

Chirurgische decompressie bij het ruimte-innemende herseninfarct: zinvol of onzinnig?

J. Hofmeijer, L.J. Kappelle, A. Algra, G.J. Amelink, H.B. van der Worp

Patiënten met een ruimte-innemend supratentorieel herseninfarct, die achteruitgaan op basis van hersenoedeem, hebben een slechte prognose. De mortaliteit is ongeveer 80%. Tussen 2002 en 2008 zijn 3 Europese gerandomiseerde onderzoeken verricht naar de waarde van decompressieve hemicraniëctomie, het Franse DECIMAL (DEcompressive Craniectomy in MAlignant middle cerebral artery infarction), het Duitse DESTINY (DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant Infarction of the middle cerebral artery), en het Nederlandse HAMLET (Hemicraniectomy after MCA infarction with life-threatening Edema Trial). Er is een meta-analyse verricht van uitkomsten van patiënten jonger dan 60 jaar, die binnen 48 uur werden geïncubeerd. Er werden gegevens van 109 patiënten in de analyse opgenomen. 58 patiënten werden geopereerd en 51 conservatief behandeld. Na een jaar waren 36 patiënten (71%) overleden na conservatieve en 12 (21%) na operatieve behandeling (Absolute Risico Reductie (ARR) 50%; 95% betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) 34-66%). Twaalf patiënten (24%) hadden een goed herstel na conservatieve en 23 (40%) na chirurgische behandeling (mRS \leq 3; ARR 16%; 95%-CI 0,1-33%). Dit betekent dat na operatie de kans op overleven twee tot drie maal zo groot is en de kans op een goed herstel verdubbelt. De kans te overleven met een ernstige handicap (mRS 4 of 5) wordt echter ongeveer drie maal zo groot. Deze informatie zal voor iedere patiënt in het licht van persoonlijke ideeën over kwaliteit van leven beoordeeld moeten worden. Bij patiënten met een supratentorieel herseninfarct die na 48 uur door oedeem achteruitgingen werd geen verschil gevonden in uitkomst, ook niet in mortaliteit. In deze patiëntengroep is chirurgische decompressie dus geen bewezen effectieve behandeling.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2010;111:154-9)

Inleiding

Grote infarcten in het stroomgebied van de arteria cerebri media kunnen gepaard gaan met oedeemvorming, die in ernstige gevallen kan leiden tot cerebrale inklemming (zie *Figuur 1* op pagina 155). Patiënten met klinische verschijnselen van een dergelijk ruimte-innemend herseninfarct hebben hierdoor een slechte prognose: in prospectief onderzoek bedroeg de mortaliteit 78% en in recente klinische studies 71%, ondanks maximale medicamenteuze therapie.^{1,2} Levensbedreigende oedeemvorming

treedt op bij 1-5% van de patiënten met een herseninfarct.³ Bij jonge patiënten met een herseninfarct is inklemming de belangrijkste doodsoorzaak.⁴ Cerebrale inklemming en overlijden ten gevolge van oedeemvorming treden meestal op tussen de tweede en vijfde dag na het ontstaan van het infarct.¹ De klinische presentatie bestaat uit een daling van het bewustzijn en het uitvallen van functies van de hersenstam, naast de focale uitval die het gevolg is van het herseninfarct. Waarschijnlijk is de verplaatsing van hersenweefsel in eerste instantie de oorzaak van

Auteurs: mevr. dr. J. Hofmeijer, neuroloog, Alysis Zorggroep, Arnhem, dhr. prof. dr. L.J. Kappelle, neuroloog, afd. Neurologie, dhr. prof. dr. A. Algra, epidemioloog, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, dhr. dr. G.J. Amelink, neurochirurg, afd. Neurochirurgie, dhr. dr. H.B. van der Worp, neuroloog, afd. Neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: J. Hofmeijer, neuroloog, Alysis Zorggroep, afdeling Neurologie, Wagnerlaan 55, 6815 AD Arnhem, e-mail: JHofmeijer@Alysis.nl

Belangenconflict: geen gemeld

Financiële ondersteuning: De HAMLET-studie werd financieel gesteund door de Nederlandse Hartstichting

Trefwoorden: herseninfarct, oedeem, acute behandeling, chirurgische decompressie, hemicraniëctomie

Ontvangen 6 oktober 2009, geaccepteerd 4 januari 2010.



