

# De effectiviteit van vroeg ingezette cognitief-linguïstische en communicatieve therapie voor afasie na een beroerte: een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RATS-2)

Marjolein de Jong-Hagelstein<sup>1</sup>, Mieke W.E. van de Sandt-Koenderman<sup>2</sup>,  
Niels D. Prins<sup>1,3</sup>, Diederik W.J. Dippel<sup>1</sup>, Peter J. Koudstaal<sup>1</sup>,  
Evy G. Visch-Brink<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Afdeling Neurologie, Erasmus MC, Rotterdam*

<sup>2</sup>*Afasieteam, Rijndam revalidatiecentrum, Rotterdam*

<sup>3</sup>*Alzheimercentrum, VUmc, Amsterdam*

## Samenvatting

Achtergrond: De twee belangrijkste benaderingen in afasietherapie zijn cognitief-linguïstische therapie (CLT), gericht op het herstellen van de aangedane linguïstische niveaus - de semantiek, de fonologie of de syntaxis - en communicatieve therapie, gericht op het optimaliseren van informatieoverdracht door het trainen van compensatiestrategieën en gebruik van resterende taalvaardigheden. We onderzochten de hypothese dat CLT effectiever is dan communicatieve therapie in de vroege fase na een beroerte. Methoden: In deze multicenter, gerandomiseerde studie met parallelle groepen en geblindeerde beoordeling van de primaire uitkomstmaat zijn 80 patiënten met afasie na een beroerte binnen drie weken post onset geïncludeerd. Patiënten kregen gedurende zes maanden minimaal twee uur per week afasietherapie te weten CLT, bestaande uit semantische en/of fonologische therapie, of communicatieve therapie. Patiënten werden vóór de therapie en op drie en zes maanden geëvalueerd met de Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaagse Taalvaardigheden (ANTAT-A, primaire uitkomstmaat) en semantische en fonologische tests (secundaire uitkomstmaten). Het effect van de interventie werd getoetst door middel van covariantieanalyse, gecorrigeerd voor baseline scores. Resultaten: Er was geen verschil tussen de gemiddelde ANTAT-A scores van de CLT-groep (n = 38) en de communicatieve-therapiegroep (n = 42), noch op drie maanden post onset (gecorrigeerd verschil 1,5; 95% betrouwbaarheidsinterval -2,6 tot 5,6) noch op zes maanden (gecorrigeerd verschil 1,6; 95% betrouwbaarheidsinterval -2,3 tot 5,6). Op twee van de zes specifieke semantische en fonologische tests verschilden de gemiddelde scores significant ten gunste van CLT. Conclusie: Wij vonden geen eenduidig bewijs dat patiënten

met afasie na een beroerte meer profiteren van CLT, die de onderliggende semantische en fonologische processen beoogt te activeren, dan van meer algemene communicatieve therapie.

### Summary

**Background:** The two main approaches in aphasia treatment are cognitive-linguistic treatment (CLT), aimed at restoring the linguistic levels affected - semantics, phonology or syntax - and communicative treatment, aimed at optimizing information transfer by training compensatory strategies and use of residual language skills. We tested the hypothesis that CLT is more effective than communicative treatment in the early stages after stroke. **Methods:** In this multi-center, randomized, parallel group trial with blinded outcome assessment, 80 patients with aphasia after stroke were included within three weeks post onset. Patients received six months of aphasia therapy for at least two hours per week, either CLT, comprising semantic and/or phonological training, or communicative treatment. They were assessed before treatment and at three and six months with the Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test (ANELT-A, primary outcome) and semantic and phonological tests (secondary outcomes). The intervention effect was evaluated by means of analysis of covariance, with adjustment for baseline scores. **Results:** There was no difference between the mean ANELT-A score of the CLT group (n=38) and the communicative treatment group (n=42), neither at three months post onset (adjusted difference: 1.5, 95% confidence interval: -2.6 to 5.6) nor at six months (adjusted difference: 1.6, 95% confidence interval: -2.3 to 5.6). On two of six specific semantic and phonological tests the mean scores differed significantly, both in favor of CLT. **Conclusion:** This study does not confirm our hypothesis that patients with aphasia after stroke benefit more from CLT, aimed at activation of the underlying semantic and phonological processes, than from a more general communicative treatment.

## Inleiding

Afasie is in de acute fase na een beroerte in ongeveer 30% van alle patiënten aanwezig en beïnvloedt hun dagelijkse communicatie en sociale participatie. Er zijn twee belangrijke benaderingen in afasietherapie: stoornisgerichte of cognitief-linguïstische therapie (CLT) en functionele of communicatieve therapie. Het uiteindelijke doel van beide benaderingen is het verbeteren van de dagelijkse communicatie van de patiënten. Ze verschillen fundamenteel in hoe zij dit bereiken. CLT richt zich op de stoornis en beoogt verbetering van de onderliggende taalverwerking op de aangedane linguïstische niveaus, bijvoorbeeld semantiek (woordbetekenis; Kiran & Johnson, 2008), fonologie (woordklank; Kendall e.a., 2008) of syntaxis (begrijpen en vormen van zinnen; Thompson & Shapiro, 2007). Communicatieve therapie richt zich op de handicap: patiënten worden getraind in het gebruik van hun resterende taalvaardigheden, gecombineerd met compensatiestrategieën voor het optimaliseren van de informatieoverdracht (Elman & Bernstein-Ellis, 1999).

In Nederland is de algemene opvatting dat er in de acute fase zo snel mogelijk gestart zou moeten worden met voornamelijk stoornisgerichte therapie. Een gestructureerde therapie met een behandelplan start doorgaans binnen 1 à 2 maanden post onset. CLT wordt vaak gedurende een half jaar tot een jaar gegeven. Wanneer een plafond in verbetering is bereikt wordt de nadruk steeds meer op communicatieve therapie gelegd.

Het is nog onbekend of 1 benadering beter is dan de andere voor een bepaalde groep patiënten en in een bepaalde periode van herstel. In de uitgebreide literatuur over de effectiviteit van afasietherapie is er meer bewijs voor de werkzaamheid van CLT - aanbevolen als Practice Standard in 2005 (Cicerone e.a., 2005) - dan van communicatieve therapie, die minder vaak is geëvalueerd. Echter, een meta-analyse en recente richtlijnen over cognitieve revalidatie hebben benadrukt dat goed ontworpen studies naar afasietherapie in het algemeen en naar specifieke therapieën (Cappa e.a., 2005; Cicerone e.a., 2005; Greener, Enderby & Whurr, 2000; Robey, 1998) met een voldoende grote steekproef, een functionele uitkomstmaat en duidelijk omschreven interventiemethoden (Cappa e.a., 2005) noodzakelijk zijn. In de laatste drie decennia werden 11 gerandomiseerde trials uitgevoerd naar een specifieke therapie voor afasiepatiënten, die werd gegeven door een logopedist. Tot op heden zijn er geen gerandomiseerde trials uitgevoerd die de effectiviteit van beide benaderingen, in de vorm van individuele therapie, vergeleken.

