

Door-to-needle time bij intraveneuze trombolysie: interpretatie en registratie

Door-to-needle time for intravenous thrombolysis: interpretation and registration

N.D. Kruyt, L.F.M. Beenen, R.M. van den Berg-Vos, D.W.J. Dippel, J.G. Imanse, V.I.H. Kwa, F.E. de Leeuw, G.J. Luijckx, P.J. Nederkoom, R.J. van Oostenbrugge, M.C. Visser, H.B. van der Worp, M.J. Wermer, S.M. Zinkstok, Y.B. Roos

Samenvatting

In de acute fase van het herseninfarct is intraveneuze trombolysie de enige bewezen effectieve acute behandeling. Hierbij geldt dat een snellere behandeling een beter resultaat geeft. De tijd van binnenkomst op de spoedeisende hulp tot het geven van de behandeling, de zogenoemde 'door-to-needle time' wordt dan ook gezien als een belangrijke indicator van kwaliteit van spoedeisende zorg. Hoewel het niet duidelijk is in hoeverre de 'door-to-needle time' hier inderdaad voor kan worden gebruikt, kan deze wel een belangrijke functie hebben in het inzichtelijk maken van factoren die een snelle behandeling met intraveneuze trombolysie in de weg staan. Een voorwaarde is dan dat deze registratie overal op een overeenkomstige wijze wordt verricht. Hoewel er definities van de 'door-to-needle time' bestaan, blijkt de interpretatie in de praktijk niet eenduidig. In deze bijdrage wordt ingegaan op de onderdelen van de 'door-to-needle time' en de verschillen die kunnen ontstaan in de uitleg hiervan. Getracht wordt om voor elk onderdeel helder neer te zetten wat daar precies mee bedoeld wordt.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2011;112:226-231)

Summary

In acute ischemic stroke intravenous thrombolysis is the only effective treatment. The phrase 'time is brain' emphasizes that patients benefit most when this therapy is initiated

Auteurs: dhr. dr. N.D. Kruyt, dhr. dr. V.I.H. Kwa (thans werkzaam in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis), afdeling Neurologie, Slotervaart-ziekenhuis; dhr. dr. L.F.M. Beenen, afdeling Radiologie, dhr. dr. P.J. Nederkoom, mw. drs. S.M. Zinkstok, dhr. dr. Y.B. Roos, afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; mw dr. R.M. van den Berg-Vos, afdeling Neurologie, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis; dhr. dr. D.W.J. Dippel, Erasmus Medisch Centrum; dhr. dr. J.G. Imanse, afdeling Neurologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis; dhr. dr. F.E. de Leeuw, afdeling Neurologie, UMC St. Radboud; dhr. dr. G.J. Luijckx, afdeling Neurologie, UMCG; dhr. dr. R.J. van Oostenbrugge, afdeling Neurologie, academisch ziekenhuis Maastricht; mw. dr. M.C. Visser, afdeling Neurologie, VU Medisch Centrum; dhr. dr. HB van der Worp, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht. mw. dr. M.J.H. Wermer, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. N.D. Kruyt, neuroloog, Slotervaartziekenhuis, afdeling Neurologie, postbus 90440, 1006 BK Amsterdam. tel: +31(0)20 512 59 95 fax: +31(0)20 512 43 39, e-mailadres: Nyika.Kruyt@slz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: door-to-needle time, herseninfarct, kwaliteitsindicator, trombolysie.

Key words: door-to-needle time, ischemic stroke, quality indicator, thrombolysis.

Ontvangen 17 februari 2011, geaccepteerd 7 juli 2011.

as soon as possible. The so called 'door to needle time' (DNT), the time from entrance in the hospital until patients receive intravenous thrombolysis, is therefore often used as a measure of the quality of the general emergency care in a hospital. Although we have some reservations whether the DNT is indeed useful for this purpose, we do believe that the DNT can be useful in clarifying factors that hamper rapid application of intravenous thrombolysis. However, in order to be able to compare results between centres the DNT must be registered in a comparable fashion. Although the definition of the DNT appears to be clear, in clinical practice the interpretation seems to be ambiguous. In this article we will attempt to clarify the various components and the interpretation of the DNT.

