



Prehospitale triage van patiënten met de  
verdenking op een acute beroerte

***Executive committee***

Studiecoördinatoren

Esmee Venema – Erasmus MC

Martijne Duvekot – Albert Schweitzer ziekenhuis

Hoofdonderzoekers

Bob Roozenbeek en Diederik Dippel – Erasmus MC

Henk Kerkhoff – Albert Schweitzer ziekenhuis

Overige leden executive committee

Hester Lingsma – Erasmus MC

Anouk Rozeman – Albert Schweitzer ziekenhuis

Walid Moudrous – Maasstad ziekenhuis

Frederique Vermeij – Franciscus Gasthuis

***Steering committee***

Leden Executive Committee

Prof. Dr. A. van der Lugt

Drs. C.L. Alblas

Drs. L.J.J.M. Mulder

Drs. B.J.M. van Moll

Dr. E. Maasland

Drs. R.P.J. van Eijkelenburg

Drs. M. Biekart

Drs. M. Willeboer

Dr. B. Buijck

***Lokale hoofdonderzoekers***

Erasmus MC

Prof. Dr. D.W.J. Dippel (neuroloog)

Dr. B. Roozenbeek (neuroloog)

Drs. A. Hoek (SEH-arts)

Prof. Dr. A. van der Lugt (radioloog)

Albert Schweitzer Ziekenhuis

Dr. H. Kerkhoff (neuroloog)

Drs. A.D. Rozeman (neuroloog)

Drs. E. Oskam (SEH-arts)

Dr. J. Bakker (radioloog)

Maasstad Ziekenhuis

Drs. W. Moudrous (neuroloog)

Dr. R. Demir (radioloog)

Franciscus Gasthuis en Vlietland

Drs. F.H. Vermeij (neuroloog)

Drs. C.L. Alblas (neuroloog)

Dr. M.M.A. van der Zon (radioloog)

Ikazia ziekenhuis

Drs. L.J.J.M. Mulder (neuroloog)

IJsselland Ziekenhuis

Drs. B.J.M. van Moll (neuroloog)

Van Weel Bethesda Ziekenhuis

Dr. E. Maasland (neuroloog)

Drs. M. Woudenberg (radioloog)

Beatrixziekenhuis

Drs. R.P.J. van Eijkelenburg (neuroloog)

Ambulancedienst Rotterdam-Rijnmond

Drs. M. Biekart (medisch manager)

Ambulancedienst Zuid-Holland Zuid

Drs. M. Willeboer (medisch manager)

***Deelnemende organisaties***

Ambulancedienst Rotterdam-Rijnmond (AZRR) en Zuid-Holland Zuid (RAV-ZHZ)

Afdeling Neurologie Erasmus MC, Ikazia ziekenhuis, Maasstad ziekenhuis, IJsselland ziekenhuis,

Franciscus Gasthuis, Franciscus Vlietland ziekenhuis, Albert Schweitzer ziekenhuis, van Weel

Bethesda ziekenhuis en Beatrix ziekenhuis.

## Wijzigingen protocol

Versie 1.0 - 09-01-2018

Versie 2.1 - 29-04-2018

- Samenstelling hoofdonderzoekers, kerngroep, stuurgroep, executive committee aangepast
- Extra doelstelling toegevoegd (doelstelling 4; kosteneffectiviteit)
- Inclusie- en exclusiecriteria zijn versimpeld.
- Secundaire uitkomstmaat: follow up middels mRS bij 90 dagen toegevoegd.
- ISO/IEC 27001:2013 standaard toegevoegd.
- OpenClinica Database beschikbaar voor hoofdonderzoekers.
- Ter aanvulling training ambulanceverpleegkundigen instructiefilmje in plaats van een e-learning beschikbaar