Een factor die invloed kan hebben op de effectiviteit van therapie is tijd post onset. Uit meta-analyses van ongecontroleerde studies en gerandomiseerde trials is gebleken dat de grootste verbetering na taaltherapie plaatsvindt binnen een jaar post onset (Robey, 1998; Rohling e.a., 2009) en vooral als therapie in de eerste drie maanden is gestart (Robey, 1998). In deze analyses werd de aard van de therapie niet gecontroleerd. Het is heel goed mogelijk dat er tussen CLT en tijd post onset een andere interactie bestaat dan tussen communicatieve therapie en tijd post onset. Code (2001) suggereert dat therapie die gericht is op het herstel van cognitieve processen waarschijnlijk effectiever is in de acute fase. Het meeste spontane herstel vindt plaats in de eerste drie maanden. Door met specifieke therapieactiviteiten (CLT) specifieke neurale netwerken te activeren die betrokken zijn bij de semantiek en fonologie, kunnen neurale herstelprocessen worden vergemakkelijkt of versneld. Daarom zou vroeg starten cruciaal kunnen zijn voor de effectiviteit van CLT, maar minder belangrijk voor communicatieve therapie.

In onze vorige gerandomiseerde trial, RATS-1 (Doesborgh e.a., 2004a), werd semantische therapie (BOX; Visch-Brink & Bajema, 2001) vergeleken met fonologische therapie (FIKS; van Rijn, Booy & Visch-Brink, 2000), 4 tot 12 maanden post onset. De twee therapieën bleken even effectief in het verbeteren van de verbale communicatie (Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaagse Taalvaardigheden, ANTAT-A; Blomert, Koster & Kean, 1995). In de huidige studie, RATS-2, hebben we daarom BOX en FIKS gecombineerd en deze CLT vergeleken met communicatieve therapie om hun effectiviteit in een eerder stadium van de afasie te evalueren. Het doel van deze studie was het meten van het effect van CLT (BOX en FIKS) in de eerste zes maanden, gestart binnen drie weken post onset, op de verbale communicatie en op de semantische en fonologische verwerking. We verwachtten dat CLT effectiever zou zijn dan communicatieve therapie en dat het effect het grootst zou zijn in de eerste drie maanden.

## Methoden

### Deelnemers

Alle patiënten met een afasie na een intracerebrale bloeding of ischemische beroerte werden binnen drie weken post onset gescreend op geschiktheid voor deelname door de logopedisten in 15 ziekenhuizen in Nederland en België. Patiënten in de leeftijd van 18 tot 85 jaar met een levensverwachting van meer dan zes maanden werden geïncludeerd.

Naast een stoornis in de verbale communicatie zoals gemeten met de ANTAT-A (score < 44/50) moest er een semantische en/of fonologische stoornis aanwezig zijn. Van een semantische stoornis was sprake bij een score op de Semantische Associatie Test-verbaal (Visch-Brink, Stronks & Denes, 2005) van minder dan 26/30 en/of een score op Semantische Associatie, Laagvoorstelbare Woorden (test 49, PALPA; Bastiaanse, Bosje & Visch-Brink, 1995) van minder dan 12/15. Een fonologische stoornis betekende een score op Herhalen: Niet-bestaande Woorden (items van test 35, PALPA) van minder dan 20/24 of op Auditieve Lexicale Decisie (test 5 verkort, PALPA) van minder dan 76/80.

Exclusiecriteria waren een ernstige dysarthrie, ontwikkelingsdyslexie of visuele perceptuele stoornis; bestaande afasie, bestaande dementie en recente psychiatrische stoornis.

### Interventies

#### Experimentele therapie

Cognitief-linguïstische therapie (CLT) bestond uit BOX, een semantisch therapieprogramma en/of FIKS, een fonologisch therapieprogramma (papieren en computerversies). BOX bevat veel semantische beslistaken met geschreven woorden, zinnen en teksten die ook mondeling aangeboden kunnen worden. BOX is gericht op het verbeteren van de semantische verwerking. FIKS heeft een vergelijkbare structuur maar is gericht op de fonologische input- en outputroutes. De logopedist bepaalde, op basis van de testresultaten en in overleg met ons, welke therapieprogramma's en oefeningen de patiënt nodig had.

#### Controle therapie

Communicatieve therapie gericht op verbetering van de communicatieve vermogens, gebruik makend van alle verbale en non-verbale strategieën waarover de patiënt beschikt, bijvoorbeeld gebaren en Taalzakboek. Per definitie zijn oefeningen persoonlijk relevant en ingebed in een communicatieve context. Voorbeelden van gebruikte methoden zijn PACE (Promoting Aphasics' Communicative Effectiveness; Davis & Wilcox, 1985), rollenspelen en gesprekstherapie.

Elke twee tot drie weken hadden wij telefonisch contact met de behandelend logopedisten over de precieze inhoud en uitvoering van de therapie met als doel de oefeningen in beide therapiegroepen optimaal te laten aansluiten bij de stoornissen van de patiënt.

## Tests

Baseline uitkomstmaten, patiëntgegevens en datum en type beroerte (infarct of bloeding) werden vastgelegd vóór de randomisatie. Het testprotocol op baseline en op drie en zes maanden post onset bestond uit verschillende taaltests en een algemene maat voor handicap (tabel 1).