Inleiding

Intraveneuze (IV) trombolysie met het recombinant weefseltype-plasminogeenactivator alteplase is op dit moment de enige bewezen effectieve acute behandeling voor patiënten met een acuut herseninfarct. IV trombolysie is effectief tot 4,5 uur na het herseninfarct.¹ Hierbij geldt echter: hoe eerder de behandeling begint, des te beter is het resultaat ('time = brain'). IV trombolysie is in Nederland traag op gang gekomen, maar gelukkig neemt het gebruik ervan toe; in de Amsterdamse ziekenhuizen bijvoorbeeld van 196 in 2009 naar 271 in 2010.² Vergroten van het trombolysie-bewustzijn en uitbreiding van de trombolysiecapaciteit blijft belangrijk, maar het vizier moet in toenemende mate ook worden gericht op het optimaliseren (lees versnellen) van de IV trombolysie zelf. Dit wordt onderstreept door het feit dat de zogenoemde 'door-to-needle time' (DNT) door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is opgenomen in de basisset prestatie-indicatoren van Nederlandse ziekenhuizen en dat de DNT door de organisatie Zichtbare Zorg Ziekenhuizen (ZZZ) als externe kwaliteitsindicator is aangemerkt. Hierbij wordt gesteld dat de DNT maximaal 60 minuten mag bedragen.^{3,4} Omdat de DNT afhankelijk is van de organisatie van zorg, wordt de DNT ook gezien als een indicator voor de kwaliteit van spoedeisende zorgprocessen in een ziekenhuis.³ De DNT is terug te vinden in diverse ziekenhuisranglijsten.^{5,6} Deze ranglijsten houden echter geen rekening met de verschillen in zorgprofielen of patiëntenpopulaties tussen ziekenhuizen, en de correlatie tussen opeenvolgende jaren is slecht.⁷ Er kunnen dus zeker vraagtekens gezet worden bij het gebruik van de DNT als algemene maat tussen verschillende ziekenhuizen. Wij zijn echter van mening dat de DNT een belangrijke functie heeft in het inzichtelijk maken van

factoren die een snelle en veilige behandeling met IV trombolysie in de weg staan. Voorwaarde hiervoor is dat er op vergelijkbare wijze wordt geregistreerd. De IGZ hanteert voor de DNT de definitie 'de doorlooptijd van binnenkomst van de patiënt in het ziekenhuis tot het starten van de IV trombolysie'. De ZZZ hanteert 'de tijd tussen opname op de spoedeisende hulp (SEH) en het starten van de IV trombolysie'. Ervaring in de klinische praktijk leert dat deze tijden verschillend geïnterpreteerd worden. In dit artikel zullen we ingegaan op de onderdelen van de DNT en de verschillen die kunnen ontstaan in de uitleg hiervan. Getracht zal worden om voor elk onderdeel helder neer te zetten wat daar precies mee bedoeld wordt.

Het begin: 'the door'

Het begrip 'the door', ofwel het moment waarop de DNT start ($t=0$), wordt wisselend gehanteerd. Voor patiënten die binnenkomen via de afdeling SEH bijvoorbeeld, kan vertraging ontstaan vóórdat de neuroloog in consult wordt gevraagd, onder andere door een foutieve triage. Het is dan verleidelijk de DNT pas in te laten gaan op het moment dat de neuroloog in consult wordt gevraagd. Omdat de neuroloog ook een belangrijke taak heeft in het zorgdragen voor een snelle herkenning van een be-roerte op de SEH door andere disciplines, stellen wij dat $t=0$ begint op het moment dat de patiënt voor de eerste maal de drempel van het ziekenhuis passeert. Er kan ook onduidelijkheid zijn over de $t=0$ van de DNT bij patiënten die al zijn opgenomen in het ziekenhuis en dus 'the door' al gepasseerd zijn. Deze patiënten worden vaak geëxcludeerd van de berekeningen voor de DNT. Omdat ook voor deze patiënten geldt dat de DNT afhankelijk is van

Tabel 1. Factoren die de DNT kunnen verlengen.

