

“Life-saving or not life-saving”, that is NOT the question, anymore.
Hemicraniëctomie bij maligne infarcering van arteria cerebri media (ACM), een gepoolde analyse van 3 gerandomiseerde gecontroleerde studies

Bron: *Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Neurol 2007;6:215-22.*

Door: *drs. I. van Balken, AIOS neurologie, en dr. A. Kappelle, neuroloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen*

Achtergrond: Maligne infarcering van de arteria cerebri media ('middel cerebral artery': MCA) is geassocieerd met een sterftepercentage van 80%. Niet-gerandomiseerde studies suggereren dat decompressiechirurgie dit percentage verlaagt zonder toename van het aantal ernstig geïnvaleerde overlevenden. Om zo spoedig mogelijk voldoende gegevens te verzamelen voor een betrouwbare schatting van de effecten van decompressiechirurgie werden de resultaten van 3 Europese gerandomiseerde gecontroleerde studies (DECIMAL, DESTINY en HAMLET) samengevoegd. De studies liepen nog ten tijde van de planning van de verzamelde analyse.

Methoden: De individuele gegevens van patiënten tussen de 18 en 60 jaar, met een ruimte-innemend MCA-infarct, die deelnamen aan 1 van de 3 studies en die behandeld werden binnen 48 uur na het ontstaan van de beroerte, werden verzameld voor analyse. Het protocol is prospectief vastgesteld terwijl er nog patiënten werden geïncludeerd, en de uitkomsten zijn gedefinieerd zonder kennis van de resultaten van de individuele studies.

De primaire uitkomstmaat was de score op de 'modified Rankin scale' (mRS) na 1 jaar, onderverdeeld in een gunstige (0-4) en ongunstige (5 en overlijden) uitkomst. Secundaire uitkomstmaten bevatten mortaliteit na 1 jaar en een verdeling van de mRS tussen 0-3, en 4 tot overlijden. De data-analyse werd uitgevoerd door een onafhankelijk datacontrolecentrum.

Bevindingen: In de gepoolde analyse werden 93

patiënten geïncludeerd. In vergelijking met de controlegroep, had de decompressiechirurgiegroep een betere uitkomst in zowel eerste als tweede uitkomstmaat; mRS ≤ 4 (75 versus 24%; gepoolde absolute risicoreductie 51%; 95% BI 34-69), mRS ≤ 3 (43 versus 21%; 23%: 5-41) en overleefden (78 versus 29%; 50%: 33-67). Dit impliceert een 'number needed to treat' (NNT) van 2 voor overleving met mRS ≤ 4 , een NNT van 4 voor overleving met mRS ≤ 3 en een NNT van 2 voor overleving onafhankelijk van de functionele uitkomst. Het effect van chirurgie was zeer consistent in de 3 studies.

Interpretatie: Bij patiënten met een maligne MCA-infarct reduceert decompressiechirurgie binnen 48 uur na het ontstaan van de beroerte, de mortaliteit en verhoogt het aantal patiënten met een gunstig functioneel beloop. De beslissing tot het uitvoeren van decompressiechirurgie moet echter voor elke patiënt op individuele basis genomen worden.

Commentaar:

Een van de gevreesde complicaties van met name jonge patiënten met een ACM-infarct, is het ontwikkelen van levensbedreigend vasogeen oedeem. In het hier besproken artikel in *The Lancet Neurology* van Vahedi et al. wordt middels een gepoolde analyse van 3 gerandomiseerde gecontroleerde trials het resultaat van vroege decompressiechirurgie bij maligne cerebrale infarcering vergeleken met maximale conservatieve behandeling. Geschat wordt dat een maligne infarct (een groot infarct met levensbedreigende, ruimte-innemende zwelling) in 1-10% van de patiënten met een ischemisch CVA voorkomt. De geassocieerde mortaliteit met maximale conservatieve therapie wordt geschat tussen 70 en 80%.¹⁻³ De sombere prognose van deze patiëntengroep vraagt om een nieuwe behandelingsmethode. Hiertoe opgezette niet-gerandomiseerde onderzoeken in verschillende neurochirurgische centra suggereren een duidelijke afname van de mortaliteit na decompressiechirurgie.^{2,4} Neurochirurgisch ingrijpen was niet eerder het onderwerp van goed opgezette, gerandomiseerde gecontroleerde studies voor de behandeling van maligne infarceringen. Hoewel de inclusiecriteria voor de 3 onafhankelijke studies niet geheel identiek zijn, komen de patiëntengroepen en de selectiecriteria in grote lijnen overeen.