Figuur 1. CT-scan van een ruimte-innemend herseninfarct van een 48-jarige man 24 uur na het ontstaan van een hemiparese rechts en afasie.



Figuur 2. CT-scan van hetzelfde herseninfarct na chirurgische decompressie.

de klinische achteruitgang, en niet de intracraniele drukverhoging.⁵

Er zijn diverse behandelingen beschreven om oedeemvorming en intracraniele drukverhoging tegen te gaan, zoals toediening van mannitol, glycerol, corticosteroïden of furosemide, hyperventilatie en sedatie met barbituraten. Van geen van deze behandelingen is in klinische studies een gunstig effect aangetoond en er wordt gesuggereerd dat deze weinig effectief of zelfs schadelijk zijn.⁶

Voorspellen van ernstige oedeemvorming

Van een aantal factoren is gesuggereerd dat deze de vorming van fataal hersenoedeem voorspellen, zoals ernstige neurologische uitval bij opname in het ziekenhuis en een hypodensiteit in ten minste tweederde van het stroomgebied van de arteria cerebri media op een vroege CT-scan. De positief voorspellende waarde van deze factoren is echter te gering om patiënten te selecteren voor chirurgische decompressie of een andere intensieve behandeling.⁷ In 2 studies bleek de voorspellende waarde van een infarctvolume van meer dan 145 cm³ op diffusiegewogen MRI binnen

14 uur na het ontstaan van het infarct of ten minste 82 ml op ‘apparent diffusion coefficient (ADC) maps’ in de eerste 6 uur hoog te zijn.^{8,9} In de acute fase na een herseninfarct wordt in Nederland en België echter weinig gebruikgemaakt van MRI. Vóór daadwerkelijke klinische achteruitgang kan daarom tot nu toe niet eenduidig voorspeld worden welke patiënten een agressieve behandeling behoeven.

Chirurgische decompressie

De weefselverplaatsing en toename van de intracraniele druk kunnen worden verminderd door een chirurgische decompressie waarbij een groot deel van het schedeldak wordt verwijderd en een duraplastiek wordt uitgevoerd (zie *Figuur 2*). Het beschadigde hersenweefsel krijgt hierdoor de ruimte om buiten de schedel te zwellen, waardoor binnen de schedel compressie van gezond weefsel wordt voorkomen en secundaire hersenschade kan worden beperkt.^{10,11} De ingreep is relatief eenvoudig en kan in ieder neurochirurgisch centrum verricht worden. De frequentst voorkomende complicatie is het ontstaan van een epidurale of subdurale bloeding. In prospectieve en gerandomiseerde studies kwamen

Tabel 1. In- en exclusiecriteria van de 'Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial' (HAMLET).*

Inclusiecriteria
Infarct in het stroomgebied van de arteria cerebri media in de voorafgaande 96 uur**
National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)-score ≥ 16 voor infarcten in de niet-dominante hemisfeer of ≥ 21 voor infarcten in de dominante hemisfeer
Daling van het bewustzijn tot een score op de Glasgow-comaschaal van ≤ 13 voor infarcten in de niet-dominante hemisfeer of een oog- en motorscore van ≤ 9 voor infarcten in de dominante hemisfeer
Tekenen van ischemie in minimaal tweederde van het stroomgebied van de arteria cerebri media met de aanwezigheid van ruimte-innemend oedeem. 'Midline shift' is niet obligaat
Leeftijd van 18 tot en met 60 jaar
Mogelijkheid om te starten met de behandeling binnen 3 uur na randomisatie
Geschreven 'informed consent'
Exclusiecriteria
Infarcering van een gehele cerebrale hemisfeer
Aanwezigheid van een andere oorzaak voor bewustzijnsdaling, zoals metabole ontregeling of medicatie
Twee wijde, lichtstijve pupillen
*=voor een volledige lijst van in- en exclusiecriteria zie referentie 2, **=alleen in de patiëntengroep die binnen 48 uur na het ontstaan van het infarct werd geïncludeerd, nam na de operatie de kans op overlijden af en bestond een toegenomen kans op een goed functioneel herstel.

