

Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations

Bron: Al-Shahi Salman, R. et al. *Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations. JAMA.* 2014;311(16):1661-1669.¹

Door: D.R. Buis, neurochirurg te Amsterdam, D. Verbaan, klinisch epidemioloog te Amsterdam.

Al-Shahi Salman et al. onderzocht prospectief de langetermijntoekomst bij volwassenen die een conservatieve dan wel invasieve behandeling ondergingen van een intracranieële arterioveneuze malformatie (AVM) dat om een andere reden dan een bloeding was gediagnosticeerd. De populatie bestond uit 204 Schotse patiënten, ouder dan 16 jaar, bij wie tussen 1999 - 2003 of 2006 - 2010 voor het eerst de diagnose intracranieel AVM werd gesteld. De diagnose AVM werd onafhankelijk gevalideerd door vier neuroradiologen. De keuze tussen wel of geen causale behandeling van het AVM werd aan de patiënt en zijn behandelaar overgelaten. Er werd dus niet gerandomiseerd.

De primaire uitkomst was het optreden van nieuwe neurologische uitval, nader gedefinieerd als een score van 2 - 5 op de Oxford Handicap Scale, die tot tenminste twee jaar na diagnose persisteerde, of overlijden. Secundaire uitkomstmaten bestonden uit niet-fatale, maar symptomatische beroerte, of overlijden ten gevolge van het AVM of de behandeling. In de conservatieve tak begon de follow-up te lopen na diagnose. In de interventietak gebeurde dit pas na de eerste interventie. Follow-up bestond uit een enquête die jaarlijks door de huisarts van de patiënt werd ingevuld en gestructureerd doorzoeken van de ziekenhuisstatus van patiënt, waarbij getoetst werd of uitkomsten zich hadden voorgedaan. Uit een cohort van 438 patiënten bleken 204 patiënten geschikt voor deelname aan deze studie. Tweehonderdvierendertig patiënten werden geëxcludeerd vanwege eerdere bloeding (n=229), of diagnose na overlijden (n=5). Van de 204 geïncludeerde patiënten ondergingen 103 patiënten één of meerdere interventies en 101 patiënten werden conservatief behandeld. Leeftijd bij aanvang van de studie was jonger in de interventiearm (gemiddeld 41 versus 53 jaar). Als neurochirurg viel mij verder op dat de Spetzler-Martin-score slechts bij 45% in de conservatieve arm bekend was en bij 93% in de interventiearm. De AVM's in de interventiearm waren kleiner en draineerden vaker oppervlakkig. Daarnaast werden

AVM's in de interventiearm iets vaker gediagnosticeerd naar aanleiding van een éénmalig insult of epilepsie.

Vijf patiënten in de conservatieve tak bloedden uit het AVM tijdens de follow-up en werden hierna behandeld. Bij twee patiënten trad spontane obliteratie van het AVM op. In de interventietak onderging tweederde van de populatie één, en één derde meerdere interventies. De interventies leidden tot volledige obliteratie van het AVM bij 63 - 71%.

De beschikbare follow-up was 1479 persoonsjaren uit een totale potentiële follow-up van 1567 persoonsjaren. De mediane follow-up was 6,9 jaar. Het optreden van nieuwe, persisterende neurologische uitval of overlijden binnen vier jaar na aanvang van de studie, gebeurde vaker in de interventie-arm (39 versus 36 keer). Daarna stabiliseerde dit. Gedurende twaalf jaar follow-up was de sterfte in de conservatieve arm groter (31 versus 10). Sterfte was echter niet gerelateerd aan het AVM of de interventie, en het verschil verdween na correctie voor leeftijd. De secundaire uitkomst, symptomatische beroerte, of overlijden ten gevolge van het AVM of de behandeling, deed zich vaker voor in de interventiearm (14 versus 38 keer) en de auteurs wijten dit aan het optreden van beroertes na interventies.

