

Decompressieve craniëctomie bij diffuus traumatisch schedelhersenletsel

Bron: Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011;364:1493-502.

Door: dhr. dr. N.A. Bakker, dhr. dr. J.M.C. Van Dijk

Achtergrond. Tot op heden is het onduidelijk of patiënten met ernstig diffuus schedelhersenletsel en refractair verhoogde intracranieële druk baat hebben bij een decompressieve craniëctomie.

Methoden. In de periode van december 2002 tot april 2010 werden 155 volwassenen met ernstig diffuus schedelhersenletsel en dientengevolge oncontroleerbaar hoge intracranieële druk gerandomiseerd tussen een bifrontale decompressieve craniëctomie of maximaal conservatieve behandeling. De primaire uitkomstmaat was een ongunstige uitkomst na 6 maanden (overlijden, vegetatieve status of ernstig gehandicapt) gemeten middels de 'Extended Glasgow Outcome Scale'.

Resultaten. Patiënten die een craniëctomie ondergingen, hadden significant vaker een goed controleerbare intracranieële druk (<20 mmHg) vergeleken met patiënten die maximaal conservatief behandeld werden ($p < 0,001$). Daarnaast waren er minder interventies nodig om de intracranieële druk onder controle te houden ($p < 0,02$) en waren patiënten met een craniëctomie korter opgenomen op de intensive care ($p < 0,001$).

De patiënten die een craniëctomie ondergingen, hadden echter een significant slechtere score op de 'Extended Glasgow Outcome Scale' dan patiënten die maximaal conservatief behandeld werden (odds ratio (OR) 1,84, 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,05-3,24; $p = 0,03$). Tevens was er een groter risico op een ongunstige uitkomst (OR 2,21, 95%-BI 1,14-4,26; $p = 0,02$). De mortaliteit na 6 maanden was vergelijkbaar tussen beide groepen (craniëctomie 19%, conservatief 18%).

Conclusies. Bij patiënten met ernstig diffuus schedelhersenletsel en oncontroleerbaar verhoogde intracranieële druk leidde een bifrontale decompressieve craniëctomie tot een lagere intracranieële druk en een

kortere opname op intensive care. De uitkomst in de groep patiënten die een craniëctomie onderging, was echter significant slechter.

Commentaar:

Sinds decennia wordt de 'evidence-based' behandeling van patiënten met ernstig schedelhersenletsel gehinderd door een gebrek aan bewijs van de verschillende vormen van therapie. Dit geldt zowel voor conservatieve maatregelen als voor chirurgische interventie. Het probleem van veel studies is, dat veelal de intracranieële druk (ICP) en het effect daarop als uitkomstmaat wordt genomen en dat een duidelijke functionele uitkomstmaat nogal eens ontbreekt. Dit geldt in het bijzonder voor de studies die het effect van een decompressieve craniëctomie (DC) evalueerden. Een bijkomstig probleem was het gebrek aan een prospectieve studie. Desondanks is, in navolging van andere landen, ook in Nederland de DC steeds meer een algemeen geaccepteerde vorm van behandeling geworden voor patiënten met ernstig schedelhersenletsel met een langdurig verhoogde ICP (>20 mmHg) ondanks maximale conservatieve therapie. Uitgangspunt hierbij is steeds dat een lagere ICP wel tot een betere uitkomst zou moeten leiden. De nu gepubliceerde prospectieve, gerandomiseerde multicenterstudie is in het kader van bovengenoemde kanttekeningen erg interessant.

Zoals te verwachten viel, leidde de DC tot een duidelijke en significante reductie van de ICP. Deze lagere ICP leidde echter niet tot een betere uitkomst. Integendeel, in de groep die een DC onderging, was de functionele uitkomst ('modified Rankin scale'), ook tot verrassing van de auteurs, significant slechter dan in de groep die maximaal conservatief behandeld werd. Van belang is nog te vermelden dat er geen grote verschillen waren in de patiëntkarakteristieken van beide groepen.