Versie 3.0 - 08-01-2019

- Lijst protocolwijzigingen bijgevoegd
- Samenstelling hoofdonderzoekers, kerngroep, stuurgroep, executive committee aangepast
- Aanpassingen deelnemende centra; Ambulancedienst Witte Kruis en Admiraal de Ruijter Ziekenhuis verwijderd
- Tabel prehospital scores gecorrigeerd; item opdrachten uitvoeren van PASS naar C-STAT
- Interim-analyse toegevoegd bij steekproefgrootte berekening
- Primaire uitkomstmaat gedefinieerd als klinische diagnose herseninfarct, tevens occlusie in de arteria cerebri anterior (A1, A2) toegevoegd
- Benodigde aanvullende gegevens van ambulance database gespecificeerd
- Benodigde gegevens uit de ziekenhuisdossiers gespecificeerd
- Gebruik DICA database en MR CLEAN Registry voor follow-up verwijderd
- Statistische analyses primair op patiënten gepresenteerd binnen 6 uur na klachten, secundaire analyses verricht op gehele cohort
- Bij de ethische principes uitgebreider toegelicht waarom er gebruik wordt gemaakt van een opt-out procedure
- Dataopslag aangepast (alleen invoer van ziekenhuis gegevens via OpenClinica)
- Vermelding PRESTO-onderzoekers als groepsauteur toegevoegd

## Aanleiding en rationale

In Nederland worden jaarlijks ruim 28.000 patiënten met een herseninfarct opgenomen in het ziekenhuis.<sup>1</sup> Snelle behandeling met intraveneuze alteplase (IVT) is effectief voor patiënten met een acuut herseninfarct indien toegediend binnen 4,5 uur na het ontstaan van de symptomen.<sup>2,3</sup> Echter, voor patiënten met een proximale intracraniële occlusie (ongeveer 30% van alle patiënten met een acuut herseninfarct) is het effect van IVT minimaal. Ongeveer 60% tot 80% van deze patiënten overlijdt of raakt blijvend geïnvalideerd, ondanks behandeling met IVT.<sup>4,5</sup>

Een nieuwe behandelmogelijkheid voor deze groep patiënten is intra-arteriële therapie (IAT) gestart binnen 6 uur na het ontstaan van de symptomen.<sup>5-7</sup> Deze behandeling is alleen mogelijk in gespecialiseerde interventiecentra met ervaren personeel en aanvullende faciliteiten. Het effect van IAT is tijdsafhankelijk en ieder uur vertraging leidt tot een levenslange handicap bij 1 op de 19 patiënten.<sup>8</sup> Een van de belangrijkste oorzaken van vertraging, een overplaatsing tussen ziekenhuizen, zou daarom zoveel mogelijk voorkomen moeten worden.<sup>9-11</sup> Idealiter zou reeds in de ambulance triage van patiënten met de verdenking op een acute beroerte moeten plaatsvinden, om patiënten met een hoog risico op een proximale intracraniële occlusie direct naar een interventiecentrum te kunnen transporteren en onnodige overplaatsingen te voorkomen.

Voor het identificeren van patiënten met een hoge kans op een proximale intracraniële occlusie zijn verschillende prehospitala stroke scores ontwikkeld.<sup>12,13</sup> Enkele belangrijke of veelbelovende scores zijn de Los Angeles Motor Scale (LAMS)<sup>14,15</sup>, de Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE)<sup>16</sup>, de Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool (C-STAT)<sup>17,18</sup>, de Prehospital Acute Stroke Severity scale (PASS)<sup>19</sup> en de Gaze-face-arm-speech-test (G-FAST)<sup>20</sup>. Deze scores zijn afgeleid uit de National Institute of Health Stroke Severity (NIHSS) score, en er is veel overlap tussen de verschillende items die gebruikt worden (Tabel 1). Vrijwel alle prehospitala scores werden gevalideerd door de losse items af te leiden uit de NIHSS score die door een neuroloog in het ziekenhuis werd vastgesteld. Over de validiteit van deze scores bij prehospitala afname door ambulanceverpleegkundigen is weinig bekend. De RACE score is vooralsnog de enige score die prospectief gevalideerd werd in een prehospitala setting, maar deze score is vrij complex en de validatie werd verricht in een geselecteerde groep patiënten.<sup>16</sup>

## Doelstelling

Het doel van de PRESTO-studie is het verbeteren van de zorg voor patiënten met een herseninfarct door middel van efficiëntere en effectievere prehospitala selectie van kandidaten voor IAT.