De auteurs concluderen dat een conservatieve behandeling minder vaak leidt tot optreden van persisterende neurologische uitval gedurende vier jaar, en een lager risico op AVM-gerelateerde beroerte of sterfte gedurende twaalf jaar, en na correctie voor verschillen in leeftijd tussen beide armen.

Opvallend is het verschil in sterfte tussen beide armen. In de interventiearm overleden slechts tien patiënten, waarvan zes om een andere reden dan het AVM. In de conservatieve arm overleden maar liefst 31 van de 98 patiënten (32%) die in de analyse van de primaire uitkomstmaat werden meegenomen. Zes patiënten overleden ten gevolge van het AVM, en vijf mogelijk ten gevolge van het AVM. Ook voor een cohort met een gemiddelde leeftijd van 53 jaar en een mediane follow-up van 5,2 jaar is dit een buitengewoon hoge sterfte. Op basis van data van het CBS zou je verwachten dat in Nederland na 15 jaar circa 83% van de 55-jarigen nog in leven is. Pas in een aanvullende brief wordt hier nadere uitleg over gegeven; patiënten stierven ten gevolge van kanker (n=9), infecties (n=6), hart- en vaatziekten (n=5), herseninfarcten (n=4), subduraal hematoom (n=1) en overdosis (n=1).² Het blijft echter onduidelijk welk deel van de patiënten die een primaire uitkomst (overlijden of blijvende invaliditeit) bereikten ook een secundaire uitkomst (overlijden of symptomatische beroerte door het AVM of interventie) bereikten. Aparte sub-

groepanalyses van patiënten overleden door het AVM of interventie, en overlevenden met persisterende uitval, al dan niet door het AVM, zouden meer inzicht kunnen geven in de daadwerkelijke verschillen tussen beide armen.

Amerikaanse neurochirurgen bekritiseerden de kwaliteiten van de behandelingen.³ Doel van behandeling van een intracranieel AVM is volledige obliteratie of resectie. Bij de patiënten in de interventiearm onderging 21% endovasculaire embolisatie, hoewel dit zelden tot complete obliteratie leidt. Slechts 32% onderging microvasculaire resectie, hoewel dit de meest aangewezen behandeling is bij een Spetzler-Martin graad I of II AVM. De auteurs verwerpen zich met de stelling dat de door hen bereikte resultaten beter zijn dan de gemiddelde resultaten van de behandeling van intracranieële AVM's zoals die recent werden gepubliceerd.⁴

Ten slotte stellen de auteurs dat de resultaten van een gerandomiseerde klinische studie en de huidige studie overeenstemmen en dat deze data daarom betrouwbaarder zijn dan die van series zonder controlegroep of van te voren vastgelegde uitkomstmaten.^{1,2,5}

Al met al verbaast de stelligheid waarmee de auteurs, op basis van de gevonden data, conservatief behandelen

superieur achten aan interventie me enigszins. Meer informatie over bijvoorbeeld ASA-score en co-morbiditeit, zou kunnen verduidelijken waarom er zoveel oversterfte in de conservatieve groep is. Omdat de studie niet gerandomiseerd is, is niet uitgesloten dat de groepen niet homogeen zijn, en dat de conservatieve groep aan meer co-morbiditeit onderhevig is. De uitkomst van deze studie pleit er voor om iedere patiënt met een intracranieel AVM toch vooral individueel, en multidisciplinair te laten beoordelen door een ervaren neurovasculair team.

Referenties

1. Al-Shahi SR, White PM, Counsell CE, et al. Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations. *JAMA* 2014;311(16):1661-9.
2. Al-Shahi SR, Counsell CE, White PM. Conservative management vs intervention for unruptured brain arteriovenous malformations--reply. *JAMA* 2014;312(10):1058-9.
3. Zaidi HA, Russin JJ, Spetzler RF. Conservative management vs intervention for unruptured brain arteriovenous malformations. *JAMA* 2014;312(10):1058.
4. Van Beijnum J, Van der Worp HB, Buis DR, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306(18):2011-9.
5. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 2014;383(9917):614-21.