Wat kunnen we hiervan leren? Blijkbaar is het niet zo dat verlaging van de ICP uiteindelijk leidt tot een betere uitkomst. Het kan zelfs zo zijn dat een interventie (DC) leidt tot een slechtere uitkomst, ondanks een lagere ICP. Wat ook interessant is, is de observatie dat in de conservatieve groep significant meer perioden optraden van cerebrale hypoperfusie (gedefinieerd als een CPP <60 mmHg). Het lijkt dus niet zo te zijn dat slechts de CPP van belang is, onafhankelijk van de ICP. De auteurs suggereren in

de discussie een mogelijke verklaring: het gezwollen brein kan op de randen van de DC puilen, met dientengevolge axonale stretching en meer schade. Hoewel dit mogelijk is, is het in dit kader jammer dat niet bij elke patiënt na 3 maanden een MRI-scan van het cerebrum is gemaakt om ook mogelijke radiologische verschillen tussen de beide groepen aan het licht te brengen. Wellicht had dat extra informatie kunnen opleveren over een mogelijke pathofysiologische verklaring.

Betekent dit nu dat we moeten afzien van een DC bij patiënten met ernstig schedelhersenletsel? Om die vraag te kunnen beantwoorden, is het noodzakelijk om enkele kanttekeningen te plaatsen bij deze studie. In de eerste plaats betreft het hier een zeer geselecteerde patiëntengroep: patiënten met diffuse laesies zonder een evidente focus toegankelijk voor chirurgie zoals een unilateraal subduraal hematoom of unilateraal gelokaliseerde, veelal temporale contusiehaarden met dreigende inklemming.

Bij dergelijk diffuus letsel wordt daarom gekozen voor een zogenoemde bifrontale craniëctomie, een uitgebreide procedure met, zoals deze studie laat zien, ook nogal wat chirurgische morbiditeit.

In de praktijk komen unilateraal gelokaliseerde laesies vaker voor; hierbij kan soms worden gekozen voor de unilaterale hemicraniëctomie, waarmee de lokale massawerking wordt behandeld. Deze studie laat alleen zien dat voor de patiënten (kinderen uitgezonderd) met diffuus schedelhersenletsel een (bifrontale) DC veelal niet leidt tot een betere uitkomst, integendeel zelfs. Het lijkt dus gerechtvaardigd om bij deze specifieke patiëntencategorie in ieder geval terughoudendheid te betrachten wanneer het gaat om een DC.

Voor het effect van een unilaterale DC bij meer plaatselijke massawerking is het erg interessant wat de uitkomsten zullen zijn van de prospectief gerandomiseerde rescue-ICP-studie (REF), waarvan de rekrutering momenteel nog loopt.¹ Tot die tijd is er nog geen goede uitspraak te doen over het effect van een DC bij dergelijke laesies.

Belangrijk om zich te realiseren, is dat verlaging van de ICP bij patiënten met ernstig traumatisch schedelhersenletsel niet automatisch leidt tot een betere uitkomst. Blijkbaar spelen vele andere mechanismen (ook) een rol bij de uiteindelijke uitkomst. Genoeg reden om volop door te gaan met onder-

zoek naar de uitkomst van patiënten met ernstig schedelhersenletsel.

Referentie

1. Hutchinson PJ, Corteen E, Czosnyka M, Mendelow AD, Menon DK, Mitchell P, et al. Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: the randomized multicenter RESCUEicp study (www.RESCUEicp.com). *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:17-20.

Zijn toxische effecten van carbamazepine beter te voorspellen?

Bron: McCormack M, Alfirevic A, Bougeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Eng J Med* 2011;364:1134-43.

Door: dhr. drs. H. Koppen, neuroloog; S. Coster, AIOS Neurologie te Den Haag.

Achtergrond. Carbamazepine (CBZ) kan verschillende overgevoeligheidsreacties veroorzaken, variërend van maculopapulair exantheem tot ernstige blaarvormende huidreacties. Bij Aziaten is het HLA-B*1502-allel sterk geassocieerd met het optreden van CBZ-geïnduceerde overgevoeligheidsreacties zoals het Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse (SJS-TEN). Gegevens over de Europese bevolking ontbraken tot op heden.

Methoden. Een genoombrede associatiestudie werd uitgevoerd onder 22 patiënten met een CBZ-geïnduceerde hypersensitiviteit, 43 patiënten met CBZ-geïnduceerd maculopapulair exantheem en 3.987 controles van Europese afkomst. HLA-allelen werden onderzocht en bevindingen werden in een tweede cohort van 145 patiënten met CBZ-overgevoeligheidsreacties gereproduceerd.