Specifieke doelstellingen zijn:

- 1) Prospectief valideren van verschillende prehospitala stroke scores afgenomen door ambulanceverpleegkundigen, om te bepalen hoe betrouwbaar de kans op een proximale intracraniële occlusie in de ambulance voorspeld kan worden en welke score hiervoor het meest geschikt is.
- 2) Ontwikkelen van een online applicatie op basis van de best presterende score en andere relevante variabelen zoals klinische parameters en real-time reistijden naar de verschillende ziekenhuizen.

- 3) Integreren en toetsen van deze applicatie in het regio protocol van de ambulancediensten en dit protocol implementeren in de regio Rotterdam en Zuidwest-Nederland.
- 4) Evalueren van de kosteneffectiviteit van het gebruik van deze applicatie voor de prehospital triage van patiënten met de verdenking op een acute beroerte.
- 5) Observationeel onderzoek om in kaart te brengen hoeveel patiënten in aanmerking komen voor IAT, hoeveel (onnodige) overplaatsingen er plaatsvinden, en hoe vaak er sprake is van een zogenaamde “stroke-mimic” bij triage door de ambulance.

**Tabel 1.** Overzicht van de items en puntentelling van verschillende prehospital stroke scores.

	LAMS	RACE	C-STAT	PASS	G-FAST
<b>Vragen beantwoorden (leeftijd en maand)</b>					
A. Beide antwoorden adequaat			0	0	
B. Eén antwoord adequaat			1*	1	
C. Geen adequate antwoorden					
<b>Opdrachten uitvoeren ('openen en sluiten van de ogen', 'knijpen in hand')</b>					
A. Beide opdrachten adequaat		0^	0		
B. Eén opdracht adequaat		1^	1*		
C. Geen adequaat uitgevoerde opdrachten		2^			
<b>Horizontale blikverlamming</b>					
A. Kan volledig naar links en rechts kijken		0	0	0	0
B. Kan niet volledig naar links of rechts kijken (evt dwangstand van hoofd of ogen)		1	2	1	1
<b>Aangezichtsverlamming</b>					
A. Symmetrisch gezicht	0	0			0
B. Milde afwijkingen (verstreken nasolabiaal plooï, asymmetrische mondhoek)	1	1			1
C. Matige tot ernstige aangezichtsverlamming		2			
<b>Knijpkracht hand</b>					
A. Normale knijpkracht	0				
B. Verminderde knijpkracht	1				
C. Niet in staat om te knijpen	2				
<b>Motorische functie arm</b>					
A. Normaal	0	0	0	0	0
B. Drift (zakt uit bij gesloten ogen)	1	1	1	1	1
C. Milde parese (kan arm niet >10 sec omhoog houden)					
D. Ernstige parese (kan arm niet optillen)	2	2			
<b>Motorische functie been</b>					
A. Normaal		0			
B. Drift (zakt uit bij gesloten ogen)					
C. Milde parese (kan been niet >10 sec omhoog houden)		1			
D. Ernstige parese (kan been niet optillen)		2			
<b>Spraakproblemen</b>					
A. Normale spraak					0
B. Spraakstoornis of volledige afasie					1
<b>Neglect (alleen bij linkszijdige verlamming)</b>					
A. Herkent eigen arm en beperking		0 <sup>v</sup>			
B. Herkent eigen arm of beperking niet		1 <sup>v</sup>			
C. Herkent zowel eigen arm als beperking niet		2 <sup>v</sup>			

^ Alleen getest bij rechtszijdige verlamming

∨ Alleen getest bij linkszijdige verlamming

\* 1 punt toegekend indien minstens 1 opdracht en minstens 1 vraag niet correct.

## Studie ontwerp

Het betreft een observationele cohort studie met prospectieve, prehospitala datacollectie. Een prehospitala stroke score wordt afgenomen door ambulanceverpleegkundigen. Ziekenhuisgegevens worden retrospectief verzameld door middel van statusonderzoek door de onderzoekers, en follow-up zal worden verkregen door middel van routinematig verzamelde uitkomstmaten. De studie zal beginnen met een pilot fase van 1 maand vóór het starten van de officiële patiënten inclusie.