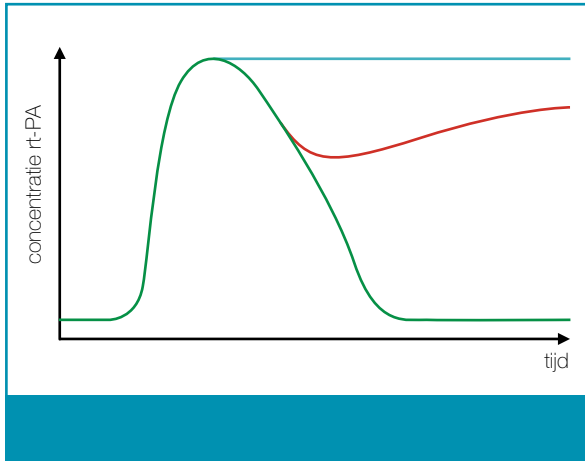
patiëntgebonden factoren	logistieke factoren
onduidelijk tijdstip ontstaan symptomen	foutieve triage
onduidelijkheid over voorgeschiedenis	onvoldoende personeel (verpleegkundigen / supervisie)
te hoge bloeddruk	infuus / urinekatheter kan niet worden ingebracht
fluctuerende uitval	CT-scan bezet / niet voorhanden
patiënt moet eerst een andere behandeling ondergaan	technische problemen <ul style="list-style-type: none"> • defecte apparatuur • netwerkstoring
onbekende medicatie (antistolling)	laboratoriumuitslagen laten op zich wachten
	geen medicatie / alteplase voorhanden
	wachten op toestemming van familie of patiënt

spoedeisende zorgprocessen, zijn wij van mening dat ze moeten worden meegeteld. Hoewel de neuroloog ook een bijdrage heeft in de herkenning van een beroerte op andere afdelingen in het ziekenhuis, zal dit in de praktijk lastig zijn voor minder neurologisch getrainde (verpleegkundige) medewerkers. Daarom stellen wij voor om in deze groep patiënten t=0 te starten op het moment dat de neuroloog (telefonisch) in consult wordt gevraagd. Aparte registratie van deze patiënten kan wel zichtbaar maken welke afdeling(en) gebaat zijn bij gerichte scholing voor een snellere herkenning van een beroerte.

Het traject: 'the time to needle'

Het intramurale traject van 'the door' tot 'the needle', wordt door diverse factoren beïnvloed. In *Tabel 1* staan enkele patiëntgebonden en logistieke factoren die de 'time to needle' verlengen. Idealiter zou de DNT als kwaliteitsindicator niet, of zo min mogelijk, afhankelijk moeten zijn van patiëntgebonden factoren. Het ligt immers buiten de macht van de neuroloog wanneer patiëntgebonden factoren de DNT verlengen. De verleiding is dan ook groot om niet de 'time to needle' maar de 'time to intention to needle' te registreren, de tijd tot het moment waarop IV trombolysie had kunnen worden gestart. In de praktijk blijkt dit inderdaad in sommige centra de afgelopen jaren ook zo gedaan te zijn. Het gevaar is echter dat belangrijke potentieel vertragende logistieke stappen niet worden herkend. Als bijvoorbeeld op de SEH besloten wordt een patiënt wegens fluctuerende uitval (of een andere patiëntgebonden factor)