*Tabel 1: Gebruikte meetinstrumenten.*

<i>Linguïstisch</i>
<p><u>Semantische tests</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semantische Associatie Test (Visch-Brink, Stronks, &amp; Denes, 2005), verbale versie. Deze test is gebaseerd op de principes van de Pyramids and Palm Trees Test (Howard &amp; Patterson, 1992). De patiënt kiest uit vier geschreven woorden (drie semantisch verwante woorden en een niet-verwant woord) het woord dat semantisch het dichtst bij het doelwoord ligt.</li> <li>• Semantische Associatie: Laagvoorstelbare Woorden (test 49, PALPA; Bastiaanse, Bosje, &amp; Visch-Brink, 1995).</li> <li>• Semantische Woordfluency: dieren en beroepen.</li> </ul> <p><u>Fonologische tests</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herhalen: Niet-bestaande Woorden (items van test 35, PALPA).</li> <li>• Auditieve Lexicale Decisie (test 5 verkort, PALPA). De patiënt moet beoordelen of woorden bestaand zijn of niet-bestaand.</li> <li>• Letterfluency: D, A en T.</li> </ul> <p><u>Andere taalmaten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaagse Taalvaardigheden (ANTAT; Blomert, Koster, &amp; Kean, 1995). De verbale reacties op tien scenario's voor alledaagse taal worden op inhoud (schaal A) gescoord op een 5-puntschaal.</li> <li>• Akense Afasie Test (Graetz, de Bleser &amp; Willmes, 1991), alleen op 6-8 weken post onset.</li> </ul>
<i>Handicap</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modified Rankin Scale (van Swieten et al., 1988).</li> </ul>

De Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaagse Taalvaardigheden (ANTAT) bestaat uit tien scenario's waarin de patiënt mondeling moet reageren. Bijvoorbeeld: We zijn in een winkel en u wilt een televisie kopen. Ik ben de verkoper daar. “*Kan ik u van dienst zijn mijnheer?*”. De verbale reacties van patiënten worden inhoudelijk beoordeeld op schaal A ‘begrijpelijkheid’ en formeel op schaal B ‘verstaanbaarheid’. De schalen lopen van 1 (slecht) tot 5 (goed), zodat de totaalscore op beide schalen varieert van 10 tot 50. De ANTAT is zowel een valide test (ecologische validiteit is hoog, criteriumvaliditeit is 0,81 en constructvaliditeit is goed) als een betrouwbare test (inter-rater betrouwbaarheid is 0,92; test-hertest betrouwbaarheid is 0,92 en goodness-of-fit > 0,91; Blomert e.a., 1994).

## Procedure

De studie is goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Erasmus MC en is geregistreerd (ISRCTN67723958). Van alle patiënten en hun naaste is schriftelijke toestemming verkregen vóór inclusie.

Patiënten werden zo spoedig mogelijk maar in ieder geval vanaf dag drie getest. Vervolgens werden zij geïncludeerd en uiterlijk drie weken post onset werd gestart met de toegewezen therapie. Therapie werd gegeven gedurende zes maanden of korter als de patiënt volledig was hersteld. Enkel de hierboven beschreven therapiemethoden mochten worden toegepast. Patiënten werden hertest op drie en zes maanden. De tests en therapie vonden plaats in de behandelinstellingen waar patiënten achtereenvolgens verbleven of thuis.

De intensiteit van de therapie bedroeg minimaal twee en bij voorkeur vijf uur per week, deels individueel en deels als huiswerk. De logopedisten noteerden de inhoud en de duur van de therapie op registratieformulieren, die zij ons vervolgens toestuurd. Over inhoud en duur van de therapie was elke twee tot drie weken telefonisch contact.

## Scoring en uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat was de ANTAT-schaal A (begrijpelijkheid) op zes maanden post onset. Deze schaal meet de functionele verbale communicatie. De ANTAT-A werd door twee onafhankelijke, ervaren logopedisten, geblindeerd voor meetmoment en type therapie, via een geluidsopname gescoord. De gemiddelden van de scores van beide beoordelaars werden gebruikt in de analyses. In het geval van een verschil tussen twee scores van 7 of meer punten vroegen wij de beoordelaars, zonder verdere informatie te geven, om die opname opnieuw te scoren. In de enkele gevallen dat het verschil nog steeds 7 of meer punten bedroeg, werden de scores gemiddeld met die van een derde beoordelaar.

De secundaire uitkomstmaten waren: (1) de ANTAT-A op drie maanden; (2) drie semantische tests namelijk Semantische Associatie Test-verbaal, Semantische Associatie: Laagvoorstelbare Woorden en Semantische Woordfluency; (3) drie fonologische tests te weten Letterfluency, Auditieve Lexicale Decisie en Herhalen: Niet-bestaande Woorden.

De primaire effectmaat was het verschil tussen de twee groepen in gemiddelde scores op de ANTAT-A op zes maanden. Dit verschil op drie maanden was een secundaire effectmaat. De andere secundaire effectmaten waren: (1) het verschil in percentage patiënten dat 7 of meer punten verbeterde. Dit is het klinisch relevante verschil voor individuele patiënten op de ANTAT (kritische verschil) volgens de testhandleiding (Blomert, Koster & Kean, 1995); (2) het verschil in percentage patiënten dat na de therapie een score van 30 of meer op de ANTAT behaalde; (3) het verschil in score op de drie semantische en drie fonologische tests, alle op drie en zes maanden.

De tests werden afgenomen door leden van de onderzoeksgroep, een ondersteunend afa-sieteam, stagiairs en betrokken of niet-betrokken collega's van de behandelend logopedist. In de minderheid van de gevallen was het onvermijdelijk dat de tests werden afgenomen door de behandelend logopedist. Honderd van de 158 hertests werden afgenomen door een persoon die niet bekend was met de toegewezen therapie. De beoordelaars werden zowel mondeling

als via een handleiding geïnstrueerd over de wijze van testafname. Bovendien werden zij specifiek getraind in het afnemen van de ANTAT.

## Statistische analyses

Analyses werden uitgevoerd op basis van intention-to-treat. Wij deden ook een on-treatment analyse waarbij we ons beperkten tot de patiënten die de therapie hadden voltooid. De mate van overeenstemming tussen de twee onafhankelijke ANTAT-beoordelaars bepaalden wij met een interbeoordelaarscorrelatie. We gebruikten ANCOVA en corrigeerden voor initiële ernst (Vickers & Altman, 2001) om de groepsverschillen in de score op de ANTAT-A en op de semantische en fonologische tests op drie en zes maanden te toetsen, met 95% betrouwbaarheidsinterval. Naast initiële ernst wilden wij tevens corrigeren voor leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, type afasie en intensiteit van therapie. Het percentage patiënten in elke groep dat 7 of meer punten verbeterde na drie en zes maanden, en het percentage patiënten in elke groep dat een score van 30 of meer op de ANTAT behaalde, vergeleken we met behulp van Odds Ratios met 95% betrouwbaarheidsinterval door middel van multiple logistische regressie. Het verschil tussen de twee groepen wat betreft gemiddelde therapie-intensiteit werd getoetst met een  $t$ -toets en wat betreft het percentage patiënten dat de minimale therapie-intensiteit van twee uur ontving met een  $\chi^2$ -toets. Alle analyses werden uitgevoerd in SPSS 15.0 voor Windows.