deze bloedingen bij ongeveer 5% van de geopereerde patiënten voor, maar bij geen van hen leidde dit tot toename van de neurologische uitval.^{1,2,11,12}

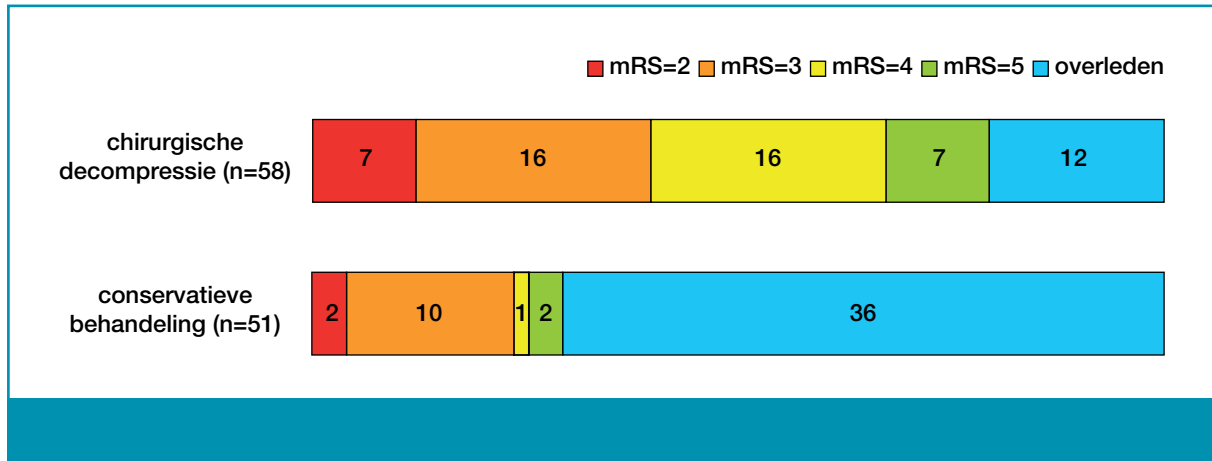
De meeste publicaties over ervaringen met chirurgische decompressie bij patiënten met ruimte-innemende herseninfarcten betreffen relatief kleine, ongecontroleerde series. In de jaren 90 van de vorige eeuw zijn 2 grotere prospectieve onderzoeken uit Duitsland gepubliceerd, die zeer gunstige resultaten beschreven. Gesuggereerd werd dat het percentage patiënten met een slecht herstel (overlijden of ernstige handicap) verminderd werd door chirurgische decompressie van 95% naar respectievelijk 50% en 16%.^{10,11} De onderzoeken kenden echter te veel methodologische tekortkomingen om de resultaten direct te kunnen extrapoleren naar de praktijk. Bovendien was de informatie over het functionele herstel van de patiënten beperkt. De operatie werd daarom in die tijd in Nederland slechts sporadisch toegepast.

Nederlandse studie

Van 2002 tot 2008 hebben neurologen en neurochirurgen uit 6 Nederlandse centra deelgenomen aan de 'Hemicraniectomy after middle cerebral

artery infarction with life-threatening edema trial' (HAMLET).^{2,13} Patiënten tot en met 60 jaar met een ruimte-innemend infarct in het stroomgebied van de arteria cerebri media werden binnen 96 uur na het ontstaan van de symptomen geïncludeerd als de behandelende neuroloog de indruk had dat er een grote kans bestond op overlijden door cerebrale inklemming. Deze inschatting moest worden gebaseerd op ernstige neurologische uitval, geleidelijke achteruitgang van het bewustzijn en ruimte-innemend oedeem op een CT- of MRI-scan van de hersenen. De in- en exclusiecriteria van HAMLET staan vermeld in *Tabel 1*. Patiënten werden gerandomiseerd tussen chirurgische decompressie en conservatieve behandeling op een intensive care of een stroke-unit. De primaire uitkomstmaat was het functionele herstel na 1 jaar, gemeten met de 'modified rankin scale' (mRS). Daarnaast werd onder meer de kwaliteit van leven onderzocht.