## Studie populatie

### **Populatie**

Patiënten zullen worden geïnccludeerd in de ambulanceregio's Rotterdam-Rijnmond (AZRR) en Zuid-Holland Zuid (RAV-ZHZ), samen verantwoordelijk voor 1,7 miljoen inwoners in Zuidwest-Nederland (AZRR: ±1.200.000, RAV-ZHZ: ±480.000). Includerende ambulanceverpleegkundigen hebben ruime ervaring met de eerste opvang van patiënten met acute neurologische uitvalsverschijnselen, en hebben voor de start van de studie een aanvullende training gehad met betrekking tot de studie procedures en de afname van de prehospitala stroke scores.

### **Inclusiecriteria**

Om mee te doen aan deze studie moet een patiënt aan de volgende criteria voldoen:

- leeftijd 18 jaar of ouder;
- acute neurologische uitvalsverschijnselen met de verdenking op een beroerte;
- een afwijkende FAST-test ( $\geq 1$  punt).

### **Exclusiecriteria**

Patiënten die voldoen aan een van de volgende criteria zullen worden geëxcludeerd:

- glucose  $\leq 2.5$  mmol/l.

### **Steekproefgrootte berekening**

Er zijn minimaal 100 patiënten met een proximale intracraniale occlusie nodig om een klinisch relevant verschil tussen de prehospitala scores (geduid als een verschil van meer dan 0.06 in de "area under the curve" (AUC)) aan te kunnen tonen met een power van 80% bij een 5% significantie level.<sup>21</sup>

De incidentie van de verdenking op een acute beroerte binnen 6 uur na het ontstaan van de symptomen, wordt op basis van een eerdere cohortstudie geschat op 50 patiënten per 100.000 inwoners per jaar.<sup>22</sup> In het totale verzorgingsgebied van de deelnemende ambulanceregio's (+/- 1,7 miljoen inwoners) betekent dit ongeveer 850 patiënten per jaar met de verdenking op een acute beroerte korter dan 6 uur bestaand. Van deze 850 patiënten heeft ongeveer 15% een herseninfarct met proximale intracraniale occlusie, 31% een herseninfarct zonder proximale intracraniale occlusie, 9% een transient ischemic attack (TIA), 10% een intracerebraal hematoom en ongeveer 35% een

stroke mimic.<sup>22</sup> Om het benodigde aantal van 100 patiënten met een proximale intracraniële occlusie te kunnen includeren, zullen er in totaal dus ( $(n_{\text{cases}} / \text{prevalentie}) = 100 / 0.15 =$ ) 667 patiënten met symptomen binnen de 6 uur moeten worden geïncludeerd. Na inclusie van 500 patiënten zal een interim-analyse uitgevoerd worden om het percentage proximale intracraniële occlusies te berekenen in onze studiepopulatie. Indien nodig zal de steekproefgrootte aangepast moeten worden op basis van deze informatie.

## Methodede

### ***Uitkomstmaten***

Primaire uitkomstmaat is de klinische diagnose acuut herseninfarct en de aanwezigheid van een proximale occlusie van de intracraniële arteria carotis interna (ICA), de arteria cerebri media (MCA, segment M1 of proximale M2), of de arteria cerebri anterior (A1, A2) op CT angiografie

Secundaire uitkomstmaten zijn:

- aanwezigheid van een proximale occlusie in de arteria basilaris (BA) of de arteria vertebralis (VA) op CT angiografie;
- uiteindelijke klinische diagnose na beoordeling in het ziekenhuis (herseninfarct, TIA, intracerebraal hematoom, stroke mimic);
- de NIHSS score op de spoedeisende hulp en subscores van losse items;
- behandeling met IVT;
- behandeling met IAT;
- functionele uitkomst (modified Rankin Scale).