(nog) niet te behandelen met IV trombolysie en de 'time to intention' wordt genoteerd, kan dit leiden tot een onderschatting van de vervolgstappen, zoals het transport of het wegen van de patiënt. In hoeverre patiëntgebonden factoren de DNT beïnvloeden, zal in de praktijk overigens per ziekenhuis verschillen. Een voorbeeld hiervan is een te hoge bloeddruk. In de landelijke CBO-richtlijn Beroerte staat dat er aanwijzingen zijn dat het veilig is de bloeddruk te verlagen (systolisch <185 mmHg; diastolisch <110 mmHg) alvorens IV trombolysie toe te passen.⁸ Het is echter niet duidelijk of de bloeddruk überhaupt actief moet worden verlaagd, of dat moet worden afgezien van IV trombolysie wanneer de bloeddruk te hoog is. Het beleid hieromtrent verschilt dan ook per ziekenhuis. In sommige ziekenhuizen wordt helemaal afgezien van trombolysie, terwijl dezelfde patiënt in een ander ziekenhuis een langere DNT zou hebben gehad omdat de bloeddruk eerst actief wordt verlaagd. Voor wat betreft de beïnvloeding van de DNT door patiëntgebonden factoren kan dus verschillend worden geredeneerd. Het is dan ook van belang dat voor de 'time to needle' vastgehouden wordt aan de bestaande definitie, namelijk de tijd tot het daadwerkelijk starten van de IV trombolysie. In de praktijk zal het nooit haalbaar zijn voor alle patiënten een DNT binnen de norm van 60 minuten te halen. Een aantal patiënten buiten de norm kan juist een aanwijzing zijn voor zorgvuldigheid bij het stellen van de indicatie voor IV trombolysie. Overigens is de groep waarbij patiëntgebonden factoren de DNT beïnvloedt waarschijnlijk klein. In het Academisch Medisch Centrum betrof het in



Figuur 1. Schematische weergave van de concentratie recombinant weefsel-plasminogeenactivator (rt-PA, alteplase) in de tijd.

Groene lijn: bolus rt-PA, alteplase.

Blauwe lijn: concentratie rt-PA indien de bolus direct gevolgd wordt door de continue infusie.

Rode lijn: concentratie rt-PA indien de bolus later wordt gegeven.

NB: het betreft hier fictieve lijnen die een proces weergeven, geen absolute meetwaarden.

2009 slechts 5 van de 82 patiënten (6%).

Omdat de DTN geen rekening houdt met patiëntgebonden factoren, stellen wij voor om zelf een registratie bij te houden van zowel de logistieke als de patiëntgebonden vertragende factoren. Een dergelijke registratie kan helpen de DNT te verbeteren. Een voorbeeld is orale antistolling waardoor de DNT aanzienlijk werd verlengd door het wachten op de stollingstijd. Dit heeft ertoe geleid dat tegenwoordig met een vingerprik de stollingstijd binnen enkele seconden betrouwbaar kan worden gemeten.⁹ Er zijn ook argumenten om bij het ontbreken van een klinische verdenking op stollingsstoornissen en een betrouwbare anamnese aangaande antistollinggebruik de uitslagen van het bloedonderzoek niet af te wachten.¹⁰ In sommige ziekenhuizen is dit al de praktijk.

Het eindpunt: 'the needle'

Het eindpunt van de DNT, het starten met IV alteplase, blijkt in de praktijk niet altijd eenduidig. Protocolair moet alteplase als 10% oplaadbolus in

1-2 minuten worden toegediend, direct gevolgd door de resterende 90% als continue infusie in 60 minuten.¹ In de praktijk wordt regelmatig de tijd die tussen de bolus en de continue infusie zit, 'benut' om de patiënt te wegen of te transporteren naar de afdeling. Gewichtsbepaling met bijvoorbeeld een til-lift kost veel tijd maar het gewicht schatten of vragen aan de patiënt kan leiden tot onder- of overschatting.¹¹ Deze handelswijze, waarbij de oplaaddosering niet direct wordt gevolgd door continue infusie, is ongewenst. Het wijkt af van de bewezen effectieve behandelwijze en er zijn farmacologische gronden om daar niet vanaf te wijken. De oplaadbolus alteplase zorgt voor een snelle piek-plasmaconcentratie die vervolgens ook weer snel daalt door binding aan fibrine en distributie, wat resulteert in een korte halfwaardetijd (4-5 minuten, zie *Figuur 1*).¹² Indien de continue infusie op zich laat wachten, daalt de plasmaconcentratie en is IV trombolysie zeer waarschijnlijk minder of niet effectief.^{13,14} Het kunstmatig kort houden van de DNT door de continue infusie uit te stellen, is dan ook medisch niet correct en moet sterk worden afgeraden. Met het eindpunt van de DNT, 'the needle' wordt bedoeld de tijd waarop de bolus wordt gegeven, op voorwaarde dat deze direct gevolgd wordt door de continue infusie.

