

NEDERLANDSE SAMENVATTING

(Summary in Dutch)

**Behandeling van het
onzichtbare: bewegen naar
meer gepersonaliseerde
zorg voor patiënten met een
herseneninfarct**

In de afgelopen jaren hebben verbeteringen in de zorg bij het acute herseninfarct met intraveneuze trombolysie (IVT) en endovasculaire trombectomie (EVT) geleid tot verbeterde klinische resultaten. Dit door het vroegtijdig openen van het afgesloten bloedvat om zo te proberen de bloedstroom te herstellen naar het te redden ischemische hersenweefsel, dat nog niet geïnfarcteed is. Daarnaast zijn de percentages van recidief herseninfarcten en cardiovasculaire events de afgelopen vijf decennia aanzienlijk gedaald. Ondanks deze verbeteringen in de zorg voor patiënten met een herseninfarct blijft secundaire preventie, wat zich richt op het voorkomen van een recidief cardiovasculair event door het verminderen van de beïnvloedbare risicofactoren, belangrijk vanwege het verhoogde risico op een recidief herseninfarct en andere cardiovasculaire events. Een recidief herseninfarct verhoogt het risico op langdurige lichamelijke invaliditeit en dementie.

Hoewel de verbeteringen in de zorg voor patiënten met een herseninfarct ertoe hebben geleid dat meer patiënten met een herseninfarct het ziekenhuis verlaten met een verbeterde functionele gezondheidstoestand, blijven patiënten met een *Transient Ischemic Attack* (TIA) of een licht herseninfarct vaak achter met aanzienlijke beperkingen, waaronder vermoeidheid, cognitieve stoornissen, depressie en angst. Daarnaast hebben de meeste patiënten een lage cardiorespiratoire fitheid en leiden ze vaak een sedentaire levensstijl, die kan leiden tot een verminderde kwaliteit van leven en een verhoogd risico op een recidief cardiovasculair event. Met dit proefschrift willen we bijdragen aan de verbetering van de zorg voor patiënten met een TIA of een herseninfarct door het effect van leefstijlinterventies op de secundaire preventie ter voorkoming van een recidief cardiovasculair event te onderzoeken. Daarnaast willen we bijdragen aan het onderzoek naar de interactie tussen lichamelijke activiteit en lichaamsbeweging op vermoeidheid, cognitieve stoornissen, depressie en angst na een TIA of licht herseninfarct in de zogenoemde tertiaire preventie. Tertiaire preventie gaat verder dan secundaire preventie en richt zich op de zorg voor patiënten die een eerste TIA of licht (met geringe uitvalsverschijnselen) herseninfarct hebben doorgemaakt. Tertiaire preventie richt zich op het minimaliseren van invaliditeit door revalidatie van de patiënt, met als doel gedeeltelijke of volledige onafhankelijkheid te herstellen en de kwaliteit van leven te verbeteren.

De algemene inleiding in **hoofdstuk 1** beschrijft de doelen van dit proefschrift en secundaire preventie na een TIA of herseninfarct een recidief cardiovasculair event kan voorkomen en hoe tertiaire preventie de impact van een TIA of licht herseninfarct kan verminderen. Ook wordt beschreven welke rol lichamelijke activiteit,

lichaamsbeweging en cardiorespiratoire fitheid spelen bij primaire, secundaire en tertiaire preventie.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we de resultaten van een systematische review en meta-analyse van leefstijlinterventies (gericht op beïnvloedbare risicofactoren met of zonder een trainingsprogramma) en of deze effectief zijn in termen van (1) het voorkomen van een recidief cardiovasculair event, (2) het verminderen van mortaliteit en (3) het verbeteren van beïnvloedbare risicofactoren die geassocieerd zijn met hart- en vaatziekten bij patiënten na een TIA of herseninfarct. Er werden 22 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) geïdentificeerd met in totaal 2574 patiënten. De meta-analyse toonde een significante verlaging (3,6 mm Hg) van de systolische bloeddruk door de toegepaste leefstijlinterventies, vergeleken met de standaard zorg. Er werd geen significant effect gevonden op cardiovasculaire events, mortaliteit, diastolische bloeddruk of cholesterolwaarden. In de subgroep analyses waren de onderzoeken met een beweeginterventie, onderzoeken met een interventie die langer dan 4 maanden duurde en interventies die > 3 gedragsveranderende technieken gebruikten effectiever in het verlagen van de systolische bloeddruk. Wij stellen voor dat toekomstige hoogwaardige RCT's die de effecten van leefstijlinterventies op het voorkomen van cardiovasculaire events, mortaliteit en beïnvloedbare risicofactoren onderzoeken, aan de volgende criteria moeten voldoen: (1) volledige beschrijving van alle therapie gerelateerde kenmerken van de interventie (bijv. timing van de interventie, de intensiteit, de duur van de interventie en het gebruik van gedragsveranderende technieken) met als doel de reproduceerbaarheid en vergelijkbaarheid tussen studies te verbeteren, (2) de leefstijlinterventie bestaat bij voorkeur uit > 8 contactmomenten, verdeeld over een behandelperiode van minimaal 4 maanden; (3) de leefstijlinterventie maakt gebruik van > 3 gedrags-technieken; (4) de leefstijlinterventie omvat een door zorgverleners begeleide beweeginterventie met een gedragsveranderende interventie, begeleiding bij het bereiken en behouden van een actieve leefstijl, in combinatie met begeleiding bij medicatietrouw, stoppen met roken, alcoholinname en voeding; (5) maak gebruik van een theoretisch kader bij het ontwikkelen van leefstijlinterventies.