Twee van de 3 studies die betrokken zijn bij deze gezamenlijke analyse, zijn vroegtijdig gestaakt, nadat de geplande interimanalyse een duidelijk verschil liet zien in het voordeel van operatieve

chirurgie met betrekking tot de mortaliteit.

De gepoolde resultaten die beschreven zijn door Vahedi et al. zijn duidelijk. Decompressiechirurgie bij patiënten met maligne infarcten geeft een betere overleving, zonder toename van ernstige invaliditeit. Zelden was het voordeel van een neurochirurgische operatie zo groot.

Toch is het onduidelijk of de huidige resultaten gegeneraliseerd kunnen worden naar de gehele patiëntengroep met maligne infarcten. Wat het voordeel is voor subgroepen en patiëntengroepen die niet geselecteerd zijn voor deze gezamenlijke analyse blijft speculatief. Subgroepanalyses in deze studie zijn onvoldoende om daar uitspraken over te doen. Zo is de gemiddelde leeftijd van patiënten in deze studie 45 jaar en is het niet duidelijk of de mortaliteit bij oudere patiënten toeneemt, bijvoorbeeld ten gevolge van een hoger risico op complicaties van operatief ingrijpen. Over verschil van operatief ingrijpen na infarct in de dominante dan wel de niet-dominante hemisfeer is naar aanleiding van deze studie geen definitieve uitspraak te doen. Dit geldt ook omtrent het tijdstip van interventie. Het positieve effect van decompressiechirurgie lijkt echter van dezelfde orde in verschillende subgroepen.

De helft van patiënten met een maligne infarct presenteert zich na 48 uur, terwijl in deze analyse alleen patiënten geïnccludeerd zijn die binnen 48 uur na het ontstaan van de beroerte behandeld zijn. Het is mogelijk dat de nog lopende Nederlandse HAMLET, de enige studie met een inclusietijd tot 99 uur, hierover meer informatie zal verschaffen.

Geconcludeerd kan worden dat het resultaat van deze gepoolde studie naar het chirurgische ingrijpen bij een maligne ACM-infarct overtuigend is. Deze analyse geeft voldoende aanleiding om de discussie rondom de huidige conservatieve behandeling van maligne ACM-infarcten te heropenen.

Referenties

1. Cucchiara BL, Kasner SE, Wolk DA, Lyden PD, Knappertz VA, Ashwood T, et al. Early impairment in consciousness predicts mortality after hemispheric ischemic stroke. *Crit Care Med* 2004;32:241-5.
2. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-43.
3. Wang KW, Chang WN, Ho JT, Chang HW, Lui CC, Cheng MH, et al. Factors predictive of fatality in massive middle cerebral

artery territory infarction and clinical experience of decompressive hemicraniectomy. *Eur J Neurol* 2006;13:765-71.

4. Rabinstein AA, Mueller-Kronast N, Maramattom BV, Zazulia AR, Bamlet WR, Diringner MN, et al. Factors predicting prognosis after decompressive hemicraniectomy for hemispheric infarction. *Neurology* 2006;67:891-3.

Beloop van arteriopathieën en recidiefkans bij kinderen met een arterieel ischemische beroerte

Bronnen:

- I. Danchaiwijitr N, Cox TC, Saunders DE, Ganesan V. Evolution of cerebral arteriopathies in childhood arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2006;59:620-6.
- II. Ganesan V, Prengler M, Wade A, Kirkham FJ. Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke. *Circulation* 2006;114:2170-7.

Door: dr. K.P.J. Braun, kinderneuroloog, Utrecht

I. Doel: Het beschrijven van de evolutie van arteriopathieën bij kinderen met arterieel ischemische beroerte (AIS), in relatie tot de recidiefkans.

Methoden: Bij 50 kinderen met een eerste AIS werd MR angiografisch onderzoek (MRA) verricht in de initiële fase binnen 3 maanden na de beroerte, en na een interval van minstens 1 maand.