### ***Procedures en logistiek***

#### Prehospitale setting

De ambulanceverpleegkundigen zullen tijdens het transport de volgende prehospitale items afnemen en invoeren via een Limesurvey applicatie op smartphone of tablet:

- Vragen beantwoorden (leeftijd en maand)
  - Beide antwoorden adequaat
  - Eén antwoord adequaat of geen adequate antwoorden
- Opdrachten uitvoeren ('openen en sluiten van de ogen', 'knijpen in hand')
  - Beide opdrachten adequaat uitgevoerd
  - Eén opdracht adequaat uitgevoerd
  - Geen opdrachten adequaat uitgevoerd
- Horizontale blikverlamming
  - Kan volledig naar links en rechts kijken
  - Kan niet volledig naar links of rechts kijken of dwangstand van de ogen
- Aangezichtsverlamming
  - Symmetrisch gezicht
  - Milde afwijkingen zoals een verstreken nasolabiaal plooi of asymmetrische mondhoek
  - Matige tot ernstige aangezichtsverlamming
- Knijpkracht hand
  - Normale knijpkracht
  - Verminderde knijpkracht
  - Niet in staat om te knijpen



- Motorische functie arm
  - Normaal
  - Milde parese, kan arm niet >10 seconden omhoog houden
  - Ernstige parese, kan arm niet optillen
- Motorische functie been
  - Normaal
  - Milde parese, kan been niet >10 seconden omhoog houden
  - Ernstige parese, kan been niet optillen
- Spraakproblemen
  - Normale spraak
  - Spraakstoornis of volledige afasie
- Neglect
  - Herkent eigen arm en beperking
  - Herkent eigen arm of beperking niet
  - Herkent zowel eigen arm als beperking niet

Enkele aanvullende gegevens die zullen worden ingevoerd via de Limesurvey:

- ritnummer (om koppeling van de gegevens mogelijk te maken);
- tijdstip van ontstaan van de symptomen (volgens patiënt of omstander);
- zijde van de motorische uitval;
- eerder CVA in de voorgeschiedenis.

De volgende gegevens worden retrospectief verzameld vanuit de database van de desbetreffende ambulancediensten:

- geboortedatum (gepseudonimiseerd);
- leeftijd en geslacht van de patiënt;
- vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, pols, saturatie);
- neurologisch onderzoek (EMV, pupilreactie, FAST score);
- serum glucose concentratie gemeten in ambulance;
- datum en tijdstip van melding, vertrek ambulance, aankomst ambulance op locatie, vertrek ambulance op locatie en aankomst ambulance op SEH;
- eindbestemming ambulance;
- werkdiagnose;
- verwijzer.

#### Ziekenhuis setting

Als onderdeel van de reguliere zorg in het ziekenhuis ondergaan patiënten bij een klinische verdenking op een herseninfarct een blanco CT en aanvullend een CT-angiografie. Bij een minderheid van de patiënten zal ook een CT-perfusie of een digitale subtractie angiografie (DSA) verricht worden. Er wordt geen aanvullende beeldvorming verricht in het kader van deze studie.

De volgende gegevens worden routinematig genoteerd in het patiëntendossier:

- leeftijd en geslacht van de patiënt;
- voorgeschiedenis (m.n. eerder CVA, atriumfibrilleren, hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus);

- medicatiegebruik (m.n. plaatjesremmers, antistolling, anti-hypertensiva);
- labwaarden (o.a. glucose, INR, nierfunctie);
- diagnose op basis van klinisch onderzoek en aanvullend radiologisch onderzoek;
- aanwezigheid en locatie van eventuele occlusie op CT angiografie;
- NIHSS score, eventueel aangevuld met subscores van de aparte items;
- tijd van ontstaan symptomen (kan afwijken van prehospitale informatie);
- tijd start IVT (indien van toepassing);
- tijd start IAT (liespunctie) (indien van toepassing);
- tijd vertrek eerste ziekenhuis en aankomst interventiecentrum (indien van toepassing);
- eventuele contra-indicatie IVT/IAT.

Deze gegevens zullen retrospectief worden verzameld door middel van statusonderzoek op basis van opname dossier, decursus, radiologische verslaglegging en ontslagbrief.