## Steekproefgrootte

We berekenden dat een steekproef van 70 patiënten een power van 0,87 zou opleveren om een verschil van zeven punten op de ANTAT, het klinisch relevante verschil voor individuele patiënten, te detecteren tussen de twee groepen, op een 2-zijdig significantieniveau van 5%. Om te compenseren voor uitvallers randomiseerden we 80 patiënten.

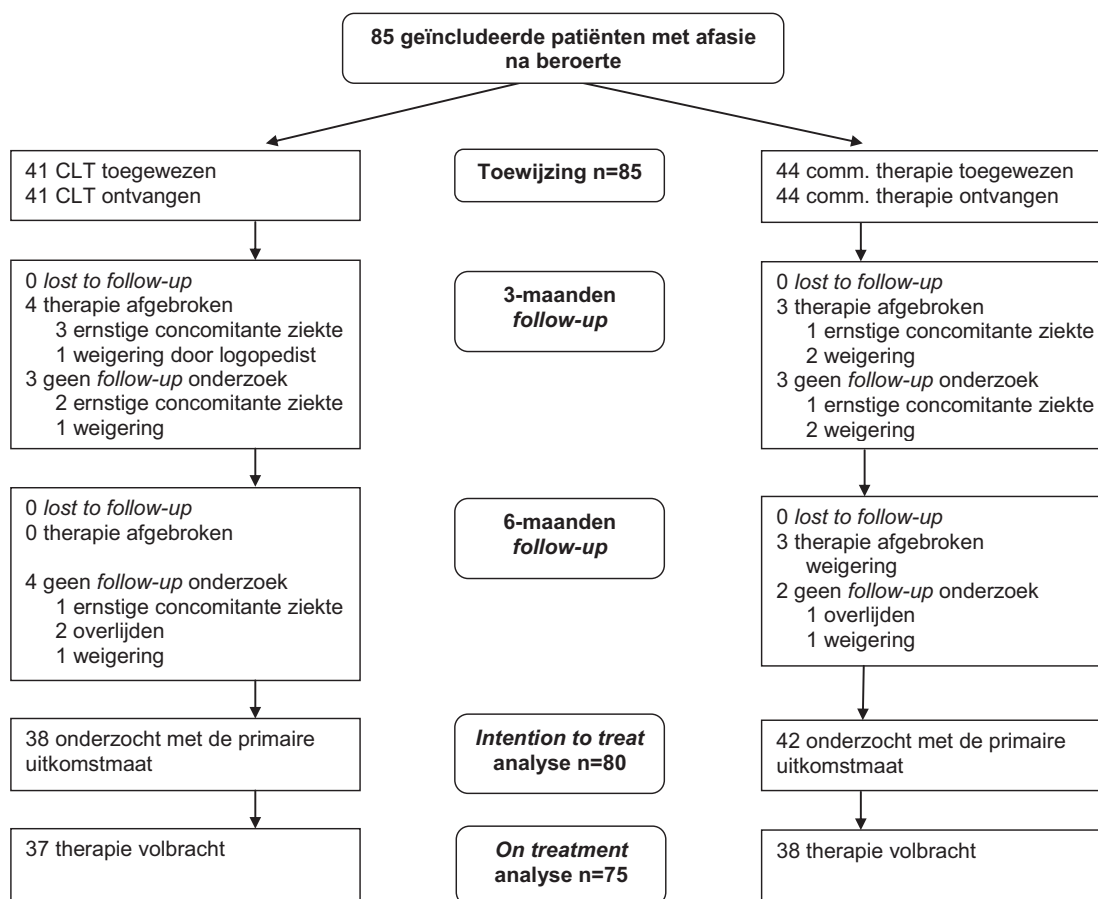
## Randomisatie en blinding

De randomisatie was gestratificeerd op instelling. Een onafhankelijke statisticus verstreekte de computergegenereerde random lijsten per instelling. Een niet-betrokken secretaresse deed de toewijzingen per instelling in opeenvolgend genummerde, ondoorzichtige enveloppen en plakte deze dicht. De enveloppen werden bewaard in een afgesloten lade. De onderzoekscördinator schreef het onderzoeksnummer van de nieuwe patiënt op de eerstvolgende envelop en maakte vervolgens de toewijzing van de interventie bekend aan de behandelend logopedist.

De patiënten en de logopedisten waren uiteraard bekend met de individuele therapie-toewijzingen, maar de beoordeling van de primaire uitkomstmaat was wel blind. Twee onafhankelijke beoordelaars die niet wisten welk testmoment het betrof en welke therapie was gegeven scoorden de geluidsopnames van de ANTAT-afnamen.

## Resultaten

Van september 2006 tot april 2008 werden 85 patiënten geïnccludeerd in 27 behandelinstellingen in Nederland en België. Drie van de 41 patiënten aan wie CLT was toegewezen en 2 van de 44 patiënten aan wie communicatieve therapie was toegewezen zijn alleen op baseline getest en hebben geen follow-up onderzoek kunnen ondergaan vanwege ernstige concomitante ziekte, overlijden of weigering om verder deel nemen. Omdat voor deze vijf patiënten geen vooruitgang kon worden bepaald, rapporteren we deze data niet. De intention-to-treat groep bestond aldus uit 80 patiënten die tenminste één follow-up onderzoek hadden ondergaan en voor wie vooruitgang kon worden vastgesteld. Voor de on-treatment analyses excludeerden wij 5 van de 80 patiënten omdat zij voortijdig de therapie afbraken (zie details in figuur 1).



*Figuur 1:* Stroomdiagram van geïnccludeerde patiënten. CLT: cognitief-linguïstische therapie; comm. therapie: communicatieve therapie.

De twee groepen waren vergelijkbaar op alle baselinekenmerken (tabel 2), behalve wat betreft geslacht: er zaten meer mannen in de controlegroep (57% versus 37% in de CLT-groep).



*Tabel 2:* Baseline kenmerken van geïncludeerde patiënten. EHI: Edinburgh Handedness Inventory; ANTAT: Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaagse Taalvaardigheden; AAT: Akense Afasie Test.