In **hoofdstuk 3** onderzoeken we de veiligheid en haalbaarheid van een secundair preventieprogramma, al dan niet met een beweeginterventie van 1 jaar na een TIA of licht herseninfarct, bestaande uit een trainingsprogramma van 8 weken en 3 keer een 3-maandelijks counselinggesprek. In deze MotiveS & MoveIT studie werden 20 patiënten met een recente TIA of licht herseninfarct zonder cardiale contra-indicaties willekeurig toegewezen aan een van de twee interventies; secundair preventieprogramma met een beweeginterventie of secundair preventieprogramma

zonder een beweginginterventie. Tijdens het secundair preventieprogramma van een jaar na de TIA of het lichte herseninfarct bezochten patiënten onze polikliniek op de tijdstippen 4 weken, 3 maanden, 6 maanden en 9 maanden. Het programma bestond uit een stapsgewijze aanpak om de bloeddruk en het LDL-cholesterolgehalte (LDL-c) te verlagen met farmacologische therapie en een op motiverende gespreksvoering gebaseerde counselingstrategie. Deze counselingstrategie was erop gericht patiënten te motiveren om een gezonde en actieve levensstijl aan te houden en de medicatietrouw te optimaliseren. Patiënten in de interventiegroep namen deel aan een 8 weken durend trainingsprogramma. Tijdens deze periode hadden de patiënten drie trainingssessies van een uur per week onder begeleiding van twee gespecialiseerde fysiotherapeuten. Deze sessies bestonden uit conditie- en krachtraining. De trainingsintensiteit was gebaseerd op de maximale hartslag en het maximale vermogen dat werd bereikt tijdens een maximale inspanningstest. Na het trainingsprogramma werden de patiënten elke 3 maanden door een fysiotherapeut gezien in de polikliniek om hen te motiveren een actieve levensstijl aan te houden. De patiënten werden op baseline, 6 en 12 maanden geëvalueerd. Achttien patiënten voltooiden de interventie. Bij geen van de patiënten werden cardiopulmonale contra-indicaties voor de maximale inspanningstest en het trainingsprogramma gevonden. Er deden zich geen cardiovasculaire events voor tijdens de maximale inspanningstests en het trainingsprogramma. Na één jaar bereikten significant meer patiënten in de groep met het trainingsprogramma het samengestelde eindpunt van optimale medische therapie. Een secundair preventieprogramma inclusief een trainingsprogramma is veilig en haalbaar in de acute fase na een TIA of licht herseninfarct en zou een manier kunnen zijn om de effectiviteit van secundaire preventie na een TIA of herseninfarct te verbeteren.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we de rationale en opzet van de MoveIT studie, een gerandomiseerde gecontroleerde studie met een beweginginterventie na een TIA of licht herseninfarct om cognitieve achteruitgang in de acute fase te voorkomen. In de MoveIT studie werden 120 volwassen patiënten met een TIA of licht herseninfarct minder dan 1 maand geleden willekeurig worden toegewezen aan de interventie, bestaand uit een 12 weken durend trainingsprogramma en regelmatige follow-up bezoeken aan een gespecialiseerde fysiotherapeut gedurende de periode van 1 jaar, of voor standaard nazorg. Het primaire doel van de MoveIT studie was het onderzoeken van het effect van de beweginginterventie op cognitie bij patiënten in de acute fase na een TIA of licht herseninfarct, in vergelijking met deelname aan standaard nazorg. De primaire uitkomstmaat was cognitief functioneren gemeten met de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) op 1 jaar. Secundaire uitkomstmaten waren een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek, maximale inspanningstest,

zelf gerapporteerde fysieke activiteit en maatregelen van secundaire preventie. Uitkomstmaten werden worden beoordeeld bij de baseline en bij de 1- en 2-jaars follow-up.