#### Follow-up

Er zal alleen follow-up plaatsvinden van patiënten bij wie in het ziekenhuis uiteindelijk de diagnose acuut herseninfarct is gesteld. De volgende gegevens worden verzameld:

- opnameduur;
- ontslagbestemming;
- modified Rankin Scale (mRS) na 90 dagen.

### **Statistische analyse**

De definitieve statistische analyse zal worden uitgevoerd zodra de laatste inclusie is afgerond, de gegevens gecontroleerd zijn, eventuele fouten gecorrigeerd zijn, en de database vergrendeld is. We zullen de absolute en percentuele verdeling rapporteren van het totale aantal patiënten op basis van het uiteindelijk diagnose type (herseninfarct, TIA, intracerebraal hematoom of stroke mimic), en het aantal en percentage patiënten met een herseninfarct die IVT en/of IAT hebben ondergaan. De primaire analyses zullen worden verricht op het cohort van patiënten die zich presenteren binnen 6 uur. Secundaire analyse zal verricht worden op het gehele cohort zonder tijdslimiet van de klachten.

Missende data zal worden geïmputeerd met behulp van simpele imputatie (indien >95% compleet) of multiële imputatie (indien  $\geq 5\%$  missing). De totaalscores voor de verschillende prehospitale scores zullen retrospectief worden gereconstrueerd op basis van de prehospitalaal afgenomen items. Opgesplitste score-items worden daarvoor zo nodig samengevoegd.

In de primaire analyse zullen we de verschillende scores valideren middels logistische regressie met de aanwezigheid van een proximale intracraniale occlusie als uitkomstmaat. We zullen de scores zowel continu analyseren, als gedichotomiseerd op basis van het eerder door de initiële studie gerapporteerde 'ideale' afkappunt. Sensitiviteit en specificiteit van verschillende afkappunten zullen apart gerapporteerd worden. De globale performance van de verschillende scores zal worden uitgedrukt in de area under the curve (AUC). Secundaire analyses worden verricht om de kans op behandeling met IVT en/of IAT te voorspellen. Daarnaast zullen we de correlatie analyseren tussen de prehospitalaal afgenomen score en de NIHSS score die werd afgenomen in het ziekenhuis. Daarbij

zal ook worden gekeken naar de losse subscores van aparte items, en naar de invloed van deze aparte items op de aanwezigheid van een proximale intracraniale occlusie.

De best presterende score zal worden gecombineerd in een model met andere klinische factoren waarvan wij in eerder onderzoek hebben aangetoond dat ze van belang bij triage van herseninfarct patiënten,<sup>19</sup> en met de aanrijtijden naar de verschillende ziekenhuizen, die real-time kunnen worden berekend op basis van Google Maps. Een model op basis van deze factoren wordt geïntegreerd in een online 'app', en dit zal worden geïmplementeerd in het regioprotocol van de ambulancediensten in de regio Rotterdam en Zuidwest-Nederland via het Regionaal Overleg Acute Zorg (ROAZ).

## **Ethische principes**

### ***Ethische verklaring***

Deze studie valt niet onder de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Het onderzoeksprotocol is ter bevestiging hiervan ingediend bij de Medisch Ethische Toestemmingscommissie van het Erasmus MC. De Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) en de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) zullen tijdens het onderzoek worden nageleefd.

### ***Patiëntenwerving en informed consent***

Patiënten worden geïnccludeerd door ambulanceverpleegkundigen bij de verdenking op een acute beroerte. Veel patiënten met een ernstige beroerte hebben een taalstoornis, anosognosia of andere cognitieve symptomen die een informed consent procedure bemoeilijken, en vaak is er niet direct een vertegenwoordiger van de patiënt in de prehospital setting aanwezig. Bovendien neemt een goede informed consent procedure enige tijd in beslag, en deze tijd is in de ambulance niet beschikbaar.