	<i>CLT</i> (n = 38)	<i>Communicatieve therapie</i> (n = 42)
<i>Leeftijd</i> ±SD, jaren	68±13	67±15
<i>Geslacht</i> n: mannelijk	14 (37%)	24 (57%)
<i>Handigheid</i> (EHI), n:		
rechts	31 (82%)	36 (86%)
links	5 (13%)	2 (5%)
ambidexter	2 (5%)	4 (9%)
<i>Opleidingsniveau</i> n:		
geen/onvoltooid lager onderwijs	0 (0%)	1 (2%)
lager onderwijs	7 (18%)	9 (21%)
onvoltooid vervolgopleiding	1 (3%)	2 (5%)
voltooid vervolgopleiding minder dan MULO	17 (45%)	18 (43%)
MULO, MBO	9 (24%)	8 (19%)
VHMO, HAVO, VWO, HBO	4 (10%)	2 (5%)
Universiteit	0 (0%)	2 (5%)
<i>Type beroerte</i> n:		
infarct	33 (87%)	38 (90%)
bloeding	5 (13%)	4 (10%)
<i>Locatie van de lesie</i> n:		
linker hemisfeer	36 (95%)	39 (93%)
rechter hemisfeer	2 (5%)	3 (7%)
<i>Startmoment van therapie</i> in dagen post onset (range)	22 (11-37)	23 (9-49)
<i>Rankin score</i> (0-5), mediaan (range)	3 (0-5)	3 (2-5)
<i>ANTAT A-schaal</i> (10-50), gemiddelde±SD	21.4±11.0	21.0±11.1
<i>Ernst categorie ANTAT-A</i> n:		
zeer ernstig - ernstig (score 10-29)	27 (71%)	30 (71%)
matig-ernstig - licht - ongestoord (score 30-50)	11 (29%)	12 (29%)
<i>Stoornis bij inclusie</i> n:		
semantisch	3 (8%)	2 (5%)
fonologisch	4 (10%)	4 (9%)
semantisch en fonologisch	31 (82%)	36 (86%)
<i>AAT classificatie</i> op 8 weken, n:		
restafasie	5 (13%)	2 (5%)
niet-classificeerbaar	4 (10%)	3 (7%)
Globaal	2 (5%) 4 (9%)	
Wernicke	8 (21%) 16 (38%)	
Broca	4 (11%)	2 (5%)
Amnestisch	12 (32%)	12 (29%)
onbekend	3 (8%)	3 (7%)

## Primaire uitkomst

De overeenstemming tussen de twee onafhankelijke ANTAT-beoordelaars bleek uitstekend getuige de interbeoordelaarscorrelatie: op baseline 0,95; op drie maanden 0,97 en op zes maanden 0,96. In beide therapiegroepen gingen de gemiddelde ANTAT-A scores vooruit. Deze scores verschilden niet significant tussen de twee groepen, noch op drie noch op zes maanden post onset (tabel 3). Bijna alle verbetering trad op in de eerste drie maanden. In totaal ontbraken vier ANTAT scores, twee in de CLT-groep en twee in de controlegroep, als gevolg van overlijden, verblijf in het buitenland, weigering van deelname of verlies van de geluidsopname. We vervingen deze ontbrekende scores door de ANTAT-A score van de betreffende patiënt op de voorgaande test te vermeerderen met de gemiddelde verbetering van de hele groep in de voorgaande periode.

Tabel 3: Gemiddelde ANTAT-A scores voor de CLT-groep en de communicatieve-therapiegroep. \* Aangepast voor baseline score; † Primaire uitkomstmaat.

	<i>CLT</i> (n=38)	<i>Communicatieve therapie</i> (n=42)	<i>Vershil</i> (95% BI)	<i>Gecorrigeerd verschil</i> (95% BI)*	<i>P-waarde</i>
3 maanden post onset	33,4	31,6	1,8 (-3,8 tot 7,4)	1,5 (-2,6 tot 5,6)	0,48
6 maanden post onset†	35,2	33,2	1,9 (-3,4 tot 7,3)	1,6 (-2,3 tot 5,6)	0,42

Er was ook geen verschil tussen de groepen in verbetering van  $\geq 7$  punten op de ANTAT-A. Op drie maanden gingen 22/38 patiënten (58%) in de CLT-groep  $\geq 7$  punten vooruit, versus 26/42 (62%) in de communicatieve-therapiegroep (Odds Ratio = 0,85; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] = 0,35 tot 2,07). Op zes maanden gingen 27/38 patiënten (71%) in de CLT-groep  $\geq 7$  punten vooruit, versus 31/42 (74%) in de communicatieve-therapiegroep (Odds Ratio = 0,87; 95% BI = 0,33 tot 2,33).

Op drie maanden was er een trend met betrekking tot het percentage patiënten in elke groep dat een score van 30 of meer op de ANTAT behaalde: 27/38 patiënten (71%) in de CLT-groep, versus 23/42 (55%) in de communicatieve-therapiegroep (Odds Ratio = 2,0; 95% BI = 0,80 tot 5,13). Maar deze trend was niet meer aanwezig op zes maanden (29/38 [76%] in de CLT groep versus 30/42 [71%] in de communicatieve-therapiegroep, Odds Ratio 1,3; 95% BI = 0,47 tot 3,52).

In de on-treatment analyses, met vijf patiënten minder dan in de intention-to-treat-groep, waren de therapie-effecten vrijwel hetzelfde. Correctie voor de baselinekenmerken leeftijd, geslacht en opleidingsniveau, en voor de variabelen afasietype en intensiteit van therapie veranderde de primaire resultaten niet.

## Secundaire uitkomstmaten

Beide therapiegroepen gingen vooruit op alle secundaire taken. De vooruitgang in de CLT-groep was op alle taken (met uitzondering van Semantische Associatie met Laagvoorstelbare Woorden op 6 maanden) iets groter. Er was een statistisch significant verschil tussen de groepen op de productieve taken, ten gunste van CLT: op Semantische Woordfluency op drie maanden (gecorrigeerd verschil = 3,2; 95% BI = 0,4 tot 6,0) en op Letterfluency op zes maanden (gecorrigeerd verschil = 3,1; 95% BI = 0,3 tot 6,0). Op de overige secundaire taken (Semantische Associatie Test-verbaal, Semantische Associatie met Laagvoorstelbare Woorden, Auditieve Lexicale Decisie en Nazeggen Niet-bestaande Woorden) was er geen statistisch significant verschil in vooruitgang tussen de groepen.

