschappelijke bewijs met betrekking tot effectiviteit van CME-interventies die in het verleden zijn uitgevoerd. Vervolgens is het CARE4STROKE programma, een CME-interventie

ondersteund door e-health, ontwikkeld en beschreven in een toetsbaar en replicerbaar behandelprotocol. Daarna is het effect van dit programma onderzocht in een gecontroleerd kosten-effectiviteitsonderzoek op de primaire uitkomstmaten zelfgerapporteerde mobiliteit en duur van opname. Tot slot zijn patiënten en naasten geïnterviewd over hun ervaringen met deelname aan het CARE4STROKE programma.

In **hoofdstuk 2** is het bewijs met betrekking tot effectiviteit van CME samengevat in een systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse. Hiervoor zijn relevante databases doorzocht tot oktober 2015 op gerandomiseerde effectstudies, die CME gericht op het verbeteren van de motorische functies in patiënten na een beroerte vergeleken met standaard zorg, geen interventie, of een andere interventie die geen CME bevatte. Er werden negen studies gevonden, waarvan zes studies met in totaal 333 patiënt-naaste koppels geïncludeerd konden worden in de meta-analyse. Het combineren van de data voor meta-analyse was voor een beperkt aantal studies mogelijk als gevolg van verschil in uitkomstmaten en geringe methodologische kwaliteit. In de kwantitatieve analyse vonden we zeer lage tot gemiddelde kwaliteit bewijs in het voordeel van CME voor stabilans, loopafstand en kwaliteit van leven. Voor handvaardigheid, gemeten met de Wolf Motor Function Test, werd direct na de interventie een significant verschil ten nadele van de CME-groep gevonden (2 studies, lage kwaliteit bewijs). In de analyse werden geen significante verschillen gevonden voor de uitkomstmaten basis ADL (bijvoorbeeld wassen en kleden), uitgebreide ADL (gericht op bijvoorbeeld activiteiten in de keuken, tuinieren) en belasting voor de naaste bij vergelijking van de CME-groep met de controlegroep.

In tegenstelling tot de primaire analyse werd in een sensitiviteitsanalyse van CME-core studies een significant effect in het voordeel van CME gevonden voor basis ADL direct na de interventieperiode. CME-core refereert aan studies waarin CME de enige interventie was in contrast met andere studies ('non CME-core') waarin naasten ingezet worden om de uitvoer van een andere interventie te ondersteunen. Concluderend is er zeer lage tot gemiddelde kwaliteit bewijs, dat CME een meerwaarde kan hebben na een beroerte. De geïncludeerde studies zijn klein en heterogeen en daarom is toekomstig methodologisch hoogkwalitatief onderzoek gericht op (kosten)effectiviteit van CME noodzakelijk.

Gebruikmakend van de eerdere evidentie over CME is het CARE4STROKE programma ontwikkeld: een CME-interventie ondersteund door e-health door gebruik van een tablet-app en tele-revalidatie. Onze verwachting was dat deze innovatieve middelen zowel motiverend als ondersteunend zouden kunnen werken voor het patiënt-naaste koppel. De praktische uitwerking van het programma is ingevuld door een samenwerking van artsen, fysio- en ergotherapeuten, wetenschappers, studenten fysiotherapie en patiënt-naaste koppels.

Zoals beschreven in **hoofdstuk 3** is het CARE4STROKE programma een 8 weken durend programma waarin de patiënt met een beroerte oefent met zijn of haar naaste. De TiDieR (Template of Intervention Description and Replication) checklist is gebruikt om de elementen van het programma zoals inhoud, timing, intensiteit, selectie en screening van deelnemers, en procedures te beschrijven. De oefeningen en gebruik van de videoapplicatie worden in detail uitgelegd en de rol van de naaste en getrainde fysiotherapeut worden beschreven. Door de TiDieR checklist te gebruiken was het mogelijk deze complexe revalidatie-interventie in detail te beschrijven, zodat het oefenprogramma gerepliceerd kan worden door anderen.