Het op een later moment afnemen van informed consent ('deferred consent') tijdens de ziekenhuisopname is belastend voor zowel patiënt als familie, en zal in het kader van de WGBO moeten worden gevoerd door de behandelend arts. Omdat de patiënten zich na de initiële ambulancerit in allerlei richtingen verspreiden, zou een onevenredig aantal zorgverleners/artsen van een veelvoud aan specialismen (neurologen, SEH-artsen, internisten, cardiologen) bij het onderzoek moeten worden betrokken om de deferred consent procedure te kunnen laten plaatsvinden.

Omdat 'het vragen van toestemming, gelet op de aard en het doel van het onderzoek, in redelijkheid niet kan worden verlangd', wordt een beroep gedaan op de uitzondering van artikel 7:458 lid 1 sub b BW, zoals gesteld in hoofdstuk 5 van de Gedragscode Gezondheidsonderzoek 2004. De omvang van de inspanning die door een grote hoeveelheid zorgverleners geleverd moet worden om van de deelnemende patiënten toestemming te verkrijgen is onevenredig in verhouding tot de relatief beperkte gevoeligheid van de verzamelde en gekoppelde persoonsgegevens en de daarmee samenhangende beperkte inbreuk op de persoonlijke levenssfeer.

Er zal daarom gebruik worden gemaakt van een 'opt-out' procedure. De inkluderende ambulanceverpleegkundige zal een informatiefolder meegeven, waarin de patiënt wordt

geïnformeerd over het onderzoek. In deze folder wordt ook vermeld dat er in de ambulance gegevens zijn verzameld en dat enkele routinematig verzamelde gegevens uit het ziekenhuis zullen worden opgevraagd voor verdere analyse. Aan patiënten of hun nabestaanden wordt hierbij de mogelijkheid geboden om bezwaar in te dienen tegen het gebruik van deze gegevens voor het onderzoek. Wanneer een patiënt of nabestaande bezwaar indient, worden alle gegevens vernietigd en wordt deze patiënt niet meer meegenomen in de studie.

## **Praktische aspecten**

### ***Dataverzameling en -opslag***

Ambulanceverpleegkundigen voeren de prehospitalen items en het ritnummer in via Limesurvey. De ritnummers zullen worden gekoppeld aan een uniek studienummer en de ingevoerde gegevens zullen vervolgens onder het studienummer door de onderzoekers worden opgeslagen in de studiedatabase. Op basis van deze ritnummers worden de bijbehorende (niet tot de persoon herleidbare) gegevens opgevraagd uit de databases van de ambulancediensten. De geboortedatum van patiënt, een herleidbaar persoonsgegeven, zal door de ambulancedienst gepseudonimiseerd worden alvorens het wordt overgedragen. De gegevens worden versleuteld verzonden via SURFfilesender en toegevoegd aan de studiedatabase. Vervolgens vragen de PRESTO-onderzoekers de bijbehorende (niet tot de persoon herleidbare) gegevens op bij de deelnemende ziekenhuizen, o.b.v. de ritnummers en de gepseudonimiseerde geboortedata. Het ziekenhuis levert vervolgens de versleutelde gegevens via invoer in OpenClinica (ISO 27001 gecertificeerd). De prehospitalen en hospitalen gegevens worden samengevoegd in de studiedatabase op basis van het studienummer. De ritnummers en gepseudonimiseerde geboortedata worden apart van de database opgeslagen op de beveiligde schijf van het Erasmus MC, die alleen beschikbaar is voor de hoofdonderzoekers.

### ***Training ambulanceverpleegkundigen***

Alle deelnemende ambulanceverpleegkundigen zullen voor het starten van de studie worden getraind in het includeren van patiënten en het afnemen van de prehospitalen stroke scores. De onderzoekers zullen korte trainingen verzorgen voor groepjes ambulanceverpleegkundigen, waarbij het gehele prehospitalen neurologische onderzoek wordt doorgelopen. Ter aanvulling op deze training wordt een online instructiefilmpje beschikbaar gesteld. Tijdens het verloop van de studie zal het aantal inclusies regelmatig per ambulanceregio worden teruggekoppeld.