## Intensiteit en kwaliteit van therapie

De gemiddelde therapie-intensiteit was 2,1 uur. Het gemiddelde aantal uren therapie bedroeg 45,4 waarvan 33,8 uur directe therapie was en 11,6 uur besteed was aan huiswerk. Zie tabel 4 voor meer details.

Tabel 4: Gegevens over therapie-intensiteit voor de CLT-groep en de communicatieve-therapiegroep.

	0-3 maanden		3-6 maanden	
	CLT (n = 38)	Communicatieve therapie (n = 41)	CLT (n = 38)	Communicatieve therapie (n = 41)
Gemiddelde intensiteit (SD)	2,4 (0,9)	2,0 (1,0)	2,1 (1,2)	2,0 (1,2)
Aantal patiënten dat $\geq 2$ uur therapie ontving	25 (66%)	21 (51%)	21 (55%)	15 (37%)
Aantal patiënten dat $\geq 5$ uur therapie ontving	2 (5%)	1 (2%)	2 (5%)	2 (5%)

De intensiteit verschilde niet significant tussen de twee groepen (0-3 maanden:  $p = 0,2$ ; 3-6 maanden:  $p = 0,5$ ). In de communicatieve-therapiegroep ontving een kleiner percentage patiënten de minimale therapie-intensiteit van twee uur dan in de CLT-groep. Dit verschil was echter niet statistisch significant (0-3 maanden:  $\chi^2 = 1,7$ ;  $p = 0,2$  en 3-6 maanden:  $\chi^2 = 2,8$ ;  $p = 0,1$ ).

Wij hebben alle therapieregistratieformulieren bestudeerd en beoordeeld in hoeverre de therapie zuiver cognitief-linguïstisch dan wel communicatief was. Slechts één patiënt in onze studie bleek minder dan 75% van de therapie volgens protocol te hebben ontvangen. Ook analyseerden wij of er in de CLT-groep overeenstemming was tussen de initiële stoornis(sen) en de ingezette therapie. Bij 32 van de 38 patiënten was er sprake van een gecombineerde stoornis en zijn vrijwel altijd zowel BOX als FIKS ingezet (in drie gevallen is hoofdzakelijk een van de twee programma's gebruikt). De overige zes patiënten ontvingen BOX bij een semantische stoornis en FIKS bij een fonologische stoornis (waarbij de twee programma's soms

gecombineerd/afgewisseld werden). Slechts twee van de 37 patiënten hadden verhoudingsgewijs een ernstiger syntactische dan semantische en/of fonologische stoornis, gemeten met de ScreeLing.

## Discussie

Wij vergeleken de effectiviteit van CLT (semantische en fonologische therapie) met die van communicatieve therapie, beide gegeven in de eerste zes maanden post onset. De twee groepen toonden een gelijke verbetering op de ANTAT-A op drie en zes maanden met de grootste vooruitgang in de eerste drie maanden. Op drie maanden, maar niet op zes maanden was er een trend ten gunste van CLT wat betreft het percentage patiënten dat een score van 30 of meer op de ANTAT behaalde. Dit verschil op drie maanden kan toeval zijn: in de CLT-groep scoorden meer patiënten in de buurt van de grensscore dan in de controlegroep zodat de kans groot was dat deze CLT-patiënten van de ernstige (score 20-29) naar de matig-ernstige categorie (score 30-39) overgingen. De scores op bijna alle specifieke semantische en fonologische tests waren hoger na CLT dan na communicatieve therapie, maar het verschil was alleen significant op Semantische Woordfluency en Letterfluency.

Dit therapie-effect ten gunste van CLT zou betekenisvol kunnen zijn. Beide fluencytaken hebben expliciet betrekking op het doel van CLT, namelijk verbetering van semantische en fonologische verwerking, die een positieve invloed op de woordvinding heeft. De fluencytaken zijn productieve taken en vereisen het zelf genereren van woorden; een stap in het streven naar goede mondelinge communicatie, gemeten door de ANTAT. Hoewel er geen significant algeheel therapie-effect op onze primaire uitkomstmaat was, waren bijna alle verschillen tussen de groepen ten gunste van CLT, wat wijst op potentiële effectiviteit van CLT. Verder onderzoek zal dit moeten bevestigen.

Enkele methodologische aspecten van onze studie vragen om een bespreking. Naar ons beste weten is RATS-2 de eerste gerandomiseerde trial die afasietherapie, gestart in de acute fase, heeft geëvalueerd, met alledaags taalgebruik als primaire uitkomstmaat. Andere sterke punten waren de relatief grote steekproef ( $n = 80$ ), zeer goede therapietrouw en minimaal verlies in de follow-up.

In overeenstemming met de aanbevelingen voor effectiviteitsonderzoek in de cognitieve revalidatie (Cicerone e.a., 2005), gebruikten we functionele communicatie als primaire uitkomstmaat. In Nederland is de ANTAT de enige geschikte test hiervoor. De ANTAT heeft een hoge ecologische validiteit (Blomert, Kean & Koster, 1994) en wordt steeds vaker gebruikt als primaire uitkomstmaat in therapiestudies, zowel in Nederland (Bastiaanse, Hurkmans & Links, 2006; Doesborgh e.a., 2004a; Doesborgh e.a., 2004b) als elders (Laska e.a., 2001). Het gebruiken van getraind materiaal als uitkomstmaat, wat in veel studies wordt gedaan, wordt over het algemeen als een zwakte beschouwd. Een aantal studies onderzocht generalisatie naar ongetraind materiaal. Het uiteindelijke doel is altijd generalisatie van de interventie naar de dagelijkse communicatie, en dat is wat wij hebben geprobeerd aan te tonen. Therapiespecifieke bevindingen in onze vorige studie (Doesborgh e.a., 2004a) ondersteunen de stelling dat verbetering van de onderliggende linguïstische verwerking resulteert in betere verbale

communicatie.