In **hoofdstuk 5** onderzoeken we de cardiorespiratoire fitheid bij patiënten met een recente TIA of licht herseninfarct en onderzoeken we welke determinanten geassocieerd zijn met een lagere fitheid met behulp van gegevens uit de baseline assessment van de MoveIT-studie. Hoewel het duidelijk is dat cardiorespiratoire fitheid verminderd is bij patiënten met een zwaar herseninfarct, blijft het onduidelijk of deze ook verminderd is bij patiënten met een TIA of licht herseninfarct. Bij 113 patiënten met een recente TIA of licht herseninfarct werd het piek zuurstofverbruik bepaald in een maximale inspanningstest. Fysiek activiteitsniveau, vasculaire risicofactoren, voorgeschiedenis van vasculaire aandoeningen of longziekten en kenmerken van het herseninfarct werden geregistreerd bij inclusie en gerelateerd aan de VO₂piek. De gemiddelde VO₂piek was 22 ml/kg/min, dat het vijfde percentiel is van leeftijds- en geslacht gerelateerde normatieve waarden. Toenemende leeftijd en vrouwelijk geslacht werden geassocieerd met een lagere VO₂piek. Voor leeftijd en geslacht gecorrigeerde lineaire regressieanalyses toonden aan dat een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten en longziekten ook geassocieerd was met een lagere VO₂piek. Daarnaast waren een lager niveau van lichamelijke activiteit, hypertensie, roken en overgewicht geassocieerd met een lagere VO₂piek. De voorgeschiedenis van een herseninfarct en kenmerken van een herseninfarct waren niet gerelateerd aan de VO₂piek. Onze bevindingen suggereren dat pre morbide hart- en longziekten en vasculaire risicofactoren, maar niet noodzakelijkerwijs TIA- of herseninfarct gerelateerde factoren, bijdragen aan een verminderde cardiorespiratoire fitheid.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we de resultaten van de MoveIT studie zelf, een single-center, *observer-blind*, gerandomiseerde gecontroleerde studie om het effect van een beweginginterventie op globale cognitie te onderzoeken. De interventiegroep van dit onderzoek nam deel aan een 1 jaar durende beweginginterventie die bestond uit een 12 weken durend trainingsprogramma, gecombineerd met drie counselingbezoeken aan de fysiotherapeuten gedurende een periode van 9 maanden. De controlegroep kreeg standaard nazorg. De primaire uitkomstmaat was globaal cognitief functioneren, beoordeeld na één jaar met behulp van de *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). Secundaire uitkomstmaten waren cardiorespiratoire fitheid, het cardiovasculaire risicoprofiel, het bereiken van secundaire preventiedoelen, vermoeidheid, angst, depressie na één en twee jaar. De interventiegroep bestond uit 60 patiënten en de controlegroep bestond uit 59 patiënten. De gemiddelde leeftijd was 64,3 jaar en 41% van de patiënten was vrouw. Er werden geen verschillen tussen de groepen

gevonden op globaal cognitief functioneren gemeten met de MoCA of op secundaire uitkomstmaten na 1 en 2 jaar. Het enige significante verschil tussen de groepen werd gevonden voor vermoeidheid, in het voordeel van de interventiegroep na 1 jaar. Het neutrale effect op cardiorespiratoire fitheid suggereert dat het effect van de beweeginterventie op deze intensiteit niet blijvend was, waarschijnlijk door het feit dat het interval tussen de interventie en het moment van MoCA beoordeling te lang was. Dit kan betekenen dat een mogelijk effect van de interventie op cognitie en cardiorespiratoire fitheid niet aanhoudt. Dit kan betekenen dat een mogelijk interventie effect op cognitie en cardiorespiratoire fitheid in onze studie verdwenen is door een niet succesvolle poging om de leefstijl van patiënten te veranderen tijdens de interventieperiode van één jaar na de TIA of herseninfarct. Toekomstige studies moeten zich richten op het optimaliseren van revalidatiestrategieën voor deze kwetsbare groep patiënten.