### ***Publicatiebeleid***

Na beëindiging van de laatste follow-up wordt de database vergrendeld en beschikbaar gesteld voor wetenschappelijk onderzoek. Het onderzoeksteam zal vervolgens een artikel schrijven over de patiënten die in de ambulance verdacht worden van een acuut herseninfarct en in het ziekenhuis geschikt blijken te zijn voor IVT en/of IAT. Daarnaast rapporteren zij de externe validatie van de prehospitalen scores en de vergelijking van deze scores met de afgenomen NIHSS scores in het ziekenhuis. Vertegenwoordigers van de ambulance-organisaties, ROAZ en meewerkende ziekenhuizen zullen worden gevraagd om het artikel te becommentariëren en desgewenst als mede-auteur op te treden. Uiteraard worden daarbij de aanbevelingen van de International Committee of Journal Editors (ICMJE) gevolgd ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Alle PRESTO-onderzoekers zullen worden genoemd in het artikel als groepsauteur.

Het hoofdartikel zal gepubliceerd worden in de internationale vakliteratuur op het gebied van de acute beroertezorg en gepresenteerd worden op internationale congressen voor stroke-specialisten. De resultaten van deze studie zullen tevens verspreid worden binnen het Regionaal Overleg Acute Zorg (ROAZ) en de deelnemende ambulancediensten. Vervolgens zal de ROAZ-expertisegroep Neurologie de resultaten meenemen in de ontwikkeling van regionale richtlijnen voor het transport van patiënten met de verdenking op een acute beroerte.

## Referenties

1. Buddeke J VDI, Visseren FLJ, Vaartjes I, Bots ML Hart- en vaatziekten in Nederland 2017, cijfers over leefstijl, risicofactoren, ziekte en sterfte. Hartstichting: Den Haag 2017.
2. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
4. 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.
5. 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.
6. Muir KW, Ford GA, Messow CM, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:38-44.
7. 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.
8. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-88.
9. 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.
10. 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.
11. Venema E, Boodt N, Berkhemer OA, et al. Workflow and factors associated with delay in the delivery of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke in the MR CLEAN trial. *J Neurointerv Surg* 2017.
12. Heldner MR, Hsieh K, Broeg-Morvay A, et al. Clinical prediction of large vessel occlusion in anterior circulation stroke: mission impossible? *J Neurol* 2016;263:1633-40.
13. Pride GL, Fraser JF, Gupta R, et al. Prehospital care delivery and triage of stroke with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the Standards and Guidelines Committee of the Society of Neurointerventional Surgery. *J Neurointerv Surg* 2017;9:802-12.
14. Llanes JN, Kidwell CS, Starkman S, Leary MC, Eckstein M, Saver JL. The Los Angeles Motor Scale (LAMS): a new measure to characterize stroke severity in the field. *Prehosp Emerg Care* 2004;8:46-50.

15. Nazliel B, Starkman S, Liebeskind DS, et al. A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke* 2008;39:2264-7.
16. Perez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke* 2014;45:87-91.
17. Katz BS, McMullan JT, Sucharew H, Adeoye O, Broderick JP. Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale. *Stroke* 2015;46:1508-12.
18. McMullan JT, Katz B, Broderick J, Schmit P, Sucharew H, Adeoye O. Prospective Prehospital Evaluation of the Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool. *Prehosp Emerg Care* 2017:1-8.
19. Hastrup S, Damgaard D, Johnsen SP, Andersen G. Prehospital Acute Stroke Severity Scale to Predict Large Artery Occlusion: Design and Comparison With Other Scales. *Stroke* 2016;47:1772-6.
20. Scheitz JF, Abdul-Rahim AH, MacIsaac RL, et al. Clinical Selection Strategies to Identify Ischemic Stroke Patients With Large Anterior Vessel Occlusion: Results From SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Registry). *Stroke* 2017;48:290-7.
21. Steyerberg EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer, 2009.
22. Zhao H, Coote S, Pesavento L, et al. Large Vessel Occlusion Scales Increase Delivery to Endovascular Centers Without Excessive Harm From Misclassifications. *Stroke* 2017;48:568-73.