Hoewel het onvermijdelijk was dat ongeveer een derde van de testafnames niet geblindeerd was, gebeurde de uiteindelijke beoordeling van alle ANTAT-opnames, de primaire uitkomstmaat, wel geblindeerd. Een beperking is dat wij geen controlegroep zonder afasietherapie hadden. We kunnen nu niet vaststellen wat het potentiële effect van therapie was bovenop het spontane herstel. Omdat wij de effectiviteit van zes maanden therapie wilden meten, vonden we het zowel onethisch als praktisch onhaalbaar om patiënten met een recente beroerte zo'n lange periode van therapie te onthouden. Het is ook de vraag of het contrast tussen beide therapieën groot genoeg was. Na bestudering van alle therapie registratie formulieren op zuiverheid van de therapie bleek slechts één patiënt minder dan 75% van de therapie volgens protocol te hebben ontvangen. Toch is het evident dat in elke communicatieve oefening impliciet semantische en fonologische processen worden aangesproken. We kunnen niet uitsluiten dat enige mate van overlap tussen de twee therapieën een rol heeft gespeeld. Overigens heeft de keuze voor BOX en/of FIKS binnen CLT over het geheel genomen goed aangesloten bij de stoornissen van de patiënten. Slechts twee patiënten hadden in verhouding tot de semantische/fonologische stoornis een ernstige syntactische stoornis en zouden baat gehad hebben bij syntactische therapie. Tenslotte is de intensiteit van therapie momenteel een belangrijke factor in effectiviteitsonderzoek. Er wordt aangenomen dat intensiteit van vitaal belang is voor de effectiviteit van therapie (Breitenstein e.a., 2009; Cicerone e.a., 2005; Robey, 1998). Mogelijk was de intensiteit in onze studie te laag en haalden we niet de drempel die nodig is om het spontane herstel te overschrijden om zo potentiële therapie-effecten te kunnen aantonen (Bakheit e.a., 2007). De gewenste intensiteit van vijf uur per week was immers niet bereikt (het gemiddelde was 2,1 uur). Een meta-analyse (Bhagal, Teasell & Speechley, 2003) stelt dat 8,8 uur therapie per week nodig is om een therapie-effect te bereiken en dat twee uur per week niet voldoende is. Uitspraken in de overige literatuur over therapie-intensiteit variëren van 1,5 tot twee uur per week is te weinig (Lincoln e.a., 1984; Robey, 1998), tot twee of drie uur is het minimum om positieve resultaten te verkrijgen (Basso, 2003; Robey, 1998; Salter e.a., 2007).

Van de spaarzame goed opgezette gerandomiseerde trials naar de effectiviteit van afasietherapie is de studie van Wertz e.a. (1981) het meest vergelijkbaar met onze studie. Deze auteurs vergeleken therapie voor specifieke taalstoornissen met communicatieve therapie, gestart op vier weken post onset, en vonden dat de twee even effectief waren. Communicatieve therapie werd echter in een groep in plaats van individueel gegeven. In de meeste andere studies werd conventionele therapie gebruikt, dus werden de twee benaderingen gemengd. Constraint Induced Aphasia Therapy (Pulvermueller e.a., 2001), een therapie die tot op heden het best geëvalueerd is, combineert ook een cognitief-linguïstische en communicatieve aanpak. Elman en Bernstein-Ellis (1999) onderzochten de effectiviteit van communicatieve groepstherapie afzonderlijk en vonden hogere scores op communicatieve en linguïstische maten vergeleken met geen therapie. CLT gericht op semantische en fonologische verwerking, die cruciaal zijn voor de woordvinding, is nog nooit gecontrasteerd met geen therapie in een gerandomiseerde trial.

Onze studie lijkt geen bewijs te leveren voor de wijdverbreide aanname dat CLT beter is in een vroeg stadium en dat communicatieve therapie meer geschikt is in een later stadium

(Code, 2001). De resultaten steunen evenmin de aanbeveling in de cognitieve revalidatie, dat klinici zich op het rechtstreeks trainen van cognitieve vaardigheden moeten richten in plaats van op brede interventies met de verwachting dat deze zullen generaliseren naar ruimer gebruik in het dagelijks leven (Rohling e.a., 2009). De resultaten bevestigen tenslotte ook niet onomstotelijk de hypothese dat het trainen van de communicatie via de activering van de onderliggende processen, dat wil zeggen semantiek en fonologie, effectiever is in de vroege fase van afasie, wanneer spontaan herstel plaatsvindt, dan een directe training van de communicatie zelf. Maar vanwege de mogelijke overlap tussen de twee therapieën en de lage therapie-intensiteit blijft de vraag of CLT vooral effectief is in de acute fase. Daarom willen we in onze volgende studie, RATS-3, het effect van zeer vroeg ingezette, intensieve CLT vergelijken met uitgestelde therapie bij afasiepatiënten.

## Dankwoord

Graag bedanken wij de patiënten en de logopedisten die de patiënten hebben aangemeld en behandeld van de volgende instellingen:

*Ziekenhuizen:* Albert Schweitzer, AMC, Atrium MC, azM, Erasmus MC, Haven, Ikazia, Jan Palfijn, Maastad, Maria Middelaars, Middelheim, Reinier de Graaf gasthuis, Sint Franciscus Gasthuis, Sint Lucas Andreas, Vlietland, IJsselland, VUmc.

*Revalidatiecentra:* Hoensbroeck, RC Amsterdam, Rijndam, Sophia Den Haag en Delft en Gouda, De Waarden Dordrecht en Gorinchem. *Verpleeghuizen:* Antonius Binnenweg en IJsselmonde, Berkenstede, Bernardus, Bieslandhof, De Burcht, Cicero, Crabbehoff, Elf Ranken, Invia, Klevarie, Meerweide, Naaldhorst, Pniël, De Poort, Rheuma, Schiehoven-Wilgenplas, Sevagram, Sint-Jacob, Sterrelanden, Twee Bruggen, Vijf Havens, Zonnehuis.

*Particuliere praktijken en andere instellingen:* Daphne Salek, Gert Vrancken, Hanneke Sistermans en Peggy Penris, Ingrid Veltman, Lieve de Witte, Maddy Meijer, Mantelers-Nijssen, Petra Roukens, Suzanne Cornelussen; Afasiecentrum Rotterdam, Afasie trainingscentrum, Stichting Afasietherapie Amsterdam, Zorghotel De Stromen SFG.

Wij zijn Dineke Blom, Jane van Gelder-Houthuizen en Sandra Wielaert (logopedisten) zeer dankbaar voor het scoren van de ANTAT. Tenslotte bedanken wij Albyn Davis, David Howard, Malcolm McNeil en Cynthia Thompson voor hun wetenschappelijke advies.