Resultaten. Het HLA-A*3101-allel, dat een prevalentie kent van 2-5% in de Noord-Europese populatie, was sterk geassocieerd met het CBZ-hypersensitiviteitssyndroom ($p=3,5 \times 10^{-8}$). Tevens werd een associatie gevonden bij patiënten met maculopapulair exantheem ($p=1,1 \times 10^{-6}$). In het tweede cohort werd de allelvariant bevestigd als risicofactor voor het ontwikkelen van het hypersensitiviteitssyndroom

(OR 12,4; 95%-BI: 1,3-121,0), maculopapulair exantheem (OR 8,3; 95%-BI 3,6-19,4) en SJS-TEN (OR 25,9; 95%-BI 4,9-116,2).

Conclusie. De aanwezigheid van het HLA-A*3101-allel bleek geassocieerd met CBZ-geïnduceerde hypersensitiviteit bij patiënten van Noord-Europese afkomst. De aanwezigheid van het allel verhoogde het risico van 5,0% naar 26%, terwijl de afwezigheid van het allel het risico verlaagde van 5,0% naar 3,8%.

Commentaar:

CBZ veroorzaakt bij 5-10% van de gebruikers maculopapulair exantheem, dat verdwijnt na het staken van het middel. Bij 1-6 per 10.000 behandelde patiënten treden ernstige reacties op, zoals het hypersensitiviteitssyndroom met symptomen als huiduitslag, koorts, eosinofilie, hepatitis of nefritis waarbij de mortaliteit tot 10% kan oplopen. De mortaliteit bij het optreden van toxische epidermale necrolyse bedraagt zelfs 30%.

Het werd reeds aanbevolen om patiënten van Han-Chinese of Thaise afkomst voor het starten van een behandeling met CBZ te screenen op het HLA-B*1502-allel in verband met het risico op het Stevens-johnsonsyndroom.¹ Bovenstaande studie laat nu dus ook zien dat een farmacogenetische bepaling in de Europese populatie zinvol lijkt voor aanvang van CBZ-therapie.

Farmacogenetica is het onderzoek van variaties in DNA in relatie tot de respons op geneesmiddelen met als doel de farmacotherapie voor de individuele patiënt te verbeteren. Farmacogenetica is voor veel behandelaren echter nog geen routinematig gebruikte methode bij het optimaliseren van farmacotherapie. In Nederland heeft de werkgroep Farmacogenetica van het Geneesmiddel Informatie

Centrum (GIC) van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) voor meer dan 200 genotypen en fenotypen bij 65 geneesmiddelen adviezen opgesteld met als doel te helpen bij het in de praktijk toepassen van farmacogenetica. Op neurologisch terrein zijn farmacogenetische gen-geneesmiddeleninteracties bekend voor de werkzaamheid van clopidrogel, de werkzaamheid van acenocoumarol en de toxiciteit van simvastatine.²

Alvorens een farmacogenetische bepaling routinematig gebruikt zal worden, zijn er, behalve associatiestudies, ook studies nodig die aantonen dat gebruik ook leidt tot een verbeterde uitkomst van de patiënt en dat er sprake is van kosteneffectiviteit. Uit een grote studie onder Han-Chinezen blijkt dat bepaling van een veelvoorkomend allel (HLA-B*1502) inderdaad leidt tot een substantiële daling van het optreden van SJS-TEN.³

De bepaling van het voorkomen van het HLA-A*3101-allel lijkt een relevante marker om het risico op hypersensitiviteitsreacties te kunnen voorspellen. Hoewel er vooralsnog in de Europese populatie geen bewijs is dat het screenen op dit allel ook leidt tot een verbeterde uitkomst van de patiënt, schatten auteurs (afhankelijk van de prevalentie van CBZ-geïnduceerde hypersensitiviteit) dat 39-83 patiënten gescreend moeten worden om 1 patiënt met hypersensitiviteit te voorkomen.

Referenties

1. Farmacotherapeutisch kompas 2010. Te raadplegen op: www.fk.cvz.nl (bekeken op 20 april 2011).
2. Swen JJ, Wessels JA, Guchelaar HJ. Farmacogenetica van abstract begrip naar klinische praktijk. *Gebu* 2010;44:97-103.
3. Chen P, Lin J, Lu C, Ong C, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B1502 screening in Taiwan. *N Eng J Med* 2011;364:1126-333.