In **hoofdstuk 7** beschrijven we de secundaire analyse van de MoveIT studie, waarin we het effect van een beweeginterventie op globaal cognitief functioneren onderzochten, vergeleken met gebruikelijke nazorg, gedurende 2 jaar. Cognitie werd in deze extra analyse gemeten met neuropsychologisch onderzoek gericht op drie domeinen: 1) executief functioneren, 2) aandacht-psychomotorische snelheid, en 3) geheugen. *Lineair mixed models* voor longitudinale metingen werden gebruikt om het effect van de beweeginterventie op het cognitief functioneren te bepalen. We vonden dat over de onderzoeksperiode van twee jaar - gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau - de interventiegroep gemiddeld significant meer verbeterde in executief functioneren dan de controlegroep. Er werden geen significante interventie effecten gevonden op geheugen of aandacht-psychomotorische snelheid. Onze gegevens suggereren dat een beweeginterventie van 1 jaar een gering significant effect had op het executief functioneren, vergeleken met standaard nazorg. Op basis van onze bevinding dat een beweeginterventie het executief functioneren kon verbeteren, suggereren we dat zorgverleners in de gezondheidszorg patiënten na een TIA of licht herseninfarct fysieke activiteit en training zouden kunnen aanraden om het cognitief functioneren te verbeteren. Aangezien een TIA of een herseninfarct met name invloed heeft op het executief functioneren, lijkt dit type interventie geschikt. Daarnaast heeft een beweeginterventie tal van andere positieve effecten, zoals minder vermoeidheid, een verlaagd risico op hart- en vaatziekten in het algemeen en een verlaagd risico op een terugkerende TIA of herseninfarct en overlijden, met als voordeel dat het goedkoop is en veel minder bijwerkingen heeft dan medicatie.

In **hoofdstuk 8** beschrijven we een cross-sectionele associatiestudie om de associatie tussen vermoeidheid en cardiorespiratoire fitheid te bepalen bij de 119 patiënten met een TIA of een licht herseninfarct, die waren geïnccludeerd in de MoveIT studie. Dit om na te gaan of deze associatie werd verstoord door confounders. Vermoeidheid na een TIA of licht herseninfarct werd gemeten met de *Fatigue Severity Scale* (FSS) en cardiorespiratoire fitheid werd gekwantificeerd met maximale inspanningscapaciteit ($\dot{V}O_2\text{max}$). De FSS vertoonde een significante associatie met $\dot{V}O_2\text{max}$, maar deze associatie werd verstoord door angst en depressie zoals gemeten door de sub schalen van de *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Na correctie voor mate van depressie en angst volgens de HADS was de bivariate relatie tussen $\dot{V}O_2\text{max}$ en FSS niet langer significant. Deze resultaten suggereren dat de associatie tussen vermoeidheid na een herseninfarct en cardiorespiratoire fitheid bij patiënten met een TIA of licht herseninfarct zwak is en significant wordt verstoord door de factoren depressie en angst. Deze studie toont het belang aan van het meten van depressie en angst samen met vermoeidheid bij patiënten met een TIA of licht herseninfarct om ervoor te zorgen dat subtiele beperkingen worden gedetecteerd en kunnen worden behandeld. Dit resultaat geeft ook een indicatie dat toekomstige gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken en behandelingen zich niet alleen moeten richten op het verbeteren van vermoeidheid en cardiorespiratoire fitheid, maar zich ook moeten richten op depressie en angst bij patiënten met TIA of een herseninfarct.

In **hoofdstuk 9** worden de belangrijkste resultaten van dit proefschrift besproken en worden aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek. Het eerste deel van de discussie richt zich op het effect van leefstijlinterventies om cardiovasculaire events na een TIA of herseninfarct te voorkomen. Ondanks de aanbevelingen uit de recente richtlijn van de *American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA)* is een secundair preventieprogramma geen integraal onderdeel van de zorg voor patiënten met een TIA of herseninfarct in Nederland. Hoewel het mogelijk is dat een programma zoals hartrevalidatie voor secundaire preventie, dat succesvol is bij patiënten met coronaire hartziekten, ook effectief kan zijn bij patiënten met een TIA of herseninfarct, is er meer onderzoek nodig om te onderzoeken hoe een programma zoals hartrevalidatie kan worden ingezet bij patiënten met een TIA of herseninfarct. Er zijn drie elementen van hartrevalidatie die ook gebruikt kunnen worden bij patiënten met een TIA of herseninfarct. Het eerste element is het multidisciplinaire team dat de revalidatie begeleidt. Voor patiënten met een TIA of een herseninfarct zou dit team moeten bestaan uit neurologen, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, logopedisten, verpleegkundig specialisten, revalidatieartsen, huisartsen, psychologen en diëtisten. Het tweede onderdeel van hartrevalidatie