## Referenties

- Bakheit, A.M.O., Shaw, S., Barrett, L., Wood, J., Carrington, S., Griffiths, S., Searle, K., & Koutsi, F. (2007). A prospective, randomized, parallel group, controlled study of the effect of intensity of speech and language therapy on early recovery from poststroke aphasia. *Clinical Rehabilitation*, 21, 885-894.
- Basso, A. (2003). *Aphasia and its therapy*. Oxford: University press.
- Bastiaanse, R., Bosje, M., & Visch-Brink, E.G. (1995). *PALPA (Psycholinguïstische testbatterij voor de taalverwerking van afasiepatiënten)*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum.

- Bastiaanse, R., Hurkmans, J., & Links, P. (2006). The training of verb production in Broca's aphasia: A multiple-baseline across-behaviours study. *Aphasiology*, 20, 298-311.
- Bhogal, S.K., Teasell, R., Speechley, M. (2003). Intensity of aphasia treatment, impact on recovery. *Stroke*, 34, 987-993.
- Blomert, L., Kean, M.-L., Koster, Ch., & Schokker, J. (1994). Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test: Construction, reliability and validity. *Aphasiology*, 8, 381-407.
- Blomert, L., Koster, Ch., & Kean, M.-L. (1995). *Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaagse Taalvaardigheden*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Breitenstein, C., Kramer, K., Meinzer, M., Baumgaertner, A., Flöel, A., & Knecht, S. (2009). Intensives Sprachtraining bei Aphasie. Einfluss kognitiver Faktoren. *Nervenarzt*, 80, 149-154.
- Cappa, S.F., Benke, T., Clarke, S., Rossi, B., Stemmer, B., & van Heugten, C.M. (2005). EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 12, 665-680.
- Cicerone, K.D., Dahlberg, C., Malec, J.F., Langenbahn, D.M., Felicetti, T., Kneipp, S., Ellmo, W., Kalmar, K., Giacino, J.T., Harley, J.P., Laatsch, L., Morse, P.A., & Catanese, J. (2005). Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Updated Review of the Literature From 1998 Through 2002. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86, 1681-92.
- Code, C. (2001). Multifactorial Processes in Recovery from Aphasia: Developing the Foundations for a Multileveled Framework. *Brain and Language*, 77, 25-44.
- Davis, G.A., & Wilcox, M.J. (1985). *Adult aphasia rehabilitation: Applied pragmatics*. San Diego: Singular.
- Doesborgh, S.J.C., van de Sandt-Koenderman, M.W.E., Dippel, D.W.J., van Harskamp, F., Koudstaal, P.J., & Visch-Brink, E.G. (2004). Effects of Semantic Treatment on Verbal Communication and Linguistic Processing in Aphasia After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*, 35, 141-146.
- Doesborgh, S.J.C., van de Sandt-Koenderman, W.M.E., Dippel, D.W.J., van Harskamp, F., Koudstaal, P.J., & Visch-Brink, E.G. (2004). Cues on request: the efficacy of Multicue, a computer program for wordfinding therapy. *Aphasiology*, 18, 213-222.
- Elman, R.J., & Bernstein-Ellis, E. (1999). The efficacy of group communication treatment in adults with chronic aphasia. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 42, 411-419.
- Graetz, P., de Bleser, R., & Willmes, K. (1991). *Akense Afasie Test. Nederlandstalige versie*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Greener, J., Enderby, P., & Whurr, R. (2000). Speech and language treatment for aphasia following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD000425.
- Howard, D., & Patterson, K.E. (1992). *The Pyramids and Palm Trees Test*. Bury St. Edmonds; Thames Valley Test Company.
- Kendall, D.L., Rosenbeck, J.C., Heilman, K.M., Conway, T., Klenberg, K., Gonzalez Rothi, L.J., & Nadeau, S.E. (2008). Phoneme-based rehabilitation of anomia in aphasia. *Brain and Language*, 105, 1-17.
- Kiran, S., & Johnson, L. (2008). Semantic complexity in treatment of naming deficits in aphasia: evidence from well-defined categories. *American Journal of Speech and Language*

- Pathology*, 17, 389-400.
- Laska, A.C., Hellblom, A., Murray V, Kahan, T., & von Arbin, M. (2001). Aphasia in acute stroke and relation to outcome. *Journal of Internal Medicine*, 249, 413-422.
- Lincoln, N.B., McGuirk, E., Mulley, G.P., Lendrem, W., Jones, A.C., & Mitschell, J.R. (1984). Effectiveness of speech therapy for aphasic stroke patients. A randomised controlled trial. *Lancet*, 2, 1197-200.
- Pulvermueller, F.B., Neininger, B., Elbert, T., Mohr, B., Rockstroh, B., Koebbel, P., & Taub, E. (2001). Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke*, 32, 1621-1626.
- Robey, R.R. (1998). A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *Journal of Speech and Hearing Research*, 41, 172-187.
- Rohling, M.L., Beverley, B., Faust, M.E., & Demakis, G. (2009). Effectiveness of Cognitive Rehabilitation Following Acquired Brain Injury: A Meta-Analytic Re-Examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) Systematic Reviews. *Neuropsychology*, 23, 20-39.
- Salter, K., Teasell, R., Bhogal, S., Zettler, L., & Foley, N. (2007). Evidence-based review of stroke rehabilitation: Aphasia. 11th edition. *Canadian Stroke Network*. www.ebrsr.com
- Thompson, C.K., & Shapiro, L.P. (2007). Complexity in treatment of syntactic deficits. *American Journal of Speech and Language Pathology*, 16, 30-42.
- Van Rijn, M., Booy, L., & Visch-Brink, E.G. (2000). *FIKS, een fonologisch therapieprogramma*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Van Swieten, J.C., Koudstaal, P.J., Visser, M.C., Schouten, H.J.A., & van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19, 604-607.
- Vickers, A.J., & Altman, D.G. (2001). Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. *British Medical Journal*, 323, 1123-4.
- Visch-Brink, E.G., & Bajema, I.M. (2001). *BOX, een semantisch therapieprogramma*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Visch-Brink, E.G., Stronks, D.L., & Denes, G. (2005). *De Semantische Associatie Test*. Amsterdam: Harcourt Assessment B.V.
- Wertz, R.T., Collins, M.J., Weiss, D., Kurtzke, J.F., Friden, T., Brookshire, R.H., Pierce, J., Holtzapple, P., Hubbard, D.J., Porch, B.E., West, J.A., Davis, L., Matovitch, V., Morley, G.K., & Resurreccion, E. (1981). Veterans administration cooperative study on aphasia: a comparison of individual and group treatment. *Journal of Speech and Hearing Research*, 24, 580-594.