Resultaten: Bij 43 van de 50 kinderen (86%) werd een arteriopathie vastgesteld, waarbij in totaal 72 arteriën waren aangedaan, waarvan 70 intracranieel. MRA bleef bij de overige 7 kinderen bij herhaling normaal. Bij 12 kinderen (24%) was het beloop van de arteriopathie tussen de initiële en follow-up-MRA progressief, bij 7 patiënten bleef de ernst van de arteriopathie ongewijzigd, en bij 24 kinderen (48%) werd een verbetering van de vaatafwijkingen gezien bij herhaaldelijk MRA. De uiteindelijke diagnoses waren: transiënte cerebrale arteriopathie (TCA; n=24), chronische arteriopathie (n=11), dissectie (n=3), moyamoya (n=3), arteriële dysplasie (n=1) en vasculitis (n=1). Tweëntwintig van de 50 kinderen hadden het jaar voorafgaande aan een AIS waterpokken gehad. Van de 12 kinderen met een progressieve arteriopathie hadden 2 patiënten een klinisch recidief-AIS, 1 een recidief-TIA, en 1 een asymptomatisch recidief-infarct. Bij de kinderen met

een verbeterende of stabiele arteriopathie werd geen recidiefinfarct gezien. De recidiefkans was hoger bij kinderen met een progressieve arteriopathie, maar statistische significantie werd niet bereikt.

II. Doel: Het onderzoeken van de kans op een klinisch of radiologisch recidief na een eerste AIS bij kinderen, in relatie tot mogelijke risicofactoren.

Methoden: Tweehonderdentwaalf kinderen die tussen 1978 en 2000 met een eerste AIS in een tertiair verwijzingscentrum waren opgenomen, werden longitudinaal vervolgd. Bij 179 kinderen werd beeldvormend onderzoek herhaald, wanneer zich een klinisch recidief voordeed, of minstens 1 jaar na het infarct. De associatie tussen risicofactoren en recidiefkans werd met Cox- en logistische regressie-analyse bepaald.

Resultaten: Zesenvertig procent van de patiënten was al vóór het infarct bekend met een predisponerende aandoening. Van de 212 kinderen kreeg 37% een klinisch recidief (22% TIA, 16% infarct), waarvan ongeveer 1/4 binnen de eerste maand. Follow-up-MRI toonde bij 60 van de 179 kinderen (34%) een recidiefinfarct, waarvan 20 asymptomatisch (11%). De diagnose moyamoya bleek in de totale groep kinderen significant geassocieerd met een klinisch recidief. In de groep voorheen gezonde kinderen was de aanwezigheid van minstens 1 protrombotische mutatie geassocieerd met een klinisch recidief. Onafhankelijke risicofactoren voor het krijgen van een MRI-bewezen recidiefinfarct waren: een reeds voor het eerste infarct bekende predisponerende aandoening (zoals sikkelcelziekte, cardiale aandoeningen, en immuundeficiënties), een voorafgaande TIA, de angiografische diagnose moyamoya, een persisterende leukocytose, en bilaterale infarcten bij presentatie.

Commentaar:

De inzichten in de etiologie, klinische presentatie, en prognose van ischemische beroerte op de kinderleeftijd zijn het afgelopen decennium drastisch veranderd. Waar in het verleden de oorzaak vaak onopgehelderd bleef, wordt in recente series bij de overgrote meerderheid van de kinderen een onderliggende risicofactor of oorzaak aangetoond. Tot voor kort werd verondersteld dat cardiale aandoeningen de frequentste oorzaak vormden van beroerte bij kinderen. Inmiddels weten we dat veruit de meeste kinderen met een arterieel ischemische beroerte lijden aan een onderliggende arteriopathie. Een eerdere studie door dezelfde groep onderzoekers uit Great Ormond Street

Hospital in Londen, toonde aan dat angiografisch onderzoek slechts bij 21% van de kinderen normaal was.¹

Niet-invasieve angiografische technieken, zoals MRA, hebben het mogelijk gemaakt om bij kinderen met een beroerte vasculaire beeldvorming regelmatig te herhalen. Dit heeft geleid tot de herkenning van een entiteit die waarschijnlijk de belangrijkste arteriopathische oorzaak van beroerte bij kinderen is, de zogenaamde transiënte cerebrale arteriopathie (TCA).² Voorheen gezonde kinderen krijgen een striatocapsulair infarct op basis van een unilaterale arteriopathie van de distale a. carotis interna en/of de proximale a. cerebri media of anterior. Follow-up vasculaire beeldvorming toont op lange termijn stabilisatie, verbetering, of zelfs normalisatie van de vasculaire afwijkingen. Een deel van de kinderen heeft in het jaar voorafgaande aan de beroerte waterpokken doorgemaakt (post-varicella-angiopathie: PVA). TCA is vermoedelijk een inflammatoire monofasische unilaterale intracranieële vasculopathie.²