dat gebruikt zou kunnen worden is een gedetailleerde beoordeling van de patiënt, inclusief beoordeling van co-morbiditeit, gebruik van patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) om vermoeidheid, depressie en angst te meten en om de beïnvloedbare, medische en niet-beïnvloedbare risicofactoren te identificeren. Het derde element is een vroegtijdige beoordeling van de individuele behoeften en prognose van de patiënt, die wordt gebruikt om persoonlijke doelen te stellen die regelmatig worden herzien.

Het tweede deel van de discussie gaat over de interactie van fysieke activiteit en trainen, en de invloed daarvan op vermoeidheid, cognitieve stoornissen, depressie en angst na een TIA of licht herseninfarct in de tertiaire preventie. Management van fysieke (in)activiteit en training is belangrijk omdat patiënten met een herseninfarct risico lopen op sedentair en langdurig zittend gedrag en ze moeten worden aangemoedigd om fysieke activiteiten uit te voeren op een gecontroleerde en veilige manier. Hoewel we geen positief effect vonden van onze MoveIT interventie op de secundaire uitkomstmaat cardiorespiratoire fitheid, vonden we wel dat de cardiorespiratoire fitheid laag was bij patiënten in zowel de MoveIT als de MotiveS & MoveIT studie. Wanneer de cardiorespiratoire fitheid laag is, kunnen lichamelijke activiteiten beperkt worden door vermoeidheid of zijn onmogelijk om uit te voeren. Een lagere cardiorespiratoire fitheid dan nodig is om ADL uit te voeren, kan betekenen dat deze activiteiten onmogelijk worden en dit kan leiden tot verlies van onafhankelijkheid. Er is een gebrek aan kennis over hoe en waar te trainen en wat de mogelijke voordelen zijn van training na TIA of een licht herseninfarct. Ondanks de voordelen die worden beschreven in systematische reviews en aanbevelingen in richtlijnen, is dit gebrek aan kennis mogelijk de reden dat beweeginterventies nog niet op grote schaal zijn ingebed in de zorg voor patiënten met een TIA of herseninfarct. Met de resultaten van de MoveIT-studie denken we dat in toekomstig onderzoek vermoeidheid, cognitieve stoornissen, depressie, angst, fysieke activiteit en cardiorespiratoire fitheid belangrijke factoren zijn om te meten, om te onderzoeken welke invloed deze determinanten op elkaar hebben en op de beïnvloedbare risicofactoren bij patiënten met een TIA of een licht of zwaar herseninfarct. Als deze interactie duidelijk is, kan deze kennis, in combinatie met de bekende barrières en *facilitators* van het gewenste gezondheidsgedrag van patiënten, helpen bij het ontwikkelen en onderzoeken van de effectiviteit van een gepersonaliseerde leefstijlinterventie in een RCT om secundaire en tertiaire preventie te verbeteren bij patiënten met een TIA of licht herseninfarct. Hoewel nog onduidelijk is hoe vermoeidheid, cognitieve stoornissen, depressie en angst elkaar beïnvloeden, zouden zorgverleners deze vier determinanten kunnen meten bij patiënten met een TIA of licht herseninfarct om ervoor te zorgen dat ook deze subtiele stoornissen worden gedetecteerd en

kunnen worden behandeld. Als deze symptomen niet worden herkend, zullen ze waarschijnlijk niet alleen resulteren in een verminderd effect van interventies en een verminderde kwaliteit van leven, maar ook invloed hebben op de terugkeer van patiënten naar werk en sociale activiteiten en kunnen ze van invloed zijn op gedrag met betrekking tot toekomstige preventie van een herseninfarct. Concluderend is er in de huidige zorg dringend behoefte aan het meten van vermoeidheid, cognitieve stoornissen, depressie en angst, evenals het meten, stimuleren en monitoren van fysieke activiteit en cardiorespiratoire fitheid bij zowel patiënten met een TIA als met een herseninfarct.