In HAMLET zijn 64 patiënten geïncludeerd, van wie de helft een operatie heeft gehad en de andere helft medicamenteuze behandeling. Na 1 jaar waren 19 patiënten (59%) overleden die alleen medicamenteus waren behandeld en 7 (22%) patiënten die een operatie hadden gehad (absolute risicoreductie (ARR) 38%; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI)



Figuur 3. Verdeling van de scores op de 'modified rankin scale' na 1 jaar.

15-60%). De operatie had echter geen statistisch significant effect op het functionele herstel van de patiënten zoals gedefinieerd volgens de primaire uitkomstmaat: na een jaar hadden in beide behandelgroepen 8 patiënten een goed of matig goed functioneel herstel (mRS-score ≤ 3). Veertien chirurgisch behandelde patiënten (44%) en 9 medicamenteus behandelde patiënten (28%) woonden weer thuis. Met betrekking tot de kwaliteit van leven en aanwezigheid van depressiesymptomen bestonden geen verschillen tussen de behandelgroepen. In de subgroepen gebaseerd op leeftijd (jonger dan 50 jaar versus 50 tot en met 60 jaar), aanwezigheid van afasie en het tijdstip waarop de behandeling werd gestart (binnen 48 uur versus na 48 uur) waren de resultaten wat betreft de primaire uitkomstmaat in essentie gelijk. Een opvallende bevinding was wel dat in de subgroep van 39 patiënten die binnen 48 uur na het ontstaan van de symptomen werd behandeld, de kans op een slecht functioneel herstel kleiner was na operatieve behandeling, indien een slecht herstel werd gedefinieerd als een mRS-score van 5 of hoger: 10 patiënten (48%) hadden een slecht herstel na operatie en 14 (78%) na medicamenteuze behandeling (ARR 30%; 95%-BI 1-59%). Chirurgische decompressie in de groep die pas na 48 uur werd geopereerd, leidde niet tot een beter herstel. In deze groep bestond zelfs geen effect op de kans op overlijden. Opmerkelijk is dat op één na alle patiënten, ongeacht de uitkomst, achteraf aangaven met de keuze van behandeling tevreden te zijn en opnieuw voor dezelfde behandeling te kiezen.

Buitenlandse studies

In Frankrijk en Duitsland werden in dezelfde tijd vergelijkbare gerandomiseerde onderzoeken gedaan: de Franse 'Decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts' (DECIMAL)-studie en de Duitse 'Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery' (DESTINY)-studie. Deze studies werden gestaakt na respectievelijk 38 en 32 inclusies, vanwege mortaliteitsverschillen tussen de behandelgroepen en de lage inclusiesnelheid.

Omdat de onderzoeksprotocollen van alle 3 relatief kleine Europese studies grotendeels overeenkwamen, konden de data worden samengevoegd. In de analyse van deze samengevoegde data zijn alleen patiënten opgenomen die binnen 48 uur na het ontstaan van de symptomen werden geïncludeerd. Hier is voor gekozen, omdat de Franse en Duitse studies patiënten binnen 30 en 36 uur includeerden. Bovendien was in HAMLET de mortaliteit van conservatief behandelde patiënten in de subgroep die na 48 uur werd geïncludeerd (36%) veel lager dan die in de subgroep die binnen 48 uur werd geïncludeerd (78%). Dit suggereert dat patiënten die na 48 uur na het begin van de symptomen klinisch achteruitgaan, een gunstigere prognose hebben en niet per definitie een 'maligne' herseninfarct hebben.