Weergave DNT en het percentage patiënten behandeld met intra-veneuze trombolysie

De basisset prestatie-indicatoren van de IGZ en de externe kwaliteitsindicatoren van ZZZ rapporteren het totaal aantal met IV trombolysie behandelde patiënten, het percentage met een DNT korter dan 1 uur, tussen de 1 en 2 uur en langer dan 2 uur. Omdat de meeste ziekenhuizen inmiddels een DTN hebben van minder dan 60 minuten stellen wij voor om ook de mediane DNT met de interquantiële waarden te berekenen. Bij de basisset prestatie-indicatoren van 2009 werd gevraagd naar het percentage patiënten met een herseninfarct dat werd behandeld met IV trombolysie. In 2010 is dit vervallen, waardoor waardevolle informatie verloren gaat. Bijvoorbeeld, wanneer buiten reguliere werktijden geen IV trombolysie wordt verricht, maar patiënten toch structureel voor IV trombolysie worden ingestuurd, kan dit door een laag percentage zichtbaar worden gemaakt. Het is hierbij

Kanttekeningen bij de definitie van de 'door-to-needle time' (DNT):

Start ('door')

- Voor patiënten die binnenkomen via de spoedeisende hulp: moment van binnenkomst op de SEH.
- Voor patiënten die al zijn opgenomen op een andere afdeling: het moment dat de neuroloog in consult wordt gevraagd.

Stop ('needle')

- Het moment dat de bolus wordt gegeven, mits de bolus ook direct gevolgd wordt door de continue infusie.

natuurlijk wel belangrijk zich te realiseren dat dit percentage niet noodzakelijkerwijs de kwaliteit van het IV trombolysie-behandelproces weergeeft, maar bijvoorbeeld regionale verschillen in patiëntenpopulaties verklaart. In de registratie van 2009 was de noemer waarover het percentage met IV trombolysie behandelde patiënten berekend moest worden, niet duidelijk gedefinieerd. Wij stellen voor om hiervoor alleen die patiënten met een herseninfarct te nemen die (i) binnen 4 uur na het begin van de symptomen worden gezien; én (ii) worden opgenomen wegens een herseninfarct (dus niet een TIA). De 4-uurs grens is gekozen omdat het steeds beter lukt om de DNT te bekorten tot minder dan 30 minuten, dus binnen de 4,5 uur te blijven. Door alleen uit te gaan van patiënten die worden opgenomen, wordt voorkomen dat patiënten die klinisch onvoldoende uitval hadden voor IV trombolysie worden meegerekend. In de praktijk zullen er altijd patiënten zijn die met relatief geringe uitval toch worden opgenomen; dit betreft slechts een klein gedeelte van de patiënten met een herseninfarct. Een hoog percentage zou kunnen betekenen dat er een te grote terughoudendheid in acht wordt genomen ten aanzien van de beslissing om wel of niet te met IV trombolysie te starten.

De toekomst: 'symptom to needle time'

Zoals in de inleiding is aangegeven, stijgt het aantal IV trombolysiebehandelingen van het acute herseninfarct en wordt de DNT steeds korter. Het grootste gedeelte van de patiënten met een herseninfarct komt echter te laat in het ziekenhuis aan voor IV trombolysie. De grootste winst is dan ook te behalen in deze patiëntengroep. Het verkorten van deze zogenoemde 'symptom-to-needle' tijd (SNT) is een van de belangrijkste uitdagingen voor de toekomst. Een veel gebruikt middel is de publickescampagne. Deze lijken

wel bij te dragen aan de algemene kennis, maar dit is soms maar tijdelijk. Ze vormen geen garantie voor het daadwerkelijk snel inroepen van zorg.^{15,16} Neurologen zouden een belangrijke rol kunnen spelen in het signaleren van knelpunten in de afstemming tussen regionale ziekenhuizen en huisartsen(posten). Wanneer binnen een regio slechts op een beperkt aantal locaties IV trombolysie wordt aangeboden, kan de SNT oplopen doordat de patiënt relatief ver moet worden vervoerd. De patiënt heeft dan relatief weinig aan een snelle DNT van het desbetreffende centrum. Hiermee wordt overigens nog eens de beperking van de huidige prestatie-indicator (DNT) als indicator voor de kwaliteit van zorg in zijn algemeenheid onderstreept.