Het CARE4STROKE programma is onderzocht in een proof-of-concept gerandomiseerde effectstudie. De opzet van deze studie is beschreven in **hoofdstuk 4**. Het primaire doel was om de effectiviteit en kosteneffectiviteit van het CARE4STROKE programma te onderzoeken. Patiënten met een beroerte die opgenomen waren in ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis werden op basis van loting toegewezen aan 8 weken CARE4STROKE programma in aanvulling op de reguliere zorg of aan alleen reguliere zorg. Hierbij waren de primaire uitkomstmaten 'zelfgerapporteerde mobiliteit', gemeten op het domein mobiliteit van de Stroke Impact Scale (SIS 3.0) en 'duur van opname' gerekend vanaf tijdstip van de beroerte tot ontslag uit revalidatiecentrum of verpleeghuis. Secundaire uitkomstmaten voor de patiënt waren de andere domeinen van de Stroke Impact Scale inclusief mate van ervaren herstel. Daarnaast werden met de aanbevolen meetinstrumenten uit de behandelrichtlijnen, kracht, selectiviteit, loopvaardigheid, zit- en stabalans, mobiliteit, (uitgebreide) activiteiten van het dagelijks leven, psychosociaal functioneren, vermoeidheid, en gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven gemeten. Voor de naasten waren dit ervaren belasting, psychosociaal functioneren en kwaliteit van leven. De uitkomsten werden gemeten voorafgaand aan de interventie, 8 weken (direct na de interventie) en 12 weken na randomisatie. We verwachtten een significante afname van vijf punten (11%) op de SIS-mobiliteit in het voordeel van de CARE4STROKE interventiegroep. Rekening houdend met 10% drop-outs berekenden we dat 66 deelnemers nodig waren in de CARE4STROKE studie voor voldoende statistische power van 80%, en een alfa van $P < 0,05$.

In **hoofdstuk 5** zijn de resultaten van de gerandomiseerde studie beschreven. Er werden geen significante verschillen gevonden voor de primaire uitkomstmaten SIS-mobiliteit op 8 en 12 weken. De opnameduur was ook niet significant verschillend tussen de beide groepen. Hiermee heeft deze proof-of-concept studie een neutrale uitkomst, waarbij CME veilig en uitvoerbaar bleek. We vonden wel een significant interactie-effect, na 8 weken, voor ervaren angst van de patiënt en ervaren somberheid van de naaste in het voordeel van de CARE4STROKE interventiegroep. De vermindering in ervaren angst bij patiënten hield aan bij de 12 weken follow-up meting. De patiënten in de CARE4STROKE interventiegroep oefenden

significant meer met een naaste dan patiënten in de controlegroep (mediaan 1190 minuten versus 480 minuten). De totale hoeveelheid oefentijd (de minuten geoefend tijdens therapie, zelfstandig, met een verpleegkundige en met een naaste bij elkaar opgeteld) verschilde echter niet significant tussen de CARE4STROKE interventiegroep en de controlegroep. Ons geplande behandelcontrast is hiermee niet gehaald.