Een eerste analyse van samengevoegde data werd verricht toen HAMLET nog gaande was.¹² Nadat HAMLET was afgerond, is deze analyse geactualiseerd. In de uiteindelijke meta-analyse werden data van 109 patiënten opgenomen; 58 patiënten werden geopereerd en 51 conservatief behandeld. Na

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Chirurgische decompressie is een bewezen effectieve behandeling en dient te worden overwogen bij alle patiënten met een ruimte-innemend herseninfarct van 60 jaar en jonger, die binnen 48 uur na ontstaan van het infarct een daling van het bewustzijn vertonen op basis van dreigende inklemming door oedeem.
2. In deze patiëntengroep is door de behandeling de kans op overleven twee- tot driemaal zo groot en verdubbelt de kans op een goed functioneel herstel (mRS-score ≤ 3). De kans te overleven met een ernstige handicap (mRS-score 4 of 5) wordt echter ongeveer driemaal zo groot. Deze informatie zal voor iedere patiënt in het licht van persoonlijke ideeën over kwaliteit van leven beoordeeld moeten worden.
3. Patiënten met afasie dienen niet bij voorbaat van de behandeling te worden uitgesloten.
4. Chirurgische decompressie is geen bewezen zinvolle behandeling voor patiënten met een herseninfarct die na 48 door oedeemvorming achteruit gaan.

een jaar waren 36 patiënten (71%) overleden die alleen medicamenteus waren behandeld en 12 patiënten (21%) die een operatie hadden gehad (ARR 50%; 95%-BI 34-66%). Twaalf patiënten (24%) hadden een goed of relatief goed functioneel herstel (mRS-score ≤ 3) na conservatieve behandeling en 23 patiënten (40%) na chirurgische decompressie (ARR 16%; 95%-BI -0,1-33%; zie *Figuur 3*). Dit betekent dat er 2 patiënten geopereerd moeten worden om 1 extra patiënt in leven te houden en 6 om er 1 extra te behoeden voor een ernstige blijvende handicap of overlijden.

Het effect van de operatieve behandeling laat zich echter niet alleen in deze getallen uitdrukken. De kans op overleven is groter na de operatie, maar de kans op overleven met een ernstige handicap neemt ook toe: 23 overlevenden (40%) na chirurgische decompressie en 3 patiënten (6%) na medicamenteuze behandeling waren ernstig gehandicapt (mRS-score 4 of 5).

‘Evidence based medicine’

Klinische beslissingen worden niet alleen gebaseerd op resultaten van wetenschappelijk onderzoek, maar ook op ethische gronden. Waardeoordelen spelen daarbij een rol. Vooral wanneer een potentiële behandeling invloed heeft op de kwaliteit van leven, spelen waardeoordelen een belangrijke rol. Het lijkt geen twijfel dat chirurgische decompressie een effectieve behandeling is bij patiënten met

een ruimte-innemend herseninfarct. De behandeling verkleint immers de kans op overlijden en vergroot de kans op een matig tot goed functioneel herstel. Over de vraag of de behandeling zinvol is, lopen de meningen desondanks uiteen. Sommige experts menen dat het onethisch is de behandeling te onthouden, vanwege de sterke afname van de kans op overlijden en de toegenomen kans op een goed functioneel herstel. Anderen vinden het juist onethisch de behandeling toe te passen, omdat door de operatie vooral patiënten met ernstige neurologische uitval in leven worden gehouden. Wetenschappelijk onderzoek zal dit verschil van mening niet oplossen. Toch kunnen de resultaten van de gerandomiseerde onderzoeken een rol spelen bij de beslissing de behandeling al dan niet toe te passen, niet wat betreft het oordeel over de waarde van de uitkomstmaten, maar bij de beoordeling van de kans op zo'n uitkomst. Hierbij kan opgemerkt worden dat er meer behandelingen toegepast worden die de kans op overleven vergroten ten koste van een toename van het aantal overlevenden met een ernstige handicap, zoals een reanimatie bij een hartstilstand en opname op een intensive care bij ernstig traumatisch schedelhersenletsel. Deze behandelingen zijn algemeen geaccepteerd.