De hier samengevatte artikelen van de groep uit Londen illustreren fraai 2 belangrijke aspecten van beroerte op de kinderleeftijd:

1. Arteriopathieën verlopen meestal niet-progressief. Atherosclerose blijkt bij kinderen geen oorzaak van ischemische beroerte en de frequentie van progressieve arteriopathieën, zoals moyamoya en cerebrale vasculitis, is relatief laag. In het eerste artikel werd de diagnose TCA alleen gesteld bij kinderen bij wie herhaalde MRA verbetering toonde (56% van alle kinderen met een arteriopathie). Vermoedelijk is dit een onderschatting van de ware frequentie van TCA. Tijdens de eerste weken na het infarct wordt bij TCA nogal eens progressie van de angiografische afwijkingen vastgesteld, waarschijnlijk ten gevolge van de voorbijgaande vaatwandontsteking. Na 3 maanden moeten de vaatafwijkingen echter stabiliseren of verbeteren. Dit betekent dat een deel van de arteriopathieën, waarbij toenemende afwijkingen op een relatief vroege controle-MRA werden vastgesteld, ten onrechte als progressief zijn geclassificeerd. Indien bij deze kinderen een derde MRA, meer dan 6 maanden na het infarct, stabilisatie of verbetering zou hebben getoond, zou alsnog de diagnose TCA gesteld moeten worden.² De kinderen met een 'chronische arteriopathie', bij wie controle-MRA geen verbetering maar ook geen progressie toonde, voldoen ook aan de criteria voor TCA.² Overigens houdt de meerderheid van de kinderen

met TCA op lange termijn een reststenose; de inflammatiefase is weliswaar transiënt maar de angiografische afwijkingen zijn veelal blijvend.

2. De kans op een recidiefberoerte is hoog. Uit eerdere studies was reeds bekend dat de recidiefkans bij kinderen met AIS afhangt van de onderliggende oorzaak en de follow-upduur. In afwezigheid van een aantoonbare risicofactor bedraagt deze slechts 6-8%, oplopend tot meer dan 40% indien meerdere risicofactoren worden aangetoond. Kinderen met sikkelcelziekte en moyamoya hebben de grootste kans op een symptomatisch of stil recidief. Van de kinderen uit de tweede studie kreeg 37% klinische verschijnselen van een recidief-TIA of -infarct. In totaal werd bij 28% van de kinderen op een herhaalde MRI een recidief-infarct aangetoond, waarvan 1/3 asymptomatisch bleef. Berekend werd dat na 5 jaar slechts 59% vrij zou zijn van elke vorm van symptomatisch recidief (95% BI 51-67%). De resultaten van de 2 beschreven studies suggereren dat zowel het type arteriopathie (moyamoya, immuundeficiëntie en mogelijk ook infectiegerelateerd), als het beloop van de arteriopathie (progressief) geassocieerd is met een recidiefberoerte.

Voor de acute behandeling en secundaire preventie van AIS bij kinderen bestaat tot op heden helaas geen bewijs, noch consensus.³ De hoge recidiefpercentages rechtvaardigen toekomstige gerandomiseerde gecontroleerde studies naar verschillende behandelstrategieën bij met name arteriopathische kinderberoertes. Hierbij kan gedacht worden aan neovascularisatie bevorderende chirurgie bij moyamoya, en aan kortdurende behandeling met ontstekingsremmende en antivirale medicatie bij de verdenking op een inflammatoire arteriopathie zoals TCA/PVA.³

Referenties

1. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, Wade AM, Kirkham FJ. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003;53:167-73.
2. Sebire G. Transient cerebral arteriopathy in childhood. *Lancet* 2006;368:8-10.
3. DeVeber G. In pursuit of evidence-based treatments for paediatric stroke: the UK and Chest guidelines. *Lancet Neurol* 2005;4:432-6.