Referenties

1. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
2. Vergouwen MD, Kwa VIH, Weinstein HC, Immanse JG, Visser MC, Stam J. Trombolysie bij acute herseninfarcten- implementatie van een nieuwe therapie. *Tijdsch Neurol Neurochir* 108;2007:57-62.
3. Zichtbare Zorg Ziekenhuizen (ZZZ). Indicatorenset Beroerte 2010.
4. Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Basisset Kwaliteits indicatoren 2010.
5. Van Geenen R, De Vreede J. Grote verschillen ziekenhuizen baren betrokken instanties zorgen. *Algemeen Dagblad*, 28-8-2009.
6. Lingsma HF. Measuring quality of care. Methods and applications. Thesis Rotterdam 2010. ISBN: 978-90-77283-11-0.
7. Pons H, Lingsma H, Bal R. De ranglijst is een slechte raadgever. *Medisch Contact* 2010;47:1969-71.
8. CBO-richtlijn Beroerte. Te raadplegen op: http://www.cbo.nl/Downloads/218/rl_beroerte_09.pdf. (bekeken op 19 september 2011).
9. Lizotte A, Quessy I, Vanier MC, Martineau J, Caron S, Darveau M et al. Reliability, validity and ease of use of a portable point-of-care coagulation device in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14:247-54.
10. Rost NS, Masrur S, Pervez MA, Viswanathan A, Schwamm LH. Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Voor het gebruik als algemene prestatie-indicator voor ziekenhuis kwaliteit heeft de 'door-to-needle time' (DNT) slechts beperkte waarde.
- 2.** Als indicator van kwaliteit van het zorgproces voor de patiënt met een herseninfarct heeft de DNT grote waarde.
- 3.** De definitie van de DNT wordt in de dagelijkse praktijk niet eenduidig geïnterpreteerd. Dit artikel geeft enkele voorbeelden en verheldert waar nodig de definitie.
- 4.** Registratie van factoren die de (mediane) DNT verlengen, kan een belangrijke bijdrage leveren aan het herkennen van knelpunten in het trombolysetraject.
- 5.** Het percentage patiënten met een herseninfarct dat wordt behandeld met IV trombolyse kan als aanvulling op de DNT inzicht geven in de factoren die een snelle en veilige behandeling met IV trombolyse in het algemeen, of meer specifiek in bepaalde ziekenhuizen in de weg staan.

stroke. *Neurology* 2009;73:1957-62.

11. Gorber SC, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct versus self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obes Rev* 2007;8:307-26.

12. Garabedian HD, Gold HK, Leinbach RC, Yasuda T, Johns JA, Collen D. Dose-dependent thrombolysis, pharmacokinetics and hemostatic effects of recombinant human tissue-type plasminogen activator for coronary thrombolysis. *Am J Cardiol* 1986;58:673-9.

13. Kemme MJ, Schoemaker RC, Burggraaf J, Van der Linden M, Noordzij M, Moerland M, et al. Endothelial binding of recombinant tissue plasminogen activator: quantification in vivo using a recirculatory model. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2003;30:3-22.

14. Larrue V. Intravenous alteplase for acute ischaemic stroke. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2699-709.

15. Kleindorfer D, Khoury J, Broderick JP, Rademacher E, Woo D, Flaherty ML, et al. Temporal trends in public awareness of stroke: warning signs, risk factors, and treatment. *Stroke* 2009;40:2502-6.

16. Schneider AT, Pancioli AM, Khoury JC, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, et al. Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA* 2003;289:343-6.