Chirurgische decompressie: bij welke patiënten?

Zoals hierboven beschreven, bestaan er geen ge-

valideerde voorspellers van levensbedreigende oedeemvorming. Van de patiënten die binnen 48 uur in HAMLET werden geïncludeerd en niet chirurgisch werden behandeld, was binnen 2 weken 78% overleden.² Het lijkt dus acceptabel om de inclusiecriteria van HAMLET te gebruiken voor een eerste selectie van patiënten bij wie een chirurgische decompressie kan worden overwogen (zie *Tabel 1* op pagina 156). Er bestaat geen bewijs van effectiviteit van chirurgische decompressie bij patiënten ouder dan 60 jaar, en vermoedelijk is de ingreep bij hen minder effectief. Inmiddels is in Duitsland een gerandomiseerd onderzoek naar het nut van chirurgische decompressie bij deze patiëntengroep gestart (DESTINY II-studie). Bij eerder onderzoek naar de kwaliteit van leven is geen verschil gevonden tussen patiënten met een infarct of bloeding in de linker en de rechter cerebrale hemisfeer.¹⁴ Bovendien zijn bij geen van de hierboven genoemde Europese studies verschillen gevonden in het effect van chirurgische decompressie op functioneel herstel en kwaliteit van leven tussen patiënten met en zonder afasie. Patiënten met afasie dienen daarom niet bij voorbaat van chirurgische behandeling te worden uitgesloten.

Conclusie

Chirurgische decompressie is een bewezen effectieve behandeling en dient te worden overwogen bij patiënten met een herseninfarct van 60 jaar en jonger, met of zonder afasie, die in de eerste 48 uur na het ontstaan van het infarct een daling van het bewustzijn vertonen op basis van dreigende inklemming door oedeemvorming. In deze patiëntengroep vergroot de behandeling de kans op overleven tweemaal tot driemaal en verdubbelt het de kans op een redelijk tot goed functioneel herstel (mRS-score ≤ 3). De kans te overleven met een ernstige handicap (mRS-score 4 of 5) wordt echter ongeveer driemaal zo groot. Deze informatie zal voor iedere patiënt in het licht van persoonlijke ideeën over kwaliteit van leven beoordeeld moeten worden.

Referenties

1. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, Von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-15.
2. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, Van Gijn J, Van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:326-33.
3. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke* 1984;15:492-6.
4. Biller J, Adams HP, Bruno A, Love BB, Marsh EE. Mortality in acute cerebral infarction in young adults -a ten-year experience. *Angiology* 1991;42:224-30.
5. Frank JL. Large hemispheric infarction, deterioration, and intracranial pressure. *Neurology* 1995;45:1286-90.
6. Hofmeijer J, Van der Worp HB, Kappelle LJ. Treatment of space-occupying cerebral infarction. *Crit Care Med* 2003;31:617-25.
7. Hofmeijer J, Algra A, Kappelle LJ, Van der Worp HB. Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:176-84.
8. Oppenheim C, Samson Y, Manai R, Lalam T, Vandamme X, Crosier S, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2000;31:2175-81.
9. Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder V, Fiehler J, Knab R, Zeumer H, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003;34:1892-9.
10. Rieke K, Schwab S, Krieger D, Von Kummer R, Aschoff A, Schuchardt V, et al. Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: results of an open, prospective trial. *Crit Care Med* 1995;23:1576-87.
11. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:1888-93.
12. 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.
13. Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A, Van Gijn J, Macleod MR, Kappelle LJ, et al. Hemicraniectomy After Middle cerebral artery infarction with Life-threatening Edema Trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. *Trials* 2006;7:29.
14. De Haan RJ, Limburg M, Van der Meulen JH, Jacobs HM, Aaronson NK. Quality of life after stroke. Impact of stroke type and lesion location. *Stroke* 1995;26:402-8.