Postoperatieve pijn na craniotomie: een onderschat fenomeen

Bron: *Gottschalk A, Berkow LC, Stevens RD, Mirski M, Thompson RE, White ED, et al. Prospective evaluation of pain and analgesic use following major elective intracranial surgery. J Neurosurg* 2007;106:210-6.

Door: dr. G.J. Bouma, neurochirurg, Amsterdam

Doel: Opiaattoediening na een grote intracranieële ingreep wordt beperkt door twijfel aan de noodzakelijkheid en de bezorgdheid dat opiaten de postoperatieve neurologische beoordeling ongunstig zullen beïnvloeden. De auteurs voerden een prospectieve studie uit om de incidentie, de ernst en de behandeling van postoperatieve pijn bij patiënten die grote intracranieële ingrepen ondergingen, te evalueren.

Methoden: 178 patiënten (77 mannen en 110 vrouwen, gemiddelde leeftijd 52 ± 15 jaar, gemiddelde gewicht $78,1 \pm 19,9$ kg) ondergingen of supratentoriële (129 patiënten) of infratentoriële (58 patiënten) procedures. Van deze patiënten rapporteerde 69% matige tot ernstige pijn te ervaren (≥ 4 op een 0-10 schaal) gedurende de eerste dag postoperatief. Gemiddeld 80% van de patiënten werd behandeld met paracetamol tijdens de eerste dag postoperatief, terwijl opiaten (primair intraveneus fentanyl) bij 58% werden toegediend.

In vergelijking tot patiënten die een supratentoriële ingreep ondergingen, rapporteerden de patiënten die een infratentoriële ingreep ondergingen ergere pijn bij rust (gemiddelde score $4,9 \pm 2,2$ vergeleken met $3,8 \pm 2,6$; $p=0,015$) en tijdens beweging (gemiddelde score $6,3 \pm 2,6$ vergeleken met $4,5 \pm 2,7$; $p<0,0001$) tijdens de eerste dag postoperatief. Zowel op de eerste als tweede dag postoperatief kregen patiënten die een infratentoriële procedure ondergingen grotere hoeveelheden opiaten ($p\leq 0,019$) en non-opiaten ($p\leq 0,013$) dan diegenen die supratentoriële procedures ondergingen. De ontevredenheid van de patiënten over analgetische therapie was duidelijk geassocieerd met een toename van de pijn tijdens de eerste 2 dagen postoperatief ($p<0,001$).

Conclusie: In tegenstelling tot de heersende opvattingen wijst deze studie uit dat het merendeel van de patiënten die grote intracranieële ingrepen ondergaan matige tot ernstige pijn ervaren tijdens de eerste 2 dagen postoperatief en dat deze pijn vaak onvoldoende wordt behandeld.

Commentaar:

Postoperatieve pijnbestrijding stelt de neurochirurg voor een lastig dilemma. Enerzijds bestaat de behoefte om pijn en agitatie met hun nadelige gevolgen zoveel mogelijk te voorkomen en te bestrijden, anderzijds is er de vrees dat de nevenverschijnselen van pijnbestrijding zullen interfereren met de noodzakelijke postoperatieve bewaking van neurologische functies of dat deze zullen leiden tot ademdepressie. Wellicht om dit dilemma te ontwijken, zijn veel neurochirurgen van opvatting dat een craniotomie in het algemeen niet gepaard gaat met ernstige pijn en dat deze met paracetamol afdoende is te bestrijden. Dit artikel stelt deze traditionele zienswijze ter discussie en toont overtuigend aan dat patiënten die een craniotomie hebben ondergaan, ernstige postoperatieve pijn ervaren, die met opiaten effectiever wordt bestreden dan met paracetamol. Opiattoediening leidde niet tot meer complicaties in de zin van ademdepressie of de noodzaak voor een spoed CT-scan wegens postoperatieve bewustzijnsdaling. Deze resultaten vormen aanleiding om de huidige strategieën voor postoperatieve pijnbehandeling te herzien. Een eerste stap hiertoe vormt het opstellen en hanteren van protocollen voor gestandaardiseerde metingen van postoperatieve pijn en hieraan gekoppelde interventies, zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk bewijs. Voor dit laatste zijn meer prospectieve studies naar de effectiviteit van diverse pijnbehandelingen dringend gewenst.