Vervolgens is de exploratieve kwalitatieve studie, gericht op hoe de deelnemers het samen oefenen uitvoerden en hebben ervaren, beschreven in **hoofdstuk 6**. De onderzoeksvragen waren: 1) Hoe oefenen patiënt en naaste samen? en 2) Waar leidt het samen oefenen toe, behalve tot meer oefenmomenten? Er vonden semigestructureerde interviews plaats met zeven patiënten en zeven naasten uit de CARE4STROKE interventiegroep. Analyse vond plaats met inductieve thematische analyse. We vonden drie manieren waarop patiënt en naaste samen oefenden: 1) de controle lag bij de patiënt; 2) er was sprake van samenwerking; 3) de naaste nam de verantwoordelijkheid (in het verlengde van de rol als mantelzorger). De meerwaarde van het samen oefenen was in drie thema's in te delen, namelijk: 1) actieve betrokkenheid leidt tot personalisatie; 2) voorbereiding op de thuissituatie; en 3) betrokkenheid op elkaar. Concluderend kunnen we zeggen dat het samen oefenen verder reikt dan alleen een intensivering van de therapie. Het is van belang dat de fysiotherapeuten die de koppels begeleiden zich bewust zijn van de mogelijke rolverdelingen en wat voor effect het gezamenlijk oefenen kan hebben op de belasting van de patiënt of de naaste. Door de actieve betrokkenheid bij de oefeningen kan samen oefenen leiden tot verdere individualisering van het behandelplan en een betere voorbereiding op ontslag naar huis.

Tot slot worden in de algemene discussie in **hoofdstuk 7** de belangrijkste bevindingen van de voorgaande hoofdstukken samengevat. De discussie vervolgt met een kritische beschouwing op de resultaten, aanbevelingen voor de praktijk en aanbevelingen voor vervolgonderzoek.

De resultaten gepresenteerd in dit proefschrift laten zien dat CME ondersteund door e-health veilig uitgevoerd kan worden en gebruikt kan worden in de dagelijkse revalidatiepraktijk. De proof-of-concept gerandomiseerde effectstudie had een neutrale uitkomst met betrekking tot de primaire uitkomstmaten zelfgerapporteerde mobiliteit en opnameduur. Het behandelcontrast, of gebrek daaraan, is mogelijk een belangrijke factor hiervoor. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat onze primaire uitkomstmaten niet responsief genoeg zijn voor de subtiele veranderingen die door CME worden geïntroduceerd in deze proof-of-concept studie met een beperkt aantal deelnemers. Er werd overigens wel een trend naar significantie gezien op de SIS-mobiliteit (zelfgerapporteerde mobiliteit).

De positieve resultaten op het gebied van stemming en transitie van revalidatiesetting naar de thuissituatie maken dat CME in de toekomst wellicht goed onderdeel zou kunnen zijn

van een ESD-interventie door de mogelijkheid van vroeg ontslag en goede voorbereiding op thuis te combineren met continueren van oefenen en het krijgen van steun. Wij denken ook dat deze positieve effecten rechtvaardigen om het concept CME in een grotere fase III of IV kosteneffectiviteitsstudie te onderzoeken.

Ten aanzien van de ontwikkeling en het gebruik van CME-programma's benoemen we in dit hoofdstuk een aantal overwegingen: de afhankelijkheid van de beschikbaarheid van een naaste om CME te kunnen uitvoeren, ons advies om de mogelijkheden van CME in ziekenhuis en geriatrische revalidatiesetting verder te onderzoeken en de mogelijkheid om CME in te zetten bij patiënten met andere gevolgen na een beroerte en zelfs bij patiënten met een andere diagnose.

Voor toekomstig onderzoek adviseren wij clusterrandomisatie op niveau van centra om te voorkomen dat delen van de interventie worden uitgevoerd door patiënten in de controlegroep. Daarnaast zal de kosteneffectiviteit van e-health technologie in combinatie met CME verder onderzocht moeten worden. Om de effecten van CME op psychosociaal functioneren en transitie naar de thuissituatie verder te onderzoeken zou het goed zijn als er een uitkomstmaat gericht op transitie van revalidatiecentrum naar de thuissituatie in het Nederlands vertaald en gevalideerd zou worden. Tot slot adviseren we om cross-culturele verschillen in het gebruik van CME te onderzoeken. Op dit moment bestaan er wereldwijd CME-programma's die verschillen qua inhoud, progressiviteit en doel (aanvulling of vervanging van reguliere therapie). Kennisuitwisseling en onderzoek naar de verschillen zal verdere ontwikkeling en implementatie van CME ondersteunen.